

Purpura
Thrombopénique
Auto-Immun
(PTAI)
Actualités 2005

Bertrand Godeau

Service de Médecine Interne

Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

bertrand.godeau@hmn.aphp.fr

Quand faire un myélogramme ?

- Age supérieur à 50 ans
- Anomalies des autres lignées
- Sd Tumoral
- Absence de réponse aux corticoïdes

Prise en charge
thérapeutique dans le cadre
de l'urgence

PTAI, Les traitements de l'urgence

- 1) Corticothérapie par voie orale
- 2) Les IgIV
- 3) Les bolus de méthylprednisolone (Solumédrol[®]), dexaméthasone ?

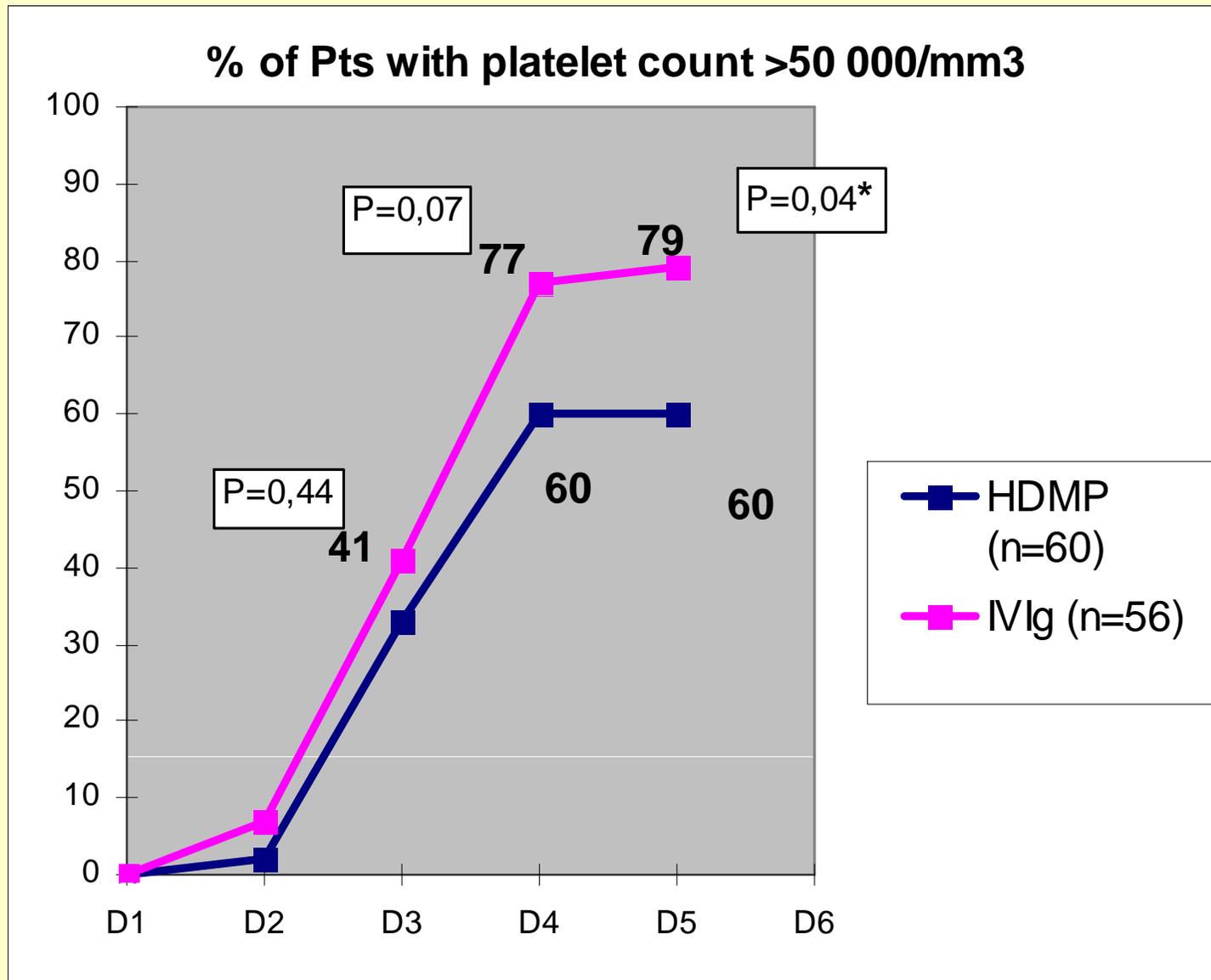
Aucun de ces Traitements ne modifie l'évolution de la maladie

