

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE Prise en charge en 2011

RECOMMANDATIONS

RHECOM AG Cherbourg, 28/05/2011

Dr S. CHEZE

cheze-s@chu-caen.fr

Service Hématologie Clinique - CHU Caen

Centre national de référence pour la prise en charge et le traitement des cytopénies auto-immunes de l'adulte

CHUCaen



PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE Prise en charge en 2011

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

Protocole National de Diagnostic et de Soins (1)

- **Objectif :**

- expliciter la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 2 : insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
 - => outil pratique de référence pour prendre en charge un patient atteint de PTI (Purpura Thrombopénique Immunologique)
 - => mise à jour en fonction de la validation de données nouvelles

- **Limites :**

- ne peut envisager tous les cas spécifiques, toutes les co-morbidités, toutes les particularités thérapeutiques et protocoles de soins
- ne peut revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possible
- ne peut se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient

Protocole national de diagnostic et de soins (2)

- **Sources principales :**
 - Recommandations du British Committee for Standards in Haematology (2003)
 - Recommandations de l'American Society of Haematology (1996 et 1997)
 - Recommandations de la Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (2007)
 - Documents des sites Internet Orphanet, de la Société française d'hématologie et de la Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique

**La mise en application de ces recommandations
dans le PNDS a été discutée et validée
par un groupe de travail pluridisciplinaire**

PTI : définition et généralités

- **Thrombopénie (taux de plaquettes < 150 G/L)**
- **2 mécanismes physiopathologiques :**
 - Destruction des plaquettes accélérée par un phénomène auto-immun
 - Défaut de production de plaquettes avec taux de TPOe anormalement bas au regard de la thrombopénie
- Incidence chez l'adulte: 1,6/100 000/an
- Prédominance féminine modérée : *sex ratio voisin de 1,3*
- Peut survenir à tout âge
- Cause inconnue
- Ce n'est pas une maladie génétique (formes familiales exceptionnelles)

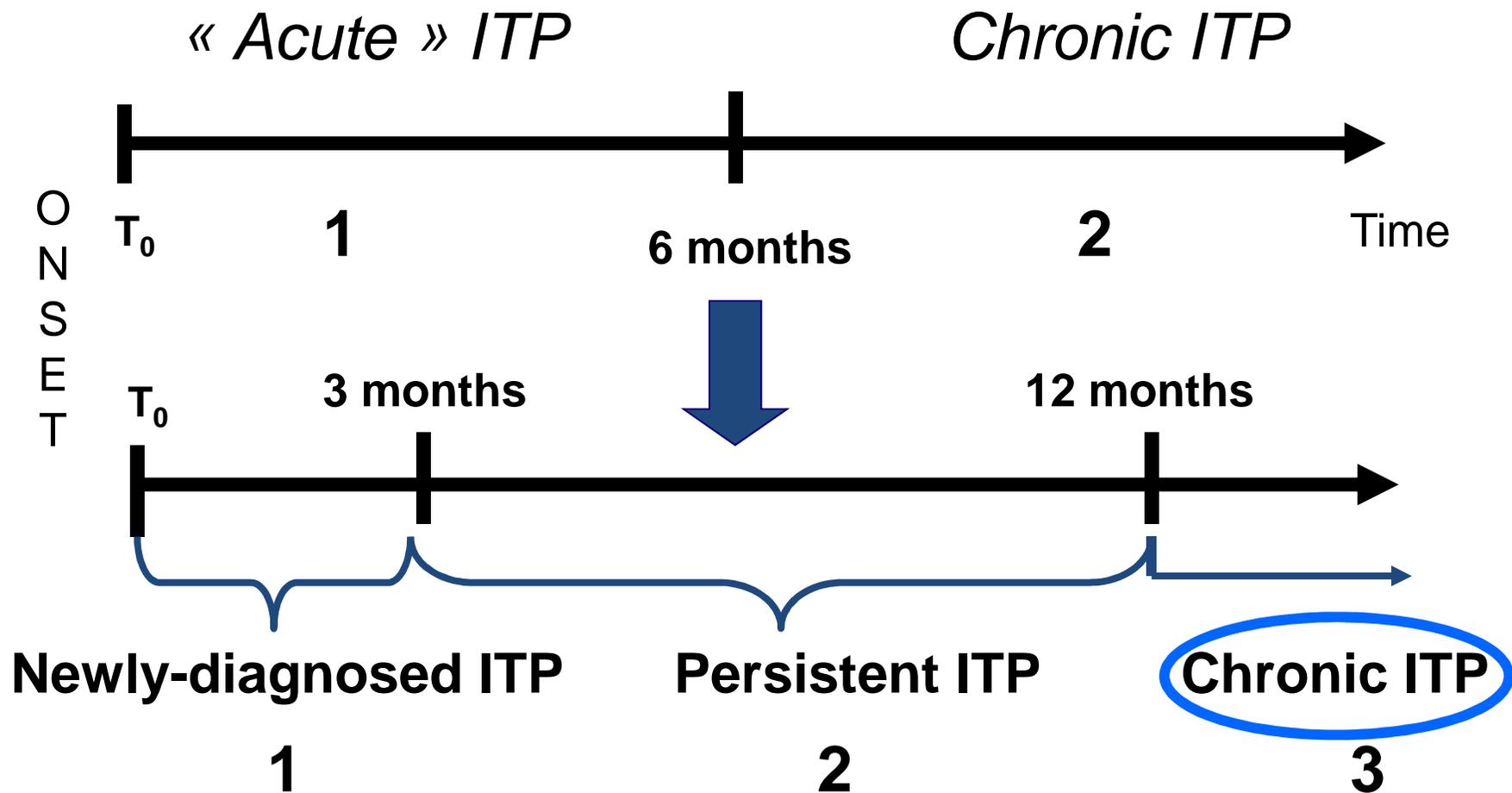
PTI : Adulte / Enfant

	<u>Enfants</u>	<u>Adultes</u>
• Sexe ratio	F = H	F > H (2/1)
• Age	< 2 ans, 4-6ans	~ 50 ans
• Début	Rapide	Insidieux
• Prodromes infectieux	Fréquents	Rares (< 10%)
• Evolution	> 80% aigu	<u>~ 70% chronique</u>
• Pronostic	ICH ~ 0.17%	Mortalité ~ 1 - 2%

PTI : l'histoire naturelle de la maladie

- **3 périodes :**
 - **Avant 3 mois :** PTI nouvellement diagnostiqué
 - **Entre 3 et 12 mois :** PTI persistant (rémission spontanée possible mais impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie)
 - **Après 12 mois :** PTI chronique (probabilité de rémission ou de guérison spontanée alors très faible - probablement inférieure à 5 %)
- Chez l'adulte, 70 % de PTI chronique

