

2025

Protocole National de Soins (PNDS)



Purpura Thrombopénique Immunologique de l'enfant et de l'adolescent

Version de Janvier 2025

Ce PNDS a été coordonné par le Dr. Mony FAHD et le Pr. Thierry LEBLANC du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) sous l'égide de la filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).



Liste des participants à l'élaboration de ce PNDS

Coordination

Dr. Mony FAHD, Immunologie et Hématologie Pédiatrique, CHU Robert-Debré, Paris, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH
 Pr. Thierry LEBLANC, Immunologie et Hématologie Pédiatrique, CHU Robert-Debré, Paris (CEREVANCE : centre constitutif), Filière MaRIH

Groupe de travail

Dr Nathalie ALADJIDI, Immunologie et Hématologie Pédiatrique, CHU de Bordeaux, CEREVANCE (centre coordinateur), Filière MaRIH
 Dr Fanny ALBY-LAURENT, Hématologie Oncologie Pédiatrique CHU Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif), Filière MaRIH
 Dr. Aurelia ALIMY, Hématologie Oncologie Pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH
 Pr. Vincent BARLOGIS, Hématologie Immunologie Oncologie Pédiatrique, CHU Marseille
 Dr. Philippe BENSARD, Pédiatrie, CH d'Argenteuil
 Pr. Stéphane DUCASSOU, Immunologie et Hématologie Pédiatrique, CHU de Bordeaux, CEREVANCE (centre coordinateur), Filière MaRIH
 Pr. Albert FAYE, Pédiatrie générale, CHU Robert-Debré, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH
 Pr Sébastien HERITIER, Hématologie Oncologie Pédiatrique. CHU Armand-Trousseau, Paris, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH
 Pr. Guy LEVERGER, Hématologie Oncologie Pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH
 Pr. Marlène PASQUET, Hématologie, Immunologie, Oncologie Pédiatrique, CHU Toulouse
 Pr. Isabelle PELLIER, Oncologie Immunologie Hématologie Pédiatrique, CHU Angers
 Dr. Rachel PETERMANN, Hémobiologie fœtale et périnatale - CNRHP, CHU Saint-Antoine, Paris
 Dr. Catherine SETTEGRANA, Hématologie Biologique, CHU Robert-Debré, Paris, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH
 Dr. Cléa TARDY, Pharmacie, CHU Robert-Debré, Paris, CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH

Groupe de lecture

Dr. Wadih ABOU CHAHLA, Hématologie Pédiatrique, CHU Lille, CRMR CEREVANCE (centre de compétence)
 Dr. Thomas BONTANT. Pédiatrie. CH De Tarbes
 Dr. Brigitte BADER MEUNIER. Immunologie et Rhumatologie pédiatrique. CRMR des Rhumatismes inflammatoires et maladies autoimmunes systémiques rares de l'enfant (RAISE), Filière FAI2R, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
 Pr. Romain BASMACI. Pédiatrie et Urgences pédiatriques. CHU Louis-Mourrier, Colombes
 Dr. Coralie BRIAND. Pédiatrie générale. CH de Bondy.
 Dr. Martin CASTELLE. Immunologie Pédiatrique. CRMR des déficits immunitaires (CEREDIH), Filière MaRIH, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
 Dr Christelle CAZOTTES. Médecine Générale. TOULOUSE
 Dr. Simon ESCODA. Pédiatrie. CH Delafontaine, Saint-Denis
 Dr. Carole FAGNOU, Pédiatre, Paris.
 Pr. Claire FIESCHI. Immunopathologie clinique. CRMR des déficits immunitaires (CEREDIH), Filière MaRIH, Hôpital Saint-Louis, Paris
 Pr. Lionel GALICIER. Médecine Interne, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille
 Pr. Bertrand GODEAU. Médecine interne adulte. CHU Henri-Mondor, Creteil, CRMR CERECAL (centre coordinateur), Filière MaRIH,
 Dr. François GOURAUD, Pédiatrie générale, GHEF, Meaux
 Pr. Eric JEZIORSKI. Pédiatrie Générale, Infectiologie et Immunologie clinique & Urgences / Post urgences pédiatriques. Pôle Hospitalo-Universitaire Femme-Mère-Enfant. Hôpital Arnaud de Villeneuve. Montpellier
 Dr. Hanane KOUIDER. Pédiatrie générale, CH NOVO (Pontoise)
 Dr. Ludovic MANSUY. Hématopédiatrie, CHRU Nancy.
 Pr. Guillaume MOULIS. Médecine interne adulte, CHU Toulouse, CRMR CERECAL (centre constitutif), Filière MaRIH,
 Dr Nathalie GARNIER, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, CHU de Lyon, CRMR CEREVANCE (centre de compétence)
 Dr. Elisa SEROR. Pédiatre, Paris
 Dr. Bertrand SOTO. Pédiatrie, Néonatalogie et Urgences pédiatriques. CH Auxerre
 Dr. Caroline THOMAS. Immunologie et Hématologie Pédiatrique. Hôpital Mère-Enfant. CHU Nantes
 Pr. Luigi TITOMANLIO. Urgences Pédiatriques. CRMR CEREVANCE (centre constitutif), Filière MaRIH, CHU Robert-Debré, Paris

Sommaire

Listes des abréviations	p5
Objectifs du PNDS	p6
Méthodologie	p6
Professionnels impliqués	p7
Synthèse pour le pédiatre de ville ou le médecin généraliste	p9
1. Introduction : le PTI de l'enfant	p17
2. Approche diagnostique et évaluation selon le stade	p18
2.1. Profil de la thrombopénie	p18
2.2. Evaluation initiale et démarche diagnostique	
- Interrogatoire et examen clinique	
- Dater l'ancienneté de la thrombopénie	
- Examens complémentaires à faire	
- Autres examens complémentaires pouvant être réalisés selon le contexte	
- Examens en règle non recommandés	
2.3. Diagnostic différentiel	p25
2.4. Etablir un pronostic hémorragique	p27
2.5. Préciser le risque de chronicité	p29
2.6. Particularités des stades évolués : PTIP et PTIC	p30
2.6.1. Introduction	p31
2.6.2. Bilan au stade de PTIP ou PTIC	p31
3. Information de l'enfant et de ses parents et lien avec les associations de patients	p31
4. Prise en charge thérapeutique	p32
4.1. Indications thérapeutiques pour le PTI de l'enfant	
4.1.1. Considérations générales	
4.1.2. Abstention thérapeutique initiale : exemples de recommandations pédiatriques	
4.1.3. Indications thérapeutiques du PNDS	
4.2. Traitement	p37
4.2.1. Introduction	p38
4.2.2. Traitements de première ligne	p39
- Généralités	
- Indications à un traitement de première ligne au cours du PTI	
- Eléments du choix du traitement de 1 ^{ère} ligne	
- Modalités de prescription des Corticoïdes	
- Modalités de prescription des Immunoglobulines IV	
- Utilisation des ARTPO en 1 ^{ère} ligne	
- Pratique des traitements de première ligne	
4.2.3. Traitements de seconde ligne	p45
4.2.3.1. Généralités et éléments de choix d'un traitement de 2 ^{nde} ligne	
4.2.3.2. Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO)	
4.2.3.3. Immunosuppresseurs	
- Azathioprine	
- Mycophénolate mofétil	
- Ciclosporine	
- Sirolimus	
4.2.3.4 Rituximab et autres anti-CD20	
4.2.3.5. Hydroxychloroquine	
4.2.4. Splénectomie	p58
4.2.5. Autres approches thérapeutiques	p59
- Agents anciennement utilisés	
- Anti-D	
- Nouveaux médicaments du PTI	
4.2.6. Situations particulières	p61
4.2.6.1. PTI avec hémorragie sévère mettant en jeu le pronostic vital	

4.2.6.2. PTI réfractaire	
4.2.6.3. PTI des enfants de moins de 1 an	
4.2.6.4. PTI des adolescents	
4.2.6.5. PTI & Grossesse	
4.2.6.6. PTI secondaires	
4.2.7. Mesures associées	p68
- Contre-indication de l'aspirine et des AINS	
- Prévention et prise en charge des hémorragies muqueuses	
- Gestes à éviter	
- Préparation à une extraction dentaire ou une chirurgie	
5. Suivi d'un enfant atteint de PTI	p69
5.1. Objectifs généraux	
5.2. Rythme des consultations et suivi clinique et biologique	
5.3. Vaccinations	
5.4. Education thérapeutique (ETP)	
5.5. Vie quotidienne	
5.6. Confirmer une guérison	
5.7. Transition vers un service d'adultes	

Liste des Tables & figures (PNDS)

<i>Table 1 : Score de Buchanan-Adix modifié</i>	p19
<i>Table 2 : Examens utiles au diagnostic de PTI nouvellement diagnostiqué</i>	p24
<i>Table 3 : Facteurs de risque hémorragique et autres facteurs à prendre en compte</i>	p28
<i>Table 4 : Examens à faire au stade de PTIP/PTIC ou avant un traitement de 2^{nde} ligne (en complément Table 2)</i>	p30
<i>Table 5 : Abstention thérapeutique initiale : exemples de recommandations actuelles</i>	p34
<i>Table 6 : Indications thérapeutiques selon le stade</i>	p36
<i>Table 7 : Seuils plaquettaires recommandés avant geste invasif ou chirurgical (avis d'experts)</i>	p39
<i>Table 8 : Recommandations publiées pour la corticothérapie du PTI de l'enfant</i>	p41
<i>Table 9 : Comparaison des traitements de 1^{ère} ligne</i>	p44
<i>Table 10 : Les 7 points à évaluer avant de prescrire un traitement de 2^{nde} ligne</i>	p45
<i>Table 11 : Nouveaux agents</i>	p61
<i>Table 12 : Spécificité de la prise en charge de certains PTI secondaires</i>	p67
Figure 1 : Indications thérapeutiques pour le PTI de l'enfant (hors hémorragies menaçant le pronostic vital)	p37
Figure 2 : Prise en charge du PTI au cours de l'évolution	p38
Figure 3 : Choix d'un traitement de 2^{nde} ligne	p47

Annexes

Annexe 1	CEREVANCE : Centre de Référence des Cytopénies Auto-immunes de l'enfant	p76
Annexe 2	Manifestations immunopathologiques, critères SLICC et critères devant Faire évoquer un DIP	p78
Annexe 3a	Score de Buchanan-Adix originel	p81
Annexe 3b	Score de Higham	p82
Annexe 4	Côut des traitements de seconde ligne	p84
Annexe 5	Prophylaxie des infections à germes encapsulés. Rituximab. Splénectomie	p85
Annexe 6	Informations utiles	p88
Annexe 7	Références bibliographiques	p90
Annexe 8	Liens d'intérêt déclarés par les participants à la rédaction et à la relecture de ce PNDS	p103

Liste des abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires	OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i>
ACC	Anticoagulant circulant	OPH	Ophthalmologie
ADCC	<i>Antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>	OR	Odds ratio
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune	PAI	Protocole d'accueil individualisé
AI	Autoimmun/e	PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien	PNN	Polynucléaires neutrophiles
ALD	Affection de longue durée	PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
ALPIDs	<i>Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies</i>	PRED	Prednisone
ALPS	<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>	PSL	Produits sanguins labiles
AMM	Autorisation de mise sur le marché	PTI	Purpura thrombopénique immunologique
APL	Antiphospholipides	PTIA	PTI aigu
ARTPO	Agonistes du récepteur de la TPO	PTIC	PTI chronique
ASH	<i>American Society of Hematology</i>	PTIND	PTI nouvellement diagnostiqué
ATCD	Antécédent	PTIP	PTI persistant
AUC	Aire sous la courbe	PTIr	PTI réfractaire
BHC	Bilan hépatique complet	PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
BOM	Biopsie ostéoméduillaire	RC	Rémission Complète
CAI	Cytopénies auto-immunes	RCC	Rémission complète continue
CEREDIH	Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héréditaires	RCP	Suivant le contexte : Réunion de concertation pluridisciplinaire ou Résumé des Caractéristiques du Produit
CHG	Centre Hospitalier Général	ROR	Rougeole oreillon rubéole
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée	RP	Rémission Partielle
CMV	Cytomegalovirus	RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
CRM	Centre de Référence Maladies Rares	RTX	Rituximab
CRPP	Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires	SAPL	Syndrome des anti-phospholipides
CSA	Ciclosporine	SHU	Syndrome hémolytique et urémique
CSH	Cellules souches hématopoïétiques	SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
DICV	Déficit immunitaire commun variable	SCROT	<i>Sustained Complete Response Off Therapy</i>
DIP	Déficit immunitaire primitif	SMA	Syndrome méningé aseptique
DRESS	<i>Drug reaction with eosinophilia & systemic symptoms</i>	SROT	<i>Sustained Response Off Therapy</i>
DXM	Dexaméthasone	TC	Thrombopénie constitutionnelle
EBV	<i>Epstein Barr virus</i>	TCA	Temps de Céphaline Activé
EDTA	Acide éthylène diamine tétraacétique	TDA	Test direct à l'antiglobuline (test de Coombs)
FAN	Facteurs anti-nucléaires	TIIM	Thrombopénie Immunologique induite par les médicaments
FDR	Facteurs de risques	TP	Temps de Prothrombine
G/L	Giga (10 ⁹)/litre	TPMT	Thiopurine méthyltransferase
GVH	<i>Graft Versus Host disease</i> (maladie du greffon contre l'hôte)	TPO	Thrombopoïétine
Hb	Hémoglobine	VHB	Virus de l'hépatite B
HC	Hospitalisation conventionnelle	VHC	Virus de l'hépatite C
HCQ	Hydroxychloroquine	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
HDJ	Hospitalisation de jour	VPM	Volume plaquettaire moyen
HIC	Hémorragie intra-cérébrale		
HIV	Hémolyse intra-vasculaire		
HTA	Hypertension artérielle		
HTP	Hypertension portale		
ICI	<i>Immune checkpoint inhibitor</i>		
ICON	<i>ITP Consortium of North America</i>		
IF	Immunofluorescence		
Ig	Immunoglobuline		
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuses		
IMC	Indice de masse corporelle		
IPF	<i>Immature Platelets Fraction</i>		
IS	Immunosuppresseur		
IV	Intraveineux		
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique		
LDH	Lactate déshydrogénase		
LEMP	Leucoencéphalite multifocale progressive		
LED	Lupus érythémateux disséminé		
MAIPA	<i>Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen</i>		
MAT	Microangiopathie thrombotique		
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin		
MMF	Mycophénolate mofétil		
NAI	Neutropénie Auto-immune		
NGS	Next generation sequencing		
NFS	Numération-formule sanguine		

OBJECTIF DU PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un enfant atteint de purpura thrombopénique immunologique (PTI). Ce PNDS est une actualisation du PNDS de 2017 qui était commun aux PTI de l'enfant et de l'adulte. Les spécificités cliniques et thérapeutiques ainsi que celles liées à sa prise en charge globale ont justifié la rédaction d'un PNDS propre au PTI de l'enfant et de l'adolescent. L'évolution des connaissances et le développement de nouvelles voies thérapeutiques, qui ont profondément modifié la stratégie de prise en charge des patients, justifiaient par ailleurs cette actualisation.

Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi du PTI de l'enfant sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PTI de l'enfant peut être diagnostiqué à tout âge et il existe des spécificités liées à chaque tranche d'âge aussi bien pour l'abord diagnostique, que pour la prise en charge thérapeutique.

Ce PNDS a été rédigé par des pédiatres hématologues et internistes et des biologistes. Le PNDS est un outil pratique de référence auquel le pédiatre ou le médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) peut se référer en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques de même que tous les aspects liés à des comorbidités ou des complications, à des particularités thérapeutiques, dont d'éventuelles contre-indications à certains traitements, ou à des protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de PTI en 2025, et des mises à jour seront réalisées dans les années à venir en fonction de la validation de données nouvelles et des évolutions thérapeutiques.

Chaque fois que nécessaire, dans chaque région, les médecins en charge d'un enfant atteint de PTI pourront se retourner vers les médecins d'un des sites du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) qui sont disponibles pour les aider à la prise en charge des patients atteints de cytopénies auto-immunes et qui coordonnent une RCP mensuelle où peuvent être discutés les cas difficiles.

Le PTI est une affection qui peut être prise en charge au titre de l'ALD 2: « *insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques* ».

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

METHODOLOGIE

Les sources principales utilisées par le groupe de travail pluridisciplinaire (Annexe 1) pour la rédaction de ce guide ont été les suivantes :

- Le texte des deux premiers PNDS (2009 et 2017), qui étaient commun aux PTI de l'enfant et de l'adulte.

- Les principales recommandations internationales de prise en charge du PTI de l'enfant en prenant avant tout en compte celles publiées depuis 2017
- Les méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes (revue non exhaustive) publiés dans la littérature (PubMed) entre 2017 et 2024 concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement des PTI de l'enfant ; les publications concernant le PTI de l'adulte ont été prises en compte si nécessaire
- Les recommandations élaborées par le CRMR CEREVANCE et disponibles en ligne sur son site internet

Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence de la Haute Autorité de Santé - HAS 2013).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

A noter que les recommandations de prise en charge et en particulier les indications de traitement et le traitement à utiliser reposent essentiellement, pour le PTI de l'enfant et de l'adolescent, sur des avis d'experts (conférences de consensus). Il n'y a eu en effet que d'exceptionnels essais randomisés faits pour le PTI de l'enfant.

La rédaction de ce PNDS a été assurée par le groupe de travail et une première version a été discutée et amendée lors de réunions en virtuel (4 réunions entre le 7.10.2024 et le 5.11.2024). Ces recommandations ont ensuite fait l'objet d'une relecture critique par un groupe de spécialistes de la prise en charge du PTI dont des hématologues et médecins internistes d'enfants et d'adultes, des médecins biologistes impliqués dans le diagnostic, des pédiatres « généralistes » et des représentants des associations de patients. Les suggestions de recommandations des relecteurs ont été discutées par les rédacteurs lors d'échanges de courriels et après des votes en ligne. Les recommandations ont ensuite été validées lors d'une réunion physique du groupe de travail (15.01.2025).

PROFESSIONNELS IMPLIQUES

Le PTI, quel que soit son stade, nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le pédiatre de l'enfant ou son médecin traitant.

Cette prise en charge implique les acteurs de santé suivants :

- Les médecins de première ligne : le pédiatre ou le médecin traitant, le médecin urgentiste, et le pédiatre hospitalier du centre de proximité;
- Les spécialistes: hématopédiatres, immunopédiatres ou pédiatres internistes, hémato-biologistes et occasionnellement les médecins réanimateurs ou autres spécialistes (otorhinolaryngologistes, gynécologues).

- Les pharmaciens
- Les chirurgiens sont également sollicités quand une splénectomie est décidée ou plus rarement, en cas d'hémorragie sévère.

Si nécessaire, le recours à d'autres professionnels de santé est possible :

- Infirmier(e)
- Professionnels de santé formés à l'éducation thérapeutique
- Diététicien(ne), en cas de difficulté de suivi du régime alimentaire si retentissement des traitements par corticoïdes
- Psychologue et assistant(e) social(e) pour soutien à l'adaptation du projet de vie et mise en place des aides sociales
- Médecin scolaire, enseignant en Activité Physiques Adaptée pour l'enfant voire médecin du travail pour un adolescent

Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

Une RCP mensuelle, en ligne (contact : sec.cerevance@chu-bordeaux.fr) est faite tous les mois et permet de discuter les cas difficiles.

Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes

Cette synthèse est l'actualisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) de l'enfant et de l'adulte publié en 2017 et disponible sur le site www.has-sante.fr. Ce PNDS ci est consacré exclusivement au PTI de l'enfant et de l'adolescent.

1. Introduction

Les cytopénies auto-immunes constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la destruction d'une ou de plusieurs catégories d'éléments figurés du sang (plaquettes, globules rouges et polynucléaires) par l'intermédiaire d'un auto-anticorps.

Ce PNDS concerne le PTI, anciennement appelé « purpura thrombopénique auto-immun » ou « purpura thrombopénique idiopathique ». Ce document traite de tous les aspects de la prise en charge d'un PTI chez l'enfant.

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) liée, d'une part, à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, qui se fixent sur les plaquettes et les sensibilisent à leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate, et d'autre part à un défaut relatif de production médullaire. Un nombre de plaquettes compris entre 100 et 150 G/L ne permet pas d'exclure un PTI et il est indispensable de contrôler à 1 mois la numération pour vérifier qu'elle s'est corrigée.

En pratique doit être investiguée en particulier :

- Une thrombopénie persistante à 1 mois et à 3 mois
- Une thromboémie qui s'aggrave : expression hémorragique, baisse des comptes plaquettaires
- Une thrombopénie qui s'associe à d'autres symptômes (dont une splénomégalie) ou à une atteinte des autres lignées sanguines (neutropénie, anémie ou macrocytose)

Une consultation spécialisée sera alors indiquée afin d'éliminer une pathologie hématologique par insuffisance ou envahissement médullaire, ou une pathologie hépatique (hypersplénisme, hypertension portale).

Une stabilité de la thrombopénie, même si elle est modérée, doit aussi faire discuter une thrombopénie constitutionnelle.

Le PTI concerne toutes les tranches d'âge pédiatriques avec des spécificités liées à l'âge, tant pour l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique.

On identifie **3 périodes dans l'histoire naturelle** de la maladie (Rodeghiero & al, 2009):

- Le **PTI nouvellement diagnostiqué (PTI-ND)**, terme préféré à celui de PTI aigu (PTIA), évoluant depuis moins de 3 mois, qui chez l'enfant guérit spontanément dans environ 50% des cas
- Le **PTI persistant (PTIP)** qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic ; une rémission spontanée peut encore survenir
- Le **PTI chronique (PTIC)** ayant plus de 12 mois d'évolution ; il représente 15 à 20% des cas chez l'enfant. La rémission ou guérison spontanée est toujours possible mais la maladie peut évoluer pendant plusieurs années.

2. Évaluation initiale

Le PTI nécessite, souvent en urgence, une prise en charge spécialisée en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Cette prise en charge implique les acteurs de santé suivants :

- Le pédiatre ou le médecin traitant généraliste
- Des spécialistes hospitaliers: hémato-pédiatres, pédiatres immunologistes, pédiatres internistes, urgentistes et médecins biologistes
- Dans les cas difficiles, les médecins impliqués peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes. Les dossiers peuvent aussi être présentés à la RCP nationale du Centre de référence (CEREVANCE) qui a lieu une fois par mois.

Une thrombopénie est à rechercher :

- Devant un syndrome hémorragique cutané (purpura pétéchial, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, pétéchies ou bulles hémorragiques endobuccales, ménorragies ou métrorragies) qui traduit habituellement un nombre de plaquettes inférieur à 30 G/L ;
- En présence d'une hémorragie plus sévère sans cause évidente: hémorragie digestive, cérébro-méningée ou hématurie macroscopique; ces hémorragies sévères sont généralement observées pour un nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L;

La thrombopénie est parfois découverte fortuitement à l'occasion d'un prélèvement sanguin réalisé pour une autre raison et alors que le patient n'a aucune manifestation hémorragique. Ceci est possible même en cas de thrombopénie profonde car il n'existe pas de corrélation systématique entre la profondeur de la thrombopénie et l'importance des signes hémorragiques.

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

- D'évaluer la sévérité du syndrome hémorragique
- D'écarter les diagnostics différentiels et de conforter le diagnostic de PTI;
- De guider les indications thérapeutiques.

Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen pour préciser l'expression et la gravité du tableau hémorragique d'une thrombopénie :

Anamnèse : rechercher la notion :

- De saignements muqueux : gingivorragies, épistaxis uni ou bilatérale ; préciser sa durée (> 5 min, > 30 min) et les moyens mis en œuvre pour l'arrêter
- D'hématurie macroscopique
- De saignement digestif ou gynécologique (ménorragies, métrorragies inhabituelles)
- De signes en faveur d'une hémorragie interne : douleurs abdominales, signes neurologiques (dont céphalées) ou ophtalmologiques,...
- D'une lésion susceptible de saigner, d'un trouble constitutionnel de l'hémostase, d'un traitement impactant l'hémostase (AINS)

Examen de la peau et de la cavité buccale :

- Purpura : préciser si limité ou généralisé et nombre de pétéchies (> 100)
- Ecchymoses : préciser nombre (> 5) et taille (> 3 cm)
- Hématomes
- Gingivorragies : préciser si spontanées ou provoquées, si saignement actif
- Bulles hémorragiques intra-buccales

Recherche d'hématurie microscopique à la bandelette

Recherche de signes en faveur d'une hémorragie profonde : examen clinique (syndrome méningé, examen abdominal), constantes, examens d'imagerie si indiqué

L'intensité du syndrome hémorragique doit être gradé ; en pédiatrie on utilise le score de Buchanan-Adix (Annexe 2) et ce PNDS propose d'en utiliser sa version modifiée qui permet de grader de façon plus précise les signes hémorragiques muqueux ce qui a un impact sur les décisions thérapeutiques (Table 1).

Table 1 : Score de Buchanan-Adix modifié

Score	Sévérité du syndrome hémorragique	Description clinique
0	Absent	Asymptomatique, aucun signe hémorragique
1	Mineur	Nombre de pétéchies limité (< 100) Au maximum 5 ecchymoses de petite taille (taille ≤ 3 cm) Pas de saignement muqueux "notable" (voir infra : 3a et 3b)
2	Bénin	Purpura étendu : > 100 pétéchies Ou ecchymoses nombreuses (> 5) et de grande taille (> 3 cm) Pas de saignement muqueux "notable" (voir infra : 3a et 3b)
3a	Modéré bas-risque	Présence de sang séché (croutes) dans les narines ou pétéchies de la bouche ou de la voute du palais, ou épistaxis de durée ≤ 5 min.
3b	Modéré haut-risque	Épistaxis de durée > 5 min, ou purpura buccal symptomatique, (gênant l'alimentation ou la mastication), ou présence de bulles hémorragiques, hématurie (même microscopique), ou rectorragie, ou ménorragies significativement prolongées par rapport à la période où la patiente n'était pas thrombopénique ¹
4	Sévère	Saignement muqueux ou suspicion de saignement profond (SNC, poumon, muscle, articulation, ...) nécessitant une prise en charge médicale ou un geste interventionnel urgent
5	Menaçant le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne avérée ou autre hémorragie (quel que soit le site) menaçant le pronostic vital

Adapté de Buchanan & al, J Pediatr 2002 et Schoettler & al 2017

1 : l'abondance des règles peut être quantifiée par le score de Higham (Annexe 2).

NB1 : Dans la version originelle, il existe des scores plus précis adaptés pour chaque site anatomique (Annexe 2)

NB2 : Cette modification du score a nécessité une traduction en Français et a été adaptée par les rédacteurs de ce PNDS ; elle n'a pas fait l'objet d'une validation par une étude clinique en France

Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'élimination : aucun test ne permet d'affirmer le diagnostic et celui-ci repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, et sur l'exclusion des autres causes de thrombopénie.

Poser le diagnostic de PTI nécessite d'avoir éliminé :

- **Une fausse thrombopénie par agglutinat de plaquettes.** Il s'agit d'un artefact de laboratoire lié à l'agglutination des plaquettes en présence d'EDTA qui est l'anticoagulant présent dans le tube de prélèvement.
- **Une thrombopénie en rapport avec une insuffisance médullaire** due à une aplasie médullaire (qui peut débuter par une thrombopénie isolée) ou à un envahissement de la moelle par une hémopathie maligne (leucémie, syndrome myélodysplasique) ou une tumeur solide;
- **Une séquestration splénique** en rapport avec une splénomégalie, quelle qu'en soit la cause (hypertension portale, maladie de surcharge, etc...); la thrombopénie est alors modérée et rarement inférieure à 50 G/L. Une fibrose hépatique évoluée avec hypertension portale peut également être responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie, même en l'absence de splénomégalie ;
- **Une consommation** en rapport soit :
 - avec un contexte clinique aigu : coagulation intravasculaire disséminée, syndrome d'activation macrophagique, microangiopathie thrombotique
 - avec une pathologie de type angiomateuse : angiomes, angiomatoses, cavernomes

- **Une thrombopénie constitutionnelle** (TC) devra être éliminée en priorité chez le jeune enfant mais elle peut être aussi diagnostiquée à l'adolescence, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique. L'élément clé du diagnostic biologique pour une TC est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et morphologie des plaquettes) en sachant qu'un frottis normal n'élimine pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle.

Enfin on recherchera un contexte permettant de parler de PTI secondaire : infection virale (VIH, VHC), autre maladie auto-immune (en particulier un lupus), origine médicamenteuse (rechercher un médicament récemment prescrit) ou post-vaccinale, ou déficit immunitaire congénital ou acquis (cf. paragraphe 2.3).

3. Bilan initial

En dehors d'éventuels examens d'imagerie (si suspicion d'hémorragie profonde), le bilan initial d'un enfant suspect de PTI peut en 1^{ère} intention être limité :

- NFS-plaquettes avec réticulocytes et analyse du frottis dont recherche de schizocytes ; dans le PTI la thrombopénie est isolée et les plaquettes de taille et de morphologie normale au frottis (en dehors de la présence possible de macroplaquettes comme dans toute situation où la mégacaryopoïèse est augmentée),
- Hémostase standard (TCA, TP, fibrinogène)
- Créatinine et recherche de protéinurie et d'hématurie à la bandelette
- ASAT, ALAT, GGT, bilirubine
- Dosage pondéral des Ig G, A, M (dont les valeurs usuelles dépendent de l'âge de l'enfant)
- Recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) chez les enfants de plus de 8 ans ou en cas de contexte familial de lupus
- La détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, surtout dans les formes sévères où une transfusion de culot globulaire ou, exceptionnellement de plaquettes (pronostic vital engagé) peut être nécessaire en urgence.

D'autres examens peuvent être prescrits en 2^{ème} intention ou selon le contexte.

En résumé, le diagnostic de PTI sera évoqué devant un enfant âgé de 2 à 5 ans, présentant une thrombopénie, le plus souvent de début aigu, profonde (< 20 G/L), isolée (pas de macrocytose ou d'anémie, pas de neutropénie), et ayant un examen clinique normal en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques. Il n'y a pas de syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie). Toute atypie doit faire remettre en question le diagnostic de PTI en sachant néanmoins que des présentations moins sévères sont possibles.

Au plan biologique, la thrombopénie est isolée, les plaquettes sont de taille et de morphologie normale au frottis, en dehors de la présence possible d'un contingent de macroplaquettes (comme dans toute situation où la mégacaryopoïèse est augmentée), et il n'y a aucune anomalie de l'hémostase secondaire.

4. Prise en charge thérapeutique du PTI

La prise en charge d'un enfant atteint de PTI nécessite une collaboration étroite entre le pédiatre ou le médecin généraliste de l'enfant et les médecins hospitaliers : urgentistes, pédiatres et hématopédiatres. Dans les cas difficiles, les médecins pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes (CEREVANCE).

Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :

- Obtenir une numération plaquettaire suffisante pour protéger l'enfant du risque de saignement
- Limiter les effets indésirables liés aux traitements;
- Maintenir la meilleure qualité de vie possible dont l'insertion familiale, scolaire et socio-professionnelle
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive.

L'information et l'éducation thérapeutique de l'enfant et de ses parents font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique. Cette information sera aussi à diffuser à tous les médecins intervenant auprès de l'enfant dont le médecin scolaire (voir documents utiles sur le site du CEREVANCE).

4.1. Traitements de première ligne du PTI

Les indications thérapeutiques prennent essentiellement en compte l'intensité du syndrome hémorragique plus que la numération plaquettaire mais aussi le stade du PTI.

Il faut aussi tenir compte d'éventuels facteurs de risque hémorragiques :

- L'âge et le comportement de l'enfant qui peuvent influencer sur le risque hémorragique : petit enfant ne maîtrisant pas la marche ou conduites à risque d'un adolescent
- Notion de traumatisme crânien ou abdominal récent
- Pathologie associée ou traitement augmentant le risque hémorragique,
- Lésion ou malformation susceptible de saigner
- Contexte social : difficultés de compréhension des parents rendant difficile de délivrer une information éclairée (langue, culture), domicile à distance des structures de soins d'urgence

Les indications thérapeutiques sont précisées dans la Table 2 et résumées dans la Figure 1.

Table 2. Indications thérapeutiques : recommandations du PNDS (hors Syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital)

PTI nouvellement diagnostiqué	
<i>Prise en charge hospitalière¹ recommandée au minimum lors de la poussée initiale si plaquettes < 20 G/L ou score > 2. Avis sénior référent pour l'hématologie, local ou régional, dans les 24h et analyse du frottis sanguin systématique. Organisation de la suite de la prise en charge par un médecin référent. Tenir compte pour les indications de traitement de l'existence ou non de facteurs de risque hémorragique (Table 3) et du contexte familial et social dont un accès aux soins rapide si urgences.</i>	
Score hémorragique 0-1-2 sans hématurie, même microscopique	- Plaquettes ≤ 10 G/L : un traitement par corticoïdes ou IgIV est recommandé quel que soit le score - Plaquettes > 10 G/L : abstention initiale en l'absence de facteurs de risque hémorragique (Table 3) après validation par un médecin senior. Les principaux critères à prendre en compte pour décider secondairement d'un traitement sont cliniques : majoration du syndrome hémorragique, survenue de céphalées,...
Score hémorragique 3a, 3b	Mise en place d'un traitement systématique par IgIV ou corticoïdes quelle que soit la numération plaquettaire.
<i>NB1 : pour certains enfants avec une symptomatologie hémorragique limitée (scores 1, 2 et 3a) une abstention thérapeutique, quelle que soit la numération plaquettaire, pourra être discutée dans un 2^{ème} temps (sans forcément attendre le stade de PTIP). NB2 : En cas de syndrome hémorragique sévère, menaçant le pronostic vital, le traitement associe IgIV, corticoïdes, ARTPO et transfusions fractionnées de plaquettes éventuellement associées aux transfusions de globules rouges (cf. paragraphe 4.2.5)</i>	
PTI persistants et PTI chroniques	
<i>Prendre en compte : (i) l'efficacité clinique des traitements de 1^{ère} ligne, (ii) l'avis du pédiatre référent local</i>	
Score hémorragique 0-1-2-3a sans hématurie, même microscopique	Prise en charge en milieu hospitalier non systématique. Indication thérapeutique selon la numération plaquettaire : - Plaquettes ≤ 10 G/L : <ul style="list-style-type: none"> ○ Abstention possible si le profil hémorragique depuis le diagnostic du PTI est établi comme rassurant ○ Sinon, traitement par corticoïdes ou IgIV ; tenir compte de l'efficacité et de la tolérance du traitement reçu. L'évaluation des 2 médicaments a un intérêt dans le suivi - Plaquettes > 10 G/L : abstention thérapeutique en 1 ^{ère} intention

Score hémorragique 3b	Prise en charge hospitalière systématique sauf si score 3b+absence de facteurs de risque hémorragique (Table 3) et que le choix thérapeutique retenu est une corticothérapie Indication à la mise en place d'un traitement systématique par IgIV ou corticoïdes Discuter un traitement de seconde ligne en prenant en compte également les critères de qualité de vie.
<i>NB : En cas de syndrome hémorragique sévère, menaçant le pronostic vital, le traitement associe IgIV, corticoïdes, ARTPO et transfusions fractionnées de plaquettes éventuellement associées aux transfusions de globules rouges (cf. paragraphe 4.2.5)</i>	

1 le terme « prise en charge hospitalière » peut ici signifier, selon l'organisation des soins locale, hospitalisation en Unité d'hospitalisation de courte durée (au moins quelques heures avec avis senior), hospitalisation de jour ou hospitalisation conventionnelle

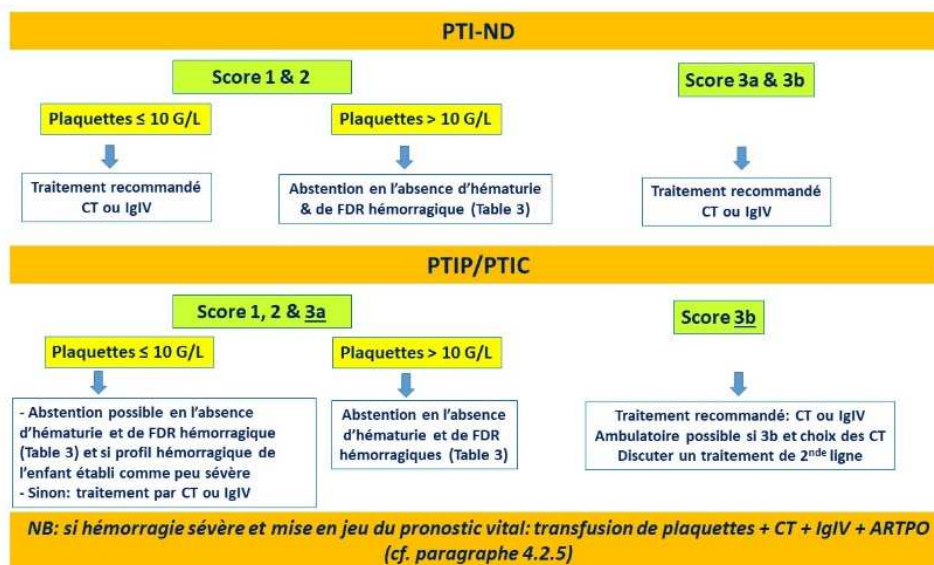
Les traitements de 1ère ligne sont:

- **soit les corticoïdes** : le schéma recommandé par le CEREVANCE est une corticothérapie courte : 4 mg/kg/j d'équivalent prednisone en 2 prises journalières (2 mg/kg x 2/j) pendant 4 jours avec une dose maximale de **120 mg/j** et un arrêt « brutal ». Une surveillance de la tension artérielle est recommandée. Une corticothérapie plus prolongée avec 1 à 2 mg/kg/j de prednisone (sans dépasser alors **80 mg/j**) pendant 7 jours et décroissance sur 2 semaines peut être utilisé.
- **soit une perfusion d'IgIV** à la dose de 0,8g/kg à 1 g/kg. Il est recommandé de passer les IgIV lentement (selon le RCP), d'utiliser des préparations non concentrées (5%) et de bien hydrater l'enfant (1,5 à 2 l/m²/j) pour limiter le risque de syndrome méningé aseptique.

En cas de syndrome hémorragique menaçant (score de Buchanan de 4 ou 5), une hospitalisation en soins intensifs doit être discutée et le traitement associera des transfusions de plaquettes, qui trouvent ici leur seule indication, des corticoïdes, des IgIV et des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO) par voie injectable (romiplostim).