Short term response

First randomization

	IVIg (n=56)	HDMP (n=60)	P
Number of days between D1 and D21			
Platelet count > 50 10(9)/L	18 (8-19)	14 (2-18)	0.008
Platelet count > 20 10(9)/L	19 (13-20)	17 (6-19)	0.013

Short term response, IVIg vs HDMP



Conclusions

1) IVIg more effective than HDMP

- more sustained response
- faster response

2) Oral prednisone required after IVIg infusion

IVIg + oral Prednisone :

“Gold standard” ???

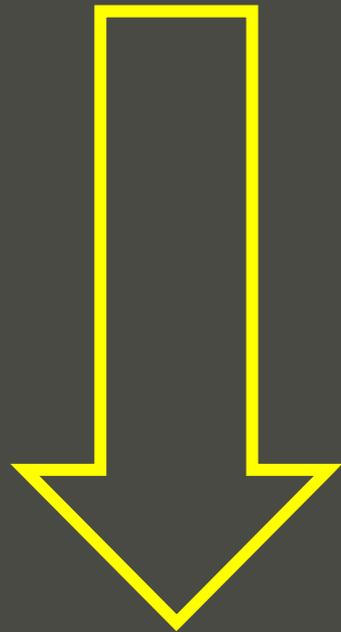
But !!!

**HDMP + oral prednisone :
effective treatment**

**Cost-effectiveness analysis required to
determine best treatment for less severe
AITP**

Traitement du PTAI en phase aiguë

Urgence vitale

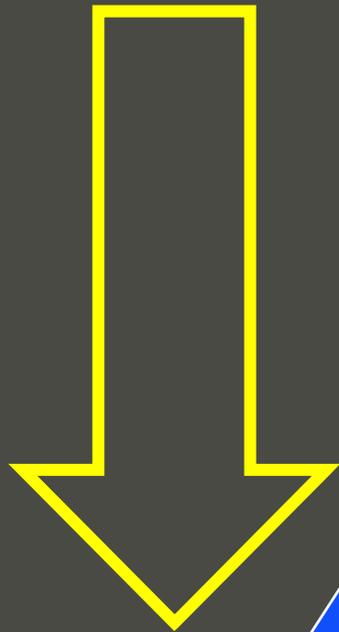


**Sd
hémorragique
mineur**

- IgIV (2g/kg) \pm HDMP \pm Transfusion plaquettes + Prednisone 1 mg/kg
- IgIV 1g/kg J1 \pm 1g/kg J3 + Prednisone
- Solumedrol 1g J1, J2, J3 + Prednisone
- Prednisone 1 mg/kg (ou rien ????)