PTI : phases évolutives de la maladie



Les objectifs de l'évaluation initiale

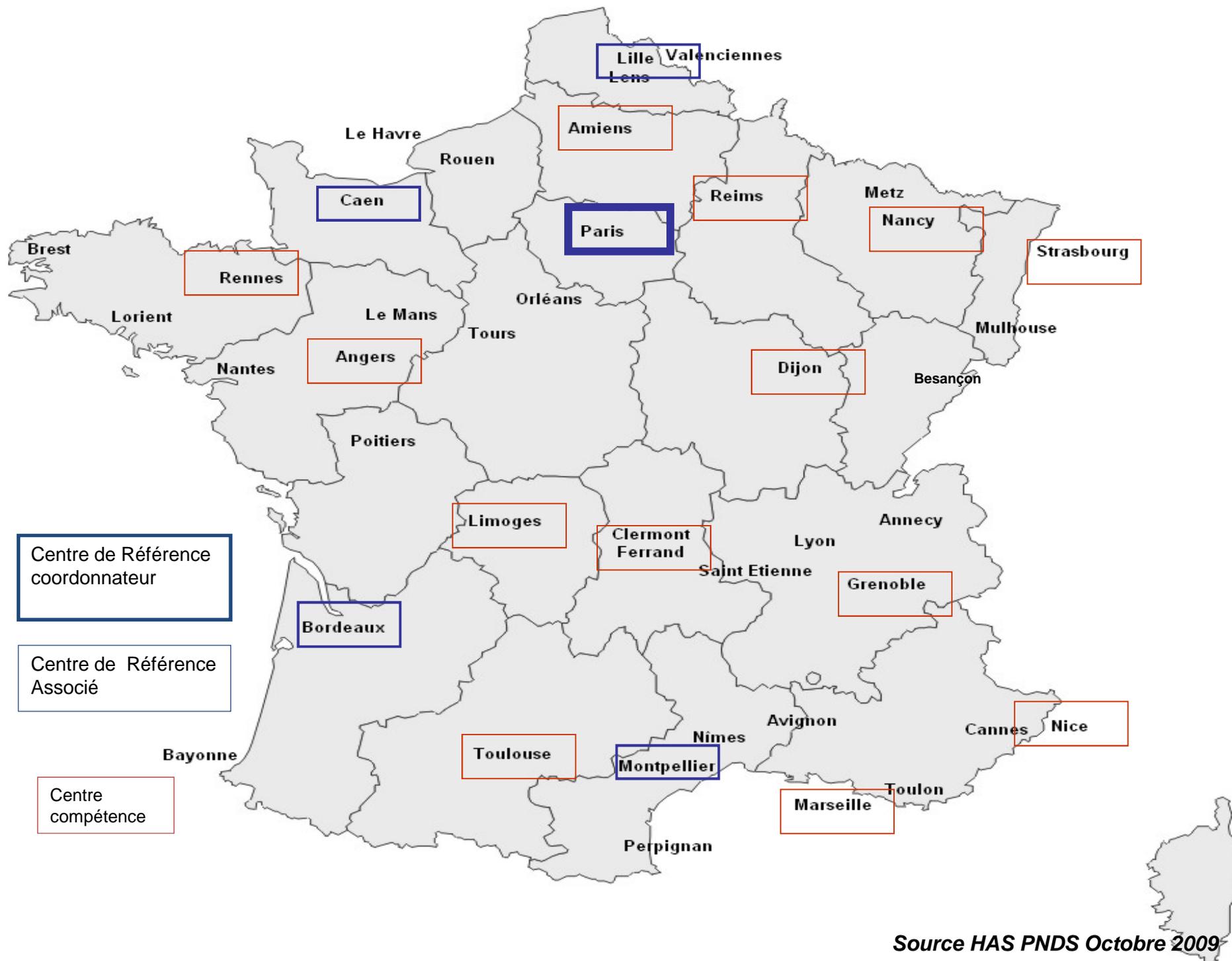
- **Confirmer le diagnostic de PTI**
- **Ecarter les diagnostics différentiels**
- **Guider les indications thérapeutiques**

La structure de soins

Prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant

- **Professionnels impliqués :**
 - le médecin traitant
 - les spécialistes : médecins internistes ou hématologistes et occasionnellement les médecins urgentistes

cas difficiles : recours au réseau régional de centres de compétences ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes



Le diagnostic

- **Diagnostic le plus souvent posé en phase aiguë**
 - Toute thrombopénie chronique < 100 G/L nécessite un avis spécialisé
- **Diagnostic d'élimination**
 - Thrombopénie centrale (ex myélodysplasie, aplasie médullaire)
 - Séquestration splénique : hypertension portale, maladie de surcharge
 - Consommation : CIVD, microangiopathie
 - Cause périphérique immunologique secondaire
 - Infection virale (VIH, VHC)
 - Autre maladie auto-immune (lupus)
 - Thrombopénie constitutionnelle
 - Origine médicamenteuse

Diagnostic : hémogramme

- **Thrombopénie isolée** sans anomalie des autres lignées ni macrocytose.
(NFS + plaquettes sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA)
- **Frottis sanguin normal**
 - Morphologie normale des plaquettes
 - Taille normale ou légèrement augmentée
 - Absence de cellules anormales (schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux)

La présence de corps de Döhle oriente vers une thrombopénie constitutionnelle

Diagnostic : exploration des anomalies de la coagulation

- **Eliminer CIVD : TP, TCA, fibrinogène normaux**
- **Thrombopénie associée à maladie de Willebrand de type IIb : étude du facteur Willebrand**

Diagnostic : myélogramme

- **Indications indiscutables si :**
 - âge > 60 ans
 - anomalie des autres lignées, anomalie au frottis sanguin
 - organomégalie
 - absence de réponse à un traitement de première ligne
 - avant splénectomie et, pour certains, avant rituximab si ce dernier est administré avant la splénectomie
- **Résultat attendu :** moelle riche en mégacaryocytes non dystrophiques

Anticorps anti-plaquettes

- **Potentiellement utiles mais non systématiques**
 - **techniques d'immuno-captures type MAIPA** (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens Essay)
Spécifiques mais utiles seulement en cas de difficultés diagnostiques
 - techniques sérologiques (test de Dixon)
sensibles mais inutiles car très mauvaise spécificité

Etude de la durée de vie isotopique des plaquettes

- **Non consensuelle**
 - Si difficulté diagnostique
 - Avant splénectomie (lieu de la séquestration)

Examens non indiqués

- Temps de saignement
- Dosage du complément
- Sérologies virales (en dehors des sérologies VHB, VHC et VIH) sauf si contexte clinique évocateur
- Dosage TPO (non validé)

Examens à demander devant un PTI

- **Systematiques :**
 - NFS+plaquettes, frottis sang, EPS ou dosage pondéral Ig
 - Sérologies HIV, Hépatites B et C, BH, Ac antiNx, TSH
 - Créatinine, TP/TCA/fibrinogène, Groupe sanguin et RAI
- **En fonction du contexte :**
 - Myélogramme, ACC, Ac anticardiolipides, Coombs
 - Recherche Helicobacter Pylori
 - Échographie abdominale
 - Immunophénotype lymphocytaire, IEPS
 - Durée de vie isotopique des plaquettes
 - MAIPA

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE Prise en charge en 2011

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

Prise en charge thérapeutique : objectifs

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement (pronostic lié à l'importance du syndrome hémorragique et non à la numération plaquettaire)
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements
- Améliorer ou du moins maintenir une qualité de vie la meilleure possible
- Maintenir l'insertion familiale et/ou socio-professionnelle
- Permettre le retour rapide à une activité professionnelle

Surveillance

- **Consensus**

Abstention thérapeutique avec surveillance biologique et clinique en cas de thrombopénie modérée (plaquettes > 30 G/L) et asymptomatique

- **Seuil augmenté**

- en cas de co-morbidité
- en cas de prise médicamenteuse modifiant l'hémostase
- chez le sujet âgé
- en cas de nécessité d'acte chirurgical
- en fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement

Indications thérapeutiques

- Plaquettes < 30 G/L
- Plaquettes < 50 G/L et
 - Prise d'un traitement perturbant l'hémostase (anti-agrégant ou anti-coagulant)
 - existence d'une co-morbidité, en particulier > 60 ans
 - Avant un geste chirurgical
 - En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement

Traitements de première ligne

- **Objectif :**
Faire remonter rapidement le nombre de plaquettes
si $< 30 \text{ G/L}$
- Effet limité dans le temps
- Pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI

Traitements de première ligne : corticothérapie

- **Prednisone :**
 - 1 mg/kg/j pendant 3 semaines
 - 70 % de réponse
 - Très rarement indiqué en cas de PTI chronique, sauf si thrombopénie symptomatique (dose minimale efficace)
- **Alternatives :**
 - Dexaméthasone per os : 40 mg/jour pendant 4 jours
 - Methylprednisolone IV : 15mg/kg/jour à J₁ +/- J₂ et J₃

Traitements de première ligne : immunoglobulines intraveineuses

- **Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses**
1 g/kg/jour à J₁ +/- J₃ (J₂ si pronostic vital ou fonctionnel)
- Indications (« urgence hémorragique »)
 - Saignements importants si thrombopénie *de novo*
 - Traitement des accidents hémorragiques aigus graves des formes chroniques chez un patient connu comme étant cortico-résistant
 - Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient cortico-résistant

+ Contre-indication aux corticoïdes : diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection en cours
- Utilisation possible d'un score hémorragique (indication si supérieur à 8)
- Traitement efficace pendant 2 à 3 semaines.

**Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'Ig IV
(d'après Khellaf M. et al, *Haematologica* 2005; 90 : 829-32)**

- Age
 - > 65 ans **2** ; > 75 ans **5**
- Saignement gastro-intestinal
 - saignement digestif sans anémie **4**
 - saignement digestif avec anémie (> 2 g Hb) et/ou choc **15**
- Saignement cutané
 - Purpura pétéchial localisé (MI) **1** ; Purpura ecchymotique **2**
 - Purpura pétéchial avec localisations multiples **3**
 - Purpura pétéchial généralisé **3**
 - Purpura ecchymotique généralisé **4**
- Saignement urinaire
 - Hématurie macroscopique sans anémie **4**
 - Hématurie macroscopique avec anémie aiguë **10**
- Saignement du système nerveux central (SNC)
 - Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital **15**
- Saignements muqueux
 - Epistaxis unilatérale **2** ; Epistaxis bilatérale **3**
 - Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées **5**

Ig IV proposées pour les patients ayant un score hémorragique > 8

Traitements de première ligne : anti-D

- **Perfusion intraveineuse d'anti-D :**
 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ si perfusion unique)
- Utilisable uniquement chez patients Rhesus D(+), non anémiques, non splénectomisés et Coombs direct -
- Peu utilisée en France (manque de disponibilité)

Traitements d'urgence

- **Combinaison Ig IV et corticoïdes à forte dose par voie veineuse**
- **Transfusion de plaquettes**
 - Justifiées dans les cas les plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel, combinées à une corticothérapie IV et à une perfusion d'Ig IV
=> Pour interrompre un saignement majeur et menaçant
- **Les alcaloïdes de la pervenche**
 - Vincristine (AMM) **1 à 2 mg IV** ou vinblastine (util. hors-AMM) **5 à 10 mg IV**
 - Indication pour passer un cap difficile en cas de thrombopénie rebelle aux traitements par Ig IV et corticoïdes ou en préparation à une splénectomie

Mesures générales en cas d'urgence

- **Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie**
- **Suspendre les traitements anti-agrégants ou anti-coagulants, si possible**
- **Contrôler la pression artérielle**
- **Eviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, etc.)**

Traitement de seconde ligne

- **Objectif**

Maintenir un nombre de plaquettes **> 30 G/L**,

voire **> 50 G/L** en cas de traitements anti-agrégants et/ou anti-coagulants concomitants et chez le sujet âgé, en particulier en cas de co-morbidité associée

Traitement 2^e ligne : Splénectomie

- **Traitement de référence des formes chroniques**
- Seul traitement curateur : taux de succès attendu 65 %
- A considérer (sauf urgence) de préférence après 12 mois d'évolution
(1/3 patients adultes => guérison possible avant 12 mois)
- Coelioscopie si conditions anatomiques
- Persiste un risque définitif d'infection fulminante à germe encapsulé, en particulier à pneumocoque (respect à vie des mesures de prévention adaptées)

Rituximab

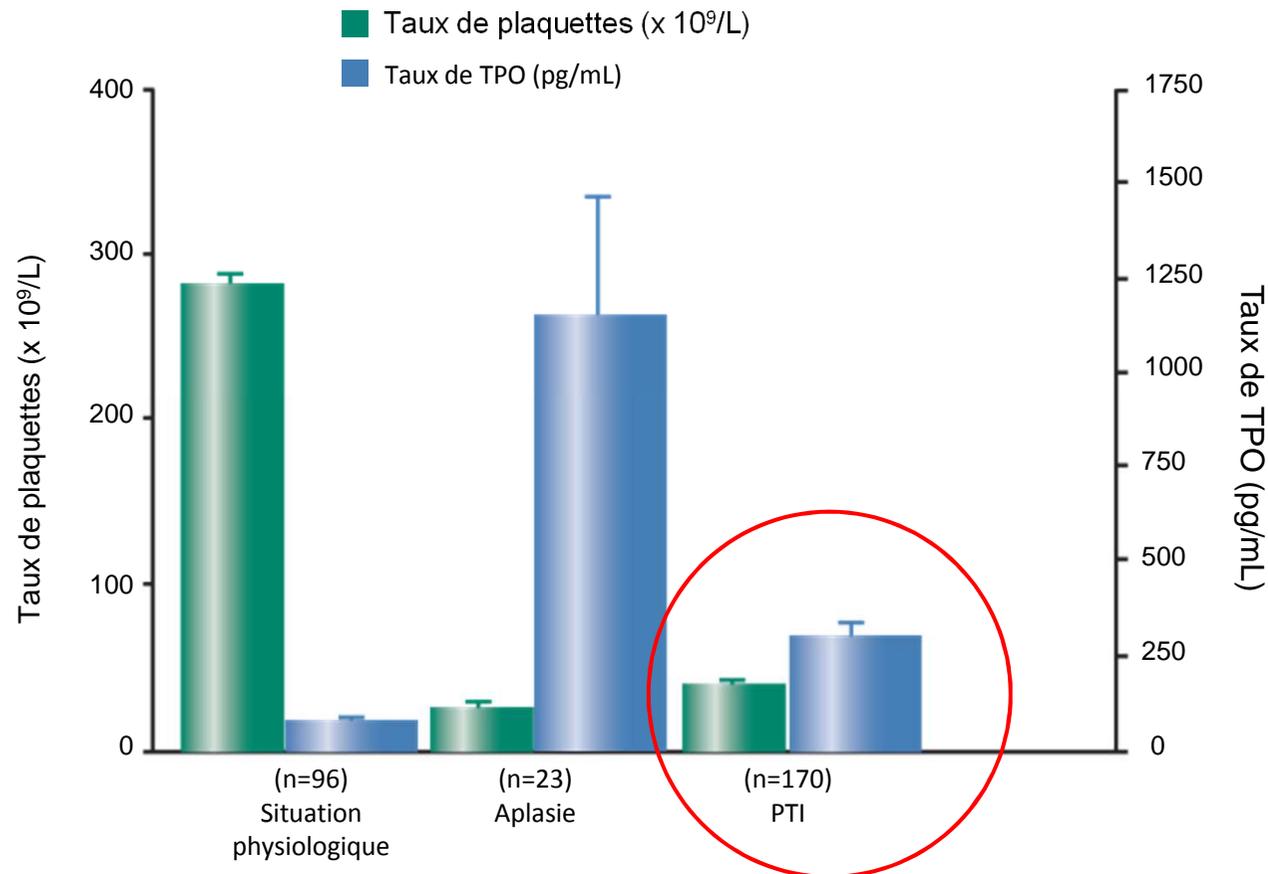
- Anticorps monoclonal (anti-CD20) dirigé contre lymphocytes B
- **Schéma : 4 perfusions de 375 mg/m² à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines**
- Réponses immédiates dans près de 50 % des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie
- Réponse durable à long terme : 20 à 30%
- Effets indésirables modérés mais peu de données à long terme
- Utilisation hors AMM dans le cadre d'un protocole temporaire de traitement (PTT)
 - Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/mm³) en cas de :
 - contre-indication ou échec ou rechute aux corticoïdes et/ ou aux immunoglobulines IV et
 - contre-indication ou échec à la splénectomie