Figure 1 : indications thérapeutiques pour le PTI-ND de l'enfant

(hors cas des enfants de moins de 1 an et des cas avec hémorragies menaçant le pronostic vital)*



* Voir cas particulier des enfants de moins de 1 an au paragraphe 4.2.6.3 et des formes avec hémorragies graves au paragraphe 4.2.6.1

CT : corticoïdes, FDR : facteur de risque, IgIV : immunoglobulines intraveineuses

NB : cf. Table 2 pour les indications d'hospitalisation

A noter :

- Toute corticothérapie prolongée (de même que la répétition trop rapprochée et trop fréquente de cures courtes) est contre-indiquée, compte tenu des effets secondaires, sauf rares cas de PTI réfractaires,
- une abstention thérapeutique, y compris avant le stade de PTIP, peut secondairement être discutée par le médecin référent. Elle est de fait plus facile à mettre en œuvre dès qu'on a un peu de recul, permettant à la fois de conforter le diagnostic et d'établir le profil hémorragique propre à l'enfant. L'abstention peut être discutée chez un enfant asymptomatique ou très peu symptomatique, et ceci quelle que soit la numération plaquettaire
- À l'exception des rares cas d'hémorragies très sévères, le consensus est d'éviter les traitements de deuxième ligne pour un PTI-ND. Cependant, leur utilisation pourra être envisagée au cas par cas pour les patients les plus sévères et pour ceux qui répondent insuffisamment aux traitements de première ligne.

4.2. Traitements de seconde ligne du PTI

Ces traitements peuvent être proposés en cas de PTI persistant ou chronique, chez un enfant symptomatique (signes hémorragiques) et nécessitant d'être traité, et chez qui l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des IgIV ne paraît pas suffisante (réponses limitées, recours trop fréquents). Plus rarement ils peuvent être discutés en cas d'atteinte notable de la qualité de vie.

Ils appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques : immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, sirolimus), monoclonaux anti-CD20 (rituximab et biosimilaires), immunomodulateurs (hydroxychloroquine) et agonistes du récepteur à la TPO (eltrombopag et romiplostim).

Ces traitements sont discutés et mis en place par l'hématopédiatre ou le pédiatre interniste. Dans les cas difficiles, il est conseillé de recourir au réseau des centres de référence/compétence ou à la RCP du CEREVANCE.

Le choix du traitement de seconde ligne est difficile en l'absence d'étude comparative. Chez l'enfant comme chez l'adulte, aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a démontré une réelle supériorité, et la plupart n'ont pas d'AMM chez l'enfant dans cette indication. La prescription doit donc être individualisée et partagée avec l'enfant, selon son âge, et ses parents en prenant en compte l'ensemble des données cliniques, familiales et sociales et aussi la préférence du patient (modalités d'administration, durée du traitement).

Leurs modalités de prescription et de surveillance sont disponibles sur le site du CRMR : http://www.cerevance.org/website/tttpti_&400&29.html

La splénectomie, que l'on considère actuellement plutôt comme un traitement de 3^{ème} ligne, est de moins en moins pratiquée chez l'enfant. Elle reste aujourd'hui proposée chez un enfant âgé de plus de 5 ans, symptomatique (cf. paragraphe 4.2.3) et son indication devrait être discutée lors de la RCP du CEREVANCE.

5. Suivi du PTI par le pédiatre ou le médecin généraliste

L'objectif est que l'enfant atteint de PTI garde une vie la plus normale possible en particulier en ce qui concerne sa scolarité et la pratique des activités physiques et du sport (cf. site du CEREVANCE et le paragraphe 4.2.6 dans lequel tous les aspects pratiques et les mesures associées sont détaillées.

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- Préciser la tendance évolutive de la maladie : amélioration et évolution vers la rémission ou à l'inverse aggravation/progression
- Évaluer l'impact des différentes lignes de traitement : préciser l'efficacité, l'adhésion thérapeutique, l'impact sur la qualité de vie et les effets secondaires

- Diagnostiquer et prendre en charge précocement une maladie sous-jacente qui serait révélée par le PTI (maladies auto-immunes, DIP)
- Suivi éventuel des complications hémorragiques liées au PTI
- Suivi des éventuels effets secondaires des traitements
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et scolaires.
- Veiller au respect des recommandations pour les vaccinations ; on peut sursoir à celles-ci les 3 premiers mois mais il faut ensuite reprendre le programme vaccinal (cf. paragraphe 5)

Chez l'enfant on limitera au maximum le nombre de NFS systématiques. L'enfant et ses parents doivent en revanche être informés de la nécessité, quelque soit le stade, de contrôler en urgence l'hémogramme en cas de survenue de signes hémorragiques.

Au stade de PTI-ND une numération peut être faite pour contrôler l'effet d'un traitement (à J3 si l'enfant est hospitalisé, pour permettre sa sortie, et sinon à J6-J8 pour juger de la réponse maximale). Une numération peut ensuite être faite vers J21 pour juger de la durée de réponse. Si l'enfant reste asymptomatique et garde une numération plaquettaire satisfaisante (> 30 G/L) on peut passer ensuite à un rythme mensuel.

Au stade de PTIP ou de PTIC la fréquence peut se limiter à 1 NFS tous les 3 à 4 mois chez un enfant asymptomatique. Tenir compte aussi de la vie de l'enfant et de sa famille (contrôle avant un départ en vacances par exemple). A noter que certains traitements de 2nde ligne peuvent nécessiter des bilans sanguins plus fréquents.

Le suivi d'un enfant atteint de PTI est assuré de manière multidisciplinaire et coordonné par un médecin spécialiste (hématopédiatre ou pédiatre interniste), en collaboration avec le pédiatre ou le médecin généraliste, le pédiatre hospitalier local, ainsi que le réseau régional de centres de compétence ou le centre de référence national pour les cas les plus complexes. Ce suivi implique également des correspondants hospitaliers de diverses spécialités et le soutien de professionnels paramédicaux et médico-sociaux.

La consultation en hématopédiatrie ou dans un service de médecine interne pédiatrique est indiquée pour les cas avec syndrome hémorragique sévère ou réfractaires au traitement initial, et dès lors que l'évolution se prolonge (PTIP ou PTIC) ou qu'un traitement de 2nde ligne est envisagé.

Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le pédiatre ou le médecin généraliste prend en charge l'enfant dans sa globalité et analyse le profil hémorragique et les effets indésirables du traitement du PTI, en collaboration étroite avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence. Le pédiatre ou le médecin généraliste doit être informé de l'impact fréquent des infections virales souvent responsables d'aggravation transitoire de la thrombopénie (diminution de la production médullaire avec aggravation transitoire de la thrombopénie). Les vaccinations seront, si possible, décalées pendant les 3 premiers mois d'évolution (cf. paragraphe 5.2). En cas d'antécédent de splénectomie, le pédiatre ou le médecin généraliste et le médecin spécialiste doivent régulièrement s'assurer que le patient a bien compris les mesures de prévention des accidents infectieux qui sont rappelées en Annexe 5.

La possibilité d'une « rechute » doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ; ces « poussées » de PTI sont souvent associées à une infection virale qui vient limiter la mégacaryopoïèse et déséquilibre la balance thrombopoïèse/thrombolyse.

6. Sites et Informations utiles

Voir Annexe 6

1. INTRODUCTION

Le PTI est défini, selon les recommandations internationales, par la présence d'une thrombopénie (plaquettes <100 G/L) liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate ; cette destruction périphérique est associée à un défaut relatif de production médullaire (*Audias & al, 2021*). Il faut souligner que le seuil de 100 G/L retenu dans les recommandations internationales est inférieur au seuil de 150 G/L, utilisé pour définir la limite inférieure des valeurs usuelles et qui était classiquement adopté, du fait de la variabilité de la valeur usuelle inférieure selon les populations et ethnies considérées.

L'incidence du PTI chez l'enfant de moins de 18 ans est estimé en France à 2,89/100.000/an.

Le PTI chez l'enfant survient typiquement entre 2 et 5 ans mais peut être diagnostiqué à tout âge.

Il est rare mais possible en dessous de 1 an, pouvant survenir après les premières vaccinations, avec en majorité une évolution aiguë (par principe se méfier néanmoins à cet âge d'une thrombopénie constitutionnelle ou d'un déficit immunitaire). Il peut aussi survenir chez des enfants plus âgés ou des adolescents, avec un profil clinique qui se rapproche alors du PTI de l'adulte. En pratique, l'âge étant une variable continue, il n'y a pas de consensus pour un seuil strict différenciant le PTI du jeune enfant et celui de l'adolescent; les âges de 8 ans ou de 10 ans sont ceux qui sont le plus souvent adoptés dans les études portant sur le PTI de l'enfant.

Chez l'enfant le PTI se présente typiquement cliniquement avec des manifestations hémorragiques plus ou moins sévères et isolées ; la NFS objective une thrombopénie profonde (< 20 G/L) sans atteinte des autres lignées. Une présentation plus insidieuse peut se voir chez les adolescents.

Le PTI est le plus souvent isolé et alors qualifié de « primaire » mais il peut dans 15 à 20% des cas être associé à une affection/cause sous-jacente clairement identifiée et il est alors qualifié de PTI « secondaire » ou associé. Selon le consensus international, est classée PTI secondaire une thrombopénie d'origine immunologique ayant une cause identifiée : lupus et autres pathologies auto-immunes, déficits immunitaires primitifs ou secondaires (dont VIH et PTI post-allogreffe) ou médicament (*Rodeghiero & al, 2009*).

La cause du PTI dans sa forme primaire est inconnue. Il ne s'agit pas d'une maladie génétique ; les formes familiales sont exceptionnelles.

On identifie **3 périodes dans l'histoire naturelle** de la maladie (*Rodeghiero & al, 2009*):

- Le **PTI nouvellement diagnostiqué (PTI-ND)**, terme préféré à celui de PTI aigu (PTIA), évoluant depuis moins de 3 mois qui chez l'enfant guérit spontanément dans environ 50% des cas
- Le **PTI persistant (PTIP)** qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic ; une rémission spontanée peut encore survenir
- Le **PTI chronique (PTIC)** ayant plus de 12 mois d'évolution ; il représente 15 à 20% des cas chez l'enfant. La rémission ou guérison spontanée est toujours possible mais la maladie peut évoluer pendant plusieurs années

La possibilité que le PTI soit associé à un déficit immunitaire sous-jacent est une particularité du PTI de l'enfant de même que le piège diagnostique que constitue les thrombopénies constitutionnelles dont la maladie de Willebrand (type 2B). Le risque de chronicité et d'évolution vers une pathologie auto-immune plus étendue est plus élevé chez les enfants les plus âgés (> 10 ans), le sexe féminin et l'éventuel présence d'un contexte immunopathologique sous-jacent comme confirmé par une étude récente du CEREVANCE (*Pincez & al, 2023*).

2. APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET EVALUATION SELON LE STADE

Devant une thrombopénie faisant suspecter un PTI, les objectifs sont :

- Confirmer le diagnostic de PTI, ce qui implique d'écarter les diagnostics différentiels
- Préciser le risque hémorragique propre à l'enfant
- Guider les indications thérapeutiques en fonction du stade évolutif
- Préserver une certaine qualité de vie malgré les traitements, hospitalisations/consultations et risques hémorragiques

2.1. Profil de la thrombopénie

Toute thrombopénie < 100 G/L confirmée sur plusieurs hémogrammes nécessite un avis en pédiatrie.

Lorsque le chiffre de plaquettes est compris entre 100 et 150 G/L, il est indispensable de contrôler la persistance ou non de la thrombopénie dans les semaines qui suivent. En cas d'aggravation dans les mois suivants la poursuite des investigations est nécessaire. Enfin, une thrombopénie même modérée et asymptomatique mais stable dans le temps, peut aussi nécessiter un complément de bilan.

Chez l'enfant, la présentation typique du PTI se fait sur un mode aigu avec manifestations hémorragiques cliniques et un taux de plaquettes effondré (< 20 G/L) ; néanmoins un diagnostic de PTI peut être porté quel que soit le degré de thrombopénie et les circonstances de sa découverte, en particulier chez les enfants les plus âgés. Dans une étude portant sur le PTI des adolescents, le diagnostic est par exemple fortuit dans 17% des cas (*Schiferlli & al, 2023*).

Lors de la découverte d'une thrombopénie, il est important d'essayer de préciser la date de sa survenue ce qui a une valeur diagnostique et peut modifier la prise en charge (*cf. infra*).

2.2. Evaluation initiale et démarche diagnostique

Les 3 premiers mois après le diagnostic définissent le PTI nouvellement diagnostiqué (PTI-ND). La présentation clinique est typiquement aiguë, avec un syndrome hémorragique cutané et muqueux d'apparition brutale plus ou moins marqué, et associée à une thrombopénie profonde isolée.

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire recherchera tout particulièrement :

- des ATCD familiaux ou personnels d'auto-immunité de même qu'une consanguinité. Une auto-immunité familiale est associée à un risque plus élevé de survenue d'un PTI (*Lozano Chinga & al, 2024*). On recherchera aussi d'autres ATCD hématologiques (cytopénies, hémopathies malignes).
- des symptômes pouvant faire évoquer un lupus systémique, ou une autre maladie auto-immune, ou un déficit immunitaire. Les manifestations immunopathologiques associées aux CAI dans l'expérience du CEREVANCE, les critères SLICC, devant faire évoquer un lupus systémique, et les critères du CEREDIH incitant à rechercher un DIP sont listés en Annexe 2.
- la notion de numérations antérieures ou d'évènements hémorragiques lors de gestes à risque hémorragique (circoncision, extractions dentaires, interventions chirurgicales) permettant de dater la thrombopénie.
- d'éventuels facteurs de risque hémorragique (*cf. paragraphe 2.4 & Table 3*)
- une stimulation de l'immunité par un épisode infectieux ou un vaccin récent, typiquement dans les 2 semaines précédentes
- une prise médicamenteuse récente

Il précisera les symptômes hémorragiques : date d'apparition, type et degré d'urgence pour la prise en charge. En cas d'épistaxis récente il faudra essayer d'en préciser la durée. La pratique systématique du fond d'œil (FO) n'est pas recommandée ; les scores hémorragiques utilisés en France ne prennent pas en compte le FO. Ce dernier est en revanche indiqué en cas de signes ophtalmologiques (des hémorragies au FO peuvent nécessiter un suivi spécifique). Chez la fille réglée on précisera la date des dernières règles et le volume des règles au mieux évalué par le score d'Higham (Annexe 3b).

L'examen d'un enfant atteint de PTI est normal en dehors du syndrome hémorragique; celui-ci sera gradé selon le score de Buchanan-Adix modifié (**Table 1**).

Il n'y a pas (PTI primaire) de fièvre concomitante, d'altération de l'état général ou de splénomégalie. Le seul autre symptôme que peuvent signaler les enfants, plus souvent à l'adolescence et à la phase chronique, sont des accès d'asthénie intense, parfois corrélés à une baisse des plaquettes. La fatigue doit être systématiquement recherchée et au mieux quantifiée par des échelles spécifiques ; elle est fréquente dans le PTI et pour certains peut constituer une indication à traiter quel que soit le profil hémorragique (Grace & al, 2020).

Table 1 : score de Buchanan-Adix modifié

Score	Sévérité du syndrome hémorragique	Description clinique
0	Absent	Asymptomatique, aucun signe hémorragique
1	Mineur	Nombre de pétéchies limité (< 100) Au maximum 5 ecchymoses de petite taille (taille ≤ 3 cm) Pas de saignement muqueux "notable" (voir infra : 3a et 3b)
2	Bénin	Purpura étendu : > 100 pétéchies Ou ecchymoses nombreuses (> 5) et de grande taille (> 3 cm- Pas de saignement muqueux "notable" (voir infra : 3a et 3b)
3a	Modéré bas-risque	Présence de sang séché (croutes) dans les narines ou pétéchies de la bouche ou de la voute du palais, ou épistaxis de durée ≤ 5 min.
3b	Modéré haut-risque	Épistaxis de durée > 5 min, ou purpura buccal symptomatique, (gênant l'alimentation ou la mastication), ou présence de bulles hémorragiques, hématurie (même microscopique), ou rectorragie, ou ménorragies significativement prolongées par rapport à la période où elle n'était pas thrombopénique ¹
4	Sévère	Saignement muqueux ou suspicion de saignement profond (SNC, poumon, muscle, articulation, ...) nécessitant une prise en charge médicale ou un geste interventionnel urgent
5	Menaçant le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne avérée ou autre hémorragie (quel que soit le site) menaçant le pronostic vital

Adapté de Buchanan & al, J Pediatr 2002 et Schoettler & al 2017

1 : l'abondance des règles peut être quantifiée par le score de Higham (Annexe 3b).

NB1 : Dans la version originelle, il existe des scores plus précis adaptés pour chaque site anatomique (Annexe 2)

NB2 : Cette modification du score a nécessité une traduction en Français et a été adaptée par les rédacteurs de ce PNDS ; elle n'a pas fait l'objet d'une validation par une étude clinique par le CEREVANCE.

Dater l'ancienneté de le thrombopénie

Dater l'ancienneté du PTI a une influence sur le pronostic et les indications thérapeutiques. En effet, 50 à 60 % des enfants vont guérir en moins de 3 mois; si on peut estimer que le PTI évolue depuis plus de 3 mois, et qu'on est donc déjà au stade de PTI persistant, la probabilité d'évoluer vers une forme chronique est plus élevée.

En l'absence de numérations antérieures, dater le PTI n'est néanmoins pas facile en particulier si la thrombopénie n'est pas symptomatique. On prendra en compte la symptomatologie clinique et la présence ou non de signes hémorragiques lors de gestes invasifs.

Examens complémentaires à faire :

Il n'y a pas d'examen biologique à la fois spécifique et sensible permettant d'affirmer le diagnostic de PTI ; celui-ci repose initialement sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, l'exclusion des autres causes de thrombopénie et, secondairement, sur l'évolution et les réponses observées au traitement (*Provan & al, 2019*).

Sont listés ci-dessous les examens à réaliser et les résultats attendus.

Hémogramme avec compte de réticulocytes: il objective une thrombopénie qui chez l'enfant est le plus souvent profonde (< 20 G/L) et isolée, sans macrocytose ni atteinte des autres lignées myéloïdes (PNN, monocytes, globules rouges); le contraste entre une thrombopénie marquée et des taux normaux d'hémoglobine et de PNN est en soit évocatrice du diagnostic de PTI. Une thrombopénie modérée (20 à 100 G/L) est aussi possible. Une lymphocytose est possible en cas d'infection virale associée ; une lymphopénie peut suggérer un déficit immunitaire ou être associée à une pathologie auto-immune. Une neutropénie modérée et transitoire est aussi possible en cas d'infection virale récente. Plus rarement des éléments en faveur d'une anémie ferriprive peuvent être présents.

Le compte des réticulocytes est le plus souvent normal. Des réticulocytes élevés peuvent se voir en cas d'hémorragie sévère avec anémie et régénération mais il faudra de principe exclure une hémolyse associée, qui doit faire suspecter un syndrome d'Evans ou une microangiopathie thrombotique (MAT)/Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)/Purpura thrombotique Thrombocytopénique (PTT) à présentation hématologique. Des réticulocytes bas (< 20 G/L), en particulier en cas d'anémie et de macrocytose, doivent faire suspecter une atteinte médullaire.

La fraction de plaquettes immatures (index IPF) est rendue par certains automates. Elle correspond à des plaquettes « jeunes », juste produites par la moelle osseuse et pourrait donc aider à différencier une atteinte périphérique d'une atteinte centrale (*McDonnell & al, 2018*). Néanmoins il n'y a pas de seuil consensuel et quel que soit le taux rendu, l'IPF ne suffit pas à affirmer l'étiologie d'une thrombopénie. Cet index n'est actuellement pas retenu par les recommandations sur le diagnostic des PTI.

Analyse du frottis sanguin : c'est l'élément clé du diagnostic biologique. Il doit analyser la taille et l'aspect des plaquettes en sachant que des plaquettes de volume et de morphologie normaux n'éliminent pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle. Dans le PTI il est fréquent d'observer des macroplaquettes avec augmentation du VPM (comme dans toute situation où la thrombopoïèse est augmentée); en revanche il n'y a pas, ou pratiquement pas, de plaquettes géantes (typiquement de taille > à celle d'une hématie). Par ailleurs la proportion des plaquettes de grande taille est inférieure à celle observée dans les TC avec macroplaquettes ; dans l'étude de Noris, où la taille des plaquettes était définie par le diamètre plaquettaire, la proportion de macroplaquettes est en moyenne de 16% [13-19] dans le PTI alors qu'elle varie de 30 à 60% dans les TC avec macroplaquettes (*Noris & al, 2014*). Les anomalies de taille (microcytose, plaquettes géantes) ou d'aspect (anomalies de la granulation plaquettaire) devront faire suspecter une thrombopénie constitutionnelle (TC) ; le cytologiste recherchera aussi des pseudo corps de Döhle (inclusions bleutées dans les PNN) évoquant un syndrome MYH9. La présence d'agrégats plaquettaires, en particulier chez un enfant thrombopénique mais asymptomatique, doit faire exclure une fausse thrombopénie à l'EDTA par contrôle de la numération plaquettaire sur un tube alternatif : classique tube citraté, ou tube sur sulfate de magnésium (Thromboexact®). La recherche de schizocytes doit être systématiquement demandée pour exclure une MAT; elle devra être répétée en cas d'hémolyse associée car cette recherche peut être négative initialement. La présence de lymphocytes bleutés est fréquente chez l'enfant en cas d'infection virale récente. L'analyse du frottis doit exclure la présence de cellules blastiques.

Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène) : un bilan standard est le plus souvent suffisant ; il éliminera une anomalie de la coagulation dont une coagulation intravasculaire disséminée ou une autre coagulopathie.

Un bilan visant à exclure une maladie de Willebrand de type IIB, (qui comporte une thrombopénie et dont la présentation peut être trompeuse) n'est pas systématique mais doit être discuté si expression hémorragique plus sévère qu'attendue, en particulier muqueuse, ou si allongement du TCA ; on demandera alors une étude du facteur Willebrand (activité et antigène).

Bilan biologique : créatinine, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine & bandelette urinaire

Dosage pondéral des immunoglobulines (taux d'IgG, A, M) ; visant à exclure un déficit immunitaire et à faire avant toute perfusion d'IgIV.

Autres examens complémentaires pouvant être réalisés selon le contexte

Hémobiologie : la détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, en particulier lorsque le PTI est sévère ou associé à une hémolyse, situations dans lesquelles une transfusion peut être nécessaire en urgence.

Myélogramme : il n'est pas nécessaire au diagnostic de PTI chez l'enfant.

Il sera à discuter uniquement dans les situations suivantes :

- en cas d'atteinte d'au moins une autre lignée: macrocytose, réticulocytopenie, anémie non régénérative, neutropénie
- en cas de suspicion clinique d'hémopathie maligne ou de présence de cellules suspectes au frottis sanguin ; selon les possibilités locales et la facilité de l'aspiration on peut associer des examens visant à caractériser une éventuelle hémopathie maligne (immunophénotypage, caryotype, biologie moléculaire). Il est exceptionnel, en cas de leucémie, d'avoir une thrombopénie sévère totalement isolée sur les plans clinique et biologique
- en cas de suspicion d'aplasie médullaire acquise ou constitutionnelle. L'atteinte médullaire peut débuter par une thrombopénie isolée. S'assurer de l'absence de contexte syndromique (voir PNDS Aplasies médullaires).
- en cas de suspicion de thrombopénie constitutionnelle (TC) sans aspect typique au frottis sanguin une analyse par un cytologiste expert est souhaitable (relecture des lames). Le myélogramme peut aider au diagnostic de certaines TC en objectivant une amégacaryocytose ou une diminution franche de la lignée mégacaryocytaire, ou bien une dysmégacaryopoïèse ; à noter néanmoins que pour la majorité des TC c'est la partie terminale de la mégacaryopoïèse qui est altérée et le myélogramme est alors normal avec présence de mégacaryocytes normaux et parfois en nombre augmenté.
- secondairement en cas d'évolution inhabituelle : apparition d'autres signes cliniques ou d'autres cytopénies, résistance au traitement initial

Enfin il sera plus facilement discuté (mais non systématique) chez les moins de 1 an (cf. paragraphe 4.2.5.2).

Si le myélogramme est réalisé chez un enfant atteint de PTI le résultat attendu est une moelle de richesse normale, sans atteinte des autres lignées, comportant des mégacaryocytes d'aspect non dystrophique, présents en nombre normal ou augmenté. Cet aspect est non spécifique mais en faveur d'une thrombopénie périphérique ; le compte-rendu du myélogramme peut être identique pour certaines thrombopénies constitutionnelles.

Enfin, le myélogramme n'est plus systématique avant un traitement par corticoïdes ; les bonnes pratiques précisent que la décision de ne pas faire d'exploration médullaire doit être documentée dans l'observation par un médecin senior en prenant en compte l'analyse du frottis sanguin par le cytologiste.

Bilan d'hémostase complémentaire : en cas d'expression hémorragique plus marquée qu'attendue ou d'anomalie au bilan standard. Recherche en particulier une maladie de Willebrand (antigène et activité).

Bilan d'auto-immunité :

- La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) est actuellement recommandée au stade de PTI-ND chez les enfants de plus de 8 ans. Elle peut être réalisée chez l'enfant plus jeune en cas de contexte clinique particulier ou d'ATCD familiaux. Dans l'expérience du CEREVANCE, au sein d'un sous-groupe de patients classés PTIC et avec AAN positifs (seuil ≥ 160), la proportion d'enfants de moins de 8 ans est de 34% (*Granel & al, 2024*). Actuellement il n'existe pas de données solides concernant la fréquence de positivité des AAN au diagnostic de PTI chez l'enfant.

- d'autres marqueurs auto-immuns : anti-ADN, anti-Ag solubles et étude des fractions C3 et C4 du complément, et anti-phospholipides (anticoagulant circulant de type lupique, anti-cardiolipine et anti- β 2GPI, d'isotypes IgG et IgM), test de Coombs et AC anti-thyroïdiens (anti-thyroglobuline et anti-peroxydase) seront recherchés si les AAN sont positifs ou en cas de contexte familial

- un test direct à l'antiglobuline (TDA) ou test de Coombs est justifié en cas d'hémolyse associée ou s'il existe une neutropénie faisant suspecter une neutropénie auto-immune (bilan d'un syndrome d'Evans). A noter que le TDA peut être faussement positif après une perfusion d'IgIV.

Bilan immunitaire :

En dehors des taux d'Ig il n'est pas systématique lors du bilan initial du PTI-ND.

Il sera fait en cas de contexte personnel ou familial évoquant un DIP en prenant en compte les critères établis par le CEREDIH (cf. Annexe 2).

Le bilan immunitaire est aussi indiqué si l'évolution se prolonge et avant certains traitements de 2nde ligne.

Le bilan immunitaire doit comporter, outre un dosage pondéral des Ig, un phénotype lymphocytaire. L'interprétation des résultats devra tenir compte de l'âge et aussi des traitements reçus.

Echographie abdominale avec Doppler : elle peut être indiquée dans différentes situations :

- Suspicion d'hémorragie intra-abdominale
- Doute sur une splénomégalie, en particulier si l'examen est difficile (obésité) ou présence d'adénopathies
- Présentation atypique avec thrombopénie modérée : exclure une hypertension portale par une échographie avec Doppler

Fond d'œil : il n'est pas systématique ; il doit être réalisé en cas de signes ophtalmologiques ; il n'est pas pris en compte actuellement par les scores hémorragiques guidant les indications thérapeutiques

Scanner cérébral (non injecté) ou IRM cérébrale: en cas de céphalées et de doute sur une hémorragie intracrânienne.

Epreuve isotopique avec plaquettes autologues marquée à l'Indium¹¹¹ : elle n'est qu'exceptionnellement indiquée à visée diagnostique (formes atypiques, formes réfractaires) et en pratique plus souvent prescrite à un stade plus tardif, avant décision de splénectomie. Le profil le plus fréquent chez l'enfant, et le plus favorable pour une splénectomie, associe une durée de vie des plaquettes très courte (< 24-48h), une production médullaire augmentée, et une séquestration splénique pure.

Examens en règle non recommandés

Recherche d'anticorps anti-plaquettes : Elle n'est pas recommandée dans le PTI-ND de l'enfant compte tenu d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisante.

Si cette recherche est réalisée, seule la technique de référence actuelle MAIPA (*Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens assay*) doit être utilisée bien que sa sensibilité (60-70%) et sa spécificité ($\leq 60\%$) soient sous-optimales (*Schmidt & al, 2020*).

Cette technique permet la recherche aussi bien des auto-anticorps fixés sur les plaquettes que les auto-anticorps circulants qui peuvent être le plus souvent de type IgM ou aussi IgG. Actuellement, la technique MAIPA utilisée en France ne permet d'identifier que des auto-anticorps de type IgG dirigés contre un des 3 complexes glycoprotéiques Ia-IIa, IIb-IIIa et Ib-IX-V.

La technique de MAIPA direct permet la mise en évidence des auto-anticorps fixés à la surface des plaquettes qui sont dirigés principalement vis-à-vis des complexes glycoprotéiques IIb-IIIa et Ib-IX ou V. Cette recherche est limitée par différents critères : numération plaquettaire du patient trop basse, volume de sang prélevé sur EDTA insuffisant, délai d'acheminement du prélèvement trop long (≥ 4 jours). Ces critères impactent directement la quantité de plaquettes isolées à partir du prélèvement réalisé sur EDTA permettant de réaliser la technique.

La technique de MAIPA indirect permet la mise en évidence des auto-anticorps circulants dans le sérum ou le plasma mais sa sensibilité est inférieure.

La sensibilité et la spécificité de la technique MAIPA ne sont pas optimales : un test positif n'affirme pas le diagnostic et un test négatif ne l'exclut pas. Par ailleurs, l'impact clinique du type d'auto-anticorps identifié et du complexe glycoprotéique cible, même s'ils sont discutés dans la littérature, n'ont pas d'impact clinique sur la prise en charge du PTI actuellement.

En pratique un test MAIPA, en dehors d'études cliniques, est discuté dans des situations particulières : formes atypiques ou enfant présentant des cytopénies périphériques multiples.

Les autres méthodes permettant de rechercher des IgG fixées à la surface des plaquettes ou « platelet-associated IgG » (PAIgG) (test de Dixon ou Coombs plaquettaire) sont généralement sensibles mais très peu spécifiques. Ces méthodes ne doivent donc plus être utilisées dans la démarche diagnostique du PTI.

Recherche d'antiphospholipides : chez le petit enfant (< 8 ans), sauf contexte clinique ou familial évocateur, la recherche d'antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticardiolipine, anti $\beta 2$ -GP1) n'est pas indiquée au stade de PTI-ND.

Temps de saignement : ne se fait plus en pratique et serait à risque hémorragique ici. Le test d'occlusion plaquettaire (PFA-100) n'a pas d'intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie car il est ininterprétable en dessous de 50-100 G/L plaquettes.

Bilan virologique : il n'est pas recommandé de faire une « batterie » de sérologies virales systématique. Une suspicion clinique de maladie virale précise pourra être confirmée par les examens virologiques (à faire avant une perfusion d'IgIV). Une COVID-19 sera à rechercher en cas de contagé. Chez l'enfant, une sérologie pour le VIH ou le VHC ne sera à faire qu'en cas de contexte clinique évocateur. Des PCR virales pour le CMV ou l'EBV peuvent être discutées chez l'enfant de moins de 1 an et si le PTI s'avère réfractaire.

Recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* : des recommandations pédiatriques internationales récentes se sont prononcées contre la recherche d'*Helicobacter pylori* (HP) ou un traitement visant à l'éradiquer dans le PTIC de l'enfant en rappelant par ailleurs que les enfants avec PTIC sont plus âgés que ceux faisant une primo-infection à HP (*Homan & al, 2024*). Le PTI-ND n'était pas discuté dans ces recommandations. Une recherche d'HP est justifiée uniquement s'il y a une indication gastroentérologique (tableau clinique de gastrite érosive ou d'ulcères).

La liste des examens complémentaires est résumée dans la **Table 2** en distinguant :

1. les examens systématiques,

2. ceux à faire en fonction du contexte

Table 2: examens utiles au diagnostic de PTI nouvellement diagnostiqué

Examen	Résultat attendu, question posée, pathologie recherchée
1) Examens SYSTEMATIQUES	
NFS-plaquettes	Diagnostic de la thrombopénie, estimation de sa sévérité, confirmation de son caractère isolé : absence d'autre cytopénie. Si macrocytose, anémie macrocytaire, neutropénie: évoquer une atteinte centrale
Réticulocytes	A priori normaux. Si réticulocytose (> 100 G/L): rechercher une hémolyse associée (AHAI, syndrome d'Evans) ou une consommation lors d'une micro angiopathie thrombotique (SHU/MAT/PTT). Si réticulocytopenie (< 20 G/L) : évoquer une atteinte centrale ou une infection à parvovirus
Frottis sanguin	- Analyse de la taille ou de la granulation des plaquettes : ici plaquettes de morphologie normale ; contingent de macroplaquettes fréquent (témoin de l'accélération de la mégacaryopoïèse) mais pas de plaquettes géantes en nombre significatif. Si anomalie de la taille (macroplaquettes, plaquettes géantes, microplaquettes), de la morphologie plaquettaire ou si présence de pseudo-corps de Döhle (inclusions bleutées dans les PNN): évoquer une TC - Recherche de schizocytes en faveur d'une MAT. - Absence de cellules anormales
TP, TCA, Fibrinogène	Eliminer une autre cause ou une coagulopathie associée.
Créatinine	Eliminer une atteinte rénale associée
ASAT, ALAT, GGT	Eliminer une atteinte hépatique associée avec ou sans HTP
Bilirubine totale/libre	Si élevée : rechercher une hémolyse et faire un TDA (test de Coombs) avant IgIV
Facteurs antinucléaires	Systématiques si âge > 8 ans
Bandelette urinaire	Si hématurie : facteur de risque hémorragique Si protéinurie : rechercher une atteinte rénale (MAT, lupus).
Dosage pondéral des Ig	IgG, A, M. Eliminer un DIP. A faire avant toute perfusion d'IgIV
2) Examens à faire selon contexte	
Numération plaquettaire sur tube alternatif¹	A faire si agrégats plaquettaires au frottis : thrombopénie à l'EDTA ?
Hémostase	Si expression hémorragique plus sévère qu'attendue ou allongement du TCA. Bilan de 2 ^{ème} intention : hémostase complète, bilan Willebrand (antigène & activité) et recherche d'ACC
Groupes sanguins, RAI	A faire si hémorragie sévère ou hémolyse (syndrome d'Evans) : potentielle indication transfusionnelle
FO	Si trouble visuel : avis OPH pour rechercher hémorragie intraoculaire
Test MAIPA	Uniquement si présentation atypique et diagnostic douteux. A intégrer dans l'ensemble du tableau
AAN	Systématique chez l'enfant de plus de 8 ans. A faire avant 8 ans si ATCD familial ou contexte de dysimmunité. Si positifs ($\geq 1/160$): compléter le bilan auto-immun (lupus ? APL ?) et rechercher une atteinte rénale
APL : anticardiolipine, anti-$\beta 2$Gp1, ACC de type lupique	Si contexte clinique dont ATCD de thrombose (<i>rare chez l'enfant</i>) ou syndrome lupique complet ou incomplet
TDA (test de Coombs)	Si hémolyse associée (AHAI) ou neutropénie (NAI ?) pour rechercher un syndrome d'Evans
Myélogramme	Si suspicion d'atteinte centrale (<i>si thrombopénie isolée, le diagnostic d'aplasie médullaire est plus probable que celui de leucémie</i>) Si suspicion de Thrombopénie constitutionnelle (TC) : dysmégacaryopoïèse dans certaines TC Secondairement : en cas de PTI réfractaire NB : à discuter chez l'enfant de moins de 1 an (cf. paragraphe 4.2.5.3)
Imagerie (Echographie avec Doppler, TDM)	Si suspicion d'hémorragie profonde ou doute sur une splénomégalie ou une HTP

Bilan immunitaire	Si suspicion de DIP (ATCD familiaux ou personnels, contexte clinique évoquant un DIP : cf. Annexe 2), chez l'enfant de moins de 1 an, si lymphopénie sévère, si anomalie des taux d'Ig : compléter le dosage pondéral des Ig par un phénotypage lymphocytaire. Rechercher un contexte de Wiskott-Aldrich. Discuter tests génétiques selon contexte.
Sérologies virales	Si contexte d'infection potentielle : VIH, VHC, VHB ou devant toute infection suspectée cliniquement (avant toute perfusion d'IgIV)
PCR EBV, CMV	A discuter chez l'enfant de moins de 1 an et si PTI réfractaire
<i>Helicobacter pylori</i>	A discuter si tableau de gastrite évocateur
Epreuve isotopique	Si doute diagnostique d'emblée ou secondairement si discussion de splénectomie
<i>NB1 : ne sont pas utiles : autres examens recherchant des Ig associées aux plaquettes, Anti-ADN (FAN suffisants pour le dépistage), temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100) : pas de valeur si plaquettes < 100 G/L, « batterie » de sérologies virales</i>	
<i>NB2 : examens dangereux : tout geste hémorragique ou invasif (le myélogramme lui peut être réalisé chez un enfant thrombopénique)</i>	

1 : tube citraté ou tube sur sulfate de magnésium

Ce bilan initial pourra être secondairement élargi en fonction de l'évolution, en cas de forme réfractaire ou si le PTI évolue vers un PTIP ou un PTIC, et en cas de prescription d'un traitement de 2nde ligne.

Recommandations du PNDS :

Dans les formes typiques et non sévères, le bilan initial peut être limité. L'examen le plus important est l'hémogramme avec analyse des 3 lignées, compte des réticulocytes, recherche de schizocytes et relecture du frottis sanguin dont analyse de la taille et de la morphologie des plaquettes. Peuvent être associés un bilan biologique standard (créatinine, bilirubine et BHC, hémostase), un dosage pondéral des immunoglobulines et une recherche d'hématurie à la bandelette. Les autres examens seront faits en fonction du contexte. Le myélogramme n'est pas indiqué (quel que soit le traitement retenu) sauf cas particuliers où une atteinte centrale est suspectée.

2.3. Diagnostic différentiel

Le plus souvent, le diagnostic de PTI est posé à la phase initiale, surtout en cas de révélation aiguë et brutale, chez un enfant qui a un syndrome hémorragique cutanéomuqueux franc et des plaquettes effondrées, après avoir exclu les autres causes de thrombopénie. Il doit être réévalué de principe lors de l'évolution en prenant en compte les données cliniques et hématologiques (atteinte secondaire ou non des autres lignées) et aussi les réponses aux traitements reçus. Celles-ci peuvent constituer un argument majeur pour le diagnostic de PTI en cas de réponse franche au traitement administré. A l'inverse, même si les PTI réfractaires primaires existent, ils sont rares chez l'enfant, et l'absence de réponse aux corticoïdes et aux IgIV doit faire rediscuter le diagnostic de principe et justifie un avis spécialisé.

Toute atypie (présentation clinique, réponse thérapeutique) doit de principe faire discuter d'autres causes de thrombopénie dont la présentation clinique peut se compléter au cours de l'évolution de la maladie:

- Maladies hématologiques centrales: aplasie médullaire ou hémopathies malignes
- Microangiopathies thrombotiques avec consommation des plaquettes
- Thrombopénies constitutionnelles;
- Hypersplénisme (cavernome portal, hépatopathie chronique...)
- Maladies de surcharge avec splénomégalie, dont Maladie de Gaucher et Niemann Pick de type A, B ou C
- Angiomes et angiomatoses
- Maladies infectieuses virales chroniques
- Cause médicamenteuse

Thrombopénies constitutionnelles (TC)

Bien que rares elles sont un piège classique.