Traitement du PTAI en phase aiguë

Urgence vitale



◦ IgIV (2g/kg) \pm HDMP \pm Transfusion plaquettes + Prednisone 1 mg/kg

◦ IgIV 1g/kg J1 \pm 1g/kg J3 + Prednisone

◦ ~~Solumedrol 1g J1, J2, J3 + Prednisone~~

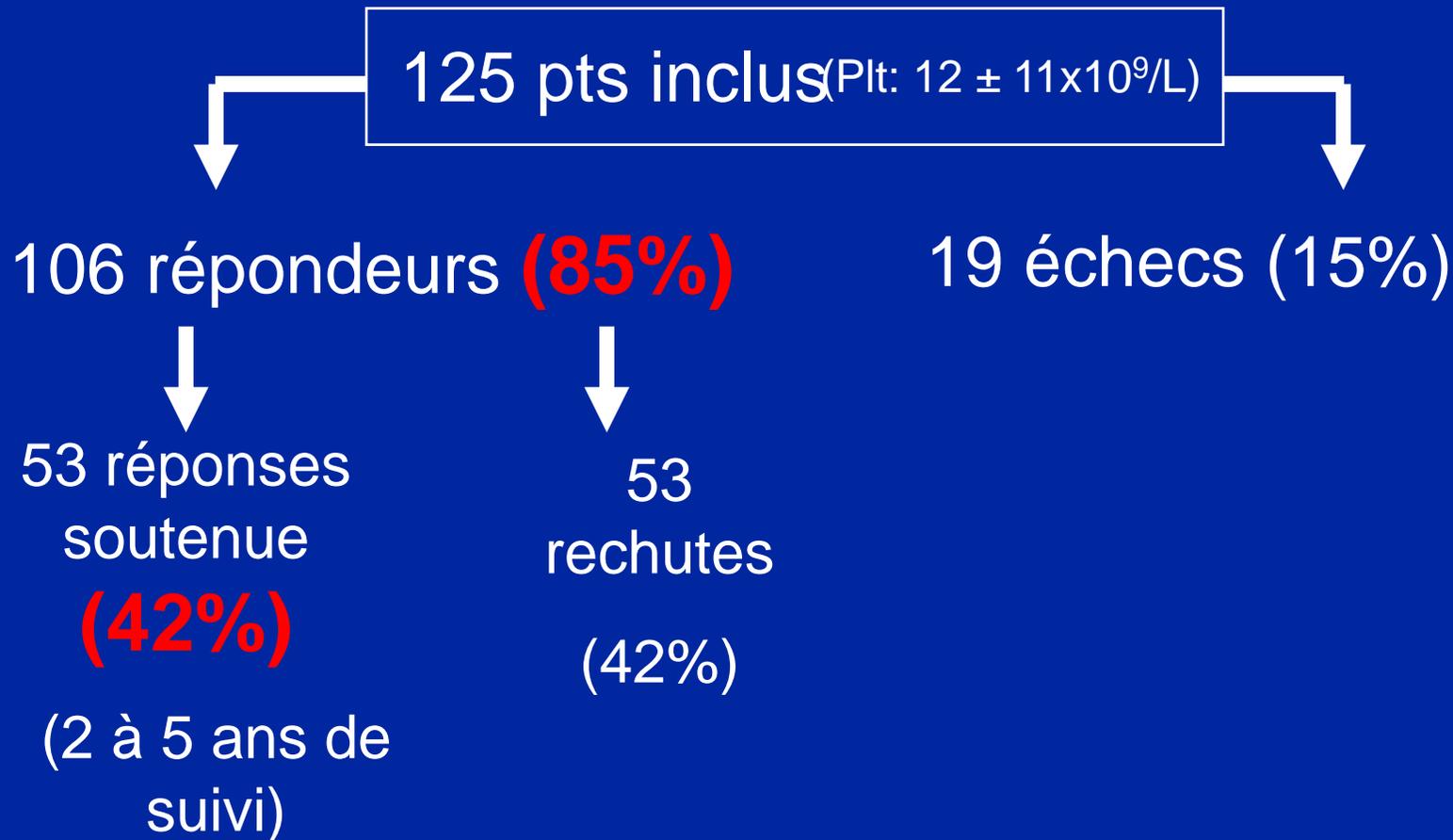
◦ Prednisone 1 mg/kg (ou rien ????)

Sd
hémorragique
mineur

Dexamethasone ?