Danazol et Dapsone

- **Danazol (utilisation hors AMM)**
 - **posologie ≤ 400 mg/j**
 - agoniste des androgènes
 - peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie
 - accidents thrombotiques
- **Dapsone (utilisation hors AMM)**
 - **un comprimé à 100 mg/jour**
 - sulfamide antilépreux
 - solution d'attente après échec d'un traitement de première ligne avant d'envisager une éventuelle splénectomie
 - peu de chance d'être efficace chez des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire à la splénectomie

PTI => aussi 1 problème de production de plaquettes

Taux inadapté de thrombopoïétine endogène (TPO)



Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

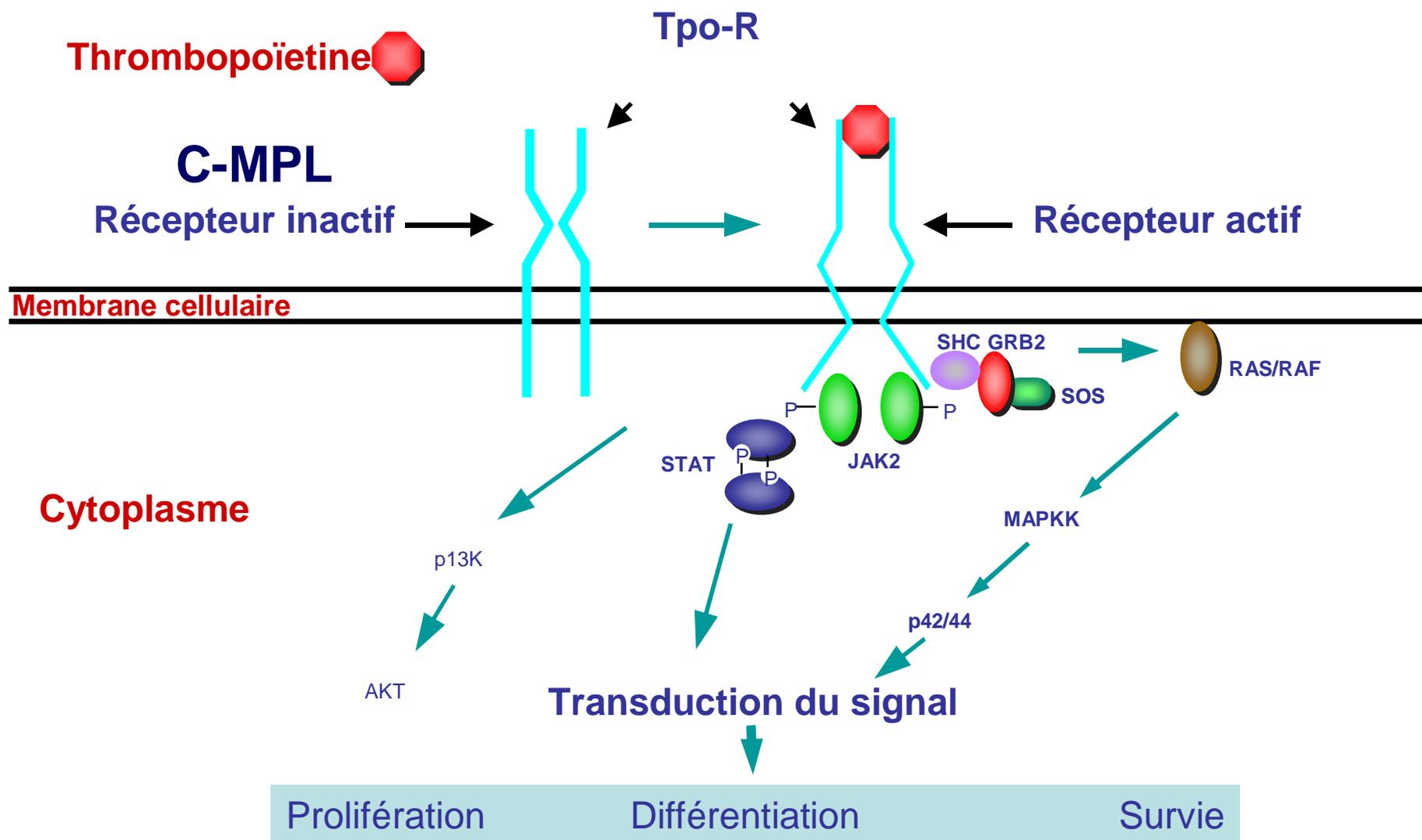
- **PTI physiopathologie : destruction périphérique des plaquettes et défaut relatif de production médullaire des plaquettes**
- **NPLATE (romiplostim) et REVOLADE (eltrombopag)**
 - Adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines)
 - Traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée

Agonistes du récepteur à la TPO

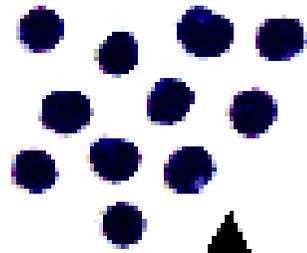
	NPLATE® Romiplostim	REVOLADE® Eltrombopag
Structure	Dipeptide lié au fragment Fc des IgG (↑ ½ vie), pas d'homologie avec TPO endogène	Petite molécule (PM=442) Pas d'homologie avec TPO endogène
Cible	Cible la portion extra membranaire du Récepteur Mpl	Interagit avec TPO-R de façon différente de la TPO endogène
Bio-disponibilité	S.C (hebdomadaire) 1-35 jours (médiane 3,5 jours)	Orale (1 prise/j) ½ vie ~ 30 h
Immunogénicité	Absente ou minime	Non
AMM dans PTI	OUI (USA, Europe en 2009)	OUI (USA 2009 Europe 2010)