Les arguments incitant à rechercher une TC sont :

- Un contexte familial, un contexte syndromique (surdité, cataracte précoce, atteinte rénale) ou des ATCD familiaux d'hémopathies myéloïdes. Il est utile de récupérer une numération des plaquettes réalisée chez les parents et dans la fratrie.
- Un âge de diagnostic précoce : 6 à 18 mois
- Une thrombopénie ancienne et non symptomatique
- Une thrombopénie de découverte fortuite
- Un syndrome hémorragique absent au diagnostic
- Un syndrome hémorragique plus marqué qu'attendu devant la numération plaquettaire, faisant alors suspecter une TC avec thrombopathie associée (ex : patients avec thrombopénie *RUNX1* qui ont une thrombopénie modérée mais qui saignent plus qu'attendu)
- Une absence de réponse (ou des réponses médiocres) aux traitements de première ligne du PTI (hors ARTPO)
- Une évolution prolongée avec, après une phase initiale plus « bruyante », une thrombopénie modérée, asymptomatique stable et ne nécessitant aucun traitement

A titre d'éléments négatifs, on cherchera à récupérer des NFS anciennes normales ou des interventions à potentiel hémorragique sans complication.

Les éléments clés du diagnostic biologique de TC sont l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes), parfois complétée par celle du frottis médullaire dans un centre expert, l'étude de l'expression des glycoprotéines plaquettaires, et l'analyse génétique (panel NGS des gènes des TC ou analyse d'exome). Le dosage de la thrombopoïétine (TPO) peut être utile (souvent très élevé dans les TC, à l'exception de la maladie de Willebrand type II B où le taux est bas). Il faut savoir que des plaquettes normales au frottis ou la présence de nombreux mégacaryocytes d'aspect normal au myélogramme n'éliminent pas l'hypothèse d'une TC. Le diagnostic génétique a profondément modifié l'approche diagnostique des TC mais l'analyse génétique n'est concluante que dans la moitié des cas environ.

Les thrombopénies néonatales relèvent d'autres étiologies. Un PTI à cet âge est exceptionnel et chez le nouveau-né la priorité est d'exclure une autre étiologie dont une thrombopénie allo-immune, qui est associée à un pronostic hémorragique beaucoup plus sévère, et qui relève d'une prise en charge différente (*Bertrand & al, 2019*). Le PTI transmis par la mère, quand elle est suivie pour PTI, est de diagnostic plus facile et en règle de bon pronostic (*Luo & al, 2021, Point & al, 2022*). Une étude récente (étude TIGRO) du CERECAL a confirmé le bon pronostic aussi bien chez l'enfant que chez la mère (*Guillet & al, Blood 2023*). Une TC peut aussi se révéler à cet âge.

Les thrombopénies immunes induites par les médicaments (TIIM) sont plus souvent évoquées chez l'adulte que chez l'enfant. Tout médicament nouvellement introduit est néanmoins suspect et une analyse récente d'une base de pharmacovigilance, portant sur 1238 déclarations de PTI induit par un médicament, montre que 43% des cas sont pédiatriques. Le délai médian entre l'introduction du médicament et le PTI est de 12j. Soixante et un médicaments sont incriminés, avant tout les vaccins (plus ou moins tous mais avec un excès de risque établi pour le seul vaccin rougeole-oreillons-rubéole), les immuno-modulateurs utilisés dans la sclérose en plaque (surtout l'alemtuzumab), et les anticancéreux dont les inhibiteurs des points de contrôle immunologiques. Les vaccins contre la COVID n'étaient pas signalés compte tenu de la période d'étude mais des PTI ont été rapportés après vaccins contre la COVID ; ceux-ci surviennent en majorité après la 1^{ère} dose (75%) et pour 75% d'entre eux dans les 12 jours suivant l'injection. Le TIIM répondent aux traitements de 1^{ère} ligne et ne sont pas sévères sur le plan évolutif (*Bidari & al, 2023*).

En dehors du cas particulier de la thrombopénie à l'héparine, il est le plus souvent difficile de confirmer le diagnostic au laboratoire car les examens manquent de sensibilité, sont rarement accessibles et les délais d'obtention des résultats sont souvent décalés par rapport aux attentes des cliniciens en termes diagnostiques. Le diagnostic de thrombopénie médicamenteuse reste donc avant tout basé sur l'interrogatoire (chronologie d'apparition), la résolution de la thrombopénie après arrêt du médicament et les données d'imputabilité de pharmacovigilance.

Dans tous les cas ces formes doivent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Amégacaryocytoses acquises : d'exceptionnelles observations d'amégacaryocytoses acquises, survenues essentiellement chez des adultes, et vraisemblablement d'origine auto-immune; ces patients sont souvent diagnostiqués initialement comme atteints de PTI (Roeser & al, 2022). Plus récemment des cas ont été rapportés après traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunologiques.

Recommandations du PNDS

Le diagnostic de PTI doit rester un diagnostic d'exclusion et être rediscuté au cours de l'évolution. La qualité de la réponse thérapeutique en particulier peut venir conforter le diagnostic ou amener à le remettre en doute en cas de non-réponse ou de réponse médiocre. Le bilan étiologique est à rediscuter en particulier lors du passage à la chronicité ou avant de prescrire un traitement de 2nde ligne. Les diagnostics différentiels possibles ont tendance à se réduire au cours du temps mais un diagnostic de PTI est parfois redressé des années après le diagnostic initial. En cas de présentation atypique ou de mauvaise réponse thérapeutique un avis auprès d'un centre de référence est recommandé.

2.4. Etablir un pronostic hémorragique

Le syndrome hémorragique doit être gradé. En France les pédiatres utilisent la version globale du score de Buchanan-Adix originel (Annexe 2) qui n'est pas très précise pour les hémorragies muqueuses et conduisait souvent à un sur-traitement (enfants gradés 3 par le score global qui auraient été gradés 2 par les scores dédiés à chaque site mais qui étaient peu utilisés). Pour cette raison les pédiatres Nord-Américains du groupe ICON ont modifié le score 3 en le divisant en 3a (bas-risque) et 3b (haut-risque) selon la sévérité des hémorragies muqueuses (**Table 1**). Dans l'étude SCAMP rapportée par ce groupe, les patients classés 3a étaient simplement observés et les patients classés 3b traités par une cure courte de corticoïdes ; cette modification a permis de faire passer le taux d'enfants non traités au diagnostic de 40 à 74% (Schoettler & al, 2017).

C'est ce score modifié qui est proposé dans ce PNDS.

Le pronostic initial du PTI est de fait conditionné plus par l'importance du syndrome hémorragique que par la profondeur de la thrombopénie. D'une manière générale la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L. Un seuil de plaquettes inférieur à 10 G/L, incite à la prudence, en particulier à la période initiale du diagnostic. Un enfant peut néanmoins être asymptomatique même si les plaquettes sont effondrées (< 10 G/L).

La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation) est plus rare chez l'enfant que chez l'adulte et que pour les thrombopénies par insuffisance médullaire. Ces hémorragies sont presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué.

Dans une étude monocentrique, évaluant 332 enfants, et où une hémorragie sévère était précisément définie (au moins 1 critère parmi : épistaxis nécessitant un geste ORL, hématurie macroscopique, tout syndrome

hémorragique responsable d'une chute de l'hémoglobine en dessous de 10 g/dL ou d'au moins 2 g/dL par rapport à l'entrée ou hémorragie intracrânienne), l'incidence des hémorragies classées sévères était de 19%; dans 2/3 des cas elle survenait dans les 48h du diagnostic et pour 90% des cas les plaquettes étaient < 20 G/L (Medeiros & al, 1998).

Une étude du registre Anglais a étudié le pronostic hémorragique en fonction de la durée d'une épistaxis au diagnostic. Pour une cohorte analysée de 1793 enfants la proportion d'enfants avec une épistaxis durant moins de 10 mn, 10 à 30 min ou plus de 30 min est respectivement de 18%, 5% et 5,5%. Le risque d'hémorragie sévère (hors présentation initiale) dans les 12 mois premiers mois d'évolution est corrélé avec la durée de l'épistaxis et notable quand elle dure plus de 30 mn (Reynolds & al, 2022).

Chez l'enfant l'incidence des hémorragies intracérébrales (HIC) est estimée entre 0,1 et 1% ; les facteurs associés décrits, outre une thrombopénie < 20 G/L, sont une hématurie (microscopique ou macroscopique) et un traumatisme crânien récent (Psaila & al, 2009). Une étude du réseau des centres CEREVANCE avait repris les cas d'HIC survenus en France chez des enfants atteints de PTI entre 1993 et 2013 (Sevrez & al, 2014). Les principales données de cette étude sont :

- 14 cas en 20 ans
- HIC survenant à la phase inaugurale (1^{ère} semaine) pour 8 patients et avant 2 mois d'évolution pour les autres (J14 à J54)
- Score hémorragique supérieur ou égal à 3 pour 8 patients ; pour les 6 autres un facteur de risque hémorragique a pu être identifié (traumatisme crânien, cavernomes intra-cérébraux, HTA induite par la corticothérapie).
- Plaquettes < 10 G/L dans tous les cas.
- Pronostic sévère : 5 décès et 1 enfant vivant mais avec séquelles neurologiques

Globalement les hémorragies sévères s'observent plus souvent à la période initiale qu'à la phase chronique (hors traumatisme). La présence de facteurs de risque hémorragique (**Table 3**) doit être prise en compte lors des indications thérapeutiques. Si mise en place d'une corticothérapie à forte dose : respecter les doses maximales et surveiller la tension artérielle.

Table 3. Facteurs de risque hémorragique et autres facteurs à prendre en compte:

- L'âge et le comportement de l'enfant qui peuvent influencer sur le risque hémorragique : petit enfant ne maîtrisant pas la marche ou conduites à risque d'un adolescent
- Notion de traumatisme crânien ou abdominal récent
- Pathologie associée ou traitement augmentant le risque hémorragique,
- Lésion ou malformation susceptible de saigner
- Hypertension artérielle (surveiller la tension en cas de corticothérapie)
- Contexte social : contexte socio-familial fragile, difficultés de compréhension des parents rendant difficile de délivrer une information éclairée (langue, culture), domicile à distance des structures de soins d'urgence

Pour les filles réglées, la patiente et ses parents doivent être informés du risque de ménorragies importantes et de la nécessité auquel cas de consulter en urgence. L'arrêt des règles, par une pilule contraceptive, n'est pas systématique et dans la plupart des cas l'abondance des règles reste normale ou acceptable. L'acide tranexamique (Exacyl[®]) permet de réduire efficacement l'abondance des règles et peut être utilisé tous les mois, dès les premiers jours du cycle et jusqu'à la fin des règles.

Document utile: PNDS Saignements utérins abondants (cf. Annexe 6)

A noter que la symptomatologie hémorragique peut, à niveau de plaquettes égal, varier au cours du temps et il est fréquent de noter une réduction du syndrome hémorragique à distance de la phase aiguë.

Le profil hémorragique, propre à chaque enfant, devra ainsi être analysé à chaque consultation et ceci peut faire modifier les indications thérapeutiques et favoriser une abstention thérapeutique secondaire.

Rarement, le syndrome hémorragique est sévère pour des plaquettes peu abaissées (> 30 G/L); il faudra alors évoquer une maladie constitutionnelle de l'hémostase sous-jacente ou une thrombopathie acquise, due à l'auto-anticorps, comme dans les cas de pseudo-Glanzmann où l'anticorps cible la protéine GpIIb/IIIa (Zheng, 2020).

Recommandations du PNDS

L'établissement d'un score hémorragique doit faire partie de l'évaluation d'un enfant avec PTI. Il permet de préciser les indications thérapeutiques et de suivre l'évolution du syndrome hémorragique. Le score de Buchanan-Adix est utilisé en France ; cette version du PNDS propose une version modifiée de ce score déjà adoptée dans d'autres pays. L'objectif est de ne pas traiter systématiquement et à tous les stades de l'évolution des enfants ayant des manifestations hémorragiques muqueuses minimales. A l'inverse une épistaxis de durée prolongée ou une hématurie, même microscopique, doivent être reconnus comme facteurs de risque d'hémorragie sévère.

2.5. Préciser le risque de chronicité

Contrairement au PTI de l'adulte, la majorité des PTI de l'enfant a une évolution spontanément favorable. Environ 20% des PTI deviennent chroniques avec un risque variable selon la présentation clinique.

Le groupe Nordique avait ainsi établi, à partir d'une cohorte de 472 enfants un score avec 1 point pour le sexe masculin, 3 pour un âge inférieur à 10 ans, 2 pour une infection récente, 5 pour un début brutal, 1 pour un saignement muqueux et 2 pour des plaquettes < 5 G/L; les enfants avec un score de 10 à 14 avaient 71% d'être guéris à 3 mois et 88% à 12 mois (Revel-Vilk & al, 2013).

Une métaanalyse, portant sur 54 études consacrées au PTI pédiatrique, et retenant les facteurs identifiés par au moins 3 études, retient comme facteurs associés à un risque significativement plus élevé de chronicité : le sexe féminin (Odd Ratio (OR) : 1,17), l'âge supérieur à 7, 8 ou 10 ans selon les études (OR : 2,47), l'absence d'infection ou de vaccination récente (OR : 3,08), un début insidieux (OR : 11,27), des plaquettes non effondrées (> 20 G/L) au diagnostic (OR : 2,15), la positivité des FAN (OR : 2,87) (Heitink-Pollé & al, 2014).

Ces résultats ont été confirmés par des études plus récentes. Une étude internationale, portant sur 383 enfants, avec données de suivi à 12 mois, identifie par exemple comme facteurs associés à la rémission à 1 an un jeune âge ou un syndrome hémorragique marqué (Bennet & al, 2018).

Un algorithme (accessible sur le net : <http://www.itprecoveryscore.org>) prenant en compte l'âge (âge maximum pour ce score : 16 ans), un ATCD récent d'infection ou de vaccination, un début insidieux ou non, la présence ou non de saignements muqueux et la numération plaquettaire (> 20 G/L) permet de prédire avec une bonne sensibilité le risque d'évolution vers un PTI persistant en sachant que la majorité des PTIP deviennent chroniques (Schmidt & al, 2020).

D'autres marqueurs biologiques comme un taux élevé d'Ig ou un test de Coombs positif (Kim & al, 2019) ont été associés à un risque de chronicité.

L'impact des traitements effectués en première ligne sur le risque d'évolution vers un PTIC n'est pas consensuel avec des résultats discordants selon les études (Katja & al, 2014, Bennet & al, 2018).

Identifier des facteurs associés à un risque plus élevé de chronicité ne va pas forcément modifier la stratégie thérapeutique initiale mais doit faire partie des informations données à l'enfant et à ses parents.

2.6. Particularités des stades évolués : PTIP et PTIC

2.6.1. Introduction : environ 50% et 20% des PTI de l'enfant vont respectivement évoluer vers un PTIP ou un PTIC.

C'est souvent à cette occasion qu'un avis spécialisé est demandé.

Il est impératif, pour ces formes évoluées :

1) De toujours s'assurer qu'il s'agit bien d'un PTI : certains diagnostics différentiels ne sont plus à évoquer au stade de PTIP ou de PTIC: SHU ou leucémie aiguë par exemple.

Mais même à ce stade, en particulier pour un PTI ayant peu fait parler de lui ou n'ayant jamais eu des numérations plaquettaires très basses, ou répondant peu aux traitements de 1^{ère} ligne, d'autres diagnostics restent possibles, en particulier certaines thrombopénies constitutionnelles ou une maladie de Willebrand de type IIB.

2) D'estimer l'importance du syndrome hémorragique : expression la plus sévère, tendance évolutive...

3) D'analyser l'impact du PTI sur la qualité de vie de l'enfant. A ce stade évolutif la préoccupation de l'enfant et de ses parents, qui était initialement dominée par la peur d'un accident hémorragique, devient souvent la qualité de vie et l'impact de la maladie sur la vie scolaire et la pratique sportive. La fatigue, avec parfois des accès marqués d'asthénie au moment des « poussées » de PTI, peut aussi passer au premier plan. Ces aspects devront être évalués au mieux, à l'aide d'échelle adaptées (cf. paragraphe 5.4).

4) D'analyser la réponse aux traitements de 1^{ère} ligne, dont les numérations les plus hautes observées depuis le début de la prise en charge. L'intérêt est double : confirmer si besoin le diagnostic, et décider de la meilleure prise en charge thérapeutique. Selon les réponses observées, et la tolérance, on pourra faire le choix de rester sur les traitements de 1^{ère} ligne ou d'indiquer un traitement de 2^{nde} ligne. Le choix de ce dernier peut aussi tenir compte de ces réponses (ex : meilleure possibilité de réponse au rituximab si forme corticosensible).

5) De classer le PTIC comme primaire ou secondaire. Selon la conférence de consensus, est dit secondaire une thrombopénie d'origine immunologique ayant une cause identifiée : lupus, déficit immunitaire (dont infection par le VIH) ou lié à un médicament (Rodeghiero & al, 2009). Reconnaître que le PTI est secondaire peut influencer les choix thérapeutiques.

2.6.2. Bilan au stade de PTIP ou de PTIC

La nécessité de s'assurer du diagnostic de PTI et l'indication potentielle d'un traitement de 2^{nde} ligne conduit à pratiquer un bilan complémentaire pouvant comporter des examens non faits depuis le début de la prise en charge dont certains s'intégrant dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique, nécessaire avant la mise en place d'un traitement (**Table 4**).

Table 4 : examens à faire au stade de PTIP/PTIC ou avant un traitement de 2^{nde} ligne (en complément Table 2)

Examen	Résultat attendu, question posée, pathologie recherchée
1) Examens SYSTEMATIQUES	
NFS-réticulocytes & frottis sanguin	Relecture du frottis sanguin (cf. Table 2). A ce stade de nombreux diagnostics différentiels ont été exclus. Rechercher de principe des arguments pour une TC.
Bilan martial	Carence en fer
Bilan auto-immun	AAN si non faits et si positifs : anti-ADN, fractions C3 et C4 du complément, ACC : contexte lupique ? TDA/test de Coombs (tenir compte pour l'interprétation d'une perfusion récente d'IgIV) : AHAI ? APL : ACC de type lupique, anti-cardiolipine et anti-b2GPI, d'isotypes IgG et IgM : lupus incomplet ? APL ?

	AC anti-thyroïdiens
Bilan immunitaire	Taux d'Ig G, A, M: recherche d'une hypo- ou d'une hyper-gammaglobulinémie, sérologies vaccinales (tétanos, pneumocoques) ¹ , immunophénotypage lymphocytaire B et T (dont proportion B et T naïfs mémoires transitionnels) et recherches de cellules T exprimant le récepteur $\alpha\beta$, double-négatives (CD3+, $\alpha\beta$ +, CD4-, CD8-) ² , dosage de la vitamine B12 Si contexte de syndrome de Wiskott-Aldrich (garçon < 2 ans, eczéma, infections, ...): recherche de l'expression de la protéine WASP ± étude génétique. <i>NB : le bilan immunitaire est à faire systématiquement avant certains traitements de 2^{nde} ligne</i>
2) Examens à faire selon contexte	
Myélogramme	A discuter (au minimum relecture des lames si disponibles) si jamais réalisé et doute diagnostique. Recommandé si PTI réfractaire. Rechercher arguments pour une TC
Hémostase dont Facteur Willebrand	A faire en cas d'expression hémorragique plus sévère qu'attendue (en particulier muqueuse) ou d'évolution atypique, de réponses médiocres aux traitements de 1 ^{ère} ligne. Rechercher une coagulopathie dont une maladie de Willebrand de type IIB (antigène et activité)
Bilan TC	Si suspicion de TC : bilan à discuter avec le CRPP : dosage de la TPO, épreuves fonctionnelles plaquettaires (possible si thrombopénie non sévère), expression des glycoprotéines plaquettaires, microscopie électronique et tests génétiques
Echographie + Doppler	Exclusion d'une HTP
Epreuve isotopique	Si doute diagnostique d'emblée ou secondairement (rarement pratiqué dans ce contexte)
Bilans thérapeutiques pré-	<ul style="list-style-type: none"> - Eltrombopag : bilan hépatique et martial ; recherche d'APL; recherche de VHC - Romiplostim : recherche d'APL - Azathioprine : BHC, recherche de VHB & VZV, pharmacogénétique pour le gène <i>TPMT</i> - Mycophénolate mofetil : test de grossesse, sérologies CMV et VZV - Sirolimus : bilan lipidique, recherche de protéinurie - Hydroxychloroquine : ECG et bilan ophtalmologique (OCT) - Rituximab : antigène HBs & AC anti-HBc, exclure une infection évolutive; rechercher un profil de DIP dont un ALPS ou un DICV - Splénectomie : épreuve isotopique si elle est réalisable
Etudes génétiques	<p>En cas de contexte pouvant évoquer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une TC : symptomatologie hémorragique plus marquée qu'attendue, absence de réponses franches aux traitements du PTI, évolution prolongée avec stabilité des comptes, absence de marqueurs autoimmuns ou immunologiques associés, ... - Un DIP sous jacent : en particulier en cas d'association à d'autres manifestations immunopathologiques : voir signes d'appel en Annexe 2 <p>Un bilan génétique est aussi recommandé avant une splénectomie (exclure une TC ou un DIP).</p> <p>Peuvent être indiqués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes sur panels (NGS): gènes des thrombopénies constitutionnelles ou des déficits immunitaires - Etudes d'exomes

1 : tenir compte des perfusions d'IgIV

2 : Le CEDI peut faire si besoin un phénotypage plus précis des lymphocytes DN : CD45RA+ / HLA-DR+ /CD38++ : profil spécifique de l'ALPS

En cas d'évolution prolongé, certains de ces examens (autoanticorps, bilan immunitaire) méritent d'être répétés tous les 6 à 12 mois pour dépister une évolution secondaire comme un lupus survenant chez un patient avec AAN, qui peut survenir des années après le diagnostic de PTI ou une hypogammaglobulinémie dans le cadre d'un DICV.

3. Information de l'enfant et de ses parents

Une information éclairée et compréhensible sur le PTI doit être délivrée aux parents et à l'enfant, adaptée à son âge et également à l'entourage médical de l'enfant (médecin traitant, médecin scolaire).

La symptomatologie hémorragique peut être impressionnante pour les parents qui peuvent aussi avoir été inquiétés au préalable; il est important de les rassurer.

Les points essentiels à faire comprendre sont :

- Le caractère non grave du PTI dans la très grande majorité des cas avec de grandes chances de guérison spontanée dans un délai le plus souvent court mais restant imprévisible et l'objectif de laisser l'enfant avoir une vie la plus normale possible
- L'absence de gravité liée au taux de plaquettes lui-même avec une prise en compte avant tout des signes cliniques en expliquant les éléments permettant de grader le syndrome hémorragique et la distinction entre les saignements cutanés et muqueux
- Les données permettant d'établir le diagnostic et d'écarter des maladies plus sévères de la moelle osseuse
- L'absence de traitement curateur au sens strict avec dans un 1^{er} temps des interventions thérapeutiques (corticoïdes ou IgIV) qui ont pour objectif de réduire le syndrome hémorragique et faire remonter les plaquettes pour un temps le plus souvent limité (3 à 5 semaines)
- L'existence d'autres médicaments qui pourront être utilisés en 2^{de} ligne si l'évolution s'avère plus difficile ou prolongée
- Les fluctuations attendues de la numération plaquettaire qui est la résultante de la destruction des plaquettes en périphérie (thrombolyse) et de leur production dans la moelle (thrombopoïèse), en expliquant notamment l'impact des maladies virales intercurrentes, associées à des « poussées » du PTI, avec réascension spontanée des plaquettes au décours de l'infection
- Les 3 phases évolutives du PTI en précisant d'emblée que 50% des enfants vont guérir en moins de 3 mois mais qu'une guérison sera toujours possible même après une évolution plus longue
- Les informations sur la vie quotidienne (scolarité, pratiques sportives) et les mesures associées

Cette information ne peut pas toujours être délivrée de façon optimale dans un contexte d'urgence, mais devra être systématique avant la sortie de l'hôpital et au mieux par un médecin senior.

Une information écrite, qui peut être remise aux parents, et une bande dessinée, pour expliquer le PTI aux enfants sont disponibles sur le site du CEREVANCE (cf. Annexe 6).

A sa sortie doivent aussi être fournis aux parents :

- Une information sur les signes cliniques qui doivent faire consulter :
 - o Signes hémorragiques : cf. paragraphe 5.4 (éducation thérapeutique),
 - o Effets secondaires des médicaments
- Les petits moyens d'hémostase (voir site du CEREVANCE)
- Un certificat pour le sport (joindre le livret « PTI et sport ») et un PAI
- Les contacts nécessaires à la prise en charge en urgence de l'enfant et les modalités de suivi

Un courrier de liaison sera adressé au pédiatre ou au médecin traitant

L'enfant et ses parents doivent être informés des associations de patients existantes. En effet celles-ci peuvent apporter soutien et informations tout en permettant des échanges entre patients.

Les missions de l'association O'CYTO (<https://o-cyto.org>) sont de soutenir les familles en entretenant autour de chaque patient un espace d'échange, de partage, où chacun pourra s'exprimer et trouver l'entraide dont il a besoin, de représenter les patients et soutenir la recherche.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1. Indications thérapeutiques pour le PTI de l'enfant

4.1.1. Considérations générales

Pour un enfant atteint de PTI les indications thérapeutiques vont varier selon le stade évolutif.

Des indications plus larges de traitement sont adaptées lors de la prise en charge initiale (1^{er} mois de l'évolution du PTI), en particulier dans le contexte d'un service d'urgence, alors que le diagnostic n'est pas encore formellement établi, que le profil hémorragique propre à l'enfant n'est pas établi et qu'un hémato-pédiatre ou un pédiatre interniste n'a pas encore donné son avis.

A l'inverse, il est plus facile de proposer une abstention thérapeutique dans la suite de l'évolution avec un recul qui permet :

- D'être certain du diagnostic
- D'avoir établi le profil hémorragique qui est propre à chaque patient
- De pouvoir analyser la qualité de la réponse aux traitements de 1^{ère} ligne.

En phase persistante ou chronique, un enfant asymptomatique ou peu symptomatique, *a fortiori* s'il répond peu ou de façon brève aux traitements de première ligne (corticoïdes et IgIV), ou s'il les tolère mal, peut ne pas être traité quelle que soit la numération plaquettaire en l'absence de traumatisme ou de facteurs de risque hémorragique (**Table 3**). Par ailleurs, une amélioration clinique avec diminution des signes hémorragiques est souvent constatée au cours de l'évolution, alors que le taux de plaquettes reste bas.

Si l'abstention est retenue, elle peut être proposée dans la durée y compris au stade de PTI persistant ou chronique, avec un accompagnement adapté de l'enfant jusqu'à la guérison du PTI.

Dans la cohorte OBS'CEREVANCE (pour cette étude : n = 392), 8% des enfants avec PTIC et un suivi d'au moins 2 ans n'ont jamais été traités (*Ducassou & al, 2020*).

En revanche, quand le PTI se prolonge et impacte la qualité de vie on peut discuter soit un traitement ponctuel « de confort » pour limiter le risque hémorragique (avant un départ en classe de neige par exemple), soit un traitement de fond par un traitement de 2^{nde} ligne permettant par exemple la poursuite des activités sportives.

4.1.2. Abstention thérapeutique initiale : exemples de recommandations pédiatriques

Les recommandations actuelles pour les enfants atteints de PTI-ND, font une place plus large donnée à l'abstention thérapeutique en priorisant l'expression clinique (sévérité du syndrome hémorragique) sur la numération plaquettaire.

La **Table 5** synthétise les recommandations internationales récentes concernant l'abstention thérapeutique pour les PTI à bas risque hémorragique proposées par plusieurs groupes coopératifs pédiatriques ; les recommandations du PNDS 2017 sont aussi rappelées.

On notera que pour beaucoup de groupes les critères de traitement reposent plus sur les manifestations hémorragiques cliniques que sur les numérations plaquettaires.

Table 5. Abstention thérapeutique initiale : exemples de recommandations pédiatriques

Pays	Enfants pour lesquels est recommandé l'abstention thérapeutique	Référence
Etats-Unis	Score 1-2 et quelle que soit la NFS : abstention thérapeutique mais hospitalisation conseillée pour surveillance si doute diagnostique, ou problèmes de suivi ou sociaux ou de distance du domicile	<i>Neunert, 2019</i> <i>Neunert, 2024*</i>
International	Score 1-2 (quelle que soit la NFS) : abstention avec conseils de surveillance (à condition d'être à moins de 24h d'un centre de soin) Score 3 : hospitalisation pour évaluation et potentiel traitement : abstention possible sauf si: - aggravation du syndrome hémorragique,	<i>Provan, 2019</i>

	<ul style="list-style-type: none"> - facteur de risque (FR) pour une HIC (hématurie, céphalées inexplicables, traumatisme crânien) - autre FR hémorragique : prescription récente d'AINS ou de médicament anticoagulant, lésion susceptible de saigner - anxiété du patient concernant le syndrome hémorragique ou sa capacité à réduire ses activités - problèmes sociaux : accès aux soins difficile, distance du domicile, non-disponibilité des parents, ... 	
Canada	<p>« Patients avec syndrome hémorragique absent ou mineur » (estimation : 77% des cas): le tableau peut comporter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pétéchies ou ecchymoses - Epistaxis intermittente et mineure ou résolue - Pétéchies muqueuses non « suintantes » - Absence d'impact sur la vie quotidienne <p><i>NB : il est précisé que le choix de traiter (corticoïdes ou IgIV) est aussi une option</i></p>	<i>Friedman, 2018, Updated 2020 (disponible en ligne)</i>
Espagne	« L'indication de traitement ne doit pas reposer sur la seule numération plaquettaire. Le type de manifestations hémorragiques et les facteurs de risque hémorragiques doivent être pris en compte »	<i>Mingot-Castellano, 2023</i>
Allemagne, Autriche, Suisse	<p>Score 1-2 (quelle que soit la NFS) : abstention</p> <p>Score 3a (quelle que soit la NFS) : abstention</p> <p>Score 3b : abstention possible mais décision au cas par cas : traitement à considérer selon la numération plaquettaire, la présence d'une fièvre, le risque de traumatisme et les facteurs de santé globale</p>	<i>Matzdorff, 2023</i>
Italie	Score 1-2 (quelle que soit la NFS): observation seule sauf pour des patients particuliers pouvant bénéficier du traitement : enfants de 1 à 2 ans ne maîtrisant pas la marche et tombant souvent, filles réglées, adolescents avec conduites à risque, distance importante du domicile, et en cas de volonté marquée des parents après information éclairée	<i>Russo & al, 2024</i>
France	Score 1-2 AVEC plaquettes > 10 G/L (l'indication d'un traitement est recommandée en cas de score > 3 et aussi en cas de plaquettes < 10 G/L, quel que soit le score)	<i>CEREVANCE & PND52017</i>

* Nouvelle évaluation après revue de la littérature confirmant les recommandations de 2019

Cette tendance à l'abstention thérapeutique est confortée par le consensus qu'aucune étude n'a démontré qu'un traitement de 1^{ère} ligne pouvait modifier le risque d'évolution vers la chronicité (définie à 6 ou 12 mois selon l'ancienneté de l'étude).

Une étude randomisée récente (TIKI Trial) a évalué 206 enfants avec PTI nouvellement diagnostiqués (*Heitink-Polle & al, 2018*). Etaient inclus des enfants âgés de 3 mois à 16 ans avec un score hémorragique de 1 à 3 (score de Buchanan) et des plaquettes < 20 G/L. Les enfants ont été tirés au sort entre l'administration d'IgIV (1 perfusion à 0,8 g/kg) et l'observation seule. Le critère principal était le taux de chronicité à un an et il n'y avait pas de différence entre les 2 bras (taux de 10% dans le bras IgIV et de 12% dans le bras observation). A noter néanmoins qu'un taux plus élevé de saignements de score 4 et 5 a été observé plus souvent dans le groupe observation (n = 10) que dans le bras IgIV (n = 1). Sept des 8 enfants pour lesquels une hémorragie de score 4 ou 5 est survenue dans le premier mois avaient un grade 3 au diagnostic ; tous ont eu une évolution favorable après traitement. La conclusion des auteurs est que l'abstention thérapeutique est justifiée pour les patients avec score de 1 à 3 mais qu'il faut exclure un sous-groupe de patients associant un score de 3 et des facteurs de risque hémorragique ce qui peut justifier la distinction entre score 3a et 3b (non utilisée dans cette étude) et la prise en compte d'éventuels facteurs de risque hémorragique.

Il faut noter par ailleurs que la tendance à traiter par excès les enfants avec PTI-ND sont signalées par toutes les études de terrain, et que l'adoption de recommandations, même si elles reposent sur des faits établis, reste difficile en pratique, en particulier quant au choix d'une abstention thérapeutique (*Eberl, 2020*). Une étude récente « en vraie vie », faite en Italie, et évaluant la prise en charge de 205 enfants avec PTI-ND conclut par exemple à un taux encore trop élevé de traitement (77%) y compris pour des enfants avec symptomatologie hémorragique minimale (*Parodi & al, 2020*).

4.1.3. Indications thérapeutiques du PNDS

Les nouvelles recommandations thérapeutiques pour le PTI de l'enfant sont indiquées dans la **Table 6**.

Elles ne concernent pas le PTI s'intégrant dans un syndrome d'Evans, où le risque hémorragique est plus important (cf. PNDS Syndrome d'Evans de l'enfant et de l'adolescent), et les PTI associés aux DIP.

Doivent aussi être pris en compte la présence de facteurs de risque hémorragiques (**Table 3**) et un contexte familial ou social pouvant impacter l'accès aux soins.

Enfin, ce PNDS fait aussi une distinction entre un PTI-ND et une forme plus évoluée (PTIP et PTIC). Des indications plus larges de traitement sont légitimes au stade aigu pour un ensemble de raisons :

- Prise en charge dans un contexte d'urgence sans protocole de soins établi pour l'enfant
- Symptomatologie hémorragique établie comme plus marquée à la phase aiguë du PTI (cf. la survenue précoce des rares hémorragies graves, et la tendance classique à l'atténuation des signes hémorragiques avec le temps à niveau de plaquettes égal)
- Evolution vers la guérison en moins de 3 mois pour au moins 50% des enfants dont certains ne seront traités qu'à une occasion
- Valeur diagnostique de la réponse au traitement reçu

En vie réelle, les indications thérapeutiques sont aussi impactées par l'heure de prise en charge ou le jour de la semaine : possibilité ou non d'avoir d'une part un avis d'un médecin senior, référent local pour le PTI, et d'autre part une analyse du frottis sanguin.

L'objectif de ces nouvelles recommandations, qui laissent une plus grande part à l'abstention thérapeutique que dans la version 2017 du PNDS est d'éviter les interventions thérapeutiques répétées chez des enfants à la fois très peu symptomatiques et qui se révèlent peu répondeurs aux traitements de 1^{ère} ligne.

Table 6. Indications thérapeutiques selon le stade

PTI nouvellement diagnostiqué	
<i>Prise en charge hospitalière¹ recommandée au minimum lors de la poussée initiale si plaquettes < 20 G/L ou score > 2. Avis sénior référent pour l'hématologie, local ou régional, dans les 24h et analyse du frottis sanguin systématique. Organisation de la suite de la prise en charge par un médecin référent. Tenir compte pour les indications de traitement de l'existence ou non de facteurs de risque hémorragique (Table 3) et du contexte familial et social dont un accès aux soins rapide si urgences.</i>	
Score hémorragique 0-1-2 sans hématurie, même microscopique	- Plaquettes ≤ 10 G/L : un traitement par corticoïdes ou IgIV est recommandé quel que soit le score - Plaquettes > 10 G/L : abstention initiale en l'absence de facteurs de risque hémorragique (Table 3) après validation par un médecin senior. Les principaux critères à prendre en compte pour décider secondairement d'un traitement sont cliniques : majoration du syndrome hémorragique, survenue de céphalées,...
Score hémorragique 3a, 3b	Mise en place d'un traitement systématique par IgIV ou corticoïdes quelle que soit la numération plaquettaire.
<i>NB1 : pour certains enfants avec une symptomatologie hémorragique limitée (scores 1, 2 et 3a) une abstention thérapeutique, quelle que soit la numération plaquettaire, pourra être discutée dans un 2^{ème} temps (sans forcément attendre le stade de PTIP). NB2 : En cas de syndrome hémorragique sévère, menaçant le pronostic vital, le traitement associe IgIV, corticoïdes, ARTPO et transfusions fractionnées de plaquettes éventuellement associées aux transfusions de globules rouges (cf. paragraphe 4.2.5)</i>	
PTI persistants et PTI chroniques	
<i>Prendre en compte : (i) l'efficacité clinique des traitements de 1^{ère} ligne, (ii) l'avis du pédiatre référent local</i>	
Score hémorragique 0-1-2-3a sans hématurie, même microscopique	Prise en charge en milieu hospitalier non systématique. Indication thérapeutique selon la numération plaquettaire : - Plaquettes ≤ 10 G/L:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Abstention possible si le profil hémorragique depuis le diagnostic du PTI est établi comme rassurant ○ Sinon, traitement par corticoïdes ou IgIV ; tenir compte de l'efficacité et de la tolérance du traitement reçu. L'évaluation des 2 médicaments a un intérêt dans le suivi <p>- Plaquettes > 10 G/L : abstention thérapeutique en 1^{ère} intention</p>
Score hémorragique 3b	<p>Prise en charge hospitalière systématique sauf si score 3b+absence de facteurs de risque hémorragique (Table 3) et que le choix thérapeutique retenu est une corticothérapie</p> <p>Indication à la mise en place d'un traitement systématique par IgIV ou corticoïdes</p> <p>Discuter un traitement de seconde ligne en prenant en compte également les critères de qualité de vie.</p>
<p><i>NB : En cas de syndrome hémorragique sévère, menaçant le pronostic vital, le traitement associe IgIV, corticoïdes, ARTPO et transfusions fractionnées de plaquettes éventuellement associées aux transfusions de globules rouges (cf. paragraphe 4.2.5)</i></p>	

* le terme « prise en charge hospitalière » peut ici signifier, selon l'organisation des soins locale, hospitalisation en Unité d'hospitalisation de courte durée (au moins quelques heures avec avis senior), hospitalisation de jour ou hospitalisation conventionnelle

Recommandations du PNDS : le choix de ce PNDS est de moduler les indications thérapeutiques selon le stade du PTI.

Les indications de traitement proposées sont plus larges pour les PTI-ND et les justifications pour cela sont :

- le fait que 50% des enfants vont guérir en moins de 3 mois et que certains de ceux-ci ne seront traités que lors de l'épisode initial, ce qui limite l'impact de l'abstention thérapeutique à ce stade
- le profil hémorragique, propre à chaque enfant, qui ne peut être établi qu'avec un recul minimal
- la réponse à un traitement initial qui a une valeur diagnostique claire dans le PTI
- définir un traitement actif permet la prise en charge d'un épisode hémorragique sévère ultérieur.

L'abstention thérapeutique est, elle, plus facile aux stades de PTIP et PTIC :

- le profil hémorragique de l'enfant est connu
- la qualité des réponses aux traitements de 1^{ère} ligne est établie
- un protocole de soins établi par le médecin référent est disponible

Indications thérapeutiques pour le PTI-ND :

Quel que soit le score, une prise en charge hospitalière est recommandée au diagnostic si la thrombopénie est ≤ 20 G/L.

