

## **QUEL BILAN FAIRE CHEZ UN ENFANT ATTEINT DE PTI ARRIVE AU STADE DE CHRONICITE ?**

Le PTI est dit chronique au-delà de 12 mois d'évolution.

Un enfant atteint de PTI a en général bénéficié d'une enquête diagnostique et étiologique à la phase aiguë. Il n'est pas dans l'objectif de ce document de détailler de nouveau celle-ci: se référer au document sur les PTIA.

Néanmoins, le passage à la chronicité est souvent, pour un enfant atteint de PTI, l'occasion d'être référé à un service spécialisé. Sur le plan diagnostique, l'hématologue pédiatre aura, à ce stade, une double mission :

- **s'assurer qu'il s'agit bien d'un PTI.** Les diagnostics différentiels sont en partie différents de ceux que l'on peut évoquer à la phase aiguë : certains diagnostics, *a priori*, n'ont plus à être envisagés : 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, d'autres diagnostics restent possibles : les principaux exemples de diagnostics non faits à ce stade (*cf.* liste complète en Annexe 2) sont :
  1. *certaines thrombopénies familiales en premier lieu*
  2. *une maladie de Willebrand type IIB*
  3. *un déficit en ADAMS13*
  4. *plus rarement, atteinte centrale se révélant par une thrombopénie au 1er plan*
- **s'assurer que le PTIC est isolé et non associé à une pathologie auto-immune** plus large ou à un **déficit immunitaire** (DI) ayant favorisé l'auto-immunité et son passage à la chronicité.

Ces objectifs impliquent une nouvelle enquête clinique et biologique.

### **I - HISTOIRE DU PTI :**

Apprécier :

- l'âge de début (un début avant un an, ou lors de l'apprentissage de la marche, doit faire évoquer de principe une origine constitutionnelle)
- les circonstances de découverte : une découverte fortuite évoque un autre diagnostic
- l'évolution des numérations de plaquettaires :
  - les PTI chez l'enfant se révèlent le plus souvent avec des numérations plaquettaires très basses ; l'absence d'épisode de thrombopénie majeure est rare chez l'enfant atteint de PTI et ceci doit faire évoquer *a priori* une thrombopénie d'une autre origine

- vérifier la permanence du caractère isolé sur le plan clinique et de l'absence d'atteinte des autres lignées à la NFS (absence de macrocytose, de neutropénie modérée,...)
- apprécier l'évolution des plaquettes sous l'effet des traitements (une réponse franche à une cure d'IGIV (> 150.000) est sûrement le meilleur test diagnostique).
- à l'inverse, un PTI totalement réfractaire est rare et ceci doit aussi faire évoquer de principe une autre étiologie pour la thrombopénie

## **II - ANAMNESE ET ETUDE DES ATCD PERSONNELS ET FAMILIAUX**

Il faut :

- rechercher une **consanguinité** de principe
- affirmer **l'absence d'antécédents évocateurs de thrombopénie constitutionnelle** :
  - rechercher la présence ou l'absence de manifestations hémorragiques, en particulier en cas de « challenge hémorragique », ou d'épisodes de thrombopénie antérieurs chez l'enfant ou sa famille (récupérer NFS antérieures)
  - recherche de pathologies associées à certaines thrombopénies constitutionnelles: dysmorphie faciale, malformations, retard de développement, surdité, cataracte, atteinte rénale, ATCD familiaux de LAM,...
- rechercher des **ATCD familiaux d'auto-immunité** et des **signes cliniques évocateurs d'une auto-immunité associée** chez l'enfant ou l'adolescent : éruptions, vitiligo, arthralgies, syndrome sec, phénomène de Raynaud,...
- rechercher des **ATCD familiaux évoquant un déficit immunitaire héréditaire (DIH)** et des **signes cliniques évoquant un DIH associé chez l'enfant** : eczéma, infections fréquentes (otites, pneumopathies) ou particulières par leur sévérité ou le germe en cause, réaction vaccinale, adénopathies chroniques ou récurrentes,...
- rechercher des arguments pour une **infection virale chronique** : altération de l'état général, fièvre au long cours, cytolysse hépatique...