Thrombopoïétine

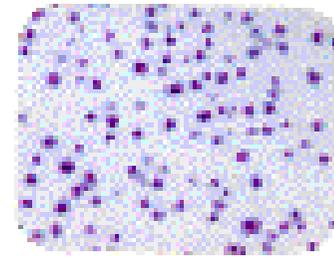
mécanisme d'action



cellules progénitrices



Plaquettes

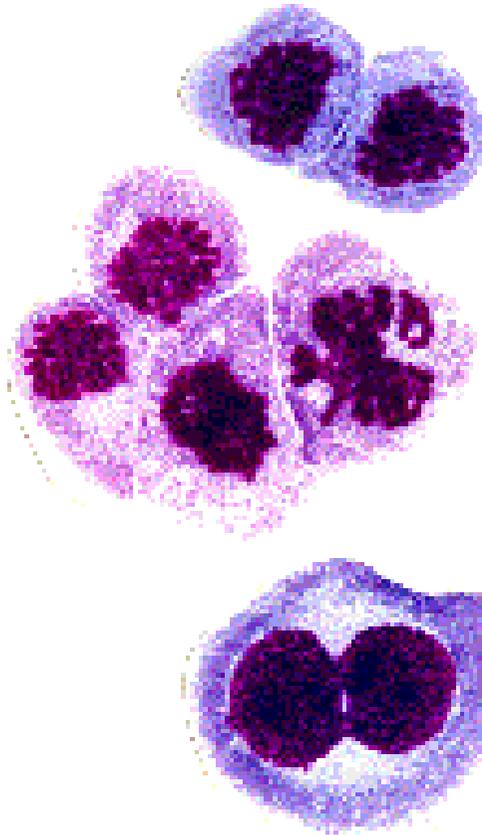


Pro-plaquettes

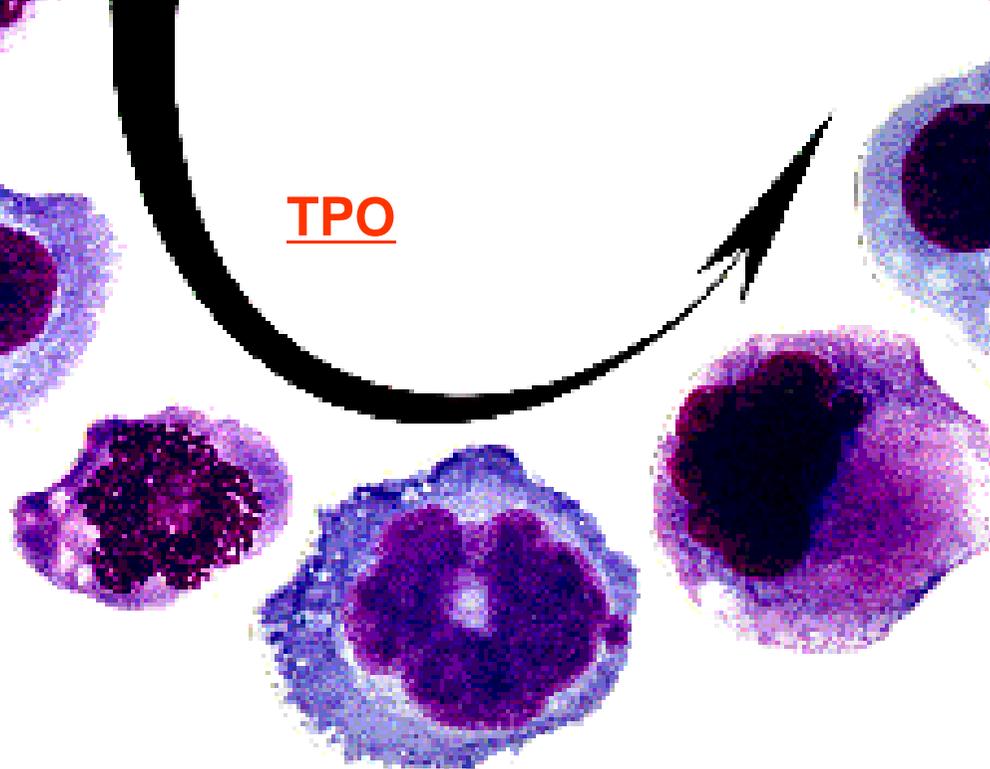


TPO

Mégacaryocytes
Intermédiaires