Pour les enfants ayant un score de 1 ou 2:

- un traitement est recommandé si les plaquettes sont ≤ 10 G/L.
- L'abstention thérapeutique est possible, en l'absence d'hématurie et de facteurs de risque hémorragique, si les plaquettes sont > 10 G/L.

Pour les enfants ayant un score hémorragique de 3a, 3b, 4 ou 5 :

Un traitement est recommandé avec un traitement intensifié en cas de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital (paragraphe 4.2.5)

PTIP et PTIC

Pour les enfants avec un score de 1, 2 ou 3a :

Une prise en charge hospitalière et un traitement ne sont pas systématiques.

Une abstention thérapeutique est recommandée si les plaquettes sont > 10 G/L

Un traitement peut être proposé si les plaquettes sont ≤ 10 G/L, selon le protocole de soins établi par le médecin référent.

Pour les enfants avec un score 3b un traitement est recommandé quelle que soit la numération. Ce traitement peut être fait en ambulatoire (corticoïdes) ou en hospitalisation (IgV).

Pour les enfants avec un score de 4 ou de 5 une prise en charge en milieu hospitalier et un traitement systématique sont recommandés avec un traitement intensifié en cas de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital (paragraphe 4.2.5).

NB : quel que soit le stade du PTI, le choix entre abstention thérapeutique et traitement peut se rediscuter au cours de l'évolution en fonction de l'évolution de la symptomatologie hémorragique et des réponses thérapeutiques observées.

4.2. Traitement

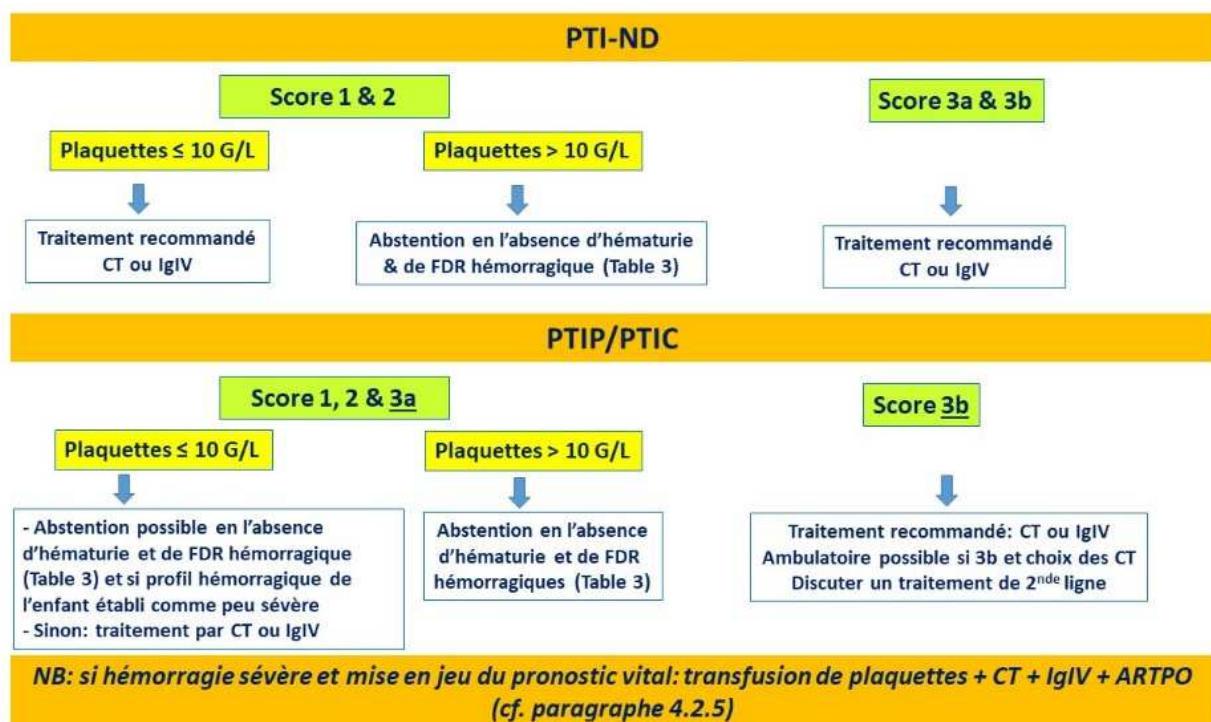
4.2.1. Introduction

Les indications thérapeutiques vont varier au cours de l'évolution du PTI. Ces indications sont précisées dans la Table 6.

Tous les enfants n'ont pas besoin d'être traités et les indications thérapeutiques tiennent compte avant tout de l'intensité du syndrome hémorragique et, en particulier au stade de PTI-ND, de la numération plaquettaire (Fig. 1).

Figure 1 : indications thérapeutiques pour le PTI de l'enfant

(hors cas des enfants de moins de 1 an et des cas avec hémorragies menaçant le pronostic vital)*



* Voir cas particulier des enfants de moins de 1 an au paragraphe 4.2.6.3 et des formes avec hémorragies graves au paragraphe 4.2.6.1

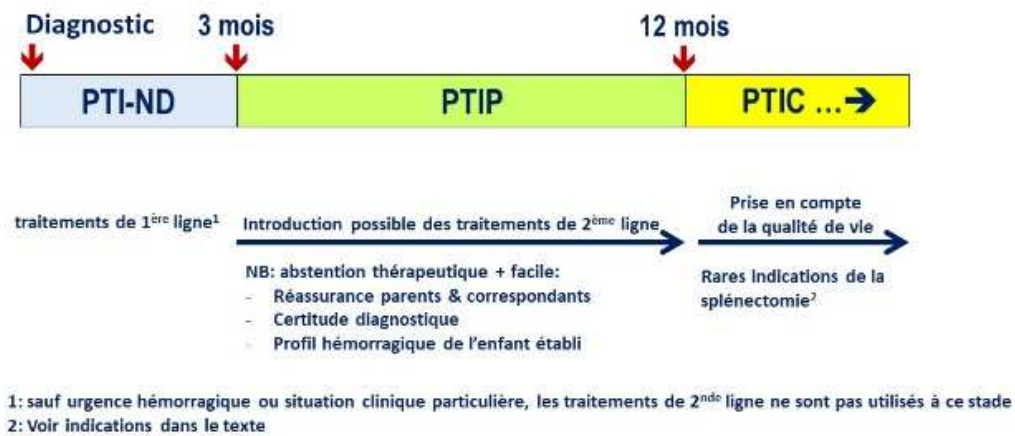
CT : corticoïdes, FDR : facteur de risque, IgIV : immunoglobulines intraveineuses

NB : cf. Table 3 pour les indications d'hospitalisation

Pour le traitement, on distingue les traitements de 1^{ère} ligne (corticoïdes, IgIV), qui sont utilisés à toutes les phases évolutives, et les traitements de 2nde ligne (principalement : ARTPO, immunosuppresseurs, rituximab et hydroxychloroquine) qui peuvent être introduits dès le stade de PTIP voire au stade de PTI-ND, en cas de syndrome hémorragique sévère (Fig. 2).

La splénectomie est désormais considérée comme un traitement de 3^{ème} ligne.

Figure 2 : prise en charge thérapeutique du PTI au cours de l'évolution



Certaines situations sont particulières et méritent une prise en charge spécifique (cf. paragraphe 4.2.5).

Il s'agit :

- Du PTI avec hémorragies menaçant le pronostic vital
- Du PTI réfractaire
- Du PTI de l'enfant de moins de 1 an
- Du PTI des adolescents
- DU PTI lors de la grossesse
- Des PTI secondaires

Critères de réponse

Ils ont été définis par une conférence de consensus internationale (Rodeghiero & al, 2009):

- **Réponse** : taux de plaquettes multiplié par 2 ET supérieur à 30 G/L
- **Réponse complète (RC)** : plaquettes > 100 G/L (à noter que certains enfants peuvent avoir des réponses beaucoup plus franches après un traitement > 200 G/L voire > 400 G/L).

Le CEREVANCE a défini depuis 2004 la **RC durable (RCD)**: plaquettes > 100 G/L depuis 1 an sans intervention thérapeutique.

Plus récemment, en particulier dans le cadre d'études évaluant les ARTPO (Guillet & al, 2023), ont été définis les notions de réponses se maintenant après l'arrêt du traitement :

- **SROT** pour "Sustained Response Off therapy" ou réponse maintenue (plaquettes > 30 G/L) à 3 mois et 1 an après l'arrêt du traitement
- **SCROT** pour « Sustained Complete Response Off Therapy" ou réponse complète maintenue (plaquettes > 100 G/L) à 3 mois et 1 an après l'arrêt du traitement

4.2.2. Traitements de première ligne

Pour des raisons de simplicité, les recommandations citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur ; celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

Généralités

Les traitements de 1^{ère} ligne du PTI sont les corticoïdes, les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) et les anti-D (Khochar & al, 2021). Les anti-D, qui sont très utilisées en Amérique du Nord ou dans des pays n'ayant pas d'accès aux IgIV, sont en France réservées à la prévention de la maladie Rhésus et en pratique ne sont pratiquement pas utilisées en 1^{ère} ligne que cela soit pour le PTI de l'enfant ou de l'adulte (cf. paragraphe 4.2.4).

Les traitements de 1^{ère} ligne sont utilisés quelle que soit la phase évolutive. Dans l'expérience du CEREVANCE, seuls 55% des PTIC à 2 ans du diagnostic ont reçu un traitement de 2^{nde} ligne.

Ils sont actifs dans les PTI primaires et secondaires.

Les traitements de 1^{ère} ligne ont pour but, chez un enfant avec signes hémorragiques marqués, associés en règle à une thrombopénie profonde, avant tout de réduire le syndrome hémorragique et de faire remonter rapidement la numération plaquettaire pour limiter le risque d'hémorragie sévère. L'analyse de l'efficacité du traitement doit ainsi prendre en compte la clinique et la numération. Ces traitements ont un effet limité dans le temps (3 à 4 semaines au mieux), et il n'est pas établi qu'ils aient une influence sur l'histoire naturelle du PTI.

Indications à un traitement de 1^{ère} ligne au cours du PTI

Elles sont indiquées dans la **Table 6**.

Lors de la prise en charge d'un enfant avec PTI, d'autres situations peuvent indiquer un traitement :

- Test thérapeutique en cas de présentation atypique
- Prévention du risque hémorragique : par exemple avant un départ en vacances (ski, pays étranger)
- Indication à la mise en place d'un traitement impactant l'hémostase (ex : héparinothérapie à dose curative qui implique le maintien d'un taux de plaquettes > 50 G/L) ou nécessitant des injections intramusculaires
- Nécessité d'un acte invasif ou chirurgical nécessitant un seuil plaquettaire établi (**Table 7**)

Table 7 : Seuil plaquettaires recommandés pour un patient avec PTI avant un geste invasif ou chirurgical (indications reposant uniquement sur des avis d'experts)

Geste ou acte chirurgical	Seuil plaquettaire nécessaire ¹
Détartrage dentaire	≥ 20 à 30 G/L
Anesthésie dentaire régionale	≥ 30 G/L
Extraction dentaire standard	≥ 30 à 50 G/L
Extraction d'une dent de sagesse	≥ 50 à 80 G/L
Chirurgie mineure	≥ 50 G/L
Chirurgie majeure	≥ 80 G/L
Neurochirurgie et chirurgie ophtalmologique	≥ 100 G/L
Ponction lombaire	≥ 50 G/L ²

Péridurale	≥ 80 G/L
Ponction biopsie rénale	≥ 100 G/L ³
Ponction biopsie hépatique (trans-pariétale)	≥ 100 G/L

1 : outre une intervention thérapeutique destinée à faire remonter les plaquettes tout geste hémorragique peut être encadré par un traitement par acide tranexamique.

2 : recommandation utilisée pour les injections intra-thécales lors du traitement des leucémies aiguës

3 : recommandation de l'HAS

Éléments de choix du traitement de première ligne

Il n'y a pas d'essai randomisé disponible démontrant une supériorité clinique d'un traitement par rapport à un autre. Les comparaisons entre corticoïdes et IgIV ont pris en compte la vitesse de remontée des plaquettes et leur taux. L'effet des IgIV sur la numération plaquettaire est un peu plus rapide que celui des corticoïdes et cela a été confirmé par une méta-analyse évaluant les essais randomisés (Beck & al, 2005). En ce sens la prescription des IgIV est pour certains à prioriser aux enfants les avec signes hémorragiques marqués (Khochar & al, 2021).

Les recommandations récentes pour le traitement du PTI de l'enfant ne tranchent pas de façon absolue sur le choix entre corticoïdes ou IgIV.

Si on synthétise les 5 recommandations récemment publiées par des groupes coopératifs pédiatriques Européens ou Américains (cf. Table 5), le choix entre corticoïdes ou IgIV, pour les enfants ayant une indication de traitement (en rappelant que pour plusieurs de ces recommandations les indications d'abstention thérapeutique initiale sont assez larges) sont :

- 3 groupes priorisent les corticoïdes en l'absence de saignement notable (Allemagne/Autriche/Suisse, Canada, USA)
- 1 groupe ne donne pas d'élément de choix entre corticoïdes et IgIV (Espagne)
- 1 groupe recommande les IgIV en 1^{ère} ligne (Italie)

Pour 2 groupes (Canada, Allemagne/Autriche/Suisse) il est par ailleurs précisé que les IgIV doivent être priorisées en cas d'hémorragies notables (éventuellement en association avec les corticoïdes). C'est aussi le choix fait par la plupart des recommandations pour le PTI de l'adulte dont celles du CERCAI.

Dans tous les cas les IgIV sont utilisées en association avec les corticoïdes pour les formes engageant le pronostic vital.

Recommandations du PNDS :

Il n'y a pas eu de consensus au sein du groupe de travail pour recommander le choix systématique d'un des 2 traitements de première ligne ; compte tenu des données actuelles on peut retenir que les corticoïdes ou les IgIV sont 2 options thérapeutiques valides pour le traitement initial du PTI-ND de l'enfant.

Il est logique d'évaluer, en l'absence de contre-indication, les 2 approches possibles (corticoïdes et IgIV) chacune ayant ses avantages et ses inconvénients (Cf. Table 9)

Les situations où les IgIV sont à prioriser de façon claire sont :

- Les formes avec saignements muqueux notables (3b et +)
- Les cas avec contre-indication aux corticoïdes

Modalités de prescription des corticoïdes

Il y a un consensus pédiatrique fort pour éviter les corticothérapies prolongées (supérieures à 6-8 semaines) même si les différents schémas de corticothérapie n'ont pas été comparés chez l'enfant dans le cadre d'étude randomisées (Khochar & al, 2021). Si des données chez l'adulte, confirmée par une méta-analyse, suggèrent que la dexaméthasone (DXM) à forte dose donne de meilleurs résultats en termes de réponse plus précoce

(remontée des plaquettes) qu'une corticothérapie classique (soit telle que prescrite chez les patients adultes), il n'y pas de comparaison disponible entre la prednisone donnée à forte dose, telle que l'utilisent les pédiatres, et la DXM (Mithoowani & al, 2016).

Les recommandations récentes de prise en charge du PTI de l'enfant proposent des schémas variables de corticothérapie avec, le plus souvent, le choix de corticothérapies brèves mais à forte posologie mais sans privilégier un type de corticoïdes ou un schéma thérapeutique (**Table 8**).

Table 8 : recommandations publiées pour la corticothérapie du PTI de l'enfant

Pays	Schémas de corticothérapie pour le PTI de l'enfant	
Etats-Unis	Plutôt prednisone: 2 à 4 mg/kg/j (maximum: 120 mg/j) pour 5 à 7 jours que dexaméthasone: 0,6 mg/kg/j (maximum 40 mg/j) pour 4 jours	Neunert, 2019 Neunert, 2024*
Canada	Prednisone 4 mg/kg/j PO (en 2 à 4 prises) sans dépasser 150 mg/j X 4 jours Prednisone: 2 mg/kg/j PO pour 1 à 2 semaines puis décroissance sur 1 semaine	Friedman, 2018, Updated 2020 (disponible en ligne)
Espagne*	Prednisone: 0,5 à 1 mg/kg/j PO (max: 80 mg/j) pour un maximum de 3 semaines (2 semaines si non réponse) avec réduction progressive (ne pas dépasser 8 semaines en tout) Dexaméthasone (adultes): 40 mg/j x 4j toutes les 2 à 4 semaines	Mingot-Castellano, 2023
Allemagne, Autriche, Suisse*	Prednisone 1 à 2 mg/kg/j PO pour 1 à 2 semaines puis décroissance et arrêt sans dépasser 6-8 semaines de corticothérapie.	Matzdorff, 2023
Italie	Prednisone 1-2 mg/kg/j PO pendant 2 semaines OU methyl-prednisolone 5-10 mg/kg/j par voie IV ou dexaméthasone 0.6 mg/kg/j pendant 4j	Russo & al, 2024
France	Prednisone 4 mg/kg/j PO (en 2 à 4 prises) pour 4 jours Prednisone 2 mg/kg/j PO pendant 7 jours puis décroissance et arrêt en 2 semaines Dexaméthasone : 10 mg/m ² /j X 4 jours	PNDS2017

* Recommandations non différenciées entre enfants et adultes

NB : équivalence prednisone/DXM : 1 mg de DXM = 6,66 mg de prednisone soit 0,6mg = 4 mg de prednisone

Ces cures prescrites à forte dose sont contre-indiquées :

- En cas d'HTA
- Chez un enfant drépanocytaire
- En cas d'infection bactérienne évolutive

Le CEREVANCE propose 2 schémas thérapeutiques:

- **prednisone (ou prednisolone) à la posologie de 4 mg/kg/j en 2 prises/j pendant 4 jours** (sans dépasser 120 mg/j) avec arrêt « brutal »

- **dexaméthasone (DXM) per os à la dose de 0,6 mg/kg/j en 2 prises pendant 4 jours** (sans dépasser 40 mg/j) avec arrêt « brutal » ; plutôt en 2^{ème} intention

Il est recommandé de surveiller la tension artérielle.

Pour la prednisone, un schéma plus classique avec 1 à 2 mg/kg/j de prednisone (sans dépasser alors 80 mg/j), pendant 7 jours, puis décroissance et arrêt en 2 semaines peut aussi être prescrit (maximum 2 semaines si non réponse).

Pour la dexaméthasone (DXM), les recommandations adultes proposent une dose fixe : 40 mg/j (soit une posologie de 0,66 mg/kg à 0,50 mg/kg pour des poids de 60 à 80 kg) en précisant que cette posologie peut être baissée à 20 mg par jour en cas de mauvaise tolérance ou chez les sujets âgés.

Chez l'enfant la posologie consensuelle est de 0,6 mg/kg/j sans dépasser les doses données chez l'adulte.

La DXM, en pratique, est rarement utilisée en première intention chez l'enfant du fait de problèmes de galénique pour les formes disponibles en ville (comprimés à 0,5 mg impliquant un nombre de comprimés élevé par prise) ; il est néanmoins possible de faire préparer des gélules adaptées par le pharmacien (préparation

magistrale). Enfin, il existe désormais une solution buvable disponible en rétrocession hospitalière (Dexliq, 4 mg/ml) qui a une AMM pour le PTI mais uniquement chez l'adulte. Elle peut être utilisée soit d'emblée, soit à un stade plus évolué.

La supériorité de la DXM n'est pas établie chez l'enfant et il n'y a en particulier pas de comparaison disponible avec des schémas utilisant de fortes doses de PRED pour une durée courte. Un essai Chinois, randomisant 210 enfants atteints de PTI-ND (DXM : 0,60mg/kg/j IV x 4j versus PRED : 2 mg/kg/j x 15j) conclut à l'équivalence des 2 bras avec moins d'effets secondaires dans le bras DXM (*Ma & al, 2021*). Pour d'autres la DXM peut être utile en cas de réponse médiocre à la prednisone (*Youssef & al, 2019*). A noter que pour le PTI de l'adulte la DXM, qui donne une réponse plus précoce, est proposée en première intention aux patients hospitalisés pour permettre une sortie plus rapide.

Après prescription des corticoïdes, en particulier après la 1^{ère} cure, la réponse peut éventuellement être évaluée à J3, pour vérifier l'amorce d'une remontée, puis vers J5/J6, pour évaluer la réponse maximale. Pour les cures courtes l'effet dépasse rarement 3 à 4 semaines si le PTI persiste.

La dose de corticoïdes est importante : en cas de très bonne réponse, ou chez un enfant répondeur mais ayant des effets secondaires, on peut tenter une réduction de la posologie pour les cures suivantes.

Un anti-sécrétoire peut être associé d'emblée ou selon la tolérance. Il faudra s'assurer que les apports calciques et en vitamine D soient adaptés.

Recommandations du PNDS : enfants pouvant recevoir un traitement par corticoïdes :

- enfants avec PTI-ND ayant une indication de traitement et sans syndrome hémorragique sévère
- enfant ayant eu une réponse médiocre aux IgIV (pic, durée) ou des effets secondaires post IgIV
- enfants nécessitant une association avec les IgIV (formes sévères, réponses limitées en cas de monothérapie)

NB1 : contre-indiqués si HTA, drépanocytose, infection bactérienne évolutive

NB2 : à éviter chez les enfants obèses ou en surpoids ; plus mal toléré, compte tenu des effets secondaires, chez les adolescents

Modalités de prescription :

- prednisone : 4 mg/kg/j en 2 prises x 4j, sans dépasser 120 mg/j
- dexaméthasone : 0,6 mg/kg/j x 4j en 2 prises (sans dépasser 40 mg/j)

La surveillance de la TA est recommandée.

Pour les cures courtes : arrêt « brutal ». Possibilité d'associer un antisécrétoire selon tolérance. Pas de régime de type corticoïde strict ; éviter simplement les apports excessifs de sucre et de sel.

NB : éviter les cures trop fréquentes (majoration des effets secondaires systémiques)

Modalités de prescription des Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

Il s'agit d'un médicament dérivé du sang et cette information doit être donnée au patient et tracée dans son dossier médical.

L'administration des IgIV nécessite une hospitalisation et elles sont par ailleurs non dénuées d'effets secondaires, de coût élevé, et de disponibilité parfois problématique.

Il y a un consensus pour prioriser les IgIV dans certaines situations:

- En cas de manifestations hémorragiques sévères (score 3b et plus)
- En cas de situations nécessitant une montée rapide des plaquettes (préparation à un geste chirurgical)
- Aux enfants présentant une contre-indication aux corticoïdes : diabète, obésité, drépanocytose homozygote, ...
- Et, secondairement, en de non-réponse ou de réponses médiocres aux corticoïdes

Une sérothèque est souhaitable si possible.

La posologie conseillée est de 0,8 à 1g/kg/injection (sans dépasser 100g/injection); on tiendra compte du conditionnement des IgIV pour adapter la prescription. Le schéma historique (0,4 g/kg/j pendant 5 jours) n'est plus utilisé en France sauf rare contexte particulier (atteinte rénale associée ou traitement néphrotoxique en cours).

Les choix des IgIV dépend le plus souvent du marché hospitalier local et aussi de l'âge de l'enfant pour certaines spécialités. La tolérance peut varier selon la préparation utilisée. Pour les patients présentant un déficit en IgA (1 personne/800 à 1200), les spécialités déplétées en IgA seront à utiliser en cas de réaction à une administration antérieure et de présence démontrée d'AC anti-IgA.

Les recommandations sont :

- D'utiliser les formulations les moins concentrées (5% soit 50 mg/ml) qui pourraient limiter le risque de syndrome méningé aseptique (SMA) et non les préparations à 10%
- D'associer systématiquement une hyperhydratation (2 l/m²) IV ou per os qui pourrait limiter le risque de SMA, protéger le rein en cas d'hémolyse, et limiter le risque de thrombose
- D'adapter le débit de perfusion, qui doit être lent au départ et progressivement accéléré, en fonction de la tolérance et conformément au résumé des caractéristiques du produit de chaque spécialité. Le débit de perfusion sera particulièrement lent lors de la 1^{ère} administration, souvent faite lors d'une HC (6 à 12h), et pourra ensuite être raccourci selon la tolérance du patient.

La réponse est évaluée au plus tôt à J3 et peut ensuite se majorer. Une NFS à J6-J8 permet d'objectiver la réponse maximale obtenue et d'évaluer au mieux le traitement.

En cas de non-réponse à J3, en particulier si la symptomatologie hémorragique persiste, une 2^{ème} injection à la même dose peut être réalisée.

L'association à des corticoïdes à forte dose est potentiellement synergique (Carcao & al, 2020). Cette association, qui est systématique dans les hémorragies sévères, peut se discuter dans un 2^{ème} temps pour un enfant ayant des réponses médiocres aux IgIV seules.

Une rechute de la thrombopénie, si le PTI est toujours actif, peut survenir, le plus souvent entre J21 et J28.

Pour des enfants bons répondeurs et ayant régulièrement besoin d'être traités, on peut discuter un traitement de seconde ligne ou proposer des injections d'IgIV à date fixe, toutes les 3 à 4 semaines (cf. infra).

Les céphalées secondaires liées à un syndrome méningé aseptique (SMA) ne sont pas rares compte tenu des doses prescrites (Kretowska & al, 2022). Dans une étude rétrospective américaine présentée à l'ASH 2021 évaluant la tolérance d'une cure d'IgIV (1 g/kg) chez 563 enfants, des céphalées et/ou des nausées et vomissements surviennent chez 36% des enfants ; elles induisent une ré-hospitalisation et la réalisation d'un scanner dans 16% et 9% des cas.

Les SMA surviennent typiquement entre 6h et 48h après le début de la perfusion. Les facteurs de risque sont l'âge (plus fréquents chez les enfants plus âgés), la posologie (et pour cela plus souvent signalés lors du traitement du PTI ou du syndrome de Kawasaki), et des ATCD de migraine. L'enfant et ses parents doivent être informés que ces céphalées peuvent survenir après le retour au domicile.

Les mesures préventives suggérées sont l'utilisation de formulations non concentrées et l'hyperhydratation.

Recommandations du PNDS : enfants pouvant recevoir un traitement par IgIV :

- enfants avec PTI-ND ayant une indication de traitement, en particulier si le syndrome hémorragique est sévère
- enfant ayant eu une réponse médiocre aux corticoïdes (pic, durée) ou des effets secondaires
- enfants dont le profil clinique contre-indique les corticoïdes

- enfants nécessitant une association avec les corticoïdes

Modalités de prescription :

- IgIV : 0,8 à 1 g/kg/perfusion (tenir compte du nombre de flacons requis) sans dépasser 100g/j; 2^{ème} cure possible à J3 en cas d'absence de réponse, en particulier si persistance des signes hémorragiques ; cette perfusion peut être faite dès J2 en cas d'hémorragie sévère
- Utiliser les formulations les moins concentrées : 5% soit 50 mg/ml (et non à 10%)
- Temps de perfusion long (au moins 6h) pour la 1^{ère} dose puis adapté à la tolérance
- Hyperhydratation associée (2 l/m²/j)
- Information enfant/parents sur le risque de syndrome méningé aseptique
- Discuter une association aux corticoïdes si mauvaise réponse

Utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) en 1^{ère} ligne

Il ne s'agit pas d'un traitement de 1^{ère} ligne : les ARTPO n'ont pas d'AMM pour le PTI nouvellement diagnostiqué. Une utilisation hors AMM est néanmoins recommandée en cas d'hémorragie sévère (cf. paragraphe 4.3).

Pratique des traitements de 1^{ère} ligne

En cas d'indication à des cures suivantes on tiendra compte de la réponse thérapeutique obtenue (niveau maximal de plaquettes atteint, durée de la réponse) et de la tolérance du traitement. Si un nouveau traitement est nécessaire on peut:

- Soit rester sur les mêmes modalités si le traitement a été efficace et bien toléré
- Soit changer de médicament si la réponse a été non satisfaisante ou le traitement mal toléré

Si l'enfant ne répond à aucun des 2 médicaments, une association corticoïdes + IgIV peut être synergique. En revanche, si les 2 traitements ont été démontrés comme efficaces une alternance des 2 peut être proposée chacune des deux approches ayant ses avantages et ses inconvénients (**Table 9**).

Chez les patients nécessitant des interventions thérapeutiques fréquentes, un traitement à date fixe, toutes les 3 à 4 semaines, sans NFS intermédiaire, facilite la prise en charge et améliore la qualité de vie de l'enfant, des parents et aussi des médecins qui suivent l'enfant. Cette stratégie sera à réévaluer tous les 3 mois.

En cas de plaquettes résiduelles le jour de l'HDJ régulièrement > 20-30 G/L on peut espacer les cures et les arrêter si la numération se maintient au-delà de 5-6 semaines.

Table 9 : comparaison des traitements de 1^{ère} ligne :

Traitement	Avantages	Inconvénients
Corticoïdes	Traitement pouvant être donné en ambulatoire Faible coût	Effets secondaires : HTA, prise de poids, troubles de l'humeur, de l'appétit et du sommeil, imprégnation, acné, vergetures, ... NB : Modification possible des paramètres immunologiques (ex : taux de CD3 double-négatifs) Et risque théorique de « décapiter » une LAL ¹
IgIV	Action plus spécifique et un peu plus rapide (syndrome hémorragique et remontée du taux de plaquettes)	Produit d'origine humaine ² Nécessite une hospitalisation (HC ou HDJ) Effets secondaires: réactions lors de la perfusion, fréquence des réactions méningées aseptiques, hémolyse,... Peut fausser certains examens (taux d'Ig, test de Coombs, AAN, sérologies virales) Coût élevé & disponibilité parfois limitée avec périodes de tension d'approvisionnement

1 : risque très théorique : il est exceptionnel qu'une LAL se présente comme une thrombopénie sévère strictement isolée sur le plan clinique et biologique

2 : Information du patient requise

HC : hospitalisation conventionnelle ; HDJ : hôpital de jour ; LAL : leucémie aigue lymphoblastique

4.2.3. Traitements de seconde ligne

Pour des raisons de simplicité, les recommandations citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments disponibles

Chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Toute prescription d'un produit hors AMM, s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur ; celui-ci doit en informer spécifiquement le patient et ses parents.

4.2.3.1. Généralités

Les traitements de 2nde ligne sont, en dehors des situations mettant en jeu le pronostic vital, prescrits au stade de PTI persistant (PTIP) ou chronique (PTIC).

Cette intensification thérapeutique, qui passe par un avis spécialisé (hématopédiatre, immunopédiatre, pédiatre interniste), doit être de nouveau l'occasion de confirmer le diagnostic et de rechercher une cause de PTI secondaire (cf. paragraphe 4).

Au stade de PTIP ou de PTIC, si le risque hémorragique persiste en cas de « poussée », peuvent aussi s'associer une asthénie et un impact sur la qualité de vie (dont la pratique sportive) qui sont à prendre en compte également dans les indications thérapeutiques.

Dans l'expérience du CEREVANCE, seuls 55% des 392 patients avec PTI chronique et qui sont à 2 ans du diagnostic reçoivent un traitement de 2nde ligne (Ducassou & al, 2020); même à ce stade certains patients peuvent être en abstention thérapeutique ou, pour ceux nécessitant peu d'interventions thérapeutiques, être traités par des corticoïdes en cures courtes ou des IgIV délivrés « à la demande » ou de façon programmée.

Dans le registre Anglais : seuls 20% des patients éligibles (plaquettes < 30 G/L à plus de 6 mois du diagnostic) reçoivent un traitement de 2nde ligne ; la durée moyenne de prescription a par ailleurs diminué au cours du temps: 36 mois pour la période 2011-2015, et 12 mois pour la période 2015-2019 (Chaudhury & al, 2021).

L'abstention thérapeutique est de fait plus facile à ce stade : diagnostic confirmé, éducation thérapeutique faite, profil de risque hémorragique établi, « expérience » de l'enfant et de ses parents avec moindre anxiété vis-à-vis du risque hémorragique induisant une moindre adhérence à des traitements n'ayant qu'un effet limité et pas toujours bien tolérés.

Avant de débiter un traitement de seconde ligne, le pédiatre devra évaluer plusieurs aspects précisés dans la **Table 10**.

Table 10 : les 7 points à évaluer avant de prescrire un traitement de 2nde ligne :

1. Existe-t-il des signes de gravité hémorragique du PTI et peut-on encore proposer une abstention thérapeutique ? Analyser en particulier la sévérité des symptômes hémorragique (score de Buchanan-Adix $\geq 3b$; 20% des enfants), l'existence d'une anémie et sa sévérité (situation quasi spécifique aux filles réglées et aux patients ayant des épistaxis abondantes).
2. Quel est l'impact du PTI sur la qualité de vie dont l'activité physique et le sport? Quel est le degré de fatigue ? La fatigue, non rare chez les adolescents, sera au mieux évaluée avec l'aide d'une échelle spécifique. Le PTI impacte-t'il la scolarité ou les activités lors des poussées de thrombopénie ? A évaluer selon l'âge, la pratique d'activités à risque, et le niveau d'anxiété induit par la thrombopénie
3. Degré d'efficacité clinique et biologique des « pulses » par IgIV ou corticoïdes : niveau de réponse initial, durée de la réponse, fréquence des pulses, tolérance et adhésion du patient à ce type d'interventions
4. Le PTI est-il primaire ou secondaire ?
5. Existe-t-il chez ce patient des facteurs prédictifs de réponse ou une contre-indication à l'un ou l'autre des traitements de seconde ligne ?
6. Vérifier si les vaccinations sont à jour et éventuellement élargir la couverture vaccinale (vaccinations anti-pneumococciques ou anti-méningococciques). Certains traitements de seconde ligne limitent l'efficacité des vaccins

pour un temps parfois prolongé (rituximab); d'autre part certains vaccins sont systématiquement recommandés, par exemple avant splénectomie. On pourra ainsi, selon les cas, faire un rappel ou élargir la couverture vaccinale.

7. Quels sont le **contexte familial et social** et le profil de l'enfant et son adhésion potentielle à un traitement de fond? Préférence pour une prise quotidienne orale ou pour un traitement injectable (SC ou IV) en cure courte ou en traitement continu ?

Éléments de choix d'un traitement de seconde ligne

Il existe de nombreux traitements de 2nde ligne de mode d'action différents et il n'y a pas de consensus sur un ordre de prescription. Par ailleurs, de nombreux autres agents sont actuellement en cours d'investigation clinique chez l'adulte et viendront dans l'avenir encore élargir ce choix.

En pratique, en 2025, le choix chez l'enfant se fait principalement entre :

- Les agonistes du récepteur à la TPO (ARTPO) : eltrombopag et romiplostim
- Les immunosuppresseurs : azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine et sirolimus
- Le rituximab
- L'hydroxychloroquine

Le choix de l'un ou l'autre de ces nombreux traitements de 2nde ligne ne fait l'objet d'aucune recommandation validée à ce jour. Ces agents n'ont, sauf exception, pas d'AMM spécifique pour cette indication chez l'enfant et ont rarement été comparés entre eux. Leur rôle sur l'évolution naturelle de la maladie au long cours n'est pas connu. Ils sont parfois coûteux, ou peuvent exposer à des effets indésirables potentiellement graves ou retardés. Par ailleurs il n'existe pas, pour ces molécules de données pharmacocinétiques validées chez l'enfant permettant d'optimiser l'efficacité du traitement. Globalement, dans l'expérience du CEREVANCE ils ont, à ce stade, des résultats équivalents (50-55% de réponse) avec des taux de réponse plus élevés pour les ARTPO et la splénectomie (70-80%).

A noter que le coût de ces traitements peut être important (Annexe 5).

L'utilisation des traitements de 2nde ligne reste donc à personnaliser en fonction du contexte clinique et d'une concertation en RCP pour les traitements hors AMM. Les recommandations actuelles du CEREVANCE sont d'utiliser ces traitements en monothérapie, de surveiller les paramètres pharmacocinétiques éventuels, d'attendre au minimum 3 mois avant de parler d'échec, et, en cas de succès d'essayer de limiter la durée du traitement à 18-24 mois en proposant une diminution progressive de la posologie. Il est recommandé d'enregistrer les données d'efficacité et de tolérance via la cohorte OBS'CEREVANCE.

En cas d'échec avéré d'un traitement de 2nde ligne la logique est, si besoin, d'en essayer un autre appartenant à une classe thérapeutique différente.

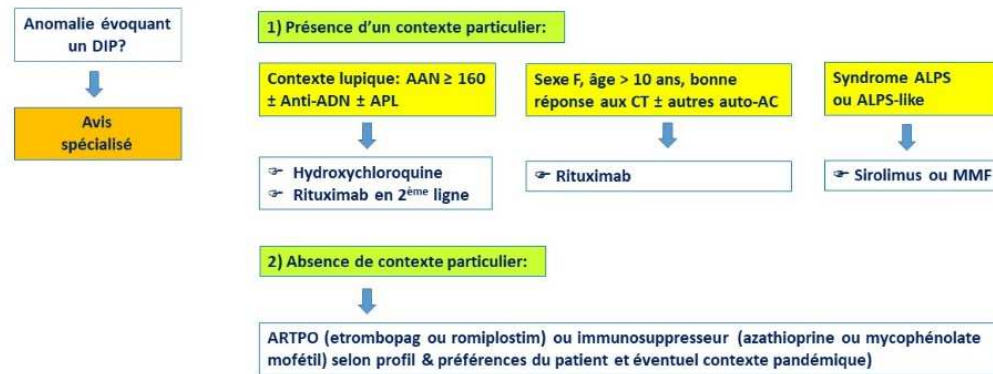
Plus rarement une association de 2 traitements sera proposée chez des enfants avec PTI sévères et réfractaires sur le modèle de ce qui a été fait chez l'adulte : association d'ARTPO et d'immunosuppresseurs. Ces cas méritent d'être discutés en RCP.

Enfin, ces traitements s'associent aux mesures d'éducation thérapeutique, visant à améliorer la qualité de vie de ces patients, dont le maintien des activités physiques et sociales et de la pratique sportive

L'algorithme proposé ci-dessous (Fig. 3) souligne que pour certains de ces traitements il existe des potentiels facteurs prédictifs de réponse, ce qui peut aider le clinicien. Cet algorithme est proposé à titre indicatif, en sachant que pour chaque patient, la discussion doit être individuelle.

Figure 3: choix d'un traitement de seconde ligne

Traitement de 2nde ligne: à considérer pour un enfant avec PTIP/PTIC avec symptomatologie hémorragique non ou mal contrôlée par les traitements de 1^{ère} ligne OU avec un impact sur la qualité de vie. Prendre en compte les résultats du bilan complémentaire (Table 7) et du profil du patient (Table 8)



AAN : anticorps antinucléaires, ALPS Autoimmune lymphoproliferative syndrome, APL : antiphospholipides, DIP : déficit immunitaire primitif, MMF : micophénolate mofétil

NB : la pris een compte du sexe pour la prescription du RTX repose sur les données du CEREVANCE mais il n'y a pas de consensus international sur ce point.

Pour chacun des traitements de 2nde ligne, le CEREVANCE a établi des fiches de prescription spécifique détaillées disponibles sur son site qui précisent les bons candidats et contre-indications, les modalités de prescription, les bilans pré-thérapeutiques et les examens de suivi et des recommandations pour les études de pharmacogénétique ou de pharmacocinétique quand elles sont disponibles.