## **III - L'EXAMEN CLINIQUE**

Complet, il recherchera en particulier :

- des arguments pour une origine constitutionnelle jusque la méconnue ou en rapport avec une pathologie auto-immune (*cf. supra*)
- l'absence de signes non en faveur du diagnostic de PTIC. La présence d'une splénomégalie par exemple exclut un PTIC isolé mais peut se voir si le PTIC est associé à un ALPS.

Coter le score hémorragique de principe (Annexe 1).

Apprécier le retentissement éventuel des corticothérapies reçues à la phase aiguë (poids, taille, vitesse de croissance).

## IV - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### a - Examens à faire systématiquement

- **NFS** avec analyse du **frottis sanguin et plaquettaire**, du **volume plaquettaire moyen** (VPM), et de la **courbe de volume plaquettaire** (souvent plus informative et que les automates actuels peuvent établir). Le frottis en particulier doit

- vérifier le compte des réticulocytes
- rechercher des schizocytes (recherche parfois difficile et à savoir répéter)
- apprécier la taille et l'aspect des plaquettes :
  1. La présence de plaquettes géantes ou présentant des anomalies des granulations fera rechercher une thrombopénie familiale en sachant que des plaquettes de grande taille mais morphologiquement normales sont fréquentes dans les PTIC du fait de l'accélération de la mégacaryopoïèse
  2. la présence de pseudo-corps de Dohle (inclusions dans les PNN) évoque une thrombopénie par atteinte du gène *MYH9*, anomalie de May-Hegglin le plus souvent (*cf.* Annexe 2)
  3. un VPM inférieur à 8 doit faire discuter une XLT ; en cas de thrombopénie majeure et de VPM difficile à apprécier : évoquer de principe un XLT chez le garçon et en parler avec le cytologiste (*cf. infra*)

NB : un hémogramme des 2 parents sera demandé afin d'exclure une thrombopénie familiale

- **bilan biologique** afin de rechercher principalement des marqueurs d'hémolyse infra-clinique, une cytolysse chronique ou une atteinte rénale méconnue :

- BHC (bilirubine, SGOT, SGPT, PAL, □GT)
- haptoglobine, LDH
- urée, créatinine + protéinurie & hématurie sur une bandelette

- **bilan d'hémostase** (si non déjà réalisé) : TP, TCA et dosages du FVIII et du facteur Willebrand (VWFRCo et VWFAG).

- **sérologies** pour le VIH et le VHC. La pratique systématique d'autres sérologies virales n'a pas d'intérêt.

NB : les IgIV peuvent fausser les sérologies jusqu'à un terme de 3 mois

- **Fond d'œil** si l'enfant a des manifestations cliniques ou un syndrome hémorragique sévère

- **recherche de marqueurs d'auto-immunité** : par argument de fréquence les auto-anticorps les plus fréquemment associés aux PTIC sont :

- les **FAN** (des anti-ADN seront à rechercher si les FAN sont positifs)
- les **anti-phospholipides**
- les AC anti-érythrocytaire : test de **Coombs**

- **bilan immunitaire** :

- dosage pondéral des Ig (IgG, IgM, IgA)

NB : le dosage des Ig peut être faussé jusqu'à 3 mois après la dernière perfusion d'IgIV

- phénotypage lymphocytaire : CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56
- dosage des fractions C3 & C4 du complément

## **b - Examens à discuter systématiquement dans les formes atypiques**

- myélogramme : si non disponible, si déjà ancien, si non typique

- recherche d'AC anti-plaquettes par **un test MAIPA**

NB : la recherche d'AC associés aux plaquettes (test de Dixon) n'a pas d'intérêt

- échographie abdominale pour rechercher une hypertension portale

## **c - Examens à faire en fonction du contexte et des premiers résultats**

Dosage de la protéine ADAMS13 (von Willebrand factor cleaving protease) si suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) : à évoquer systématiquement si présence de schizocytes ou de signes en faveur d'une anémie hémolytique à Coombs négatif (élévation de la bilirubine et des LDH, baisse de l'haptoglobine).

Phénotypage lymphocytaire plus étendu : recherche de cellules T doubles négatives ou sous-populations B ; sérologies vaccinales (tétanos, poliomyélite, pneumocoque).

NB : les IgIV peuvent fausser les sérologies jusqu'à un terme de 3 mois.

Recherche d'une expression de WASP intracellulaire et d'une mutation de WAS si VPM < 8 ; à discuter de principe chez un petit garçon ayant une évolution prolongée et peu de réponse aux traitements.