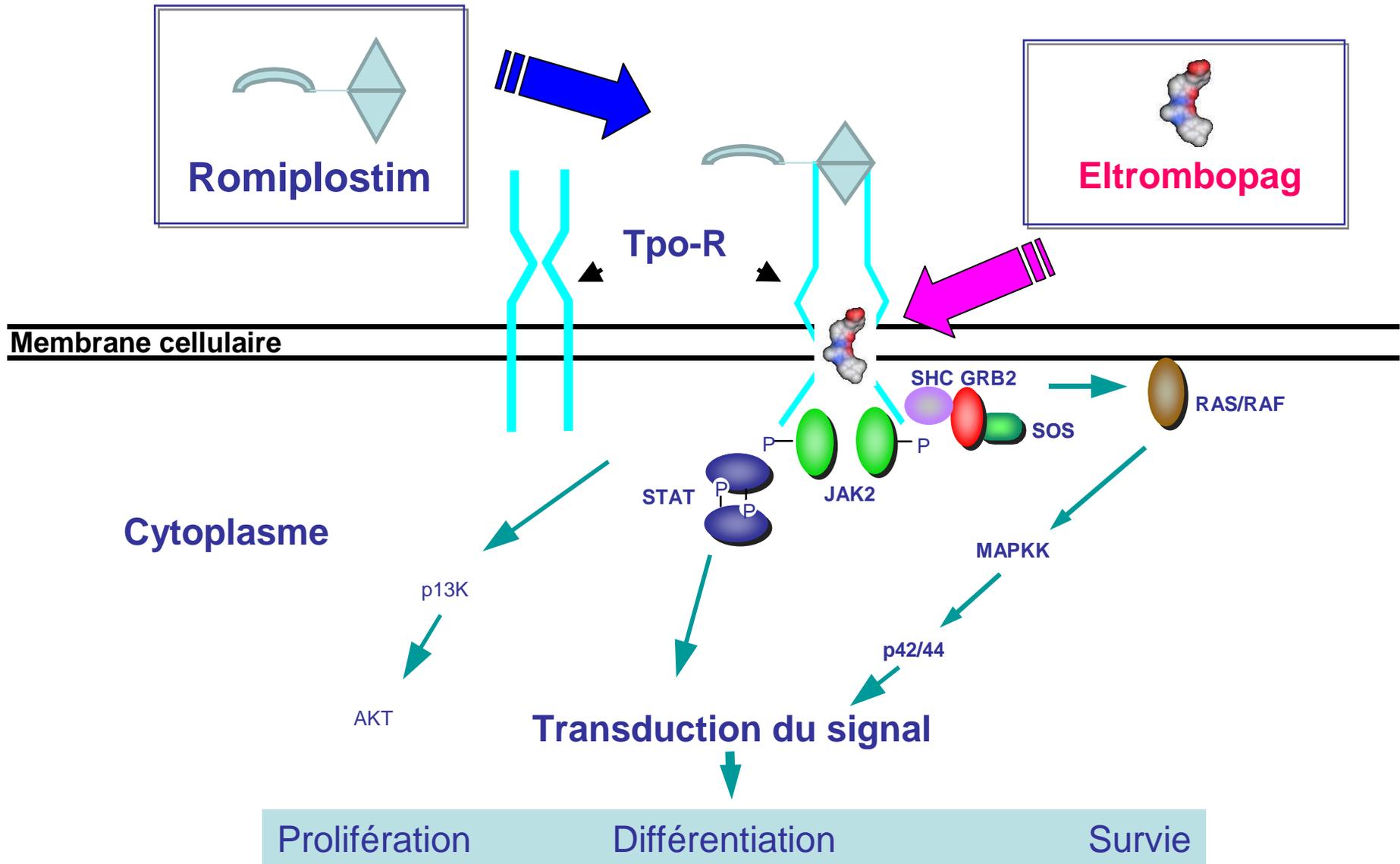


Mégacaryocytes

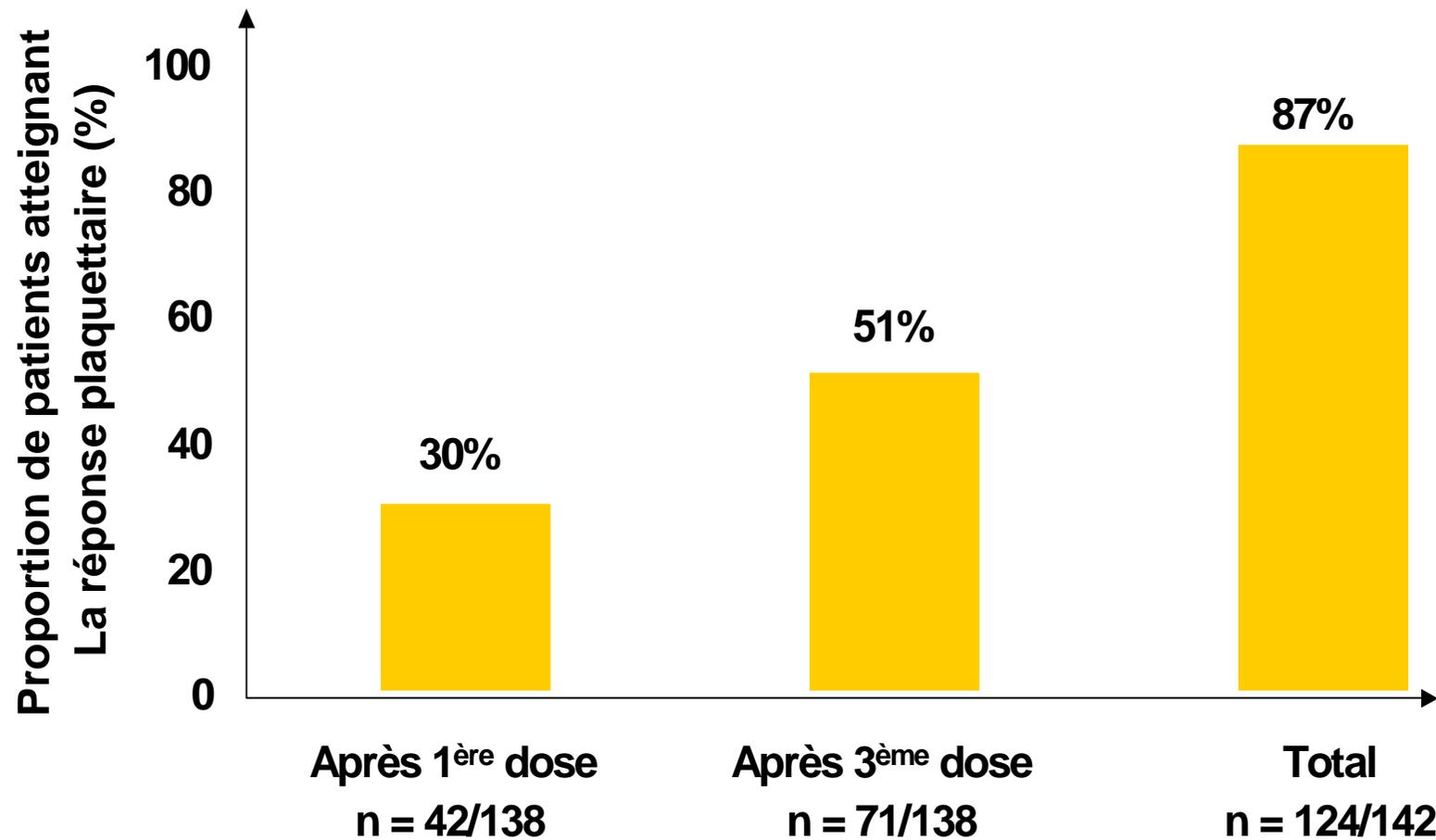


Romiplostim/Eltrombopag

mécanisme d'action

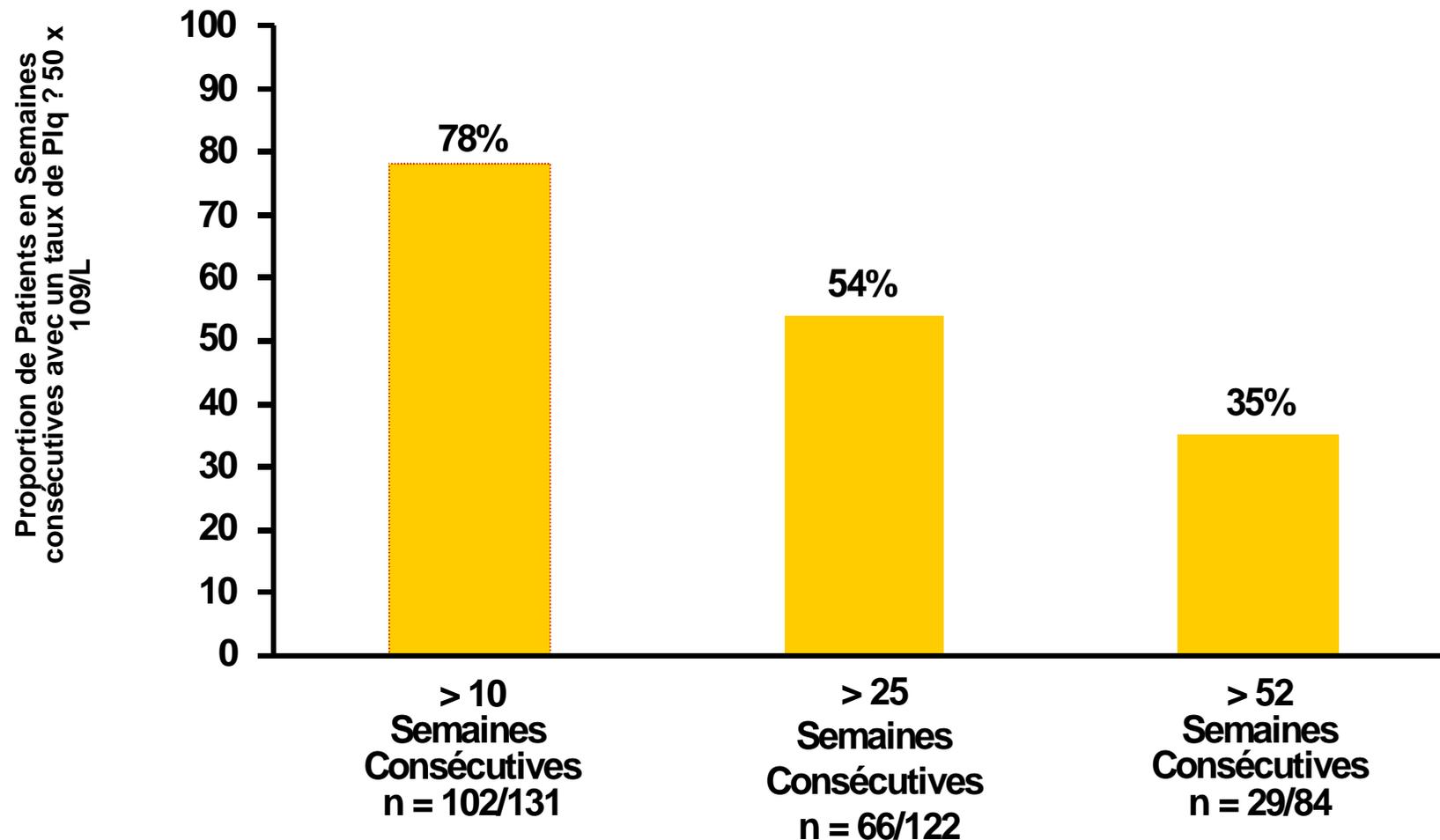


romiplostim extension : proportion de Patients avec Plaquettes $> 50 \times 10^9/l$