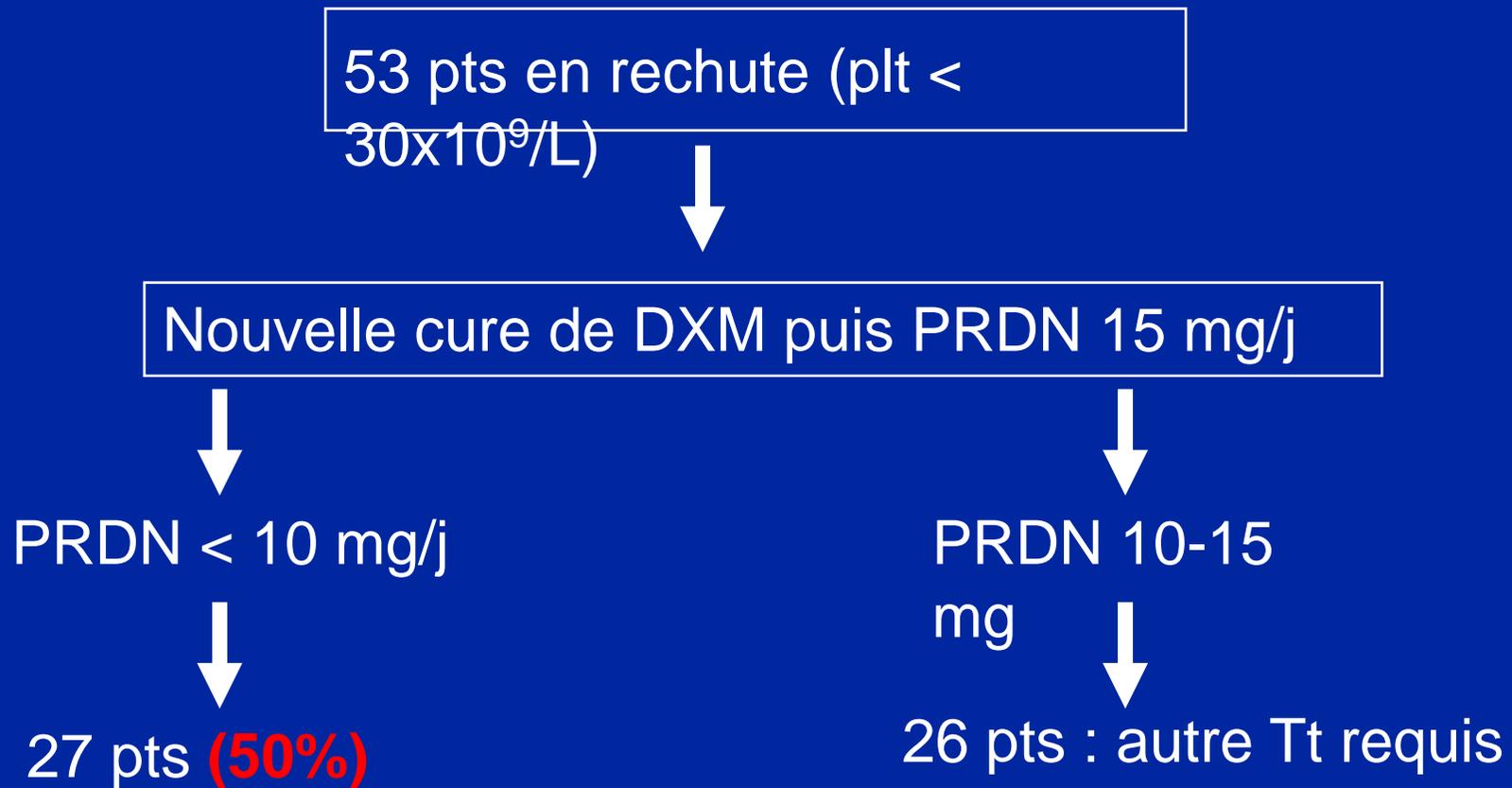
Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone

Cheng et al. N Engl J Med 2003



Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone

Cheng et al. N Engl J Med 2003



Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with
high-dose dexamethasone

Cheng et al. N Engl J Med 2003

**Au terme de l'étude, 60 % des
malades sont en rémission sans
traitement ou avec une
corticothérapie faible**

Article de Chang et al

Commentaire n°1

Aucun Traitement n'influence l'histoire naturelle du PTAI ?