4.2.3.2. Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO)

L'utilisation des ARTPO au cours du PTI est justifiée par un défaut relatif de production médullaire des plaquettes. Ces médicaments activent MPL, le récepteur de la thrombopoïétine (TPO), et, via la voie JAK2/STAT5, stimulent la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes et donc la production de plaquettes par la moelle osseuse. Les 2 premiers agents de cette classe sont l'eltrombopag et le romiplostim ; d'autres molécules sont déjà commercialisées mais non disponible en France (avatrombopag) ou actuellement en développement (lusutrombopag et hetrombopag) (Gebetsberger & al, 20224).

L'observation de patients ayant un PTIP ou un PTIC restant en rémission après l'arrêt des ARTPO a été largement démontrée chez 20 à 50% des adultes indiquant un probable rôle immuno-modulateur des ARTPO. La pratique chez l'adulte est donc d'essayer d'arrêter les ARTPO de manière progressive en cas de réponse soutenue prolongée d'autant qu'il a été montré qu'en cas de rechute du PTI lors de la décroissance ou l'arrêt des ARTPO, une nouvelle réponse plaquettaire est obtenue lors de la reprise du traitement chez pratiquement tous les malades. Ceci a fait discuter le rôle immuno-modulateur des ARTPO qui pourraient restaurer une tolérance vis-à-vis des antigènes plaquettaires impliqués en restaurant les taux et la fonction des lymphocytes T régulateurs (Guillet & al, 2023, Gebetsberger & al, 2024).

L'eltrombopag est une molécule orale se fixant sur la partie transmembranaire de MPL alors que le romiplostim est administré par voie sous cutanée et se fixe sur son domaine extra-cellulaire, au site de fixation de la TPO.

Le romiplostim et l'eltrombopag ont une AMM dans l'indication du PTI de l'enfant de plus d'un an, en cas d'échec des traitements de première ligne. L'eltrombopag a obtenu l'AMM chez l'enfant atteint de PTI « chronique » de 6 mois d'évolution (définition ancienne de la chronicité) et le romiplostim dans le cadre du PTI chronique de plus d'un an d'évolution. La place des ARTPO à la phase aiguë du PTI reste à définir et des essais cliniques sont en cours.

Romiplostim

L'efficacité du romiplostim chez des enfants atteints de PTIC a été objectivée par 3 essais randomisés (Bussel & al, 2011, Elalfy & al, 2011, Tarantino & al, 2016). Le taux de réponse varie de 52% à 91% selon qu'on intègre ou non une durée de réponse dans le critère d'évaluation. Une méta-analyse des 5 essais évaluant le romiplostim chez l'enfant a été publiée (Tarantino, 2019). Globalement, pour les 282 enfants traités, le taux de réponse est de 89%, la dose médiane de 6,6 µg/kg/injection [0,1-9,7] et la durée médiane de traitement 65 semaines [8-471]. Plus récemment, l'étude de Grainger évaluant une administration non randomisée et prolongée du romiplostim a montré que le taux médian de réponse augmentait de 50% à 6 mois à 78% à 36 mois (Grainger & al, 2023).

Le romiplostim est utilisé chez l'enfant à des posologies allant de 1 à 10 µg/kg/injection faite 1 fois par semaine. La posologie moyenne à l'équilibre est plus importante que celle nécessaire chez les patients adultes. Avec l'objectif d'obtenir rapidement une numération plaquettaire suffisante ce PNDS recommande de démarrer à une posologie de 3 µg/kg et de faire des paliers hebdomadaires de l'ordre de 2 µg/kg (recommandations hors AMM). Il n'y a pas de données pouvant justifier une posologie > 10 µg/kg qui n'est donc pas recommandée. On essaiera de prendre en compte le conditionnement pour arrondir la dose prescrite (ampoules de 125, 250 et 500 µg) afin de ne pas gaspiller un produit très coûteux; pour des adolescents en surpoids ne répondant qu'à de fortes doses il peut être nécessaire de faire 2 injections.

L'ensemble des dosages est disponible en pharmacie de ville mais les flacons de 125µg doivent être commandés directement au laboratoire par le pharmacien.

Eltrombopag

L'efficacité de l'eltrombopag chez l'enfant a été démontrée par 2 essais randomisés (Bussel & al, 2015, Grainger & al, 2015). Le taux de réponse est respectivement de 62% et de 40% avec une différence liée au critère d'évaluation, plus drastique dans le 2^{ème} essai (plaquettes > 50 G/L pendant 6 semaines entre S5 et S12).

Chez l'enfant l'eltrombopag, disponible sous forme de soluté buvable ou de comprimés, s'utilise à une posologie comprise entre 25 et 75 mg/j. Il n'y a pas de donnée justifiant d'utiliser une posologie plus importante (telle que prescrite pour les aplasies médullaires. Il existe un risque d'hépatite médicamenteuse, justifiant une surveillance des transaminases, et un effet chélateur du fer, exposant à une carence martiale. Enfin, chez les patients originaire d'Asie de l'Est et du Sud-Est et du Sud-Est, la biodisponibilité est plus importante, et il conviendra de réduire la posologie de moitié.

Eltrombopag est disponible en pharmacie de ville. C'est un médicament sujets aux interactions médicamenteuses et alimentaire qui doit être prescrit et administré à distance (deux heures avant

ou quatre heures après) des produits suivants : les antiacides, les produits laitiers ou les compléments minéraux contenant des cations polyvalents (calcium, magnésium, fer, ...), afin d'éviter une diminution significative de son absorption du fait de la chélation. Une analyse pharmaceutique de l'ordonnance du patient, notamment en cas de co-médication peut s'avérer utile pour la réussite du traitement.

Les différentes galéniques disponibles ne sont pas strictement équivalentes en termes de biodisponibilité. La biodisponibilité de la forme buvable est plus importante que celle des comprimés.

Maniement des ARTPO

Ces agents sont actifs quel que soit le profil du PTI ; le seul élément prédictif de non réponse signalé à ce jour est un taux élevé de TPO (rechercher dans ce contexte une autre cause de thrombopénie) mais ceci n'a pas été confirmé par des études prospectives. Des études en « vie réelle » chez l'enfant montrent néanmoins qu'à posologie stable les plaquettes ont tendance à s'élever au cours du temps autorisant une diminution progressive puis un arrêt de l'ARTPO (Giordano & al, 2020).

D'autres études « en vraie vie », également en faveur d'un effet immunomodulateur, suggèrent qu'en cas de réponse, un maintien de la réponse (SROT, SCROT) pourrait être observé malgré l'arrêt du traitement chez 15 à 30% des enfants atteints de PTI (Palumbo & al, 2023, Yang & al, 2024). Chez des patients adultes, une durée de réponse complète d'au moins 1 an de traitement avant l'arrêt et l'absence de taux élevés de T CD8+ CD69+ avant de débiter la décroissance pourraient être un critère favorable pour le maintien d'une réponse après l'arrêt (Guillet & al, 2023).

L'objectif est d'obtenir des plaquettes > 50 G/L et une absence de signes hémorragiques en sachant qu'en général un seuil de 30 G/L est déjà satisfaisant.

La posologie est à adapter selon leur RCP (cf. VIDAL et fiches disponible sur le site du CEREVANCE). De manière synthétique :

- Plaquettes < 50 GL/l : augmenter progressivement la posologie
- Plaquettes à 50 à 150 G/L : posologie stable
- Plaquettes > 150 G/L : diminuer la posologie d'un palier
- Plaquettes > 250 G/L : arrêt transitoire et reprise quand plaquettes < 100 G/L (ELT) ou 150 G/L (ROM)

Il n'y a pas de données précises sur les modalités d'arrêt des ARTPO chez un patient répondeur en dehors des recommandations des RCP pour les arrêts transitoires en cas de plaquettes > 250 G/L.

Dans une étude prospective chez des patients adultes, évaluant le maintien de la réponse après l'arrêt d'un ARTPO, les modalités d'arrêt étaient fixées comme progressives : par palier de 25 mg tous les 15 jours pour l'eltrombopag, et par paliers de 1 µg/kg par semaine pour le romiplostim, avec dans tous les cas un arrêt effectif au bout de 10 semaines après l'entrée dans l'étude (Guillet & al, Blood 2023).

Chez l'enfant, le CEREVANCE recommande d'essayer de diminuer puis d'arrêter les ARTPO chez les enfants ayant une réponse complète stable (6 à 12 mois de RC); le consensus actuel est une

diminution progressive de la posologie (paliers tous les 15 jours) avec suivi des NFS et, si maintien de numérations plaquettaires satisfaisantes, un arrêt qui peut être effectif en 2 à 3 mois. En cas de rechute de la thrombopénie celle-ci est précoce et une nouvelle réponse est en règle rapidement obtenue.

En cas de réponse partielle il n'y a pas de données pour définir une durée maximale de traitement. Le CEREVANCE recommande de rediscuter l'indication du traitement au bout de 2 ans.

En cas d'échec ou d'effet secondaire d'un des 2 ARTPO, un essai de l'autre agoniste peut se justifier. En effet, les ARTPO n'ont pas le même site de fixation au niveau du récepteur MPL. Par ailleurs il peut exister des problèmes d'absorption avec l'eltrombopag ; à ce jour néanmoins il n'existe pas de données pharmacocinétiques permettant de corréliser un taux à une efficacité. En pratique, la probabilité d'obtenir une réponse à l'autre agoniste en cas de changement est supérieure à 50% (*Suntsova & al, 2019*). Ceci mérite donc d'être essayé systématiquement.

La relative facilité d'utilisation de ces traitements et l'obtention d'une AMM pour l'eltrombopag chez les enfants présentant un PTI persistant ne doivent néanmoins pas conduire à une généralisation de l'utilisation de ces produits dont la prescription relève toujours d'un avis spécialisé, ce d'autant que leur coût est élevé. Chez l'enfant, les données en termes de rapport bénéfice/risque actuellement disponibles sont comparables à celle observées chez l'adulte en dehors du risque de thromboses qui est supérieur chez l'adulte (incidence de l'ordre de 5%). L'utilisation d'un ARTPO doit être discutée en fonction du contexte afin de définir s'il s'agit bien du meilleur choix en termes de traitement de seconde ligne.

Effets secondaires des ARTPO

La principale question est la tolérance à long terme et le risque d'effets secondaires tardifs, en particulier en cas de prescription pour une durée prolongée à l'âge pédiatrique. Parmi les effets secondaires notables on peut signaler :

- Un risque d'hépatite médicamenteuse, justifiant la surveillance du bilan hépatique selon le RCP
- un risque de thrombose rapporté surtout chez les patients adultes. De principe, les ARTPO doivent être évités chez des patients ayant des antécédents de thrombose ou un contexte thrombophilique. Chez l'enfant atteint de PTI on devra discuter avec un centre expert leur utilisation en cas contexte de thrombophilie démontré ou de présence d'APL. Le risque thrombotique est considéré comme important en cas de triple positivité (ACC de type lupique + anticardiolipine + anti-B2GP1) et augmente avec le titre des anticardiolipine et les anti-B2GP1.

Lien utile : PNDS syndrome des antiphospholipides de l'adulte et de l'enfant (cf. Annexe 6)

- Une myélofibrose : les ARTPO peuvent entraîner des dépôts réticuliniques médullaires; cette complication est surtout rapportée chez l'adulte, apparaît rare et peu sévère en termes d'intensité de la fibrose, et est réversible à l'arrêt du traitement, ceci même en cas d'administration prolongée (*Grainger & al, 2023*). La pratique de biopsies ostéomédullaires est inutile.

- le développement d'anticorps neutralisants anti-TPO est possible, mais reste rare (moins de 5% des patients) ; ces anticorps sont le plus souvent transitoires, et rarement cliniquement significatifs. Ils ne sont pas recherchés hors études cliniques.

Enfin, une des craintes principales, le récepteur de la TPO étant largement exprimé par d'autres cellules hématopoïétiques, y compris les cellules souches hématopoïétiques, était le risque d'évolution clonale. Les études faites, essentiellement chez l'adulte sont néanmoins globalement rassurantes, y compris quand les ARTPO ont été utilisés dans d'autres pathologies avec risque d'évolution clonale élevée comme les aplasies médullaires et les syndromes myélodysplasiques.

Au total, les études de tolérance disponibles après administration prolongée chez l'enfant (durée médiane de 2 à 3 ans suivant les études) sont rassurantes et n'ont pas détecté de nouveaux types d'effets secondaires que cela soit pour le romiplostim (Busse & al, 2015, Tarantino & al, 2019, Tarantino & al, 2020, Grainger & al, 2023) ou l'eltrombopag (Cheng & al, 2021, Giordano & al, 2023, Wang & al, 2024). Ceci ne préjuge néanmoins pas de l'absence d'impact à très long terme.

Recommandations du PNDS : bons candidats pour les ARTPO:

- enfants avec syndrome hémorragique menaçant (en association avec corticoïdes et IgIV)
- candidats à une chirurgie programmée, en particulier si non bons répondeurs aux IgIV
- enfants avec PTIP ou PTIC symptomatique, nécessitant un traitement de fond, sans contexte clinique en faveur d'un autre agent

NB : à discuter chez les enfants avec risque de thrombose élevé : contexte de thrombophilie avérée, présence d'APL ou d'ACC

Modalités de prescription :

Bilan pré-thérapeutique :

- Romiplostim : recherche d'APL
- Eltrombopag : bilan hépatique et martial ; recherche d'APL; statut VHC

Posologies initiales ;

- **Romiplostim** (hors syndrome hémorragique menaçant): débiter à 3 µg/kg/injection 1 fois par semaine, puis augmentation progressive par palier de 2 µg/kg chaque semaine. Posologie maximale 10 µg/kg/semaine (pas de dose maximale unitaire; si besoin 2 sites d'injection). Adapter selon le RCP et rechercher la dose minimale efficace pour maintenir des plaquettes > 50 G/L
- **Eltrombopag** : débiter à 25mg/jour (enfants de 1 à 6 ans et enfants d'origine Asiatique) ou 50mg/jour (>6 ans). BHC avant traitement et tous les 15j pendant la recherche de dose. Augmentation par palier de 25 mg selon réponse. Dose maximale pour le PTI : 75 mg/j. Adapter selon le RCP et rechercher la dose minimale efficace pour maintenir des plaquettes > 50 G/L. A prendre à distance (2h avant et 4h après) de tout repas riche en calcium, de médicaments antiacides ou de cations polyvalents. A noter que la forme pour suspension orale peut être associée à une meilleure exposition que le comprimé : en tenir compte si passage d'une forme à l'autre.

Adaptation de la posologie : selon NFS : suivre les recommandations des RCP (cf. supra) ; viser taux de plaquettes stable > 50 G/L

Suivi post-thérapeutique spécifique : Eltrombopag : surveillance du BHC (1/mois) et dépistage de la carence martiale (effet chélateur).

Durée de traitement : En cas de réponse complète stable, un arrêt progressif des ARTPO doit être discuté si RC > 6 mois. En cas de RP il n'y a pas de données pour définir une durée maximale de traitement. Le CEREVANCE recommande de rediscuter l'indication du traitement au bout de 2 ans. En cas d'échec ou d'intolérance d'un des 2 ARTPO un essai de l'autre molécule est justifié.

4.2.3.3. Immunosuppresseurs

Ces médicaments, hors l'azathioprine, n'ont pas d'AMM pour le PTI de l'enfant. Ils sont pourtant utilisés compte tenu des données de la littérature qui sont en faveur de leur efficacité dans le PTI, chez l'enfant comme chez l'adulte. Le mécanisme de leur action immunosuppressive est variable mais on n'a que peu d'arguments formels pour choisir un immunosuppresseur (IS) plutôt qu'un autre et il n'existe pratiquement pas d'étude comparative entre ces différents agents. On ne peut exclure, en cas d'échec, qu'un traitement avec un autre IS puisse être efficace chez un patient donné. Enfin ils ont été associés avec succès avec des ARTPO dans le traitement des formes réfractaires de l'adulte.

L'ensemble des médicaments immunosuppresseurs sont pourvoyeurs et sujets d'interactions médicamenteuses. En cas de co-médication, une analyse pharmaceutique complète à la recherche d'interactions médicamenteuses est conseillée.

Azathioprine

L'azathioprine est le plus ancien des immunosuppresseurs (IS) ; il est utilisé dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes en monothérapie, et dans la prévention du rejet de greffe d'organe, en association à d'autres IS. Dans le PTI de l'enfant il est le seul IS à avoir une AMM et a longtemps été l'IS de premier choix compte tenu de sa bonne tolérance en monothérapie. Le délai de réponse est de 3 à 6 mois ; on peut conclure à l'échec au bout de 4 mois de traitement ajusté aux taux de 6-TGN. Le taux de réponse, dans l'expérience du CEREVANCE est de 55% (Ducassou & al, 2020).

Le risque de toxicité justifie une étude pharmacogénétique préalable avec recherche de variants des gènes *TPMT* et *NUDT15* (Coelho & al, 2024). Le suivi thérapeutique, après 4 à 5 semaines de traitement, par l'évaluation des taux plasmatiques de 6-TGN, est validé dans les MICI mais pas dans le PTI (Guillot & al, 2018). Il permet au minimum de s'assurer de l'observance thérapeutique. La pratique d'augmenter la posologie, après avoir vérifié l'adhésion thérapeutique est, dans l'expérience du CEREVANCE, fréquente mais son bénéfice n'a pas été démontré.

L'azathioprine est disponible dans les pharmacies de ville. Ce médicament est contre-indiqué avec les inhibiteurs de xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat) qui majorent sa myélotoxicité. L'azathioprine doit être administré à distance (1h avant ou 3h après) du lait et des produits laitiers car ils contiennent de la xanthine oxydase et diminuent l'absorption du médicament. Les autres aliments n'interagissent pas avec ce médicament.

Recommandations du PNDS : bons candidats pour l'azathioprine: PTIP ou PTIC en l'absence d'argument pour utiliser un autre traitement de deuxième ligne et adhésion à un traitement per os à prendre en continu et après un bilan pharmacogénétique.

Modalités de prescription :

Bilan pré-thérapeutique : BHC, sérologies VZV, étude pharmacogénétique pour les gènes *TPMT* et *NUDT15*

Posologie de départ en l'absence de polymorphisme : 2 mg/kg/j. Peut être augmenté à 3 mg/kg/j si non réponse ou données pharmacodynamiques. Administration à distance (1h avant ou 3h après) du lait et produits laitiers.

Suivi pharmacodynamique : possible après 4 semaines de traitement ; le taux thérapeutique adéquat défini pour les MICI est pour les 6-TGN de 250 à 450 pmol/8.10⁸ GR (taux associés à la toxicité médullaire: 6-TGN > 450 pmol/8.10⁸ GR; taux associés à la toxicité médullaire : 6-MMP > 5700 pmol/8.10⁸ GR)

Suivi post-thérapeutique spécifique : BHC, lymphopénie ; information sur le risque infectieux

Durée de traitement : Après 12 mois de RC persistante, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 2 ans. Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur la PK, il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois

Mycophenolate mofetil

Le mycophenolate mofetil (MMF) est utilisé dans la prévention du rejet de greffe d'organe en association à d'autres IS, et dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes en monothérapie. Il n'a pas d'AMM pour le PTI.

Dans le PTIC de l'enfant il a une efficacité équivalente à celle de l'azathioprine avec un taux de réponse, dans une étude du CEREVANCE (17 enfants traités) de 54%, comparable à l'expérience d'autres groupes (Miano & al, 2016, Panigrahi & al, 2017, Ducassou & al, 2020). Le délai de réponse est de 4 semaines et on peut conclure à l'échec après 2 mois d'un traitement adapté aux taux sanguins. Le taux de réponse pourrait être meilleur pour les PTI associés à un syndrome d'Evans ou un DIP (Berruoco & al, 2023).

Son utilisation implique 2 prises quotidiennes ; tenir compte d'une contre-indication relative chez les adolescentes en âge de procréer. Le MMF est en effet un médicament tératogène majeur chez l'être humain : risque de fausses couches (45-49%) et de malformations sévères (23-27%).

Le plan de gestion des risques associés à cette molécule impose l'information de l'ensemble des patients sur le risque tératogène, un test de grossesse préalable et la signature annuelle d'un accord de soins pour les patientes susceptibles de procréer. Ce document conditionne la dispensation du médicament par les pharmaciens et est téléchargeable sur le site de l'ANSM:

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/07/mycophenolate-accord-de-soins-2018-07-16.pdf>

Les toxicités digestives (diarrhée, douleurs abdominales) sont fréquentes mais rarement graves. En cas d'intolérance digestive sévère, le mycophénolate peut être remplacé par l'acide mycophénolique (Myfortic® ; hors AMM chez l'enfant). Une étude chez l'adulte confirme que le risque infectieux est faible en l'absence d'association avec les corticoïdes et de DIP sous-jacent (Comella & al, 2024).

L'étude pharmacocinétique (détermination de l'AUC) peut se faire avec un modèle ne nécessitant que 3 prélèvements : 20mn, 1h et 3h après la prise (Koloskoff & al ; 2024). Il n'y a pas à ce jour d'étude corrélant le taux sanguin et la réponse plaquettaire dans le PTI. En cas d'inefficacité associée à une concentration faible, on peut se baser, pour optimiser la posologie, sur les cibles validées pour le syndrome néphrotique ou le lupus de l'enfant (AUC > 45 mg.h/L). La dose maximale utilisée chez l'adulte pour le PTI est 2000 mg/j.

Le mycophénolate mofétil est disponible en pharmacie de ville. En cas de prescription de la poudre pour forme buvable, il est recommandé dans le RCP que la reconstitution du médicament soit réalisée par un pharmacien avant la délivrance au patient du fait du volume précis à utiliser, de l'absence de dispositif médical fourni pour réaliser la reconstitution et du caractère tératogène du médicament (éviter tout contact de la poudre avec la peau et les muqueuses ou son inhalation).

<p>Recommandations du PNDS : bons candidats pour le mycophénolate mofétil</p> <ul style="list-style-type: none"> - PTIP ou PTIC en l'absence d'argument pour utiliser un autre traitement de deuxième ligne et pouvant être traité par un IS - PTIP ou PTIC avec des signes dysimmunitaires de type ALPS : hypergammaglobulinémie, élévation des T CD3+ α/β double négatifs (CD4-, CD8-), élévation de la vitamine B12) <p><i>NB : chez l'adolescente en âge de procréer discuter un autre IS</i></p>
<p>Modalités de prescription :</p> <p>Bilan pré-thérapeutique: NFS, ASAT-ALAT, bilirubine, gamma-GT, PAL, sérologies VZV, CMV (avant IgIV)</p> <p>Posologie initiale : 600 mg/m² x 2/j.</p> <p>Suivi pharmacocinétique: en cas de non réponse : détermination de l'AUC (nécessite un HDJ) avant de conclure à l'échec.</p> <p>Durée de traitement : Après 12 mois de RC persistante à l'équilibre, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 2 ans Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur la PK, il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois</p>
<p>Pour les filles pubères (ANSM Juillet 2018) :</p> <p><i>Signature annuelle de l'accord de soins (document téléchargeable sur le site de l'ANSM : cf. supra pour le lien)</i></p> <p><i>Eviter une grossesse en cours de traitement et 6 semaines après la fin</i></p> <p><i>Test de grossesse négatif préalable</i></p>

Information pour l'ensemble des patients

Avant, pendant et 6 semaines après l'arrêt du traitement pour les femmes ; avant, pendant le traitement et 90 jours après l'arrêt du traitement pour les hommes : simple contraception obligatoire, double contraception recommandée.

Ciclosporine

La ciclosporine (CSA) est un immunosuppresseur utilisé dans la prévention du rejet de greffe, la prévention et le traitement de la GVH et le traitement de maladies auto-immunes. Elle n'a pas d'AMM pour le PTI.

Les données concernant le PTI de l'enfant sont limitées. Une étude pédiatrique portant sur 30 patients PTI avec PTIP ou PTIC, rapporte un taux de réponse de 57% (dont 37% de RC) comparable à celui d'autres immunosuppresseurs dans l'expérience du CEREVANCE (Liu & al, 2016, Ducassou & al, 2020). Une étude Iranienne, portant sur 61 enfants avec PTIC a comparé de façon randomisée la CSA (donnée à 10 mg/kg/j) et le sirolimus : les taux de réponse à 6 mois sont excellents avec une réponse plus rapide pour la CSA mais une tolérance inférieure (Mousavi-Hasanzadeh & al, 2020).

Les principaux effets secondaires sont l'hypertension artérielle (HTA), l'atteinte rénale (insuffisance rénale, tubulopathie), l'hypertrophie gingivale et l'hirsutisme en cas de traitement prolongé.

Les patients peuvent passer des comprimés à la forme buvable sur la base de 1mg pour 1mg. Il est toutefois recommandé de suivre les concentrations résiduelles après un changement de galénique. Le médicament est disponible en pharmacie de ville.

Recommandations du PNDS : bons candidats pour la ciclosporine :

- PTIC sans argument pour un autre traitement de 2nde ligne et pouvant être traité par un immunosuppresseur ; pas de critère de choix défini pour la CSA versus les autres IS

Modalités de prescription :

Bilan pré-thérapeutique : vérifier l'absence de pathologie rénale et l'absence d'interactions médicamenteuses

Posologie : 3 à 6 mg/kg/j en 2 prises

Suivi pharmacocinétique: dosage facile ; doit bien être fait à H12 de la prise précédente (taux résiduel). Taux cible selon la littérature : 100 µg/L

Suivi post-thérapeutique spécifique : mesure de la TA, ionogramme avec créatinine et magnésium

Durée de traitement : Après 12 mois de RC persistante à l'équilibre, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 2 ans. Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur la PK, il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois

Sirolimus

Le sirolimus est un IS utilisé dans la prévention du rejet de greffe d'organe en association à d'autres IS, et dans certains maladies auto-immunes ou inflammatoires. Il n'a pas d'AMM pour le PTI.

Il est devenu le médicament de référence des cytopénies auto-immunes en contexte de syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) (Bride & al, 2016). Ceci a conduit à le proposer dans le PTIP/PTIC de l'enfant compte tenu de sa bonne tolérance en monothérapie. Les résultats sont variables avec de taux de réponse parfois excellents, 53% de RC à 3 mois dans l'étude de Jasinski, 50% de réponse globale dans l'étude de Miano, 50% de RC à 6 mois dans celle de Mousavi-Hasanzadeh, alors que d'autres études confirment une efficacité surtout nette dans les PTI s'intégrant dans un syndrome d'Evans ou associées à un DIP (Jasinski & al, 2017, Miano & al, 2018, Mousavi-Hasanzadeh & al, 2020, Acar & al, 2024). Le délai de réponse est de 4 semaines.

Les principaux effets secondaires sont l'HTA (suivi nécessaire), les aphtes (fréquents) et les dyslipidémies. Une surveillance régulière du sédiment urinaire et en particulier de la protéinurie est nécessaire car des atteintes rénales glomérulaires sévères sont possibles et nécessitent l'arrêt immédiat du produit

Le dosage est facile et le taux sanguin est corrélé à la toxicité; le CEREVANCE recommande un dosage à J7 pour s'assurer de l'absence de taux toxique (> 15 ng/ml). La zone thérapeutique est établie entre 4 et 14 ng/ml après 3 semaines de traitement.

Dans le cas des ALPS, traités à une posologie initiale médiane de 2 mg/m², la réponse est le plus souvent obtenue pour des taux plus faibles : 2 à 5 ng/ml, avec alors un meilleur profil de tolérance (Neven & al, 2017).

Les patients peuvent passer des comprimés à la forme buvable sur la base de 1mg pour 1mg, et vice versa. Il est toutefois recommandé de suivre les concentrations résiduelles après un changement de galénique. La forme buvable doit être diluée dans 60mL d'eau ou de jus d'orange. Le médicament est disponible en pharmacie de ville.

<p>Recommandations du PNDS : bons candidats pour le sirolimus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PTIP ou PTIC avec des signes en faveur d'un ALPS (lymphoprolifération, hypergamma-globulinémie, élévation des T double-négatifs : CD3+ α/β+ CD4- CD8-, élévation de la vitamine B12) - PTIC dans un contexte PTI/Evans, PTI/autre manifestation auto-immune
<p>Modalités de prescription :</p> <p>Bilan pré-thérapeutique : NFS, bilan lipidique, tension artérielle, bilan rénal, vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses</p> <p>Posologie : débuter à 2 mg/m²/j en 1 prise PO quotidienne (dose max : 4mg/jour) ; augmentation possible à 2,5 mg/m² selon réponse et cinétique</p> <p>Pharmacocinétique: analyse du taux résiduel (à H24 de la prise précédente). Dosages à J7 puis à 3 à 4 semaines du début. Taux cibles : 4 à 14 ng/ml (2 à 5 ng/ml pour un ALPS). A répéter après une augmentation de posologie.</p> <p>Suivi post-thérapeutique spécifique : mesure de la TA, bilan lipidique et protéinurie à M1, M3, M6, M12 puis annuel</p> <p>Durée de traitement : Après 12 mois de RC persistante à l'équilibre, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 2 ans Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur les données pharmacocinétiques il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois</p>

4.2.3.4. Rituximab

Les anticorps anti-CD20 ont pour cible les lymphocytes B et sont utilisés dans de nombreuses pathologies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant. L'anti-CD20 de référence pour le PTI est le rituximab (RTX). Il n'a pas d'AMM mais on dispose en France d'un cadre de prescription compassionnel (CPC) (mars 2019) pour le PTI de l'enfant et de l'adulte :

https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e90365eb516ff3dd2feb52173dd1e2e6.pdf

Toute utilisation du rituximab dans cette indication doit faire l'objet d'une demande au laboratoire et d'un envoi des données d'utilisations par le médecin référent, conformément au protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) disponible sur le site de l'ANSM.

L'utilisation du RTX au cours du PTI de l'enfant a fait l'objet d'une méta analyse récente (Ayad & al, 2022) ; avec un critère de réponse principalement basé sur la numération plaquettaire (> 50 G/L) associé ou non à une absence de traitement par corticoïdes ou IgIV dans les suites immédiates du RTX, le taux de réponse globale est de 68%. L'adjonction de DXM ne semble pas améliorer ces résultats (Oved & al, 2017). Dans l'expérience du CEREVANCE, avec un critère d'évaluation différent (absence d'introduction d'un autre traitement de 2^{nde} ligne dans le suivi), il est de 55% (Ducassou & al, 2020). Les facteurs associés à une bonne réponse dans l'expérience du CEREVANCE sont le sexe féminin, un âge supérieur à 10 ans et la notion de bonne réponse aux corticoïdes. Une durée d'évolution inférieure à 24 mois est également associée à une meilleure réponse (Oved & al, 2017). Enfin, un contexte évoquant une auto-immunité « B », dont le lupus, pourrait aussi être prédictif de réponse.

Le schéma classique d'administration est de 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m² ; chez les adolescents on peut utiliser le schéma adulte avec 2 injections de 1 g (dose fixe) à J1 et J15. Une prémédication par corticoïdes est systématique.

Il existe un risque de réaction lors de la perfusion qui peut, à la première injection, être sévère, de type anaphylactique. Ceci suppose une surveillance d'au minimum 2h après la fin de l'injection.

Dans le PTI il existe 2 profils de réponse :

- Une réponse précoce, survenant dans les 4 semaines après le début du traitement, par opsonisation des lymphocytes B qui bloque le récepteur Fc des macrophages et diminue la séquestration splénique des plaquettes,
- Une réponse retardée, survenant dans les 2 à 4 mois après le début du traitement, secondaire à la diminution des auto-anticorps.

Une absence de réponse à 4 mois permet de conclure à l'échec.

En cas de réponse à la fois bonne (RC) et prolongée (> 12 mois) avec rechute du PTI associée à une réapparition des B, une 2nde cure de RTX peut être discutée en RCP. Dans cette situation, l'adjonction d'un traitement d'entretien pourrait augmenter la durée de la réponse (Rai & al, 2023) mais ceci n'a pas été validé chez l'enfant.

La principale contre-indication au rituximab est la présence d'un Ag HBs (risque d'hépatite sévère) En cas de contexte dysimmunitaire sous-jacent le risque est la survenue d'une hypogammaglobulinémie définitive :

- en cas de DICV : l'expérience adulte a montré que le RTX était très efficace dans cette situation mais cette prescription est à discuter en RCP et doit faire discuter une antibioprophylaxie voire une substitution en IgV polyvalentes en cas d'hypogammaglobulinémie profonde.
- en cas d'ALPS ou d'ALPID : risque majeur d'hypogammaglobulinémie définitive contre-indiquant a priori le RTX ici

Recommandations du PNDS : bons candidats pour le rituximab :

- Fille + Age ≥ 10 ans (la prise en compte du sexe repose sur les données du CEREVANCE mais il n'y a pas de consensus internationale sur ce point chez l'enfant comme chez l'adulte).
 - PTI avec moins de 24 mois d'évolution
 - Présence d'anticorps anti plaquettes positifs (MAIPA, surtout GPIIb/IIIa)
 - Présence de facteurs anti-nucléaires (AAN) ≥ 1/160ème
 - Contexte PTI/Evans, PTI/lupus biologique ou clinique, PTI/autre manifestation auto-immune
 - Notion de bonne réponse aux corticoïdes (plaquettes > 50 G/L à J14 d'une cure)
- NB : en cas de profil de type DICV : indication à valider en RCP et information du patient et de ses parents ; si profil d'ALPS ou d'ALPID: le RTX est contre-indiqué

Modalités de prescription :

Bilan pré-thérapeutique : outre le bilan recommandé avant tout traitement de 2nde ligne, dont un bilan immunitaire avec taux d'Ig et immunophénotypage étendu (cf. Table 4) recherchant un profil de type DICV faire les sérologies VIH, VHB, VHC.

Vaccinations contre les pneumocoques, les méningocoques et l'*Haemophilus influenzae* qui doivent être réalisées au moins 2 semaines avant le traitement

Posologie : 2 schémas : 375 mg/m²/injection à J1, J8, J15, J22, ou, pour les adolescents : 1g/injection (dose fixe) à J1 et J15. Première dose à faire en HC (surveillance 24h). Prémédication avec antipyrétique, glucocorticoïde et antihistaminique systématiques.

Suivi post-thérapeutique spécifique : suivi des taux d'Ig G (dosages à M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois), suivi lymphocytaire dans la 1^{ère} année pour dépister la réapparition des B circulants (la réapparition de B circulants peut précéder une rechute), des NFS pour dépister une « late-onset neutropenia » (délai médian 120j) qui peut être sévère (agranulocytose) et nécessite une information au patient sur le risque infectieux. En cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique post RTX discuter une supplémentation en IgIV et suspecter un DIP sous-jacent.

Les biosimilaires du RTX peuvent être utilisés selon le marché hospitalier local et il a été démontré chez l'adulte qu'ils avaient une efficacité comparable chez l'adulte (expérience du CERECAL).

Il n'y a pas d'expérience dans le PTI de l'enfant des autres anti-CD20, l'ofatumumab, l'ocrelizumab et l'obinutuzumab. Ces médicaments ont une AMM chez l'adulte pour la sclérose en plaques et les hémopathies lymphoïdes. Leur seule indication chez un enfant atteint de PTI (hors AM), à discuter en RCP, pourrait être un enfant ayant développé une allergie au rituximab, et notamment une maladie sérique, et pour qui un anti-CD20 humanisé constitue une alternative (Cochran & al, 2023). Chez l'adulte, l'obinutuzumab est privilégié dans cette indication et son pouvoir supérieur d'ADCC par rapport au rituximab pourrait en théorie être associé à une meilleure efficacité même si ceci n'a pas été démontré.

4.3.3.5. Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un immunomodulateur utilisé dans les pathologies auto-immunes, en premier lieu le lupus et par extension pour les PTI associés à des anticorps antinucléaires (AAN) positifs avec ou sans autre critère clinique ou biologique de lupus (lupus incomplet). Elle n'a pas d'AMM pour le PTI (AMM disponible pour le lupus en « traitement d'appoint ou en prévention des rechutes des lupus systémiques »).

Il y a peu de données dans la littérature concernant l'utilisation de l'HCQ dans le PTI de l'enfant et ce traitement est utilisé essentiellement en France. Dans la version 2025 du PNDS pour le PTI de l'adulte il est précisé que l'HCQ peut être utilisée précocement (initialement associée à la prednisone) chez les patients ayant un PTI associé à des AAN à titre significatif (≥ 320) ou à un lupus.

Dans l'étude du CEREVANCE, le taux de succès est de l'ordre de 55% dont 35% de RC (Roche & al, 2017) ; ceci est confirmé dans une autre étude du CEREVANCE évaluant globalement les traitements de seconde ligne (succès défini ici par l'absence de prescription d'un autre traitement de 2^{nde} ligne), ou le taux pour l'HCQ est de 54% (Ducassou & al, 2020). Plus récemment, une étude du CEREVANCE, analysant l'évolution des enfants présentant une cytopénie auto-immune associée à des AAN (taux retenu : ≥ 160), fait par ailleurs discuter le rôle protecteur de ce traitement vers une évolution lupique (Granel & al, 2024).

Les recommandations actuelles du CEREVANCE proposent d'utiliser l'HCQ chez les enfants ayant un PTI associé à des AAN a un taux ≥ 160 ou en cas de PTI associé à un lupus. Il s'agit le plus souvent de filles d'âge supérieur à 10 ans. En revanche, la présence d'AAN de type DFS70, dont la signification pathologique n'est pas établie, n'est pas, en soi, un critère de traitement par l'HCQ.

Le risque de rétinopathie, rapporté pour des posologies > 5 mg/kg/j, est faible compte-tenu d'une durée d'exposition le plus souvent limitée pour le PTI (< 5 ans). Ce risque est augmenté en cas de facteurs de risque associés : insuffisance rénale, traitement associé par le tamoxifène et rétinopathie préexistante.

Le dosage (taux résiduel) est facile et peut se faire à toute heure compte tenu de la longue demi-vie de l'HCQ. Il permet avant tout de s'assurer de l'observance.

Il n'y pas de données pharmacocinétiques corrélant l'efficacité et le taux sanguin pour le PTI. Des taux efficaces ont été proposés pour le lupus de l'adulte (600 à 1000 $\mu\text{g/L}$), de même que des taux exposant à une toxicité (> 2000 $\mu\text{g/L}$) ; ces taux ne sont néanmoins pas consensuels.

Pour le lupus de l'enfant il a été suggéré une efficacité de l'hydroxychloroquine, démontrée à 6,5 mg/kg/j, et une adaptation pharmacocinétique possible en visant un taux > 750 $\mu\text{g/L}$ (Zahr & al, 2021) ; ceci reste à confirmer.

On peut parler d'échec à 4 mois après avoir vérifié l'observance.

L'HCQ est disponible en ville : comprimés non sécables à 200 mg. Des préparations magistrales peuvent être réalisées pour les rares situations où l'HCQ est prescrite chez le petit enfant.