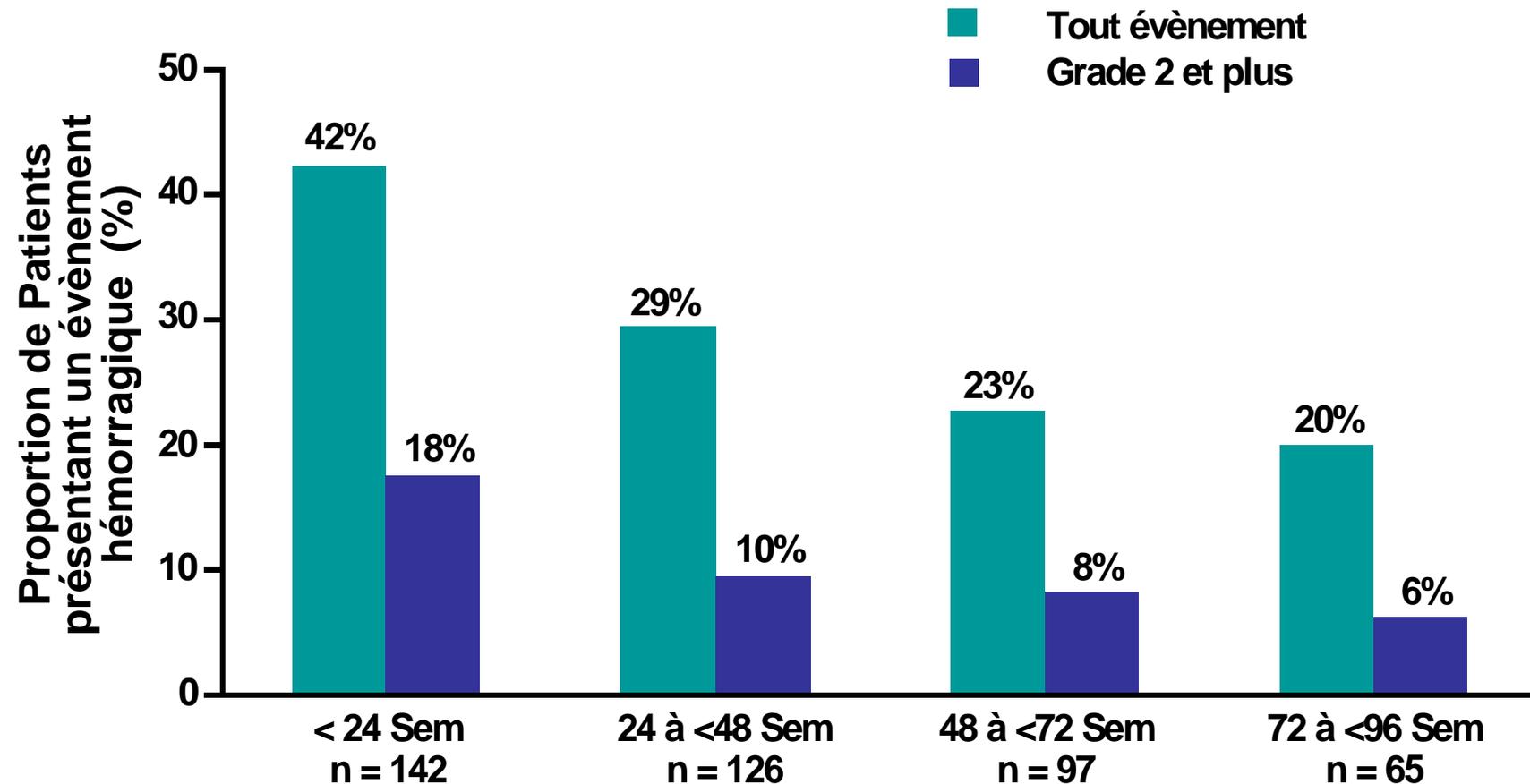


Romiplostim extension : durabilité de la réponse plaquettaire

Semaines consécutives avec un taux de Plq $> 50 \times 10^9/L$



Evènements hémorragiques : Incidence par période de 24 semaines de traitement



Effets Indésirables

Exposure-adjusted incidence of adverse events* showed no increase over time

	Phase 3 Studies		Extension Study
	Placebo	Romiplostim	Romiplostim
All adverse events	40.0	43.3	26.5
Events with exposure-adjusted rate > 1			
Headache	2.8	4.2	1.8
Epistaxis	1.4	2.0	1.0
Fatigue	2.0	1.7	0.8
Contusion	2.3	1.5	1.1
Arthralgia	1.1	1.2	0.7
Myalgia	0.1	1.2	0.2
Petechiae	1.3	1.1	0.4
Diarrhea	1.3	1.1	0.6
Ecchymosis	1.0	0.5	0.1
Thrombotic events	0.1	0.1	0.1



Revolade[®] : étude EXTEND données à long terme

- **Méthodologie :**

- **Objectif principal : Tolérance et efficacité à long terme d'eltrombopag**
- **Les 299 patients inclus avaient reçu au préalable eltrombopag ou le placebo dans l'une des études suivantes :**
 - Études sur 6 semaines (TRA100773A & TRA100773B)
 - RAISE (6 mois)
 - REPEAT (utilisation intermittente)
- **Médiane de durée de traitement = 100 semaines**
(138 patients traités pendant 104 semaines et 24 patients pendant 156 semaines)

Revolade® : étude EXTEND

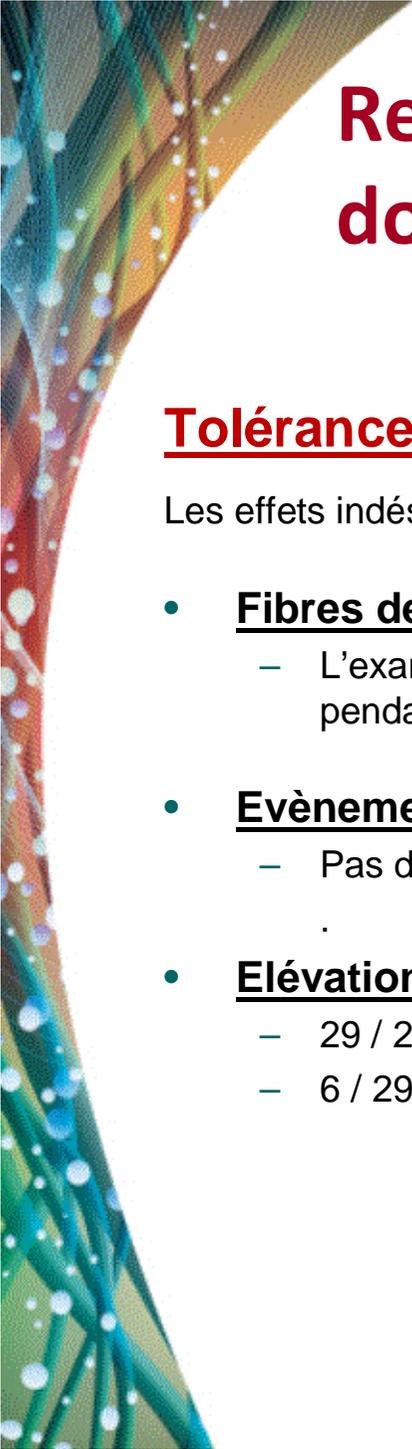
données à long terme

Taux de réponse

- 87% des patients ont atteint un taux de plaquettes de 50G/L sous Revolade®
- Splénectomisés (84%) vs non Splénectomisés (89%)

Saignements

- Réduction de l'incidence des saignements grades 1–4 :
 - Inclusion = 56% (167/299)
 - S 52 = 16% (12/77)
 - S 104 = 20% (8/41)
- Réduction de l'incidence des saignements cliniquement significatifs grades 2–4
 - Inclusion = 16% (47/299)
 - S 52 = 3% (2/77)
 - S 104 = 7% (3/41)



Revolade[®] : étude EXTEND données à long terme

Tolérance :

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents ont été des céphalées (26%)

- **Fibres de réticuline & myélofibrose :**

- L'examen de > 150 biopsies de moelle osseuse chez des patients traités par eltrombopag pendant > 1 an n'a révélé aucune formation de fibres de réticuline cliniquement significative

- **Evènements thrombo-emboliques**

- Pas d'association d'ETE avec taux de plaquettes élevés

- **Elévation des enzymes hépatiques**

- 29 / 299 patients, toutes réversibles, la majorité pendant le traitement
- 6 / 29 ont arrêté le traitement du à des anomalies hépatiques.