Platelet count	IVIg (34 pts)	IVIg + oral PRDN (22 pts)	HDMP (28 pts)	HDMP + Oral PRDN (32 pts)	P value
< 50x10⁹/L	24 (71%)	12 (55%)	19 (68%)	17 (53 %)	0.57
≥ 50x10⁹/L	10 (29 %)	10 (45%)	9 (32 %)	15 (47 %)	

Godeau, Lancet 2002

Article de Chang et al

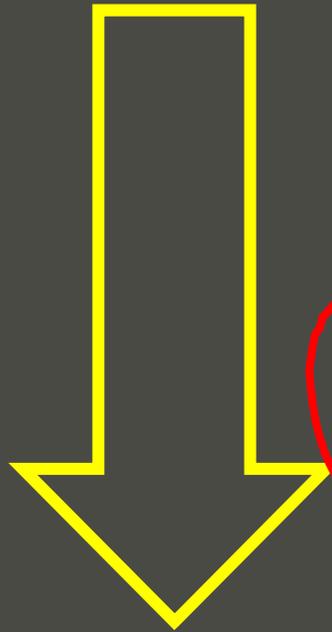
Commentaire n°2

Dans le cadre de l'urgence, les IgIV sont supérieures aux corticoïdes à forte dose

- ◆ Réponse **plus rapide**
- ◆ Réponse **plus importante**
- ◆ Réponse **plus prolongée**

Traitement du PTAI en phase aiguë

Urgence vitale



◦ IgIV (2g/kg) \pm HDMP \pm Transfusion plaquettes + Prednisone 1 mg/kg

◦ IgIV 1g/kg J1 \pm 1g/kg J3 + Prednisone

◦ Solumedrol 1g J1, J2, J3 + Prednisone

Saignement hémorragique mineur

Quand traiter par IgIV ou par Solumédrol® ?

Intérêt d'un score hémorragique dans le traitement des patients atteints de Purpura Thrombopénique Immunologique.

Mehdi KHELLAF, Marc MICHEL, Annette SCHAEFFER, Philippe BIERLING, Bertrand GODEAU.

Service de Médecine Interne Hôpital Henri MONDOR
51 Avenue de Lattre de Tassigny, 94010 CRETEIL.