Recommandations du PNDS : bons candidats pour l'hydroxychloroquine :

<p>Recommandations du PNDS : bons candidats pour l'hydroxychloroquine : PTIP/C avec facteurs anti-nucléaires (AAN) $\geq 1/160^{\text{ème}}$, et/ou autres marqueurs de lupus clinique ou biologique (voir critères SLICC : Annexe 2)</p>
<p>Modalités de prescription : Bilan pré-thérapeutique : - créatinine, BHC, mesure du QT à l'ECG, - bilan ophtalmologique (OPH): FO, champs visuel automatisé, tomographie par cohérence optique (OCT) ; le bilan OPH peut être fait après le début du traitement et ne doit pas retarder sa mise en place. Si le bilan fait suspecter une rétinopathie préexistante : compléter par un électrorétinogramme</p> <p>Posologie : - enfant de plus de 12 ans : 1 à 2 cp/j (dose maximale : 400 mg/j) - enfant de 6 à 12 ans : 6,5 mg/kg (dose maximale : 400 mg/j)</p> <p>Pharmacocinétique: dosage résiduel à faire à l'équilibre; permet surtout de s'assurer de l'adhésion thérapeutique</p> <p>Suivi thérapeutique spécifique : ECG selon QT, bilan OPH annuel après 5 ans d'exposition : idem bilan initial</p>

4.2.4. La splénectomie

La splénectomie reste un des traitements les plus efficaces du PTI mais est actuellement considérée comme un traitement de 3^{ème} ligne et, compte-tenu de la mise à disposition de nombreux agents thérapeutiques, est de moins en moins souvent pratiquée chez l'enfant (Ducassou & al, 2020).

L'expérience du CEREVANCE, portant sur 120 enfants atteints de PTIC confirme une survie sans évènement (SSE) à 1, 2 et 5 ans de 88%, 84% et 76% (un évènement était défini par la nécessité de réintroduire un traitement de 2^{nde} ligne ou un décès) ; le seul critère pronostique, péjoratif, pour la SSE, est une association avec une autre pathologie auto-immune, survenant avant ou après la splénectomie (Pincez & al, 2023).

L'indication d'une splénectomie doit être discutée en RCP et le CEREVANCE recommande d'avoir exclu, par des tests génétiques appropriés, une TC ou un DIP sous-jacent, en particulier en cas d'association à des manifestations syndromiques ou d'autres manifestations immunopathologiques (cf. Annexe 2).

Une épreuve isotopique, utilisant des plaquettes autologues marquées à l'Indium-111, permet à la fois de confirmer le diagnostic et de préciser le siège de destruction. Elle est recommandée chaque fois que possible. Dans l'étude de Saint-Louis, qui reste la plus importante, 578 patients atteints de PTI ont été évalués (dont 103 enfants de moins de 15 ans) ; le taux de très bonne réponse à la splénectomie varie de 96% en cas de destruction splénique pure à 12,5% en cas de destruction principalement hépatique et 0% en cas de destruction vasculaire diffuse (Najean & al, 1998). Ces données ont été confirmées par une étude récente, concernant elle uniquement des patients adultes, avec un taux de succès de 90% en cas de séquestration splénique versus 45% pour les patients avec séquestration non splénique (Mendoza & al, 2023). Cette étude suggère par ailleurs que le degré de désyalination des plaquettes pourrait être prédictif d'un échec de la splénectomie.

L'enfant et ses parents doivent être informés des conséquences possibles de la splénectomie et doivent être adhérents aux mesures prophylactiques, dont les vaccinations, et au suivi nécessaire.

La splénectomie, le plus souvent réalisée par voie coelioscopique doit être confiée à un chirurgien expérimenté et, à l'idéal, après avoir fait remonter les plaquettes (taux recommandé : > 50 G/L). En cas de thrombopénie réfractaire, un traitement par acide tranexamique peut être associé au geste chirurgical. Le risque de thrombose de la veine splénique est notable mais il n'y a pas de consensus pour un traitement prophylactique

chez l'enfant en l'absence de terrain thrombophilique. La splénectomie nécessite une collaboration étroite entre l'hématopédiatre, l'anesthésiste et le chirurgien, aussi bien en amont qu'en aval du geste.

Il existe un risque de thrombocytose dans les semaines suivant la splénectomie ; discuter un traitement transitoire par aspirine si > 1000 G/L.

En cas d'échec les traitements classiques ont souvent une efficacité meilleure après splénectomie qu'avant et pourront être prescrits. Une rechute tardive (12 à 18 mois) doit faire rechercher une rate accessoire qui sera le plus souvent hétérotopique (les rates accessoires orthotopiques étant normalement retirées lors de la splénectomie).

Recommandations du PNDS : les bons candidats pour la splénectomie doivent associer:

- Un diagnostic formel de PTI primaire ; faire un test génétique pour les TC et les DIP qui doivent être négatifs
- L'absence d'association à des manifestations autoimmunes¹ (dont le syndrome d'Evans) ou à un déficit immunitaire ; faire un test génétique pour les DIP qui doit être négatif
- Un âge > 5 ans au moment de la splénectomie
- Une évolution supérieure à 1 an avec typiquement un PTIC symptomatique, nécessitant des interventions thérapeutiques fréquentes et en échec d'un ou de plusieurs traitements de seconde ligne²
- une étude radio-isotopique confirmant que la durée de vie des plaquettes est raccourcie et que la destruction est splénique pure ou principalement splénique³

1 : la splénectomie est efficace dans le lupus mais est associée à un risque infectieux notable sur ce terrain, une augmentation du risque de thrombose et, possiblement, à une évolution plus sévère.

2. Très rarement la splénectomie peut être discutée pour des raisons de qualité de vie (pratique sportive) ou professionnelle. Ces indications sont à valider en RCP CEREVANCE

3. En cas de destruction mixte, hépatosplénique, le rapport bénéfices/risques de la splénectomie doit être discuté en RCP

NB : prendre en compte le risque particulier pour les enfants vivant voyageant souvent dans un pays où le paludisme est endémique

Modalités:

- nécessité d'une coopération étroite entre le pédiatre, l'anesthésiste et le chirurgien
- vaccinations contre les pneumocoques selon les recommandations en vigueur, les méningocoques (B et ACWY) et l'*Haemophilus influenzae* (si non vacciné) : cf. Annexe 5. Tenir compte du temps nécessaire aux injections avec un schéma vaccinal qui doit être complété au moins 15j avant la chirurgie
- faire remonter si possible les plaquettes avant l'intervention (seuil 50 G/L) ; tenir compte du délai de réponse en fonction du traitement retenu
- si thrombopénie réfractaire ou patient très hémorragique : discuter un traitement par acide tranexamique encadrant le geste et avoir la possibilité de transfuser des plaquettes en peropératoire et en cas d'urgence
- débiter le traitement antibiotique en post-opératoire : enfant de plus de 10 kg : oracilline : 100.000 UI/kg/j en 2 prises. Renouveler l'éducation du patient et de ses parents avant la sortie
- Bien qu'il n'existe pas de consensus en pédiatrie, la prophylaxie par pénicilline orale (Oracilline®) doit être poursuivie au minimum 2 ans après la splénectomie. Tenir compte au-delà de ce terme de l'âge de l'enfant et de la survenue d'infections post splénectomie (cf. Annexe 5).
- Surveillance post opératoire : dépister une thrombose de la veine splénique, traitement par aspirine (2 à 3 mg/kg/j) si thrombocytose majeure (> 1000 G/L) ou systématiquement si facteurs de risque pour une thrombose

4.2.5. Autres approches thérapeutiques

Il s'agit de traitements qui ne sont pas régulièrement utilisés actuellement dans la prise en charge du PTI de l'enfant.

Pour des raisons de simplicité, les recommandations citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur ; celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

Agents thérapeutiques anciennement utilisés

Un certain nombre de médicaments ont historiquement été utilisés pour traiter le PTI de l'enfant mais leur efficacité limitée, leur mauvais profil de tolérance, ou l'émergence de nouveaux médicaments ont fait pratiquement disparaître leurs indications. Ce PNDS ne recommande pas leur utilisation.

On peut citer :

- La dapsons (hors AMM): encore utilisée chez les patients adultes et dans certains pays chez l'enfant (*Khera & al, 2020, Bharadwaj & al, 2024*), elle est actuellement non prescrite en France compte tenu de son profil de tolérance chez l'enfant et des alternatives thérapeutiques.
- Les alcaloïdes de la pervenche : vincristine (qui dispose d'une AMM) ou vinblastine (hors AMM) qui sont parfois encore utilisés en particulier dans un contexte d'urgence (cf. paragraphe 4.2.5)
- La colchicine pour laquelle peu d'études sont disponibles en particulier chez l'enfant
- Le cyclophosphamide (hors AMM) qui ne doit plus être utilisé dans le traitement du PTI de l'enfant compte tenu de sa toxicité

Les Anti-D

Les anti-D, qui sont reconnus internationalement comme un traitement de 1^{ère} ligne et qui sont largement utilisées dans certains pays (USA, Canada, pays n'ayant pas accès aux IgIV), n'ont que des indications exceptionnelles en France.

	Avantages	Inconvénients
Anti-D	Simplicité d'administration Coût inférieur	Absence d'AMM Réservé aux enfants Rhésus (D)+ Risque d'hémolyse intravasculaire pouvant être sévère Disponibilité limitée en France (priorisation à la prévention de la maladie Rhésus) et galénique non adaptée limitant beaucoup son utilisation en France

La perfusion intraveineuse courte d'immunoglobulines anti-D a été démontrée comme efficace dans le traitement du PTI de l'enfant et de l'adulte pour les patients de groupe Rh+ non splénectomisés. L'efficacité est jugée comparable à celle des IgIV : dans un essai randomisé portant sur 105 enfants et comparant les anti-D (donnés à 50 ou 75 µg/kg) et les IgIV (0,8 g/kg) les anti-D à 75 µg/kg font aussi bien que les IgIV avec moins d'effets secondaires immédiats mais une hémolyse franche sans être sévère : perte moyenne d'Hb de 2g/dL (*Alioglu & al, 2013*). Une méta-analyse conclut, elle, à une supériorité des IgIV en sachant que sur les 11 études comparant les anti-D aux IgIV, 9 utilisaient la posologie de 50 µg/kg. Cette approche est très utilisée en Amérique du Nord (Anti-D commerciales) et dans les pays en voie de développement (pour des raisons de coût et de facilité d'administration).

Le principal effet secondaire est l'hémolyse intravasculaire (HIV) qui peut être sévère et qui a fait rediscuter le rapport bénéfice/risque de ce traitement au point que les anti-D nord-américaines ont été retirées du marché Européen en 2009. L'HIV est dose-dépendante. Les recommandations proposées sont d'éviter ce traitement chez les patients avec comorbidités, dont l'insuffisance rénale ou une hémolyse associée, et d'évaluer le traitement (recherche d'hémoglobinurie/hématurie) dans les 48 premières heures. Le risque relatif d'HIV n'a pas été comparé entre les différents anti-D disponibles. Ce risque pourrait être diminué, sans altérer l'efficacité, par une administration par voie intramusculaire qui apparait efficace et dénuée d'effets secondaires.

En France, la seule spécialité pharmaceutique d'Ig anti-D disponible est le RHOPHYLAC dont l'AMM ne concerne que la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né ou de l'immunisation d'un patient Rh

négatif ayant reçu des produits sanguins labiles pouvant apporter des hématies Rh positives ; les conditionnements disponibles (ampoules de 2 ml/200µg ou 2 ml/300µg) sont adaptés à ces situations mais pas à celle du PTI qui nécessite de plus fortes doses.

Il n’y a pas de développement clinique d’anti-D monoclonale.

L’utilisation en France des anti-D dans le PTI doit, dans les conditions actuelles, rester rare et après discussion en RCP.

<p>Recommandations du PNDS : compte-tenu de la situation en France, le traitement par anti-D n’est pas recommandé dans le traitement du PTI-ND de l’enfant. Son indication doit rester exceptionnelle en excluant les enfants avec risque d’HIV sévère (hémolyse associée, insuffisance rénale)</p>
<p>Modalités de prescription : - 1^{ère} cure : injecter 25 µg/kg à J1 puis, en l’absence d’hémolyse notable, 25 µg/kg à J2. En l’absence d’hémolyse sévère, les cures suivantes, si indiquées, peuvent être faites à la dose de 40 à 50 µg/kg/injection. - Bilan d’hémolyse systématique à H24 et H48 <i>NB : positive les RAI ce qui peut poser un problème chez un enfant ayant des besoins transfusionnels</i></p>

Nouveaux médicaments du PTI

Ces médicaments qui sont, soit déjà utilisés chez l’adulte mais contre-indiqués chez l’enfant, soit en cours d’évaluation chez l’adulte et non encore évalués chez l’enfant (même si de rares reports de cas ont parfois été publiés pour des enfant atteint de PTI ou d’une autre CAI réfractaires) ne seront ici que cités (**Table 11**).

Mis à part le fostamatinib (pour l’adulte) aucun n’a à ce jour d’AMM dans le PTI.

Leur utilisation peut exceptionnellement être discutée chez des enfants ou adolescents en impasse thérapeutique dans le cadre de la RCP du CEREVANCE.

Le lecteur pourra se référer pour ces agents au PNDS fait pour le PTI des patients adultes.

Table 11. Nouveaux agents

Agent	Mode d’action	AMM	Publications (PTI)
Fostamatinib	Inhibiteur de SYK (tyrosine kinase)	PTIC de l’adulte (2 ^{ème} ligne)	<i>Bussel & al, 2018</i>
Oseltamivir	Inhibiteur de la neuraminidase impliquée dans le désyalilation des plaquettes	Grippe	<i>Revila & al, 2019</i> <i>Lu Sun & al, 2020</i>
Belimumab	Anti-BLyS/BAFF (monoclonal)	Lupus (enfants > 5 ans et adultes)	<i>Mahevas & al, 2021</i>
Rilzabrutinib	Inhibiteur de BTK (tyrosine kinase)	NA	<i>Kuter & al, 2022</i>
Bortezomib	Inhibiteur du protéasome	Myélome	<i>Conti & al, 2022</i>
Daratumumab	Anti-CD38 ciblant les plasmocytes	Myélome	<i>Strüßmann T & al, 2023</i>
Efgartigimod	Inhibiteur du FcRn (récepteur néonatal des Ig impliqué dans leur recirculation)	Myasthénie auto-immune généralisée et présentant des AC anti-récepteurs de l’acétylcholine (adultes)	<i>Broome & al, 2023</i>

4.2.6. Situations particulières

4.2.6.1. PTI avec hémorragie sévère mettant en jeu le pronostic vital

Il s’agit d’une situation exceptionnelle chez l’enfant. Le traitement d’une urgence vitale au cours du PTI s’adresse aux patients présentant un syndrome hémorragique menaçant (score de Buchanan-Adix de 4 ou 5) comportant un saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif (ou intra-abdominal) ou des voies génito-urinaires, avec retentissement hémodynamique lié à une déglobulisation significative, ou un risque immédiat lié à la localisation de l’hémorragie. Il est justifié que ces enfants soient pris en charge dans

une unité de soins intensifs et dans un hôpital disposant d'un accès rapide aux produits sanguins et, en cas d'HIC, à un service de neurochirurgie.

Dans ces situations sévères on recommande l'association de transfusions de plaquettes, qui trouvent ici leur seule indication indiscutable au cours du PTI, de corticoïdes (donnés à forte dose par voie IV) et d'IgIV, associés à un ARTPO et éventuellement à d'autres médicaments (*cf. infra*).

Par analogie on pourra utiliser la même approche en préparation à une intervention chirurgicale urgente chez un malade sévèrement thrombopénique.

Transfusions de plaquettes

Les transfusions de plaquettes sont habituellement peu ou pas efficaces au cours du PTI car les plaquettes transfusées ont une durée de vie très courte (1 à quelques heures avec un rendement à H24 habituellement nul). Néanmoins, dans une situation d'hémorragie sévère, elles sont formellement indiquées et ont un effet hémostatique immédiat, même en l'absence de rendement apparent, à condition d'être transfusées de façon répétée et en quantité suffisante, et d'être associées aux traitements du PTI.

Elles sont prescrites de façon fractionnée, toutes les 6 à 8h, voire en IV continue, avec un apport en unités plaquettaires qui sera 2 à 3 fois supérieur à la quantité habituellement prescrite pour une thrombopénie centrale. L'indication respective des concentrés plaquettaires standards et des concentrés plaquettaires d'aphérèse est à discuter avec l'hémobiologiste en sachant que la disponibilité en urgence doit, au moins initialement, être priorisée.

Les transfusions plaquettaires seront poursuivies jusqu'à amélioration clinique et obtention (sous l'effet de l'ensemble du traitement) d'un seuil plaquettaire à définir par l'équipe médicale. Même en l'absence de rendement transfusionnel, leur maintien est indiqué dès lors que le pronostic vital ou fonctionnel reste en jeu.

Le seuil de plaquettes à obtenir est à discuter au cas par cas. Par exemple, en cas de saignement intracérébral, les transfusions de plaquettes seront poursuivies jusqu'à ce qu'on obtienne une numération plaquettaire de 100 G/L et une stabilisation clinique, et ensuite de 50G/L jusqu'à stabilisation de l'imagerie. Ce seuil pourra être diminué à 50 G/L en cas de saignement digestif ou gynécologique.

Corticoïdes :

Dans cette situation on utilise une corticothérapie à forte dose donnée par voie IV.

Les options sont :

- des bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg/j, sans dépasser 1 gramme/j, passer en 4 à 6h. La TA doit être surveillée. Les bolus peuvent être répétés à J2 et à J3.

- de la dexaméthasone 0,6 mg/kg/j (sans dépasser 40 mg/j) par voie IV en 30 minutes, en 1 ou 2 injections par jour pendant 4 jours

Un relais oral par la prednisone ou la méthylprednisolone à 1 mg/kg/j (sans dépasser 3 semaines au total) peut être discutée selon l'évolution et le traitement prescrit.

Immunoglobulines polyvalentes :

Elles seront administrées à la concentration de 5% à la dose de 1g/kg à J1 et J2 (sans dépasser 100g/injection) en maintenant une bonne hydratation.

Agonistes du récepteur à la TPO

L'expérience du CEREVANCE est en faveur de l'utilisation d'emblée d'un ARTPO dans les situations à risque vital (*Nolla & al, 2021*). Dans ce contexte d'urgence on favorisera un médicament injectable par voie sous-cutanée

(romiplostim) donnée à forte dose d'emblée: 5 à 10 µg/kg/injection selon les facteurs de risque de thrombose (et en tenant compte de la galénique); à répéter 1 fois par semaine selon l'évolution et en adaptant la posologie à la numération plaquettaire. Il s'agit d'une indication hors AMM (contexte, posologie). Le délai d'action peut être décalé de quelques jours avec une amélioration des symptômes hémorragiques qui précède souvent l'amélioration du taux de plaquettes. La durée du traitement sera adaptée à l'évolution.

Transfusion de concentrés globulaires

Ils seront utilisés, selon le taux d'hémoglobine, en sachant que toute anémie significative augmente le risque hémorragique et qu'il est logique de maintenir un taux d'Hb > 9-10 g/dL.

Autres médicaments potentiellement utiles

Depuis la mise à disposition des ARTPO les indications de ces médicaments se sont raréfiés mais ils peuvent encore être discutés en cas de PTI sévère et réfractaire :

- Acide tranexamique

A utiliser ici par voie intraveineuse ; à discuter en cas de saignement muqueux actif.

- Facteur VII activé

Ce traitement extrêmement coûteux et de demi-vie courte n'a été rapporté comme efficace sur les signes hémorragiques que dans des observations isolées, principalement des hémorragies intracrâniennes (*Gurion & al, 2012*). Il s'agit d'une indication hors AMM et d'un traitement dont l'indication n'est pas validée dans ce contexte. A propos d'un cas, une revue sur les 16 patients déjà rapportés (dont 7 enfants), conclut à un bénéfice possible (*Salama & al, 2009*). Le facteur VIIa est mentionné dans les recommandations Italiennes comme traitement d'appoint aux transfusions de plaquettes dans les situations « critiques » ; le schéma recommandé est une perfusion de 90 à 120 µg/kg toutes les 2 à 3 heures jusqu'à arrêt du saignement (*Russo & al, 2024*). Il n'a pas été retenu en revanche dans la version actuelle du PNDS pour le PTI de l'adulte.

Son utilisation peut être envisagée précocement, en association avec les transfusions de plaquettes, dans des situations d'extrême gravité avec mise en jeu immédiate du pronostic vital, en concertation avec le médecin spécialiste. La très courte demi-vie, le risque potentiel de thrombose et le coût élevé sont des facteurs limitants.

- Rituximab

Un traitement par rituximab peut être rapidement envisagé en cas d'échec des mesures thérapeutiques précédentes et ce bien que l'efficacité attendue ne soit pas immédiate. On peut utiliser la posologie classique soit 375 mg/m² ; le nombre d'injections, au rythme d'une par semaine (4 au maximum), sera déterminé en fonction de l'évolution.

- Alcaloïdes de la pervenche

A discuter chez un patient réfractaire. On préfère la vinblastine à la posologie de 6 mg/m² (utilisation hors AMM) à la vincristine à la posologie, chez l'enfant de plus de 10 kg, de 1,5 mg/m² sans dépasser 2 mg (AMM) en raison d'une meilleure tolérance de la vinblastine notamment digestive (risque de neuropathie abdominale : douleurs neuropathiques, constipation, iléus). Une 2^{ème} injection 7 à 10 jours plus tard pourra être discutée au cas par cas en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Les 2 médicaments doivent être administrés en intravasculaire strict en raison du risque de nécrose cutanée ; en cas d'extrasation du produit une prise en charge chirurgicale en urgence (< 6h) est indiquée pour réalisation d'injections/aspirations/lavages au bloc.

Mesures générales associées

En cas d'urgence, il faut :

- Discuter précocement avec un chirurgien, ou un radiologue interventionnel, un geste pour éventuellement assurer l'hémostase (neurochirurgie, embolisation) ou limiter les conséquences d'une hémorragie.
- Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie;
- Suspender si besoin et si cela est possible les traitements anticoagulants;
- Contrôler la pression artérielle;
- Éviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, rasage, gaz du sang artériels, injections intramusculaires, etc...);

Recommandations du PNDS : les PTI associés à un syndrome hémorragique sévère sont une urgence thérapeutique mettant en jeu le pronostic vital. Au mieux ils doivent être pris en charge en USI et dans un établissement ayant un accès facile aux produits sanguins et, en cas d'HIC, à un service de neurochirurgie. Le traitement associe des transfusions de plaquettes fractionnées, des corticoïdes à forte dose donnés par voie IV, des immunoglobulines et des ARTPO. D'autres médicaments peuvent être utiles après discussion entre les réanimateurs et les hématopédiatres du CEREVANCE

4.2.6.2. PTI réfractaire

Le PTI réfractaire (PTIr) est rare chez l'enfant et sa définition est discutée (*Ibrahim & al, 2022, Neunert & al, 2023*). Une réunion de consensus récente du groupe ICON, à laquelle a participé le CEREVANCE, distingue 2 situations :

- Le PTIr avec syndrome hémorragique menaçant et absence de réponse à l'ensemble des traitements de première ligne disponibles; cette situation est plus fréquente au stade de PTI aigu mais pas uniquement. A ce stade il est fondamental de s'assurer du diagnostic de PTI avant de parler de PTIr. On recherchera de principe une infection virale en cours (CMV, EBV, PVB19, COVID-19).
- Le PTICr « au long terme », caractérisé par la non-réponse à plusieurs traitements de seconde ligne et une maladie associée à un syndrome hémorragique et/ou impactant la qualité de vie (*Nakano & al, 2024*).

Pour les PTIr définis par un syndrome hémorragique sévère la prise en charge a été définie au paragraphe 4.2.5. Il est indispensable d'exclure par principe un autre diagnostic qui expliquerait l'absence de réponse.

Pour les PTIr à plus long terme, la définition du CEREVANCE est le PTI ayant nécessité l'utilisation d'au moins 3 traitements de seconde ligne ; ils représentent alors 9% de la cohorte des PTIC inclus dans OBS'CEREVANCE selon une étude récente (*Pincez & al, 2024*). Le caractère réfractaire est associé à une évolution prolongée : seuls 9% des patients sont en RCC deux ans après avoir été classés réfractaires ; la probabilité d'obtenir une RCC pour ces patients semble meilleure après splénectomie (*Pincez & al, 2024*).

La prise en charge de ces cas n'est pas codifiée et justifie une discussion en RCP CEREVANCE. L'enquête étiologique doit être reprise afin d'exclure un diagnostic alternatif ou un PTI secondaire à un DIP sous-jacent qui pourrait permettre de prescrire un traitement ciblé (*Rotz & al, 2018, Miltiadous & al, 2020, Pincez & al, 2024*). Ceci justifie la prescription de tests génétiques (panels ou études d'exome ou de génome explorant les TC et les DIP).

En l'absence d'élément d'orientation il est logique de prescrire les traitements de 2nde ligne non évalués jusqu'à et de commencer à discuter une splénectomie. L'association d'un ARTPO et d'un immunosuppresseur, qui apparaît efficace chez l'adulte, mérite d'être évaluée chez l'enfant (*Crickx & al, 2023, Hong & al, 2023*).

4.2.6.3. PTI des enfants de moins de 1 an

Il s'agit d'un sous-groupe rare mais des PTI peuvent se voir chez des nourrissons, en particulier après les premières vaccinations.

Les données disponibles montrent que les PTI de moins de 1 an:

- Sont plus souvent traités ; ils reçoivent aussi plus souvent des transfusions plaquettaires
- Ont plus souvent un myélogramme
- N'ont pas une expression hémorragique particulièrement sévère
- Ont une évolution qui est le plus souvent de type aigue avec un taux de chronicité inférieur à celui noté chez les enfants plus âgés (*Lee & al, 2025*)

A cet âge des diagnostics différentiels particuliers doivent être exclus :

- Thrombopénie allo-immune en sachant que celle-ci s'exprime dès la naissance voire *in utero* et ne doit plus être recherchée au delà de 3 mois
- PTI transmis par une mère atteinte, soit suivie pour un PTI actif, soit ayant un ATCD de PTI, datant parfois de l'enfance et en situation de thrombolyse compensée. Ici aussi l'expression se limite à la période néonatale (cf. paragraphe 4.2.5.4)
- Primo-infection par le CMV ou l'EBV ; demander des tests PCR
- Rarement hémopathie maligne dont la LAM7 avec translocation chromosomique t(1;22) qui peut initialement se présenter par une thrombopénie isolée

A cet âge il est aussi logique d'évoquer tout particulièrement :

- Une thrombopénie constitutionnelle ou une maladie de Willebrand
- Un DIP, en particulier un syndrome de Wiskott-Aldrich.

La pratique d'un bilan immunitaire, qui sera à analyser en fonction de l'âge, est recommandée pour ces enfants :

- Recherche de microplaquettes au frottis
- Dosage pondéral des Ig
- Phénotypage lymphocytaire & étude de l'expression de la protéine WASP
- Tests génétiques si éléments pour un DIP

Il n'y a pas en revanche d'indication à faire systématiquement un myélogramme.

L'abstention thérapeutique pour des plaquettes < 10 G/L est ici non consensuelle en particulier chez le nouveau-né pour lequel il faut suivre les recommandations établies par les néonatalogistes (*Lieberman, 2019*). La prise en charge thérapeutique est sinon identique à celle d'un PTI standard

4.2.6.4. PTI des adolescents

Le phénotype du PTI varie selon l'âge et celui-ci est une variable continue.

Les données disponibles suggèrent que le PTI des adolescents est plus proche de celui de l'adulte que de celui du petit enfant avec une présentation sur un mode insidieux plus fréquente et aussi plus de formes secondaires.

Dans une étude à laquelle a participé le CEREVANCE, comparant les 12-18 ans versus les 18-25 ans la présentation clinique est similaire et le taux de chronicité est le même dans les 2 groupes : 57% soit un taux clairement plus élevé que celui observé chez les petits enfants (*Schiferli & al, 2023*).

Pour les PTI associés à des AAN, le sexe féminin et l'âge supérieur à 10 ans sont des facteurs de risque pour l'évolution vers un lupus (*Granel & al, 2024*). Ceci justifie un suivi prolongé, avec transition vers un service adulte si besoin, associé à un suivi régulier des marqueurs lupiques et un dépistage des atteintes d'organe en particulier rénales (mesure de la TA, recherche d'hématurie, de protéinurie, rapport albuminurie/créatinurie)

La prise en charge de ces patients est standard ; les cas difficiles peuvent être discutée avec les spécialistes du PTI de l'adulte.

4.2.6.5. PTI & grossesse

Il s'agit d'un contexte restant rare en pédiatrie. La prise en charge de ces patientes est très détaillée dans le PNDS du PTI de l'adulte auquel on peut se référer.

Le risque de thrombopénie chez l'enfant est de l'ordre de 25% avec alors une thrombopénie dite sévère (< 50 G/L) dans 41% des cas (*Luo & al, 2021*). Le risque de thrombopénie est corrélé à la sévérité du PTI chez la mère. Une numération doit être faite sur le sang du cordon et contrôlé à J3. Le traitement repose sur les transfusions plaquettaires (seuil à 30 ou 50 G/L selon le contexte) et les IgIV (*Lieberman ; 2019*).

4.2.6.6. PTI secondaires

Les PTI secondaires sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte et le lecteur peut se référer au PNDS du PTI de l'adulte et aux PNDS correspondants pour les pathologies sous-jacentes.

Leur prise en charge, qui peut être discutée à la RCP CEREVANCE, est très spécialisée et doit impliquer des équipes référentes.

Les situations cliniques les plus fréquentes en pratique sont :

PTI précédant un lupus (lupus incomplet) : dans l'expérience du CEREVANCE, 23% des patients ayant débuté un PTI dans l'enfance et ayant évolué vers un PTIC, ont des AAN positifs ($\geq 1/160$). Avec un suivi médian de 6 ans la proportion de ces patients évoluant vers un lupus, parfois plusieurs années après le diagnostic de PTI, est de 20% avec comme facteurs de risque le sexe féminin, un âge au diagnostic de PTI > 10 ans et un titre de AAN > 1/160 (*Granel & al, 2024*). Ces enfants doivent bénéficier d'un suivi régulier et prolongé, et d'une transition vers un service de médecin adulte, permettant de dépister les atteintes lupiques, en particulier rénales (mesure de la TA, recherche d'hématurie, de protéinurie, rapport albuminurie/créatinurie) et d'évaluer leur progression vers un lupus avéré (Critères SLICC : cf. Annexe 2).

PTI associé à un déficit immunitaire sous-jacent. Un grand nombre de DIP sont associés à un excès d'auto-immunité et les cytopénies auto-immunes sont fréquentes dans ce contexte : un peu plus de 31% des patients enregistrés dans la cohorte du CEREDIH (*Fischer & al, 2017*). Outre les DIP classiques, souvent diagnostiqués avant le PTI, différentes entités peuvent être révélées par un PTI (ou une autre CAI). On peut citer en particulier :

- **Des formes syndromiques:** syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Di Georges, ...

- **l'ALPS** qui peut associer syndrome lymphoprolifératif (splénomégalie quasi constante) et CAI. Le dépistage repose sur la mise en évidence d'une hypervitaminose B12, d'une hypergammaglobulinémie, et d'un excès de cellules T double-négatives (CD3+, $\alpha\beta$ +, CD4-, CD8-) ; à compléter par la recherche de lymphocytes CD45RA+, HLA-DR+, CD38+ : profil spécifique de l'ALPS. Une étude génétique est justifiée.

- **Les défauts de production d'Ig dont le déficit immunitaire commun variable (DICV):** présence d'anomalies immunitaires : hypo-gammaglobulinémie (baisse des IgG et des IgA), baisse des lymphocytes B mémoires switchés associées et réponses vaccinales faibles. Les CAI surviennent typiquement à l'adolescence.

- **Les déficits immunitaires combinés** : présentation généralement précoce, associant infections liées à un défaut de réponse Ac (bronchiques et ORL) et infections opportunistes liées à un défaut de l'immunité cellulaire.

- **Parmi les déficits combinés, certains syndromes liés à des variants germinaux de gènes impliqués dans le contrôle de l'auto-immunité** présentent une fréquence particulièrement accrues de CAI. Il s'agit d'un groupe de maladies de plus en plus souvent identifiées dans ce contexte du fait des progrès des approches génétiques. On peut citer le défaut d'expression de CTLA4 (variants de *CTLA4* ou de *LRBA*), les variants associés à une activation constitutive de la voie JAK/STAT (dont les mutations activatrices de *STAT3*), et les variants associés à une activation constitutive de *Pi3Kd* (variants de *PIK3R1* ou de *PIK3CS*). Leur identification, par des études génétiques (panels orientés sur les DIP ou analyse d'exome ou de génome) est justifiée chez les enfants associant plusieurs manifestations immunopathologiques (Annexe 2) et permet, au mieux, d'optimiser leur prise en charge et d'utiliser une thérapie ciblée ou de discuter une allogreffe de moelle (**Table 12**).

La suspicion ou l'identification d'un DIP sous-jacent chez un enfant atteint de PTI doit faire demander un avis spécialisé aux centres du réseau du CEREDIH.

Globalement, la prise en charge des PTI secondaire va différer de celle du PTI primaire en particulier pour leur suivi et le choix des traitements de 2^{nde} ligne. La prise en charge thérapeutique est ici donnée à titre indicatif (**Table 12**). Les traitements de 1^{ère} ligne restent utiles en cas d'urgence.

La spécificité de ces cas peut justifier une discussion en RCP. En cas de DIP probable ou identifié un avis doit aussi être pris auprès du CEREDIH.

Pour les adolescents et jeunes adultes, une transition réussie vers un service de médecine adulte est un enjeu majeur (*cf. infra*).

Table 12 : spécificité de la prise en charge de certains PTI secondaires

Type de PTI 2 ^{daire}	Particularités thérapeutiques		Autres points
	A utiliser en priorité	Risques spécifiques	
Lupus	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes souvent plus actifs que les IgIV - IgIV si hémorragie sévère¹ - Hydroxychloroquine (Peut ici être associé à une corticothérapie < 0,15 mg/kg/j) - RTX en 2^{ème} intention (hors AMM) - IS en 3^{ème} intention (MMF) 	<ul style="list-style-type: none"> - ARTPO : discuter le risque de thrombose (surtout si APL associés à titres élevés et présence d'ACC) - Splénectomie : prendre aussi en compte le risque de thrombose et le potentiel risque de poussée lupique 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'AHAI associée (syndrome d'Evans) - Suivi spécifique : dépistage des atteintes lupiques (<i>cf.</i> PNDS) - Discuter prévention des thromboses dans les situations à risque
PTI avec APL	Par extension : même choix thérapeutique que pour le lupus	- ARTPO : risque de thrombose et de syndrome catastrophique des APL.	- Discuter prévention des thromboses dans les situations à risque
DICV	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes & IgIV en 1^{ère} ligne - RTX très efficace mais risque d'évolution vers une hypogammaglobulinémie définitive - ARTPO 	<ul style="list-style-type: none"> - RTX : risque d'hypogammaglobulinémie - Splénectomie (majoration du risque infectieux) 	<ul style="list-style-type: none"> - CAI multiples possibles - Risque d'infections bactériennes (pulmonaires ++); vacciner si encore possible contre pneumocoques & méningocoques - Risque de lymphome
ALPS	- Sirolimus ou MMF	<ul style="list-style-type: none"> - RTX : risque majeur d'hypogammaglobulinémie définitive - Splénectomie (majoration du risque infectieux) 	<ul style="list-style-type: none"> - CAI multiples possibles - Risque d'infections bactériennes (pulmonaires ++); vacciner si encore possible contre pneumocoques & méningocoques - Risque de lymphome - Prise en charge relevant d'équipes spécialisées (réseau CEREDIH)
DIP	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes & IgIV en 1^{ère} ligne - ARTPO possibles - <u>Thérapies ciblées</u> possibles selon le déficit identifié : abatacept pour les déficits d'expression de CTLA4, inhibiteurs de JAK2 en cas 	<ul style="list-style-type: none"> - RTX : aggravation d'une hypogammaglobulinémie - Discuter une prophylaxie par sulfaméthoxazole/triméthoprime si traitement par IS 	- Prise en charge relevant d'équipes spécialisées (réseau CEREDIH)

	d'activation de la voie JAK/STAT, leniolisib si activation de Pi3Kδ	- Prendre en compte la toxicité hépatique de l'AZT - Splénectomie : discuter le risque lié à la majoration du risque infectieux	
PTI post allogreffe	- corticoïdes & IgIV en 1 ^{ère} ligne - ARTPO - Introduction rapide de traitements de 2 ^{nde} ligne	- PTI pouvant être grave et réfractaire - Tenir compte de l'hématotoxicité des traitements, du risque infectieux, d'une néphrotoxicité des traitements si enfant sous CSA, et des interactions médicamenteuses	- Eliminer atteinte centrale : myélogramme systématique - tenir compte du traitement immunosuppresseur en cours - A discuter en RCP CEREVANCE
PTI post ICI²	- corticoïdes & IgIV en 1 ^{ère} ligne - ARTPO si hémorragie sévère - Arrêt de l'immunothérapie		Risque > de formes sévères & réfractaires ?

1 : si atteinte rénale : 0,4 mg/kg/j x 5

2 : Immune Checkpoint Inhibitor ; à noter qu'il a aussi été décrit des amégacaryocytoses acquises dans ce contexte

Documents utiles (cf. Annexe 6): **PNDS lupus** (enfants & adultes), **PNDS Syndrome des antiphospholipides** (enfants & adultes), **PNDS Déficits immunitaires héréditaires** (enfants & adultes), **PNDS Anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent** (en cours), **PNDS Syndrome d'Evans de l'enfant et de l'adolescent** (en cours)

4.2.7. Mesures associées

Contre-indication de l'aspirine et des AINS

Médicaments à éviter compte tenu de leur impact sur le temps de saignement.

Prévention et prise en charge des hémorragies muqueuses

Ces recommandations concernent des hémorragies muqueuses locales et isolées. En cas de syndrome hémorragique diffus ou de signes de gravité clinique (syndrome anémique, hypovolémie, céphalées ou hémorragie grave) elles devront être associées à un traitement général.

Hygiène bucco-dentaire : brossage des dents avec utilisation de brosses souples. En cas de gingivorragies : arrêter transitoirement le brossage des dents, favoriser les bains de bouche avec de l'Exacyl® peuvent être utiles. La reprise du brossage pourra se faire avec des brosses de type très souple, vendues en pharmacie (brosses à dent chirurgicales). En cas de chute dentaire hémorragique : un traitement local par Surgicel® + Exacyl® est le plus souvent efficace

Epistaxis : traitement local au domicile : repos, position assise, penché en avant, compression de la narine qui saigne, et mèches hémostatiques ou Surgicel® ; pommade HEC®. Méchage antérieur ou postérieur par un ORL si épistaxis persistante, associé éventuellement à un traitement pour faire remonter les plaquettes ; très rarement une transfusion de plaquettes, voire une embolisation (après avis ORL), peuvent être indiquées. Une recherche et une cautérisation de taches vasculaires peut être réalisée après contact de l'ORL par l'hématologue.