Épreuves fonctionnelles plaquettaires et examens spécifiques pour confirmer certaines thrombopénies constitutionnelles.

Épreuve de durée de vie plaquettaire s'il persiste un doute entre une atteinte périphérique et une atteinte centrale et, pour certaines équipes, avant décision de splénectomie.

***Au terme de ce bilan il faudra tout à la fois :***

***- avoir exclu un certain nombre de diagnostics (Annexe 2)***

***- avoir déterminé si le PTIC est isolé ou s'intègre dans un cadre plus large, « vraie maladie auto-immune » ou déficit immunitaire héréditaire (Annexe 2)***

### **Groupe PTIC de la SHIP**

**Animateurs :** Thierry LEBLANC (Paris, Saint-Louis), Marie-Dominique TABONE (Paris, Trousseau)

**Membres du groupe PTIC :** Nathalie ALADJIDI (Bordeaux), Françoise BERNAUDIN (Créteil), Pascale BLOUIN (Clermont-Ferrand), Patrick BOUTARD (Caen), Ségolène CLAEYSSSENS (Toulouse), Anne LAMBILLIOTE (Lille), Capucine PICARD (Paris, Necker), Christophe PIGUET (Limoges), Isabelle PELLIER- LANDREAU (Angers), Alain ROBERT (Toulouse), Isabelle THURET (Marseille), Renaud TICHIT (Montpellier).

**Rédacteurs des recommandations :** Thierry LEBLANC (Paris, Saint-Louis), Marie-Dominique TABONE (Paris, Trousseau).

**Relecteurs internes au groupe :** Pascale BLOUIN (Clermont-Ferrand), Ségolène CLAEYSSSENS (Toulouse), Capucine PICARD (Paris, Necker), Isabelle PELLIER-LANDREAU (Angers), Christophe PIGUET (Limoges), Isabelle THURET (Marseille).

**Relecteurs externes au groupe :** Brigitte BADER-MEUNIER (Paris, Robert Debré), Alain FISCHER (Paris, Necker), Guy LEVERGER (Paris, Trousseau), Corinne PONDARE (Lyon)

## SCORE DE BUCHANAN

GRADE	SEVERITE du SAIGNEMENT	DESCRIPTION
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	- Peau : $\leq 100$ pétéchies ou $\leq 5$ ecchymoses ( $\leq 3$ cm de diamètre). - Muqueuses normales.
2	Moyen/peu sévère	- Peau : $\geq 100$ pétéchies ou $> 5$ ecchymoses ( $> 3$ cm de diamètre). - Muqueuses : normales
3	Modéré	- Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies ....)
4	Sévère	- Saignement des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	- Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital.

*J Pediatr, 2002, 141: 683-8*

**PTIC DE L'ENFANT  
SYNTHESE DU BILAN EFFECTUE**

**I - Avoir exclu les diagnostics suivant :**

- a. thrombopénies constitutionnelles et en particulier celles qui sont les plus difficiles à identifier sur le plan cytologique :
  1. thrombopénies liées à l'X (XLT)
  2. thrombopénies par mutation du gène *MYH9* (anomalie de May-Hegglin et syndromes de Sebastian, de Fechtner, et d'Epstein)
  3. formes chroniques de PTT par déficit génétique en ADAMS13
  4. syndrome CATCH22
- b. une thrombopénie centrale
- c. maladies générales :
  1. hépatopathies : hypertension portale, maladie de Wilson, hépatites chroniques
  2. angiomes et angiomatoses
  3. maladies de surcharge (Gaucher)
  4. autres causes d'hypersplénisme
  5. sarcoïdose

**II - avoir identifié que le PTI s'intègre dans un cadre plus large :**

- a. maladies auto-immunes
  1. lupus
  2. Evans
  3. Sjögren
  4. Syndrome des antiphospholipides
- b. déficits immunitaires
  1. WAS
  2. Déficits T
  3. Déficits B dont déficit commun variable (l'autoimmunité peut précéder la baisse des Ig ; intérêt dans certains cas de la répétition du dosage pondéral des Ig)
  4. ALPS
- c. infections virales (VIH, VHB, VHC, EBV)
- d. infection par *Helicobacter pylorii*