Khellaf et al. Haematologica 2005



+

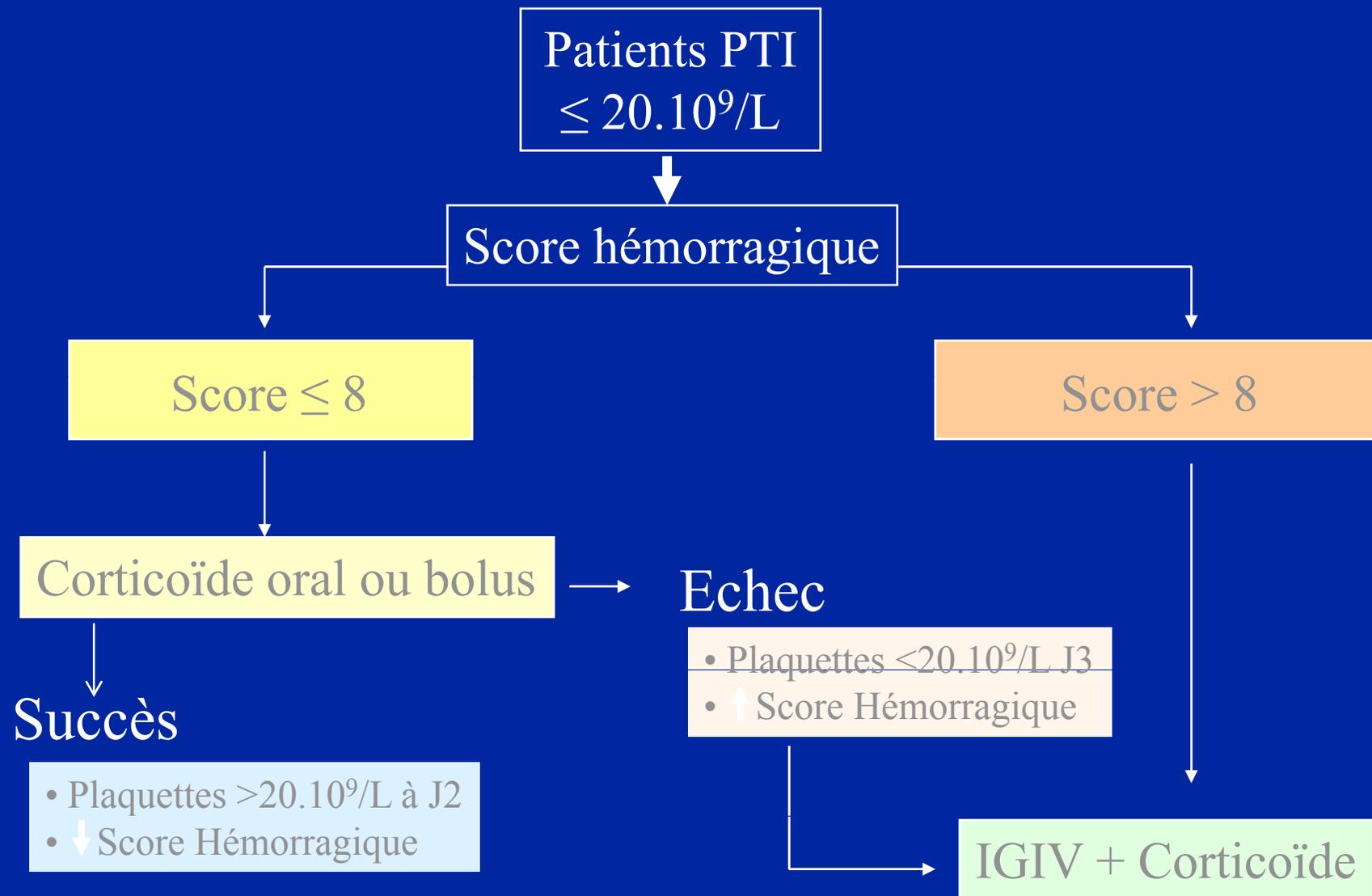
Age > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation	4
Age > 75 ans	5	Ménométrorragies avec – 2 g d'Hb	10
Purpura cutané localisé*	1	Hémorragie digestive sans perte Hb	5
Purpura ecchymotique localisé*	2	Hémorragie digestive avec – 2g Hb ou choc	15
Purpura pétéchial 2 localisations (ex : Thorax+jambes)*	2		
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4		
Epistaxis unilatérale*	2	Saignement au fond d'œil	5
Epistaxis bilatérale*	3	Hémorragie cerebromeningée	15
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2		
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies	5		
Hématurie macroscopique	4		
Hématurie macroscopique avec perte Hb > 2g/dl	10		