Ménorragies : chez la plupart des adolescentes, l'abondance des règles reste normale ou acceptable ; un traitement hormonal systématique au diagnostic de PTI n'est pas justifié et il faudra simplement évaluer l'abondance des règles sur 1 ou 2 cycles en donnant la consigne d'aller à l'hôpital en cas de règles très abondantes et mauvaise tolérance clinique.

Le score de Higham peut être utilisé pour quantifier le volume des règles (**Annexe 3b**). L'acide tranexamique peut être utilisé selon les recommandations du PNDS « **Saignements utérins abondants** » (2022) disponible

sur le site de l'HAS soit 20 à 40 mg/kg/j en 2 à 4 prises sans dépasser les doses adultes (2 à 4 g/24) ; si besoin un traitement hormonal peut être prescrit pour arrêter un saignement actif. Une consultation de gynécologie devra être proposée. La prescription d'acide tranexamique, à prendre au début de chaque cycle et tant que durent les règles, est suffisante chez la plupart des adolescentes.

La prescription d'un traitement hormonal prolongé destiné à arrêter les règles devra tenir compte d'une éventuelle auto-immunité associée pouvant augmenter le risque de thrombose (présence de facteurs antinucléaires, d'un anticoagulant circulant, ou d'anti-phospholipides) et qui conduit à contre-indiquer les oestroprogestatifs et à privilégier une pilule progestative.

La recherche d'une carence martiale doit être systématique et répétée.

Gestes à éviter : prise de température par voie rectale et injections intramusculaires.

Sont en revanche autorisés les gestes suivants, éventuellement associés à des mesures hémostatiques locales : myélogramme, injection sous-cutanée et points de suture (si une colle biologique est insuffisante), vaccinations (cf. infra), ponction et injection intraveineuse pour les veines superficielles et ponction artérielle de l'artère radiale (gaz artériel)

Préparation à une extraction dentaire ou une chirurgie

Chirurgie en urgence : l'approche, associant corticoïdes, IgIV et ARTPO, peut être la même que celle définie pour les hémorragies sévères. La meilleure attitude thérapeutique sera à discuter avec l'hématopédiatre en prenant en compte l'importance du geste et la durée de la période à risque hémorragique. Des transfusions de plaquettes devront pouvoir être réalisées en peropératoire.

En cas de PTI réfractaire, si une intervention chirurgicale doit être réalisée en urgence, seules les transfusions de plaquettes réalisées pendant le geste peuvent offrir une prophylaxie efficace ; le support transfusionnel, y compris en post-opératoire, doit être important compte tenu de la destruction périphérique des plaquettes (cf. paragraphe 4.2.5). En cas de complication hémorragique une prise en charge en milieu spécialisé est souhaitable.

Chirurgie programmée : chez les patients corticosensibles, une courte corticothérapie éventuellement associée aux IgIV si nécessaire sera administrée dans les jours précédant le geste.

Sinon, les ARTPO, en l'absence de thrombophilie, peuvent être débutés 4 semaines avant le geste pour vérifier l'efficacité et éventuellement adapter la posologie. L'objectif est d'avoir des plaquettes > 80-100 G/L selon le geste. Si la réponse est insuffisante les mêmes mesures que pour une chirurgie urgente seront adoptées.

5. Suivi d'un enfant atteint de PTI

5.1. Objectifs généraux

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre l'enfant à l'abri du risque de saignement par des mesures thérapeutiques soit ponctuelles (traitements de 1^{ère} ligne) soit en continu (traitements de 2^{nde} ligne)
- Limiter au minimum le nombre de bilans sanguins
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements ; suivi des effets secondaires potentiels d'un traitement en cours
- Maintenir une qualité de vie la meilleure possible dont l'insertion familiale, scolaire ou socioprofessionnelle (ou permettre le retour rapide à une activité scolaire ou professionnelle)

- Favoriser au maximum le maintien d'une activité physique et sportive
- Confirmer une guérison

5.2. Rythme des consultations et suivi clinique et biologique

Il prendra en compte l'expression clinique et le stade du PTI. A la phase aiguë une consultation mensuelle peut être adaptée. Il est logique de programmer ensuite une consultation à 3 mois, 6 mois et 12 mois du diagnostic. Pour les PTIC stables une consultation tous les 6 mois peut ensuite être suffisante.

Le nombre de NFS de surveillance doit être limité. L'enfant et ses parents doivent en revanche être informés de la nécessité, quelque soit le stade, de contrôler en urgence l'hémogramme en cas de survenue de signes hémorragiques.

Les indications à contrôler la numération plaquettaire sont :

- 1) Contrôles motivés :
 - La survenue de signes hémorragiques
 - L'évaluation de l'efficacité d'un traitement de 1^{ère} ligne, surtout en début de prise en charge :
 - o Lors de la première prescription d'un traitement donné: à J3 si l'enfant est hospitalisé (pour permettre sa sortie), à J6-J8 pour évaluer la réponse maximale, et enfin, vers J21 pour évaluer la durée de la réponse au traitement
 - o Il n'y a pas lieu en revanche d'évaluer systématiquement l'efficacité de la répétition d'un même traitement
 - Le suivi d'un traitement de seconde ligne, pour évaluer son efficacité ou adapter la posologie (en sachant qu'il est aussi logique de vérifier la NFS si le traitement implique de toute façon un bilan biologique régulier)
 - Evaluation avant un départ en vacances ou à l'étranger
- 2) Contrôles systématiques : ils permettent de juger de l'évolution vers une guérison et leur fréquence va varier selon le stade évolutif :
 - Au stade de PTI-ND : 1 par mois
 - Au stade de PTIP et PTIC : 1 tous les 3 à 4 mois

Autres suivis :

Les patients ayant des anomalies auto-immunes et immunologiques associées doivent avoir un bilan spécifique tous les 6 mois avec possibilité d'espacer ces bilans à 1 fois par an en cas de bonne évolution clinique et de stabilité de ces paramètres :

- PTI FAN+ : FAN, anti-ADN, anti-Ag solubles, C3 et C3, créatinine, recherche de protéinurie,
- En cas de suspicion de DPI : dosage pondéral des Ig et comptes lymphocytaires

Episode fébrile : toute infection, en particulier virale, peut déplacer l'équilibre entre thrombolyse et thrombopoïèse et est donc susceptible d'aggraver la thrombopénie chez un enfant atteint de PTI. Seul le paracétamol doit être utilisé pour traiter la fièvre ; aspirine et AINS sont ici contre-indiqués. En cas de fièvre, le contrôle de la numération plaquettaire n'est indiqué qu'en cas de symptomatologie clinique

5.3. Vaccinations :

La contre-indication classique des vaccinations chez un enfant atteint de PTI est actuellement remise en cause. Si un lien entre vaccination et survenue d'un PTI est documentée, les vaccins les plus à risque étant les vaccins vivants et en particulier le ROR (en sachant que pour ce dernier les PTI post-vaccins sont moins sévères que les PTI survenant après les infections virales en question), la contre-indication des vaccinations chez un enfant

atteint de PTI, qui reposait sur un consensus professionnel, n'est pas supportée par des données de la littérature autres que de très rares observations cliniques.

Au stade de PTI-ND, il est en règle facile de repousser un vaccin ou une injection de rappel compte tenu d'une certaine sécurité dans le rythme prévu des rappels vaccinaux.

Au stade de PTIP ou PTIC il est en règle possible de reprendre les vaccinations.

Les points à prendre en compte sont:

- Contre-indication des vaccins vivants en cas de traitement IS
- Risque de « non prise » en cas de déficit B induit : impossibilité par exemple de vacciner les mois suivant un traitement par rituximab

Ces cas particuliers seront à discuter avec le médecin référent.

Chez un enfant potentiellement non protégé et exposé à un risque infectieux défini un traitement préventif peut être proposé avec par exemple :

- Tétanos : injection de gamma-antitétaniques peut être indiquée (tenir compte de la numération plaquettaire)
- Varicelle chez un enfant sous corticoïdes : traitement à faire dans les 96h après le contage au mieux (délai maximal : 10j).
 - o Aciclovir ou IgIV (0,2 à 0,4 g/kg)
 - o VARITECT, qui peut être obtenu en AAC (Autorisation d'accès compassionnel) a une indication dans le traitement préventif chez l'immunodéprimé (et aussi pour le traitement curatif si échec de l'aciclovir seul). Son indication doit être discuté avec le CEREDIH

On rappelle par ailleurs que:

- Les vaccins anti-pneumococques et anti-méningococques (B et ACWY) doivent impérativement être réalisés avant une splénectomie (cf. Annexe 5) et sont conseillés avant l'initiation d'un traitement par rituximab
- Que la vaccination contre la COVID-19 n'est pas contre-indiquée

En l'absence de ces cas particulier on proposera un rattrapage ou une reprise des vaccinations au stade de PTIP ou de PTIC après discussion avec le médecin spécialiste.

En cas de PTI a priori induit par un vaccin, typiquement le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, pour lequel 2 injections sont recommandées, il est logique de contrôler les sérologies après la 1^{ère} injection et de s'abstenir si les taux sont protecteurs. Dans le cas contraire une 2^{ème} dose peut être proposée.

Sur le plan pratique : si l'enfant est toujours thrombopénique : injection vaccinale à faire SC si possible ou IM dans le deltoïde, avec aiguilles fines (23G-0.6mm ou moins) et compression pendant 5 mn. Un contrôle de la NFS une semaine après la vaccination peut être effectué.

5.4. Education thérapeutique (ETP) :

Selon l'HAS (2014), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle doit veiller à ce que l'enfant et son entourage aient une bonne compréhension de la maladie et disposent de l'ensemble des informations pour comprendre sa maladie et ses traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé en adaptant éventuellement son mode de vie, et favoriser, dans la mesure du possible, le maintien d'activités normales.

Il pourra être proposé à l'enfant ou à ses parents de participer à des programmes structurés d'ETP s'ils sont disponibles localement ou en ligne et de se rapprocher des associations de malades (cf. liste des associations dans la partie « liens utiles » en début de document).

Les « journées patients » organisées par les associations affiliées au centre de référence participent également à l'ETP.

Des outils éducatifs tels des livrets (Le PTI en 100 questions, Sport& PTI) sont disponibles sur le site du CEREVANCE (www.cerevance.org) ce qui permet au patient et son entourage d'avoir un support d'information écrit sur le PTI et sa prise en charge. La consultation infirmière et la consultation avec un pharmacien clinique, quand cela est possible, sont partie des interventions importantes de l'ETP.

Les compétences de sécurité à apporter via l'ETP devront porter en particulier sur:

a) Les signes pouvant être associés à une hémorragie grave

L'enfant et ses parents doivent avoir compris que l'extension d'un syndrome hémorragique et particulièrement la présence de signes muqueux doivent faire craindre une hémorragie sévère et nécessite un avis spécialisé en urgence.

Doivent inquiéter :

- Purpura important et extensif;
- Ecchymoses ou hématomes importants pour des traumatismes minimes ;
- Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent et si le saignement est prolongé (> 30 mn)
- Saignements spontanés voire continus des gencives ou dans la bouche ;
- Flux menstruel important surtout si présence de caillots (cf. score de Higham, Annexe 3b);
- Présence de sang dans les selles (rectorragie ou méléna) ou dans les urines ;
- Céphalée, trouble visuel ou douleur abdominale inhabituels par leur intensité ou leur durée ;
- Malaise, accès de pâleur.

Les parents, et l'enfant s'il est en âge de comprendre, seront formés à la recherche, et au signalement au médecin référent des signes hémorragiques, y compris au niveau de la cavité buccale. Pour les plus petits enfants, des signes hémorragiques peuvent être recherchés de façon quotidienne lors de la toilette. Ils doivent aussi être informés de possibles accès d'asthénie, souvent associés à une baisse des plaquettes.

b) les informations sur les traitements : modalités de prise, importance de l'observance, effets secondaires possibles, ...

c) les signes évocateurs d'une évolution vers une autre pathologie auto-immune : par exemple un enfant et ses parents ayant un PTI associé à des FAN doivent connaître les signes cliniques pouvant faire évoquer une poussée lupique.

d) des mesures générales qui peuvent éviter la survenue de saignements sévères : voir le paragraphe « Mesures associées » dont la contre-indication des médicaments allongeant le temps de saignements (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens)

5.5. Vie quotidienne

Les choix thérapeutiques (y compris les nécessités ou non d'hospitalisation) sont souvent guidés par le risque d'hémorragie sévère à risque vital, qui reste pourtant très faible. Ces traitements et la surveillance du PTI peuvent engendrer des altérations du quotidien des enfants et de leurs familles. Une étude canadienne, réalisée en 2003, a élaboré un questionnaire spécifique du PTI (KIT's tool) évaluant le retentissement de cette

maladie sur la vie quotidienne qui a été révisé récemment (*Dhir & al, 2024*). Ce questionnaire a été validé en Français en 2013.

Les différentes études internationales réalisées sur la qualité de vie des enfants atteints de PTI montrent que ce qui les affectent le plus est la limitation des activités physiques, dont l'importance varie selon l'état de chaque enfant et le degré d'inquiétude des parents ou des médecins. Pour les parents, ce sont surtout les effets secondaires des traitements et les préoccupations quant à l'avenir de leur enfant qui influencent leur bien-être. Par ailleurs, la durée de la maladie semble jouer un rôle important : les enfants atteints de PTI-ND ont une qualité de vie significativement plus altérée que ceux ayant une forme chronique. Il est intéressant de noter que la qualité de vie des enfants ne dépend pas directement de la numération plaquettaire, de l'âge au moment du diagnostic, du sexe ou de la classe socioéconomique de la famille. En revanche, la persistance de la maladie et la numération plaquettaire sont davantage corrélées à la qualité de vie des parents, qui semblent ressentir plus directement ces facteurs dans leur quotidien.

Depuis 2007, des recommandations en France sont fournies aux parents et à l'enfant dès le début de la prise en charge de ces enfants quel que soit le stade hémorragique initial, et un livret sur le sport avec des conseils est donné depuis 2015 par le centre de référence CEREVANCE et l'association de familles OCYTO. Ils indiquent le danger de la thrombopénie, les mesures à appliquer en cas de saignement et les activités, en particulier sportives, de leur vie quotidienne que l'enfant peut pratiquer.

Des conseils peuvent être donnés par un professeur d'EPS spécialisé en APA (activités physiques adaptées) par téléphone. Les activités physiques sont fonction de leur chiffre de plaquettes, le plus souvent autorisées et adaptées. Néanmoins, l'arrivée de cette maladie entraîne des contraintes personnelles et familiales.

Enfin, la prescription d'un traitement de 2^{nde} ligne pour améliorer la qualité de vie est de plus en plus souvent discutée. Dans une étude Nord-Américaine, ceci était la première raison pour laquelle un traitement de 2^{nde} ligne était mis en place (*Shimano & al, 2021*). Dans une autre étude évaluant les traitements de 2^{nde} ligne, la qualité de vie était de fait améliorée par l'eltrombopag (*Grace & al, 2019*).

Aspects pratiques:

Scolarité : une scolarité normale doit être poursuivie. Un contact systématique avec le médecin scolaire est souhaitable permettant l'établissement d'un protocole d'accueil individualisé (PAI) qui devra en particulier bien préciser ce qui est autorisé en matière de sport à l'école. Un modèle de PAI type est disponible sur le site du CEREVANCE. Pour la plupart des enfants il sera possible d'aller normalement en cour de récréation.

On favorisera le plus possible toute activité extra-scolaire (classe verte, classe de neige) ; pour ce faire il peut être utile de faire un contrôle de la NFS une semaine avant le départ et, si besoin, de prescrire un traitement pour faire remonter les plaquettes (corticoïdes ou IGIV). La rédaction de certificats médicaux appropriés est souhaitable et viendra appuyer ces recommandations.

Activités physiques et sport : Le maintien d'activités physiques, la participation aux cours d'éducation physique à l'école et la poursuite de la pratique d'un sport doivent être encouragés le plus possible. Les enfants ayant une thrombolyse compensée avec des taux de plaquettes en moyenne > 50 G/L ne doivent avoir pratiquement aucune restriction. Pour les enfants avec des plaquettes habituellement plus basses (< 50 G/L) beaucoup d'activités sportives restent possibles et doivent être encouragées en sachant qu'en cas de « poussée » clinique (apparition ou aggravation de signes hémorragiques) une contre-indication temporaire devra être respectée.

Certaines de ces activités sportives doivent être aménagées ; par exemple :

- natation possible mais éviter les plongeurs, la pratique de l'apnée et la plongée sous-marine (majoration du risque hémorragique lié au barotraumatisme)

- utilisation de protections adaptées : exemple port d'un casque souple ou dur selon les activités.

Seuls les sports les plus traumatiques sont déconseillés, en particulier le rugby, les sports de combat, le plongeon acrobatique, l'équitation, le motocross, la plongée sous-marine et d'une manière générale toute activité sportive « extrême » et à très haut-risque de traumatisme sévère.

Dans tous les cas la pratique du sport devra être encadrée ce qui implique une information des éducateurs sportifs ou entraîneurs par les parents et la rédaction de certificats médicaux d'absence de contre-indication hématologique à la pratique du sport par le médecin référent. Le PAI doit préciser les modalités des pratiques sportives que peut faire l'enfant.

Plusieurs documents sur la pratique du sport sont disponibles sur le site du CEREVANCE :

- Livret « Sport et PTI », rédigé par un professeur d'éducation physique, et qui peut être donné à l'école.
- Présentation « Faire du sport avec un PTI chronique »
- Modèle de certificat pour la pratique du sport chez l'enfant atteint de PTI

Vacances et voyages : les vacances ne doivent pas être limitées. Il peut être utile de faire un contrôle de la NFS une semaine avant le départ et, si besoin, de prescrire un traitement pour faire remonter les plaquettes (corticoïdes ou IGIV) ; un tel traitement peut ici être indiqué pour des thrombopénies plus modérées qu'habituellement. Dans tous les cas, l'enfant devra avoir avec lui une synthèse médicale précisant l'histoire de sa maladie et les coordonnées du médecin référent, les traitements habituellement efficaces à mettre en œuvre. Une carte patient établie par le CEREVANCE résumant ces différents points devra lui être donnée. Il devra aussi emporter sa carte de groupe sanguin et de quoi traiter un épisode thrombopénique pendant le séjour (corticoïdes à l'idéal, voire des flacons d'IGIV si le PTI ne répond pas aux corticoïdes et que ce médicament n'est pas disponible dans le pays où il se rend).

5.6. Confirmer une guérison

Affirmer la guérison du PTI n'est pas toujours facile compte tenu des fluctuations de la numération plaquettaire.

Il existe aussi des situations de thrombolyse parfaitement compensée (numérations plaquettaires normales) chez des patients chez qui les auto-AC sont toujours présents. Cette situation explique :

- Les rares rechutes ponctuelles tardives
- Les PTI transmis de la mère à l'enfant lors d'une grossesse (passage des auto-anticorps de la mère à l'enfant)

En pratique, on observe 2 profils de guérison :

- une guérison « soudaine », typiquement pour les PTI-ND, avec des numérations qui sur un contrôle sont devenues normales et qui se maintiennent normales par la suite.
- une guérison plus progressive, que l'on voit plutôt dans les PTIC, avec ascension très lente de la numération plaquettaire et raréfaction au fil du temps des indications thérapeutiques. Certains enfants peuvent avoir alors des numérations > 50 G/L et une vie tout à fait normale, sans restrictions ni nécessité d'un traitement en dehors d'interventions ponctuelles si aggravation, au décours d'une infection virale par exemple.

Le CEREVANCE définit la guérison par 3 à 4 NFS normales espacées sur 1 an en sachant qu'une minorité de ces patients auront en fait une thrombolyse parfaitement compensée.

5.7. Transition vers un service d'adultes

La transition est un processus devant aboutir au passage du jeune patient d'un service de soins pédiatrique vers un service pour adultes. Le transfert désigne le moment exact où la responsabilité médicale des soins est transférée du pédiatre au médecin d'adulte.

Les données du CEREVANCE soulignent la nécessité d'une transition réussie compte tenu du délai parfois important entre le diagnostic de CAI, une éventuelle rémission du PTI, ou une évolution vers une maladie plus sévère. C'est particulièrement le cas pour les patients avec PTIC associé à des AAN positifs (risque d'évolution vers un lupus), des syndromes d'Evans (risque d'évolution vers d'autres pathologies auto-immunes et un déficit immunitaire) et des formes secondaires à un DIP, tous contextes dans lesquels une perte de suivi peut avoir des conséquences sévères (Pincez & al, 2022, Pincez & al, 2023, Granel & al, 2024).

Le processus de transition doit suivre une procédure établie pour minimiser le risque de perte de suivi.

Il doit être volontaire, progressif et coordonné et préparer les adolescents et les jeunes adultes à l'autonomie nécessaire à la prise en charge de leur vie et de leur état de santé. Selon les organisations locales on pourra proposer des consultations communes et des consultations alternées, et impliquer des acteurs locaux et des structures dont l'activité est dédiée à la transition et l'autonomisation des adolescents.

Au mieux ce processus doit faire l'objet d'une évaluation.

Le transfert se déroule habituellement vers 16-20 ans sans qu'il y ait de critère d'âge strict : on prendra en compte la pathologie, le statut pubertaire, la maturité globale de l'adolescent et aussi le cheminement parental. Chaque fois que possible, le transfert se fera à une phase de stabilité de la maladie.

Site utile : site dédié à la transition (cf. Annexe 6)

Annexe 1

CEREVANCE



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



Site internet : <https://cerevance.org/>

<u>Centre</u>	<u>Adresse</u>	<u>Médecins du centre</u>
Centre Coordinateur	Hématologie Pédiatrique Hôpital des Enfants, Hôpital Pelegrin Bordeaux	Dr. Nathalie ALADJIDI (Coordinatrice du CRMR) Pr. Stéphane DUCASSOU Dr. Caroline NEYRAUD Dr Jérôme GRANEL
Centres constitutifs	Hématologie Pédiatrique CHU Armand-Trousseau, AHP Paris	Pr. Sébastien HERITIER (Responsable du site CRMR) Dr. Aurélia ALIMY Pr. Guy LEVERGER
	Immunologie et Hématologie Pédiatrique. CHU Robert-Debré, AHP, Paris	Pr. Thierry LEBLANC (Responsable du site CRMR) Dr. Mony FAHD

Le CEREVANCE s'appuie, sous l'égide de la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), sur un réseau de 30 services d'hématologie pédiatrique répartis sur tout le territoire (cf. ci-dessous).

Une réunion nationale de concertation pluridisciplinaire (RCP) a lieu 1 fois par mois.

Les dates sont disponibles sur le site (onglet RCP). Pour vos questions diagnostiques ou thérapeutiques, merci de compléter la fiche RCP cytopénies et de la retourner avant la veille de la RCP 14h00 par mail au CEREVANCE: sec.cerevance@chu-bordeaux.fr. Merci d'y joindre 3 à 4 diapositives précisant les diagnostics différentiels exclus, les signes de gravité et les effets des traitements afin de faciliter la discussion.

Le patient et ses parents doivent être informés de cette présentation.

Merci aussi de vérifier l'inclusion du patient dans la cohorte OBS'CEREVANCE et la signature du consentement.

Réseau CEREVANCE:

N° centre	Ville	Médecins	
1	Bordeaux Centre coordonateur	Dr. Nathalie ALADJIDI Pr. Stéphane DUCASSOU Dr. Caroline NEYRAUD Dr. Jérôme GRANEL	nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr stephane.ducassou@chu-bordeaux.fr caroline.neyraud@chu-bordeaux.fr jerome.granel@chu-bordeaux.fr
2	Amiens	Dr. Valérie LI THIAO TE	LiThiaoTe.Valerie@chu-amiens.fr
3	Angers	Pr Isabelle PELLIER Dr. Coralie MALLEBRANCHE	ispellier@chu-angers.fr Coralie.Mallebranche@chu-angers.fr
4	Besancon	Dr. Nathalie CHEIKH	ncheikh@chu-besancon.fr
5	Brest	Dr. Liana CARAUSU	liana.carausu@chu-brest.fr
6	Caen	Dr. Marianna DEPARIS	deparis-m@chu-caen.fr
7	Clermont-Ferrand	Dr. Eric DORE	edore@chu-clermontferrand.fr
8	Dijon	Dr. Clarie BRIANDET	claire.briandet@chu-dijon.fr
9	Grenoble	DR. Anne Pagnier	APagnier@chu-grenoble.fr
10	Le Kremlin Bicêtre	Dr. Corinne GUITTON	corinne.guitton@aphp.fr
11	Lille	Dr. Wadih ABOU CHAHLA	wadih.abouchahla@lchru-lille.fr
12	Limoges	Dr. Christophe PIGUET	christophe.piguet@chu-limoges.fr
13	Lyon	Dr. Nathalie GARNIER	nathalie.garnier@ihope.fr
14	Marseille	Pr. Vincent BARLOGIS	vincent.barlogis@aphm.fr
15	Montpellier	Pr. Eric JEZIORSKI	e-jeziorski@chu-montpellier.fr
16	Nancy	Dr. Ludovic MANSUY	lu.mansuy@chru-nancy.fr
17	Nantes	Dr. Caroline THOMAS	caroline.thomas@chu-nantes.fr
18	Paris Necker	Pr. Bénédicte NEVEN Dr. Martin CASTELLE	benedicte.neven@aphp.fr martin.castelle@aphp.fr
19	Paris Robert-Debré Centre constitutif	Pr. Thierry LEBLANC Dr. Mony FAHD	thierry.leblanc@aphp.fr mony.fahd@aphp.fr
20	Paris Armand-Trousseau Centre constitutif	Pr. Sébastien HERITIER Pr. Guy LEVERGER Dr. Aurelia ALIMY	sebastien.heritier@aphp.fr guy.leverger@aphp.fr aurelia.alimi@aphp.fr
21	Poitiers	Pr. Frédéric MILLOT	f.millot@chu-poitiers.fr
22	Quimper	Dr. Philippe VIC	p.vic@ch-cornouaille.fr
23	Reims	Dr. Claire PLUCHART	cpulichart@chu-reims.fr
24	Rennes	Dr. Sophie BAYART	sophie.bayart@chu-rennes.fr
25	Rouen	Dr. Aude MARIE-CARDINE	aude.marie-cardine@chu-rouen.fr
26	Strasbourg	Pr. Catherine PAILLARD	catherine.paillard@chru-strasbourg.fr
27	Toulouse	Pr. Marlène PASQUET	pasquet.m@chu-toulouse.fr
28	Tours	Dr. Pascale BLOUIN	p.blouin@chu-tours.fr
29	Nice	Pr. Pierre-Simon ROHRLICH	rohrlich.ps@chu-nice.fr
30	Saint-Etienne	Dr. Sandrine THOUVENIN	sandrine.thouvenin@chu-st-etienne.fr

Annexe 2

Manifestations immunopathologiques associées aux CAI de l'enfant, Critères SLICC & Critères devant faire évoquer un Déficit Immunitaire

1) Liste des manifestations auto-immunes associées au PTI (CEREVANCE):

Manifestations immunopathologiques cliniques
Lymphoprolifération: splénomégalie en l'absence d'hémolyse ou adénopathie (> 1 cm) persistante et indiquant éventuellement une biopsie
Pathologies d'organe autoimmune/inflammatoire : pulmonaires (pathologie granulomateuse/lymphocytaire/interstitielle), hépatiques, digestive (entéroopathies lymphoïdes, maladie-coeliaque-like, MICI, gastrites chroniques, hépatites auto-immunes ou à cellules géantes, cirrhoses), neurologiques (auto-immunes, auto-inflammatoires, vascularites), endocrines (thyroïdites auto-immunes, maladie de Basedow), dermatologiques (psoriasis, vitiligo, alopecie, vascularites) et autres : ophtalmologiques, cardiaques, rénales et hématologiques
Manifestations immunopathologiques biologiques
Déficit immunité humorale : hypogammaglobulinémie: IgG inférieurs à 2DS de la moyenne pour l'âge à 2 dosages successifs avec ou sans un taux bas d'IgA (< 2SD de la moyenne pour l'âge) OU non immunisation après vaccinations
Marqueurs lupiques: FAN ≥ 1/160; anti-DNA natif positifs; baisse des fractions C3 et C4 du complément présence d'un ACC ou d'antiphospholipides
Autres autoanticorps
Marqueurs d'ALPIDs : B12 élevé, hypergammaglobulinémie persistante (> 2DS moyenne pour l'âge), FAS-ligand circulant, taux élevé (> 3% des CD3) de T double-négatifs : CD3+, αβ+, CD4-, CD8-

FAN : facteurs antinucléaires, MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

D'après Pincez & al, 2024.

2) Critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinic)

La présence **d'au moins 4 critères**, dont **au moins 1 critère clinique** et **1 critère biologique**, simultanés ou successifs, ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un lupus avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.

Critères cliniques
<p>1. Lupus cutané aigu incluant au moins 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde) - Lupus bulleux - Nécrolyse dermique épidermique lupique - Eruption maculo-papuleuse lupique - Eruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite <p>OU lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)</p>
<p>2. Lupus cutané chronique incluant au moins 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lupus discoïde classique <ul style="list-style-type: none"> • localisé (au-dessus du cou) • généralisé (au-dessus et en-dessous du cou) - lupus hypertrophique ou verruqueux - panniculite lupique ou lupus cutané profond - lupus chronique muqueux - lupus tumidus - lupus engelure - forme frontière lupus discoïde/lichen plan
<p>3. Ulcères buccaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - palatins - bouche

- langue OU ulcération nasale en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infections (herpes virus), maladie chronique inflammatoire intestinale, arthrites réactionnelles, acides
4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autre cause comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique
5. Synovite impliquant plus de deux articulations , caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes
6. Sérîtes: Pleurésie typique > 24 h OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7. Atteinte rénale : Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8. Atteinte neurologique : - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9. Anémie hémolytique
10. Leucopénie (< 4 G/L, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1 G/L, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections)
11. Thrombopénie (< 100 G/L, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critère biologiques
1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm
4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5. Diminution du complément : C3 bas ou C4 bas ou CH50 bas.
6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics ; HTP = hypertension portale ; PTT = purpura thrombocytopénique thrombotique ; AAN = anticorps antinucléaires ; anti-ADNdb = anti-ADN double brin ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

Source : PNDIS lupus (Janvier 2024) :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pndis_ls.pdf

3) Critères devant faire évoquer un déficit immunitaire

CHEZ L'ENFANT
ATCD familial de DIP ; Histoire familiale de décès infectieux en bas âge; consanguinité
<ul style="list-style-type: none"> - > 6-8 otites par an chez les moins de 4 ans, - > 2-4 otites par an chez les plus de 4 ans, persistance des otites après l'âge de 5 ans ; - > 2 sinusites ou 1 pneumonie par an Ou antibiotiques répétés > 5 par an
Un seul épisode d'infection bactérienne invasive <ul style="list-style-type: none"> - > 1 mois de traitement antibiotique/an ou un traitement antibiotique IV - Mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente - Infections virales répétées ou chroniques (<i>EBV</i>, <i>CMV</i>, <i>HSV</i>, rougeole, varicelle, zona etc...).
<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée chronique avec perte de poids - Ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale
<ul style="list-style-type: none"> - Auto-immunité ou lésions granulomateuses - Allergies sévères (alimentaires...), eczéma sévère - Certaines pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge (comme le lymphome de Hodgkin en période prépubertaire)

Source : PNDS Déficiences immunitaires (Décembre 2022) :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf

Annexe 3

Scores hémorragiques

Annexe 3a : Score de Buchanan-Adix original

Score global original et scores par site

Evaluation globale du syndrome hémorragique		
Score	Sévérité du syndrome hémorragique	Description
0	Absent	Aucune hémorragie d'aucun type
1	Mineur	Moins de 100 pétéchiés ± un maximum de 5 ecchymoses de taille limitée (≤ 3 cm). PAS de saignement muqueux « notable » ¹
2	Bénin	Syndrome pétéchié étendu (> 100 pétéchiés) ± > 5 ecchymoses de grande taille (> 3 cm) PAS de saignement muqueux « notable » ¹
3	Modéré	Saignement muqueux manifeste mais ne nécessitant pas un geste hémostatique: épistaxis, gingivorragies, hémorragies des muqueuses oropharyngées (« bulles » hémorragiques »)
4	Sévère	Saignement muqueux ou suspicion d'hémorragie interne (intra crânienne, pulmonaire, musculaire, articulaire,...) nécessitant une prise en charge médicale urgente ou une intervention
5	Menaçant le pronostic vital	Hémorragie intra crânienne prouvée ou hémorragie menaçant le pronostic vital quel que soit le site

Site	Sévérité	Description
Oropharyngé		
1	Mineure	Pétéchiés du palais ou de la muqueuse buccale
2	Bénigne	1 ou plusieurs bulles hémorragiques avec ou sans pétéchiés mais sans saignement actif
3	Modérée	Saignement actif intermittent des lèvres, des gencives, de la muqueuse buccale ou du pharynx postérieur
4	Sévère	Saignement actif continu des lèvres, des gencives, de la muqueuse buccale ou du pharynx postérieur
Epistaxis		
1	Mineure	Traces de sang sur l'oreiller ou les vêtements ou présence de sang visible dans les narines sans saignement actif ni besoin de comprimer
2	Bénigne	Saignement actif en 1 ou plusieurs occasions nécessitant une compression ayant duré moins de 15 minutes
3	Modérée	Saignement actif en 1 ou plusieurs occasions nécessitant une compression ayant duré plus de 15 minutes
4	Sévère	Saignements répétés, et continus ou saignements profus

D'après Buchanan & al, 2002

Annexe 3b

Evaluation du volume des règles : score de Higham

Je suis suivie pour une pathologie de l'hémostase, mes règles sont abondantes

! Médicaments à éviter



- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Aspirine

Comment remplir ma fiche de score de Higham ?

Chaque tableau correspond à un épisode menstruel. Je compte, par jour de règles, le nombre de serviettes ou de tampons utilisés me référant au schéma visuel pour juger de l'abondance des pertes.

Je note chaque jour le nombre de changements utilisés dans la ligne correspondant à l'abondance des pertes

À la fin de l'épisode menstruel, j'additionne le nombre de changements utilisés par ligne que je multiplie par le nombre de points affectés à chaque niveau
Exemple :
2e ligne (abondance normale)
12 changements multiplié par 5 = 60 points

Date :		Jours de règle								Total points
Serviette ou tampon	Nombre de pts/change	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	
1 	1				4	3				7
2 	5		6	6						60
3 	20	5								100
Caillots		X								167
Débordement			X							

Je juge de l'abondance des pertes selon 3 niveaux

- 1 : pertes peu abondantes
- 2 : pertes normales
- 3 : pertes très abondantes

Je note par une croix les débordements (linge taché la nuit)

Je note par une croix la présence de caillots

Un score supérieur à 100 points correspond à un saignement supérieur à 80 ml du sang (définition de la **ménorragie**).

Un score supérieur à 150 points nécessite la prise en charge chirurgicale des **ménométrorragies**.

Dans cet exemple, la patiente a utilisé :




- le 1er jour : 5 changements avec des pertes très abondantes
- le 2e jour : 6 changements avec des pertes normales
- le 3e jour : 6 changements avec des pertes normales
- le 4e jour : 4 changements avec des pertes peu abondantes
- le 5e jour : 3 changements avec des pertes peu abondantes



Document rédigé par les équipes médicales des centres de référence maladies rares PGR de l'hôpital Necker et de Toulouse, de l'équipe médicale du centre régional des troubles de l'hémostase et des plaquettes de Toulouse. Novembre 2017
Maquette : plateforme maladies rares de l'hôpital Necker (VR), Janvier 2018

Source : Centre de référence des Maladies Gynécologiques Rares

GRILLES D'ÉVALUATION DES MENSTRUATIONS À REMPLIR

Date :		Jour de règles								
	Nombre de pts/change	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Total points
										
										
Caillots										
Débordement										

Date :		Jour de règles								
Serviette ou tampon	Nombre de pts/change	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Total points
										
										
										
Caillots										
Débordement										

Date :		Jour de règles								
Serviette ou tampon	Nombre de pts/change	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Total points
										
										
										
Caillots										
Débordement										

Annexe 4

Coût des traitements de seconde ligne

Coût journalier et mensuel des médicaments (base des prix CEPS 2024)

Médicament	Coût du mg (€)	Posologie	Coût du traitement (€): par jour/par mois	
			Pt de 15 kg ou 0,75m ²	Pt de 45 kg ou 1,4m ²
PRED ¹	0,0126	4 mg/kg/j	0,75€/ 3€	2,27€ / 9,08€
DXM ¹	0,246	0,6 mg/kg/j	2,21€ / 8,8€	6,64€ / 26,56€
IgIV ²	0,055	0,8 g/kg/j	660€	1980€
ELT	1,2	25 mg/j	30€ / 900€	30€ /900€
	1,16	75 mg/j	87€ / 2610€	87€ / 2610€
ROM	2323	3 µg/kg/sem.	105€ / 420€	314€ / 1256€
	2323	7 µg/kg/sem.	244€ / 976€	732€ / 2928€
RTX ^{3,4}	1,66	375 mg/m ²	466,88€ / 1867€	871,5€ / 3486€
	1,66	1g dose fixe	NA	1660€ / 3320€
Biosimilaire Anti-CD20 ³	0,69	375 mg/m ²	194,06€ / 776,24€	362,25€ / 1449€
	0,69	1g dose fixe	NA	690€ / 1380€
AZT	0,004	2 mg/kg/j	0,12€ / 3,6	0,36€ / 10,8€
CSA	0,027	5 mg/kg/j	2,03€ / 60,9€	6,08 / 182,4
MMF	0,005	600 mg/m ²	4,5€ / 135€	8,4€ / 252€
Sirolimus	3,57	2 mg/m ²	5,4€ / 162€	10,0€ / 300€

NB1 : les coûts mensuels sont calculés sur 30j

NB2 : pour les IgIV et le RTX il faut aussi tenir compte du prix de journée (d'hospitalisation conventionnelle ou d'hôpital de jour selon les cas

1 : hypothèse d'une seule cure par mois ; 2 : hypothèse d'une seule cure d'une seule dose par mois ; 3 : le coût mensuel correspond à 4 injections (schéma classique) ou 2 injections (doses fixes d'1g).

PRED : prednisone, DEX : dexaméthasonen IgIV : immunoglobulines intraveineuses, ELT: eltrombopag, ROM: romipostim, RTX:: rituximab, AZT : azathioprine, CSA : ciclosporine, MMF : mycophénolate mofétil

NA : non adapté

Annexe 5

Prophylaxie des infections à germes encapsulés

1) Après SPLENECTOMIE

Du fait de la perte des macrophages spécialisés dans l'opsonisation et la phagocytose des germes encapsulés qui ne sont présents que dans la rate, les patients splénectomisés sont à risque d'infections graves à germes encapsulés (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae* de type b (HiB)) mais aussi à *S. aureus* et à *E. coli*. *S. pneumoniae* est responsable de 50 à 90 % des infections. Le risque de sepsis grave est dit maximal juste après et dans les 3 premières années suivant l'intervention chirurgicale mais des infections sévères à distance sont possibles même longtemps après la splénectomie et ce risque doit être rappelé au patient à chaque consultation. Ainsi une prophylaxie anti-infectieuse visant le pneumocoque et des vaccinations contre les germes encapsulés sont recommandées chez ces patients.