Traitements des patients en échec d'une seconde ligne de traitement (1)

- Chez environ 10 % des patients atteints de PTI, le nombre de plaquettes ne leur permet pas d'avoir une hémostase normale après plusieurs lignes de traitement médical et la splénectomie
- **Pronostic peut être sévère avec une mortalité pouvant atteindre 10 %**
- Un certain nombre de traitements possibles après avis spécialisé
- Le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront prendre l'avis du centre de référence et du réseau de compétence

Traitements des patients en échec d'une seconde ligne de traitement (2)

- **Agonistes de la TPO**

- Indication prioritaire en raison d'une efficacité prouvée par des études contrôlées contre placebo
- Bon profil de tolérance à court terme
- Persistance d'interrogations sur innocuité en cas d'administration très prolongée

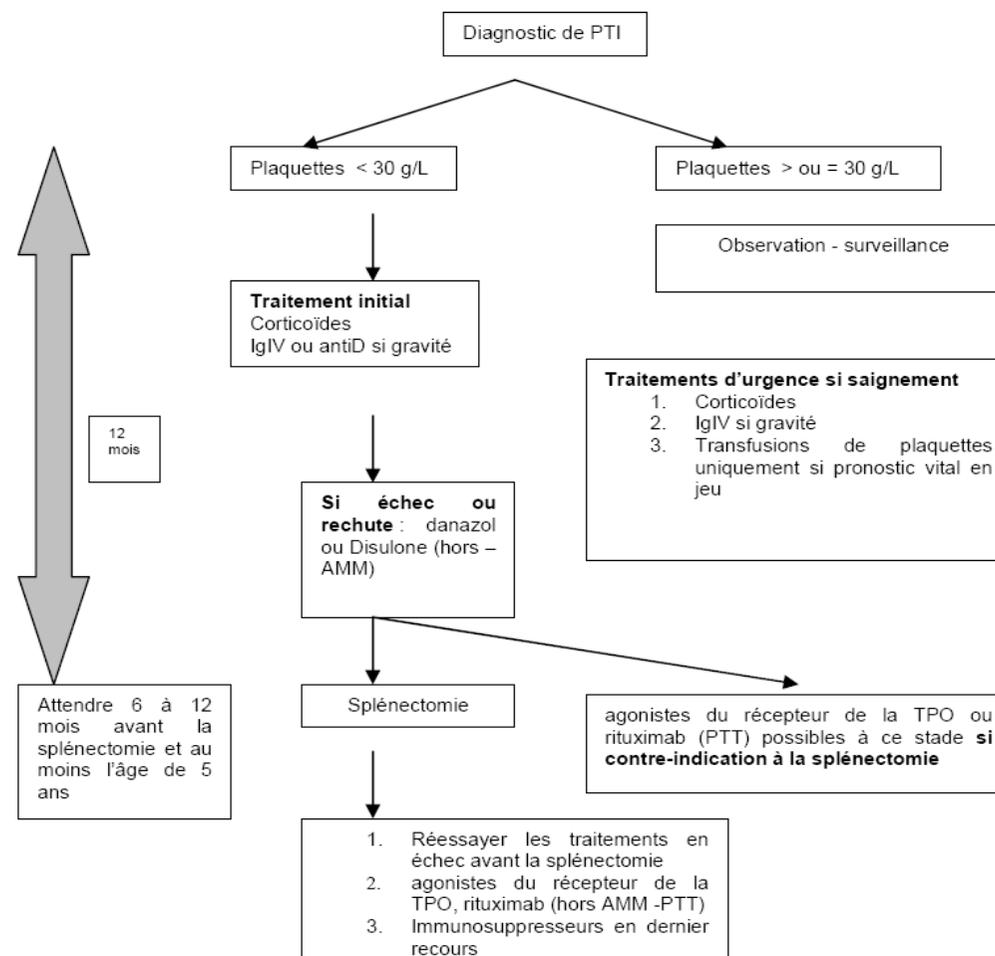
mais risques non démontrés de toxicité à long terme inférieurs à la mise en jeu du pronostic vital réel des thrombopénies profondes et symptomatiques

Traitements des patients en échec d'une seconde ligne de traitement (3)

- **Autres**
 - **Polychimiothérapies**
 - **Autogreffe de cellules souches périphériques**
 - Taux d'efficacité est d'environ 45 % sur de petites séries, mais avec possibilité de survenue d'accidents infectieux fatals
 - **Alemtuzumab (utilisation hors AMM)**

**Ces indications relèvent d'un avis spécialisé
auprès du centre de référence ou du réseau de
compétence**

Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI



Grossesse et PTI (1)

- Evolution du PTI imprévisible
- Risque hémorragie fœtale exceptionnel, risque hémorragie maternelle non augmenté
- Prise en charge par une équipe médico-obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation
- **Les principaux médicaments autorisés pendant la grossesse sont les corticoïdes et les IgIV**

Grossesse et PTI (2)

- Surveillance rapprochée nécessaire NFS + plaquettes , ++ 3e trimestre
- Période à risque : accouchement
 - anticipé et programmé pour plaquettes > 80 - 100 G/L
 - ⇒ réalisation d'une rachi-anesthésie en toute sécurité
 - ⇒ risques d'hémorragies de la délivrance limités
- Cinq à 10 jours avant la date de l'accouchement, une patiente n'ayant pas un nombre de plaquettes suffisant recevra, selon le degré de corticosensibilité
 - soit un traitement par prednisone orale 1 mg/kg/jour
 - soit un traitement par IgIV 1 g/kg/jour J₁, éventuellement renouvelable à cette même dose à J₃

Grossesse et PTI (3)

- Numération des plaquettes chez le bébé à réaliser à la naissance au niveau du cordon ombilical, à répéter avant J5, *même si* nouveau-né n'était pas thrombopénique à la naissance car existe un risque de thrombopénie néonatale transitoire par transfert passif d'auto-anticorps dans environ 10 % des cas (le plus souvent modérée et sans retentissement clinique)
- En cas de thrombopénie inférieure à 20 G/L, le nouveau-né est traité par IgIV : 1 g/kg/jour à J₁ à renouveler en fonction de l'évolution

Vaccinations

- **Vaccins vivants atténués contre-indiqués chez les patients avec PTI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé**
- Avant splénectomie ou rituximab, vaccination antipneumococcique fortement recommandée ainsi qu'une vaccination anti-*Haemophilus et méningocoque* (en particulier chez l'enfant pour ces dernières)
- Le recours à d'autres vaccins inactivés (vaccin antigrippal, etc.) n'est pas formellement contre-indiqué, mais en l'absence de données disponibles dans la littérature, toute question inhérente à la vaccination doit être discutée au cas par cas avec le médecin spécialiste référent du patient qui jugera de l'opportunité de la vaccination en fonction du rapport bénéfice/risque

Suivi du PTI (1)

- **Rythme des consultations** : fréquence de suivi adaptée à l'état clinique
 - Envisagée tous les 2 à 3 mois entre le médecin spécialiste et le médecin traitant chez patients stables avec ou sans traitement (plaquettes $> 30 \times 10^9$ G/L)
 - Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront prendre l'avis du centre de référence ou du réseau de centres de compétence avec augmentation de la fréquence des consultations parfois nécessaire

Suivi du PTI (2)

- **Surveillance biologique**

- Fréquence hémogramme conditionnée par le terrain, l'importance de la thrombopénie et l'existence de signes hémorragiques
 - une surveillance très rapprochée (1 à 2 fois par semaine) pour les périodes instables
 - jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable

Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser une NFS en cas de saignement ou avant chaque manoeuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire).

- **Suivi du traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs**
 - kaliémie, calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun
 - dosage pondéral d'Ig G, A, M et, pour certains, phénotypage lymphocytaire

www.has-sante.fr (PNDS)

www.pti-ahai.fr (GECAI)