Vaccinations recommandées :

- ✓ Vaccination anti-pneumococcique au moins 2 semaines avant la splénectomie. Deux schémas sont actuellement possibles :
 - 1 injection du vaccin conjugué Vaxneuvance® suivie d'une injection du vaccin polysaccharidique Pneumovax® 8 semaines après. Si le délai avant splénectomie ne permet pas d'attendre 8 semaines, le Vaxneuvance® doit être réalisé et le Pneumovax® sera réalisé 2 mois plus tard en post-splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné avec le Prevenar 13® ou le Vaxneuvance®, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois. Un rappel de Pneumovax® devra être réalisé 3 ans plus tard si l'enfant est âgé de < 10 ans au moment de la splénectomie, sinon 5 ans plus tard. Il n'y a pas d'indication à réaliser d'autres rappels ensuite.
 - Une autre possibilité est d'utiliser le vaccin conjugué Prevenar 20® qui a l'AMM (*compte tenu de la date de rédaction de ce PNDS : vérifier les conditions de remboursement chez l'enfant*). Il peut donc se faire à l'hôpital et a comme avantage qu'il n'est alors pas nécessaire de faire le Pneumovax®. Une injection est recommandée au moins 15 jours avant la splénectomie.
- ✓ Vaccination anti-méningococcique A, C, W135 et Y (Menveo® ou Nimenrix®) : une injection, et une vaccination anti-méningocoque B (Bexsero®) : 2 injections à 1 mois d'intervalle, au moins 2 semaines avant la splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné contre les différents méningocoques, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.

Un rappel de la vaccination anti-méningococcique A, C, W135 et Y est recommandée ensuite tous les 5 ans. Il n'existe pas pour le moment de données concernant la nécessité et le rythme de rappels de vaccination anti-méningocoque B.

- ✓ Vaccination anti-HiB (ActHib®) au moins 2 semaines avant la splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné contre l'HiB, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.
- ✓ Vaccination annuelle contre la grippe et le Covid-19

Si aucune injection n'a pu être réalisée dans les 15 jours avant l'intervention (splénectomie en urgence), les vaccins seront réalisés 15 jours après l'intervention.

La remise au patient d'un document (carnet/ fiche du centre de référence) comportant les informations pratiques et utiles suivantes: splénectomie (date, motif), maladies associées, statut vaccinal, nécessité de revaccination périodique et antibio-prophylaxie est vivement recommandée.

Une surveillance par un médecin référent est indiquée afin de réaliser et tenir à jour le programme vaccinal requis.

Antibioprophylaxie post-splénectomie :

Une antibioprophylaxie par pénicilline V, Oracilline® est systématiquement indiquée chez les enfants splénectomisés et doit être débutée en post-opératoire immédiat à la posologie suivante : 100 000 UI/kg/j en 2 prises chez l'enfant de moins de 10 kg ; 50 000 UI/kg/j en 2 prises chez l'enfant de 10 à 40 kg, 2 millions d'UI/j en 2 prises si > 40Kg.

Bien qu'il n'existe pas de consensus chez l'enfant, la prophylaxie par pénicilline orale (Oracilline®) doit être poursuivie au minimum 2-3 ans après la splénectomie ET au minimum jusqu'à l'âge de 5 ans pour les rares cas de splénectomie précoce. Elle peut être prolongée en cas d'infections ORL et/ou bronchiques récidivantes et de facteur de risque d'infection invasive à pneumocoque. En cas d'allergie avérée à la pénicilline, les macrolides (érythromycine) ou le sulfaméthoxazole/cotrimoxazole peuvent être une alternative. Les autres antibiotiques, céphalosporines notamment, doivent être réservés au traitement curatif éventuel.

Éducation du patient et prise en charge des épisodes infectieux :

L'éducation du patient et de ses proches est essentielle. Le patient ainsi que ses proches et son médecin référent doivent être sensibilisés au risque infectieux et aux signes de gravité d'une infection. En effet, même en associant vaccin et antibioprophylaxie, la protection n'est pas totale.

En cas d'apparition de fièvre ou de symptômes pouvant évoquer une infection, l'enfant doit consulter en urgence et une antibiothérapie visant les germes encapsulés et notamment le pneumocoque doit être débutée le plus rapidement possible. Le choix de l'antibiotique et de sa voie d'administration sera fonction de la gravité du tableau clinique et du point d'appel infectieux. Le fait que le patient soit sous prophylaxie ou non doit également être pris en compte du fait du risque d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

En cas de voyage ou de situation à risque de difficultés d'accès rapide aux soins, le patient devra toujours avoir à sa disposition de l'amoxicilline (ou de la lévofloxacine en cas d'allergie aux pénicillines) qu'il pourra débiter immédiatement en cas de fièvre en attendant de pouvoir consulter un médecin.

En cas de voyage prévu dans une région d'endémie palustre ou en cas de morsure par une tique ou tout autre animal une prophylaxie spécifique doit être envisagée.

2) RITUXIMAB

Le rituximab entraîne une déplétion des lymphocytes B aboutissant à une hypogammaglobulinémie exposant les patients à une augmentation du risque infectieux et à une diminution de l'immunogénicité des vaccins. Parmi les infections qui ont été décrites chez les patients sous Rituximab, les infections les plus fréquentes sont les infections virales et bactériennes ORL et respiratoires. Les infections graves sont des infections bactériennes (pneumonies, bactériémies) et fongiques (Varley & Winthrop, 2021; Kelesidis *et al*, 2011; Stabler *et al*, 2021).

La supplémentation en immunoglobulines polyvalentes, guidée par le monitoring des dosages d'IgG, et la vaccination peuvent permettre de diminuer ce risque infectieux.

Afin d'obtenir une meilleure réponse vaccinale, le timing de la vaccination doit essayer d'être optimal, au mieux 2 semaines avant le début du traitement.

Cependant, même si le rituximab diminue la réponse vaccinale humorale, les patients sont capables d'obtenir des réponses cellulaires non négligeables, et donc les vaccins peuvent être réalisés même si le traitement a déjà débuté. Toutefois, afin d'obtenir une immunogénicité optimale du vaccin, il est préférable que la

vaccination soit espacée d'au moins 5 mois après la dernière dose de rituximab, et qu'elle soit réalisée au moins 2 à 4 semaines avant la dose suivante de rituximab (Papp *et al*, 2019; Garcillán *et al*, 2022).


Vaccinations recommandées :

- ✓ Vaccination anti-pneumococcique au mieux au moins 2 semaines avant le début du traitement par rituximab. Deux schémas sont actuellement possibles :
 - 1 injection du vaccin conjugué Vaxneuvance[®] suivie d'une injection du vaccin polysaccharidique Pneumovax[®] 8 semaines après. Si le délai avant le début du rituximab ne permet pas d'attendre 8 semaines, le Vaxneuvance[®] doit être réalisé et le Pneumovax[®] sera réalisé 2 mois plus tard. Si le patient a déjà été vacciné avec le Prevenar 13[®] ou le Vaxneuvance[®], il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.
 - Une autre possibilité est d'utiliser le vaccin conjugué Prevenar 20[®] qui a l'AMM chez l'enfant mais qui n'est pas encore remboursé. Il peut donc se faire à l'hôpital et a comme avantage de ne plus être obligé de faire le Pneumovax[®]. Une injection est donc recommandée au moins 15 jours avant le début du traitement par Rituximab.
- ✓ Vaccination anti-HiB (ActHib[®]) au moins 2 semaines avant le traitement par rituximab. Si le patient a déjà été vacciné contre l'HiB, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.
- ✓ Vaccination contre la grippe et le Covid-19 chaque année pendant le traitement par rituximab.

Annexe 6

Informations & documents utiles



Site du CRMR des cytopénies auto-immunes de l'enfant

	CEREVANCE CRMR des cytopénies autoimmunes de l'enfant (Filière MaRIH)	https://cerevance.org/
---	--	---

Nombreuses informations complémentaires à ce PNDS sur les cytopénies auto-immunes de l'enfant dont :

- une lettre d'information sur le PTI et un livret téléchargeable « Le PTI en 100 questions » (réalisé conjointement avec le CERECAL (CRMR adulte)
- Des fiches thérapeutiques détaillées pour les traitements de seconde ligne
- Une bande dessinée pour expliquer le PTI aux enfants : *Léo, le petit garçon qui vivait dans du papier bulle. L'histoire d'un enfant atteint de PTI*
- un modèle pour le PAI
- un livre téléchargeable « Sport & PTI » et des modèles de certificat pour la pratique du sport

Autres sites de CRMR et de filières maladies rares :

	CERECAL CRMR des cytopénies autoimmunes de l'adulte (Filière MaRIH)	http://www.cerecai.fr
	CRPP Centre de référence des pathologies plaquettaires (Filière MHEMO)	https://www.crpp.cnrs.fr/
	CEREDIH CRMR des déficits immunitaires primitifs (Filière MaRIH)	https://www.ceredih.fr/
	Filière MaRIH Maladies rares en Immunologie et Hématologie	https://marih.fr/
	Filière FAI2R : maladies auto-immunes et anti-inflammatoires rares Lupus systémique de l'enfant	https://www.fai2r.org/

Haute Autorité de Santé


	HAS Haute Autorité de Santé	https://www.has-sante.fr/
---	---------------------------------------	---

PNDS disponibles sur le site de l'HAS :





2025	PTI de l'adulte	En cours
-------------	------------------------	----------

2025	Syndrome d'Evans de l'enfant et de l'adolescent	En cours
2024	Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pnds_ls.pdf
2023	Déficits immunitaires héréditaires	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf
2022	Syndrome des antiphospholipides de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_sapl_vf_3.pdf
2022	PNDS Saignement utérins abondants	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/pnds_texte_saignement_uterin_abondant.pdf

Autres sites médicaux utiles

	ORPHANET Le site des maladies rares	www.orpha.net
	Site sur la transition entre la pédiatrie et la médecine d'adultes	https://transitionmaladiesrares.com/

Association de patients :

	O'CYTO Association de patients atteints de cytopénies autoimmunes	https://o-cyto.org/
	AMAPTI Association de patients atteints de PTI (patients adultes)	https://sites.google.com/site/associationamapti/
	Association anglaise de patients atteints de PTI	http://www.itpsupport.org.uk/
	Association américaine de patients atteints de PTI	http://www.pdsa.org/
	Alliance maladies rares Association regroupant des associations de patients atteints de maladies rares	https://alliance-maladies-rares.org/
	Maladies rares Info service Site d'informations pour les patients atteints de maladie rare	https://www.maladiesraresinfo.org/

Annexe 7

Références bibliographiques

Les références sont classées par thème (certaines références peuvent se retrouver citées à plusieurs reprises) et sont listées par ordre alphabétique et pour un auteur donné par ordre chronologique. Ont été priorisées les références d'études pédiatriques publiées depuis le PNDS 2017. Des références plus anciennes ou concernant le PTI de l'adulte sont citées si besoin. La plupart de ces références sont appelées dans le texte du PNDS.

Les références sont classées par thème (certaines références peuvent se retrouver citées à plusieurs reprises).

Les thèmes sont listés suivant le plan du PNDS.

Au sein d'un thème, les références sont listées par ordre alphabétique et pour un auteur donné par ordre chronologique.

Ont été priorisées les références d'études pédiatriques publiées depuis le PNDS 2017.

Des références plus anciennes ou concernant le PTI de l'adulte sont citées si besoin. La plupart de ces références sont appelées dans le texte du PNDS.

PHYSIOPATHOLOGIE

Audia S, Mahévas M, Nivet M & al. Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemasphere*. 2021 Jun 1;5(6):e574

Gotesman M, Shear M, Raheel S, Procassini M, Panosyan EH. Pediatric Immune Thrombocytopenia. *Adv Pediatr*. 2024 Aug;71(1):229-240

Semple JW, Schifferli A, Cooper N & al. Immune thrombocytopenia: Pathophysiology and impacts of Romiplostim treatment. *Blood Rev*. 2024 Sep; 67:10122

EPIDEMIOLOGIE

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T & al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7).

ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES

Bennett CM, Neunert C, Grace RF & al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1)

Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002;141(5):683-8

Bennett CM, Neunert C, Grace RF & al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1)

Bertrand G, Blouin L, Boehlen F & al for the working group on fetomaternal platelet alloimmunization of the French Group of Thrombosis, Hemostasis (GFHT). Management of neonatal thrombocytopenia in a context of

maternal antiplatelet alloimmunization: Expert opinion of the French-speaking working group. *Arch Pediatr.* 2019 Apr;26(3):191-197

Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I & al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol.* 2007 Aug;138(4):513-6. doi: 10.1111/j.1365-2141

Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA & al. Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020 Oct;191(1):98-10

Grace RF, Lambert MP. *Blood.* An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. 2022 Aug 11;140(6):542-555

Guillet S, Loustau V, Boutin E & al.. Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. *Blood.* 2023 Jan 5;141(1):11-21

Hillier K, MacMath D, Chumsky J & al. Immunoglobulins act as predictors of chronicity in pediatric immune thrombocytopenia (ITP). *Blood Adv.* 2024 Jun 2

Homan M, Jones NL, Bontems P & al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents (2023). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Aug 15

Kim TO, Grimes AB, Kirk S & al. Association of a positive direct antiglobulin test with chronic immune thrombocytopenia and use of second line therapies in children: A multi-institutional review. *Am J Hematol.* 2019 Apr;94(4):461-466

Lozano Chinga MM, Bussel JB, Fluchel MN, Wilkes J, Zhang C, Meeks H, Meznarich JA. Familial autoimmunity and risk of developing immune thrombocytopenia and Evans syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2024 Aug 3:e31239.

Luo H, Li D, Gao F & al. A meta-analysis of neonatal outcomes in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Sep;47(9):2941-2953

Magerus A, Rensing-Ehl A, Rao VK, Teachey DT & al. Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPIDs): A proposed approach to redefining ALPS and other lymphoproliferative immune disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Jan;153(1):67-76

McDonnell A, Bride KL, Lim D & al. Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: Differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).

Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr.* 1998 Sep;133(3):334-9

Noris P, Biino G, Pecci A & al. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):e4-e10

Pincez T, Fernandes H, Pasquet M & al. Impact of age at diagnosis, sex, and immunopathological manifestations in 886 patients with pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2023 Jun;98(6):857-868

Point F, Terriou L, Rakza T & al. Risk factors for severe neonatal thrombocytopenia in cases of maternal immune thrombocytopenia. *Acta Paediatr.* 2022 May;111(5):985-991

Provan D, Arnold DM, Bussel JB & al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.

Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* 2009 Nov 26;114(23):4777-83

Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S & al. Age and duration of bleeding symptoms at diagnosis best predict resolution of childhood immune thrombocytopenia at 3, 6, and 12 months. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1335-9.e1-2

Reynolds L, Williams BD, Grainger J. Epistaxis duration predicts bleeding in immune thrombocytopenia: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2022 Dec;107(12):1117-1121

Schifferli A, Moulis G, Godeau B & al. Adolescents and young adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2023 Oct 1;108(10):2783-2793

Roeser A, Moulis G, Ebbo M & al. Characteristics, management and outcome of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2022 Aug;198(3):595-599.

Schoettler ML, Graham D, Tao W & al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®). *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(5):10.1002/pbc.26303

Schmidt DE, Lakerveld AJ, Heitink-Pollé KM & al. Anti-platelet antibody immunoassays in childhood immune thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang*, 2020 May;115(4):323-333.

Schmidt E, Wendtland Edslev P, Heitink-Pollé K & al. A clinical prediction score for transient versus persistent childhood immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2021 Jan;19(1):121-130

Sevrez C, Thouvenin S, Choppard B & al. Hémorragies intracrâniennes compliquant le Purpura Thrombopénique Immunologique aigu de l'enfant : une étude rétrospective nationale. *Revue d'Oncologie Hématologie pédiatrique*, 2014 : 2 : 113-120

Zheng SS, Perdomo JS, Leung HHL & al. Acquired Glanzmann thrombasthenia associated with platelet desialylation. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar;18(3):714-721

INDICATIONS THERAPEUTIQUES: RECOMMANDATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

Friedman JN, Beck CE; Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood. Updated 2020. <https://cps.ca/en/documents/position/immune-thrombocytopenia>

Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J & al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat*. 2023;46 Suppl 2:5-44

Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B & al. Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med*. 2023 Oct 10;12(20):642

Mokhtar G, Abdelbaky A, Adly A & al. Egyptian Pediatric Guidelines for the Management of Children with Isolated Thrombocytopenia Using the Adapted ADAPTE Methodology-A Limited-Resource Country Perspective. *Children (Basel)*, 2024;11(4):452

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM & al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866

Neunert CE, Arnold DM, Grace RF & al. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2024 Jul 9;8(13):3578-3582

Provan D, Arnold DM, Bussel JB & al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817

Russo G, Parodi E, Farruggia P & al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Blood Transfus*. 2024 May;22(3):253-265

Parodi E, Russo G, Farruggia P & al. Management strategies for newly diagnosed immune thrombocytopenia in Italian AIEOP Centres: do we overtreat? Data from a multicentre, prospective cohort study. *Blood Transfus.* 2020 Sep;18(5):396-405

TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2005 Oct;147(4):521-7

Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. *Blood Rev.* 2021 Sep;49:100822

Guillet S, Crickx E, Azzaoui I & al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood.* 2023 Jun 8;141(23):2867-2877

CORTICOIDES

Baronci C, Pansini V, Funaro D & al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Oct 15;47(5 Suppl):665-7

Ma J, Fu L, Chen Z & al. High-dose dexamethasone as a replacement for traditional prednisone as the first-line treatment in children with previously untreated primary immune thrombocytopenia: a prospective, randomized single-center study. *Int J Hematol.* 2020 Dec;112(6):773-779

Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J & al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016 Oct;3(10):e489-e496

Youssef MAM, Salah Eldeen E, Elsayh KI, Taha SF, Abo-Elela MGM. High dose dexamethasone as an alternative rescue therapy for active bleeding in children with chronic ITP: clinical and immunological effects. *Platelets.* 2019;30(7):886-892

Youssef MAM, Salah Eldin EM, Osman NS. Revolution of Disturbed Bregs and Bmems Lymphocytes Homeostasis in Children With Chronic ITP After High-dose Dexamethasone Rescue Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Jan 1;44(1):e96-e10

Immunoglobulines intra-veineuses (IGIV)

Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn & al. intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood.* 2018 Aug 30;132(9):883-891

Kretowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Intravenous Immunoglobulin-Induced Aseptic Meningitis-A Narrative Review of the Diagnostic Process, Pathogenesis, Preventative Measures and Treatment. *J Clin Med.* 2022 Jun 21;11(13):3571.

Association corticoïdes + IGIV

Carcao M, Silva M, David M & al. IVMP+IVIG raises platelet counts faster than IVIG alone: results of a randomized, blinded trial in childhood ITP. *Blood Adv.* 2020 Apr 14;4(7):1492-1500.

Parodi E, Giordano P, Rivetti E & al. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms. *Blood Transfus.* 2014 Jul;12(3):340-5

TRAITEMENT DU PTI AVEC HEMORRAGIE MENACANT LE PRONOSTIC VITAL

Connors JM, Fein S. How to manage ITP with life-threatening bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):254-258

Gurion R, Siu A, Weiss AR, Masterson M. Use of Recombinant Factor VIIa in a Pediatric Patient With Initial Presentation of Refractory Acute Immune Thrombocytopenic Purpura and Severe Bleeding. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012 Jul;17(3):274-8

Russo G, Parodi E, Farruggia P & al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Blood Transfus*. 2024 May;22(3):253-265

Salama A, Kiesewetter H, Kalus U & al. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008 Nov;100(5):762-5

Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol* 2009; 88: 11-15

TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

Chaudhury B, Grainger J. UK second-line paediatric primary ITP therapy analysis. *Arch Dis Child*. 2021 Sep;106(9):929-931

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H & al, Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):931-942.

Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM & al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):882-888

Grace RF, Shimano KA, Bhat R & al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol*. 2019 Jul;94(7):741-750

ARTPO

Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2018 Dec;93(12):1501-1508

Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ & al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Jul 7;118(1):28-36

Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM & al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015 Aug;2(8):e315-25

Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR & al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):208-213

Cheng X, Fu L, Ma J, Gu H, Chen Z, Zhao L, Wang X, Wu R. Spotlight on eltrombopag in pediatric ITP in China: a long-term observational study in real-world practice. *Blood Adv*. 2021 Oct 12;5(19):3799-3806

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H & al, Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):931-942.

Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. 2011 Nov;90(11):1341-4.

- Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Nov;23(8):928-937
- Gebetsberger J, Streif W, Dame C. Update on the Use of Thrombopoietin-Receptor Agonists in Pediatrics. *Hamostaseologie*. 2024 Aug;44(4):316-325
- Giordano P, Lassandro G, Barone A & al. Long term use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: extended real life retrospective multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 14;10:1214308
- Grainger J, Bussel J, Tarantino M & al. A single-arm, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2023 Feb 14;7(3):396-405
- Guillet S, Crickx E, Azzaoui I & al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood*. 2023 Jun 8;141(23):2867-2877
- Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018 Feb 27;2(4):454-461
- Li T, Liu Q, Pu T & al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Apr;24(6):763-774.
- Lucchini E, Palandri F, Volpetti S & al for Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA). Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(2):386-396
- Nolla M, Aladjidi N, Leblanc T & al. Thrombopoietin receptor agonists as an emergency treatment for severe newly diagnosed immune thrombocytopenia in children. *Blood*. 2021 Jan 7;137(1):138-141
- Palumbo G, Farruggia P, Ramenghi U, Russo G, Borchiellini A, Spinelli M, Dufour C, Giona F, Ladogana S, Zecca M, Perrotta S, Pession A, Giordano P. Pediatric immune thrombocytopenia: a focus on **eltrombopag** as second-line therapy. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2210906
- Suntsova EV, Maschan AA, Baydildina DD & al. Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jun;66(6):e27704
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS & al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):45-54.
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS al. Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2283-2291
- Tarantino MD, Despotovic J, Roy J & al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Nov;67(11):e28630.
- Wang Z, Wang N, Juntao O, Ma J, Dong S, Meng J, Liu J, Chen Z, Cheng X, Wu R. Long-term eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: A single-centre extended real-life observational study in China. *Br J Haematol*. 2024 Mar;204(3):1017-1023
- Yang L, Sang BH, Yang CH & al. The long-term efficacy of eltrombopag in children with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2024 Aug;103(8):2721-2727
- Zhang J, Liang Y, Ai Y & al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):576

AZATHIOPRINE

Coelho T, Cheng G, Lewis S & al. Pharmacogenomic Assessment of Genes Implicated in Thiopurine Metabolism and Toxicity in a UK Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Jul 16;izae126. doi: 10.1093/ibd/izae126.

Guillotin V, Galli G, Viallard JF. Usefulness of thiopurine methyltransferase polymorphism study and metabolites measurement for patients treated by azathioprine. *Rev Med Interne*. 2018 Jun;39(6):421-426.

MYCOPHENOLATE MOFETIL

Berrueco R, González-Forster E & al. Mycophenolate mofetil for autoimmune cytopenias in children: high rates of response in inborn errors of immunity. *Front Pediatr*. 2023 Oct 17;11:1174671

Comella M, Palmisani E, Mariani M & al. Infection risk in patients with autoimmune cytopenias and immune dysregulation treated with mycophenolate mofetil and sirolimus. *Front Immunol*. 2024 May 30;15:1415389

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H & al, Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):931-942.

Godron-Dubrasquet A, Woillard JB al. Mycophenolic acid area under the concentration-time curve is associated with therapeutic response in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2021 Feb;36(2):341-34

Koloskoff K, Benito S, Chambon L & al. Limited sampling strategy and population pharmacokinetic model of mycophenolic acid in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: application of a double gamma absorption model with SAEM algorithm. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 Jan;80(1):83-92

Miano M, Ramenghi U, Russo G & al. 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. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):490-495.

Panigrahi A, Clark A, Myers J & al. A novel immunomodulatory treatment involving mycophenolate mofetil and corticosteroids for pediatric autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Feb;64(2):287-293

CICLOSPORINE

Liu AP, Cheuk DK, Lee AH & al. Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. *Ann Hematol*. 2016 Oct;95(11):1881-6.

Moskowitz IP, Gaynon PS, Shahidi NT & al. Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Jan-Feb;21(1):77-9

Mousavi-Hasanzadeh M, Bagheri B, Mehrabi S, Eghbali A, Eghbali A. Sirolimus versus cyclosporine for the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia: A randomized blinded trial. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106895

Perrotta S, Amendola G, Locatelli F & al. Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003 Apr;121(1):143-7

Sun F, Chen J, Wu W, Geng S, Xu W, Sun S, Chen Z, Gu L, Wang X, Li T, Ye S. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2020 Oct;39(10):3099-3104 [Adultes]

SIROLIMUS

Acar SO, Tahta N, Al IO & al. Sirolimus is effective and safe in childhood relapsed-refractory autoimmune cytopenias: A multicentre study. *Scand J Immunol*. 2024 Aug;100(2):e13376

Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K & al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):17-28.

Comella M, Palmisani E, Mariani M & al. Infection risk in patients with autoimmune cytopenias and immune dysregulation treated with mycophenolate mofetil and sirolimus. *Front Immunol*. 2024 May 30;15:1415389

Jasinski S, Weinblatt ME, Glasser CL. Sirolimus as an Effective Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) and Evans Syndrome (ES): A Single Institution's Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Aug;39(6):420-424

Mousavi-Hasanzadeh M, Bagheri B, Mehrabi S, Eghbali A, Eghbali A. Sirolimus versus cyclosporine for the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia: A randomized blinded trial. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106895.

Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A & al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica*. 2017 Feb;102(2):e52-e56

Zhang Y, Quan Y, Wang D & al. Platelets. Optimizing the therapeutic window of sirolimus by monitoring blood concentration for the treatment of immune thrombocytopenia. 2023 Dec;34(1):2277831

RITUXIMAB

Ayad N, Grace RF, Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists and rituximab for treatment of pediatric immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Mar;69(3):e29447.

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H & al, Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):931-942.

Mahévas M, Ebbo M, Audia S & al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013 Oct;88(10):858-61.

Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone. *J Pediatr*. 2017 Dec;191:225-231

Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone. *J Pediatr*. 2017 Dec;191:225-231

Parodi E, Rivetti E, Amendola G & al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):552-8.

Rai MP, Lee EJ, Bussel JB. Maintenance rituximab following induction in autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*. 2023 Jul;202(1):153-158

Autres anti-CD20

Cochran AL, Schuldt MM, Quinn JM. Ofatumumab Desensitization Protocol: A Case of Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*. 2023 Sep 30;15(9):e46278

HYDROXYCHLOROQUINE

Brik-Simon D, Efros O, Levinsky Y, Amarilyo G, Tirosh I, Levy-Mendelovich S, Steinberg-Shemer O, Izraeli S, Yacobovich J, Gilad O. Excellent response to treatment with hydroxychloroquine in pediatric patients with SLE-related immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 May;71(5):e30911

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H & al, Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):931-942.

Granel J, Fernandes H, Bader-Meunier B. Antinuclear antibody-associated autoimmune cytopenia in childhood is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2024 Apr 18;143(16):1576-1585

Roche O, Aladjidi N, Rakotonjanahary J & al. Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP). *Am J Hematol*. 2017 May;92(5):E79-E81.

Roche O, Aladjidi N, Rakotonjanahary J & al. Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP). *Am J Hematol*. 2017 May;92(5):E79-E81

Zahr N, Urien S, Funck-Brentano C & al. Evaluation of hydroxychloroquine blood concentrations and effects in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 17;14(3):273

Splénectomie

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H & al, Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):931-942.

Mendoza A, Álvarez-Román MT, Monzón-Manzano E & al. Study of platelet kinetics in immune thrombocytopenia to predict splenectomy response. *Br J Haematol*. 2024 Jan;204(1):315-323

Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol*. 1997 Jun;97(3):547-50.

Pincez T, Aladjidi N, Héritier S & al. Determinants of long-term outcomes of splenectomy in pediatric autoimmune cytopenias. *Blood*. 2022 Jul 21;140(3):253-261

Autres traitements:

Colchicine

Rattanathammethee T, Theerajangkaphichai W, Rattarittamrong E & al. The Efficacy of Colchicine and Dapsone Combination Therapy in Relapsed Immune Thrombocytopenia. *Hematol Rep*. 2017 Feb 23;9(1):7034

Dapsone

Bharadwaj N, Munireddy J, Selvam S & al. Dapsone for paediatric chronic immune thrombocytopenia: Short report from a tertiary centre in South India. *Br J Haematol*. 2024 Mar;204(3):1024-1028

Colella MP, Orsi FA, Alves ECF & al. A retrospective analysis of 122 immune thrombocytopenia patients treated with dapsone: Efficacy, safety and factors associated with treatment response. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2275-2286

Estève C, Samson M, Guilhem A & al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. *PLoS One*. 2017 Oct 30;12(10):e0187296

Khera S, Pramanik SK, Yanamandra U, Mishra K, Kapoor R, Das S. Dapsone: An Old but Effective Therapy in Pediatric Refractory Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020 Oct;36(4):690-69

Sauvêtre G, Mahévas M, Limal N & al. Cutaneous rash and dapsone-induced hypersensitivity syndrome a common manifestation in adult immune thrombocytopenia. Presentation and outcome in 16 cases. *Am J Hematol*. 2015 Oct;90(10):E201-2

Anti-D

Alioglu B, Ercan S, Tapci AE, Zengin T, Yazarli E, Dallar Y. A comparison of intravenous immunoglobulin (2 g/kg totally) and single doses of anti-D immunoglobulin at 50 µg/kg, 75 µg/kg in newly diagnosed children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Ankara hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24: 505-9

Bussel JB. Why should intramuscular anti-D be different from intravenous anti-D? *Br J Haematol.* 2023; 200: 275-276.

El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 2006; 115(1-2):46-52

El-Habil MK. Anti-D immunoglobulin versus immunoglobulin G for the treatment of acute immune thrombocytopenia in children: a 10-year retrospective study. *Lancet* 2021, 398 Suppl 1: S25

Iacobini M, Duse M, Antonetti L & al. Immunoglobulin anti-D for treatment of chronic ITP in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1435

Lakhwani S, López-Las Heras A, Rodríguez-García P & al. Intramuscular Anti-D treatment for immune thrombocytopenia: A single centre experience. *Br J Haematol* 2023; 200: 353-357.

Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr* 2019, 204:225-233

Mishra K, Kumar S, Singh K, Jandial A, Sandal R, Sahu KK, Khara S, Kumar R, Kapoor R, Sharma S, Singh J, Das S, Chatterjee T, Sharma A, Nair V. Real-world experience of anti-D immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2022; 101: 1173-1179.

Son DW, Jeon IS, Yang SW, Cho SH. A single dose of anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 598-601

Song S, Crow AR, Siragam V, Freedman J, Lazarus AH. Monoclonal antibodies that mimic the action of anti-D in the amelioration of murine ITP act by a mechanism distinct from that of IVIg. *Blood* 2005; 105(4):1546-8

Tarantino MD, Bussel JB, Cines DB, McCrae KR, Gernsheimer T, Liebman HA, Wong WY, Kulkarni R, Grabowski E, McMillan R. A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 109(12):5527

Yu X, Menard M, Seabright G, Crispin M, Lazarus AH. A monoclonal antibody with anti-D-like activity in murine immune thrombocytopenia requires Fc domain function for immune thrombocytopenia ameliorative effects. *Transfusion* 2015; 55: 1501-11.

Nouveaux agents

Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2024 Aug 6.

Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W & al. Rilzabrutinib *versus* placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study. *Ther Adv Hematol.* 2023 Oct 18;14:20406207231205431

Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E & al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial. *Haematologica.* 2021 Sep 1;106(9):2449-245

Revilla N, Corral J, Miñano A & al. Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Platelets.* 2019; 30(6):743-75

Sun L, Wang J, Shao L & al. Dexamethasone plus oseltamivir versus dexamethasone in treatment-naive primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Apr;8(4):e289-e298

Strüßmann T, Jung J, Heinz J & al. Long-term complete remission of refractory severe idiopathic immune thrombocytopenia (ITP) treated with daratumumab. *Ann Hematol*. 2023 Jan;102(1):245-247

Conti F, Gottardi F, Moratti M, Belotti T, Ferrari S, Selva P, Bassi M, Zama D, Pession A. Refractory immune thrombocytopenia successfully treated with bortezomib in a child with 22q11.2 deletion syndrome, complicated by Evans syndrome and hypogammaglobulinemia. *Platelets*. 2022 Jul 4;33(5):801-806

PTI réfractaires

Crickx E, Ebbo M, Rivière E & al. Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. *Br J Haematol*. 2023 Aug;202(4):883-889.

Ibrahim L, Dong SX, O'Hearn K & al. Pediatric refractory immune thrombocytopenia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Mar;70(3):e30173

Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020;135(7):472-490.

Nakano TA, Grimes AB, Klaassen RJ & al. What's in a name: defining pediatric refractory ITP. *Blood Adv*. 2024 Jul 26;bloodadvances.2024012707

Neunert C, Heitink-Polle KMJ, Lambert MP. A proposal for new definition (s) and management approach to paediatric refractory ITP: Reflections from the Intercontinental ITP Study Group. *Br J Haematol*, 2023 Oct;203(1):17-22

Pincez T, Fernandes H, Fahd M & al. Pediatric refractory chronic immune thrombocytopenia: Identification, patients' characteristics, and outcome. *Am J Hematol*. 2024 Jul;99(7):1269-1280

Rotz SJ, Ware RE, Kumar A. Diagnosis and management of chronic and refractory immune cytopenias in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27260

Hong Y, Shen Y, Liu Q, Dong J, Xiang J, Shen Y, Wu L, Zhou Y, Ye B, Wu D. Eltrombopag plus cyclosporine in refractory immune thrombocytopenia: a single-center study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Jun 14;7(5):100279

PTI des moins de 1 an

Lee AC. Immune thrombocytopenia in infants: a retrospective study with comparison to toddlers. *Singapore Med J*. 2025 Jan 1;66(1):20-23

Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF & al; International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG). Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019 May;185(3):549-562.

PTI des adolescents

Schifferli A, Moulis G, Godeau B & al. Adolescents and young adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2023 Oct 1;108(10):2783-2793

Schifferli A, Le Gavrian G, Aladjidi N & al. Chronic refractory immune thrombocytopenia in adolescents and young adults. *Br J Haematol*. 2023 Oct;203(1):36-42

Schifferli A, Le Gavrian G, Aladjidi N & al. Sustained remission at long term follow-up in adolescents and young adults with chronic primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2024 Dec 24;8(24):6183-6194

PTI, grossesse et PTI transmis

Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF & al; International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG). Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol.* 2019 May;185(3):549-562.

Luo H, Li D, Gao F, Hong P, Feng W. JA meta-analysis of neonatal outcomes in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynaecol Res.* 2021 Sep;47(9):2941-2953

PTI secondaires

Bidari A, Asgarian S, Pour Mohammad A & al. Immune thrombocytopenic purpura secondary to COVID-19 vaccination: A systematic review. *Eur J Haematol.* 2023 Apr;110(4):335-353.

Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently inpatients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1388–1393.e8.

Martin M, Nguyen HM, Beuvon C & al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytopenias: About 68 Cases from the French Pharmacovigilance Database. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 14;14(20):5030

Michot JM, Lazarovici J, Tieu A & al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer.* 2019 Nov;122:72-90

Moore DC, Elmes JB, Arnall JR & al. PD-1/PD-L1 inhibitor-induced immune thrombocytopenia: A pharmacovigilance study and systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2024 Mar 10

Ono R, Kitagawa I. SARS-CoV-2 infection-induced immune thrombocytopenia: a systematic review of current reports. *Ann Hematol.* 2024 Apr 23

Qualité de vie

Barnard D, Woloski M, Feeny D & al. Development of disease-Specific Health –Related quality-of-Life Instruments for Children With Immune Thrombocytopenic purpura and Their Parents. *J of Pediatr Hematol oncology* 2003; 25: 56-62

Dhir V, Zhang C, Sucha E & al. Quality of life in childhood immune thrombocytopenia: Revision of the Kids' ITP Tools (KIT). *Br J Haematol.* 2024 Jul 27

Flores A, Klaassen RJ, Buchanan GR & al. Patterns and influences in health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia: A study from the Dallas ITP Cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 : 8.

Grace RF, Shimano KA, Bhat R & al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol.* 2019 Jul;94(7):741-750

Klaassen RJ, Blanchette V, Burke TA & al. Quality of life in childhood immune thrombocytopenia: international validation of the kids' ITP tools. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:95–100.

Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V & al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53: 652-4

Shimano KA, Neunert C, Bussel JB & al. Quality of life is an important indication for second-line treatment in children with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Jun;68(6):e29023

Strullu M, Rakotonjanahary J, Tarral E & al. Evaluation of health related quality of life in children with immune thrombocytopenia with the PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales: a study on behalf of the pays de Loire pediatric hematology network. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11:193

Zilber R, Bortz AP, Yacobovich J & al. Analysis of Health-related Quality of Life in Children with Immune Thrombocytopenia and Their Parents Using the Kids' ITP. *Pediatr Hematol Oncol* 2012 ;34: 2-5.

Transition

Granel J, Fernandes H, Bader-Meunier B. Antinuclear antibody-associated autoimmune cytopenia in childhood is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2024 Apr 18;143(16):1576-1585

Pincez T, Fernandes H, Pasquet M & al. Impact of age at diagnosis, sex, and immunopathological manifestations in 886 patients with pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2023 Jun;98(6):857-868

Pincez T, Fernandes H, Leblanc T & al. Long-term follow-up of pediatric-onset Evans syndrome: broad immunopathological manifestations and high treatment burden. *Haematologica*. 2022 Feb 1;107(2):457-46

Préventions des infections à germes encapsulés

Aguilar C, Malphettes M, Donadiou J & al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(10):1462-70

Dahyot-Fizelier C, Debaene B, Mimoz O. Management of infection risk in asplenic patients. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 Apr;32(4):251-6

Garcillán B, Salavert M, Regueiro JR, Díaz-Castroverde S. Response to Vaccines in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Narrative Review. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 15;10(2):297

Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis*. 2011 Jan;15(1):e2-16

Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*. 2020

Papp KA, Haraoui B, Kumar D & al. Vaccination Guidelines for Patients with Immune-mediated Disorders Taking Immunosuppressive Therapies: Executive Summary. *J Rheumatol*. 2019 Jul;46(7):751-754

Stabler S, Giovannelli J, Launay D, Cotteau-Leroy A, Heusele M, Lefèvre G, Terriou L, Lambert M, Dubucquoi S, Hachulla E, Sobanski V. Serious Infectious Events and Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients With Autoimmune Disease Receiving Rituximab: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):727-737

Varley CD, Winthrop KL. Long-Term Safety of Rituximab (Risks of Viral and Opportunistic Infections). *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 16;23(9):74.

Yates AM, Aygun B, Nuss R, Rogers ZR; Section on Hematology/Oncology; AMERICAN SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY. Health Supervision for Children and Adolescents With Sickle Cell Disease: Clinical Report. *Pediatrics*. 2024 Aug 1;154(2):e2024066842

Annexe 8

Liens d'intérêt déclarés par les participants à la rédaction et la relecture de ce PNDS

Ils sont disponibles sur le site du CEREVANCE

HAS