=

9

Exemple de score pour un patient

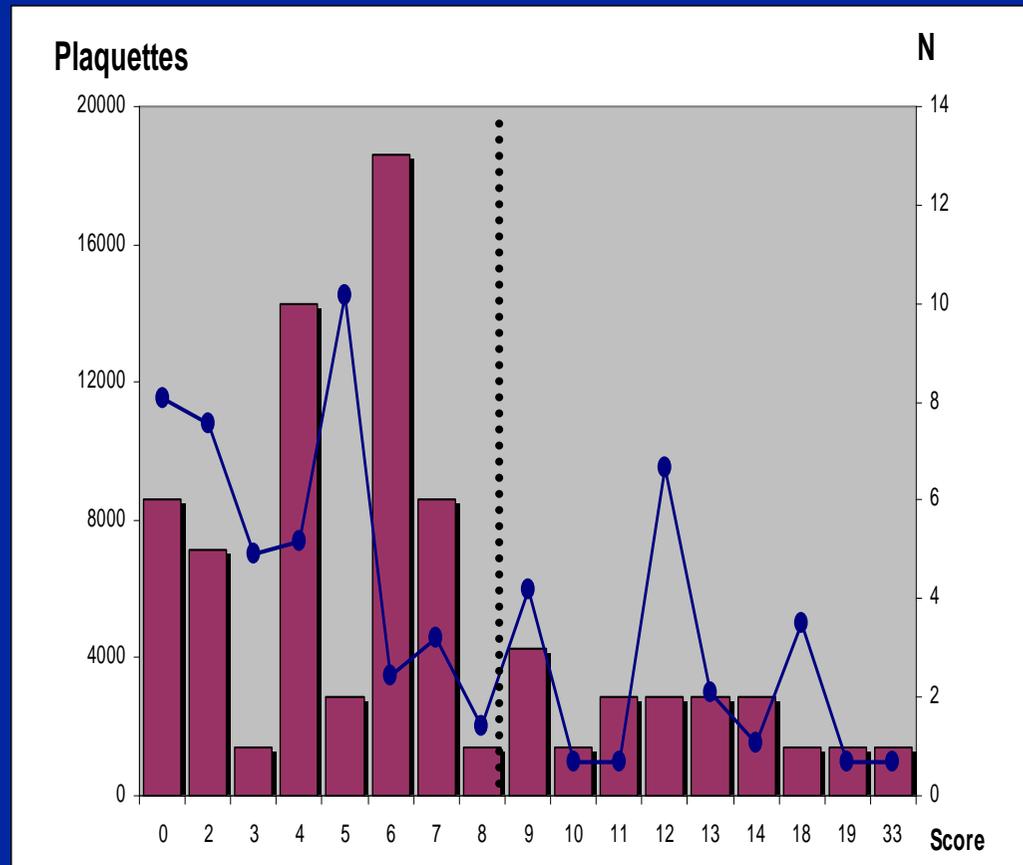
Traitement en fonction du score hémorragique.



Description de l'effectif

59 PTI moins de $20 \cdot 10^9/L$ plaquettes

- Sex ratio : 24 H / 35 F
- Age moyen : 46.6 ans
- Plaquettes moyennes : $6 \cdot 10^9/L$
- SH moyen : 6.6



Conclusion

Une stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation d'un score hémorragique permet d'éviter le recours aux IgIV dans 51% des cas

Anti D: alternative to IVIg for patients with severe AITP ?

- Effective treatment
- Well tolerated
- Less expensive ?
- More prolonged response ?
- May avoid splenectomy ?

BUT *Availability in France ???*

More prolonged response ?

A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura.

Newman GC et al. Br J Haematol. 2001;112:1076-8.

	Group 1 75 µg/kg	Group 2 50 µg/kg	P value
Mean platelet count at D1	43x10⁹/L	7x10 ⁹ /L	0.012
Mean platelet count at D7	153x10 ⁹ /L	64x10 ⁹ /L	0.001
Mean duration of effect	46 days	21 days	

3) Traitement des formes chroniques

Morbidity and mortality in adults

Portielje JEA et al. *Blood* 2001; 97 : 2549-54

Primum non nocere

Evolution

- **4 décès précoces (< 2 ans)**
 - 1 hémorragie
 - 3 sepsis (BGN, 2; CMV, 1)
- **134 malades avec plus de 2 ans d'évolution:**
 - 114 malades, plaquettes $> 30 \times 10^9/L$ sans Tt
 - 8 malades, plaquettes $> 30 \times 10^9/L$ avec Tt
 - 12 malades (9%), plaquettes $< 30 \times 10^9/L$

Décès

- 17 décès au delà de 2 ans
 - 2 décès liés au PTAI (hémorragie, 1; sepsis à pneumocoque chez splénectomisé, 1)
 - 15 décès non liés au PTAI

◦ Risque de décès global comparable à celui de la population générale

◦ Risque de décès augmenté de 4,2 (1,7-10)
**uniquement pour les malades ayant un
PTI réfractaire**

Splénectomie et PTI

Georges et al, Blood 2004

2623 patients

Réponses complètes : 66 %

Rechute: 15 %

Age au moment de la splénectomie: seul facteur prédictif de réponse

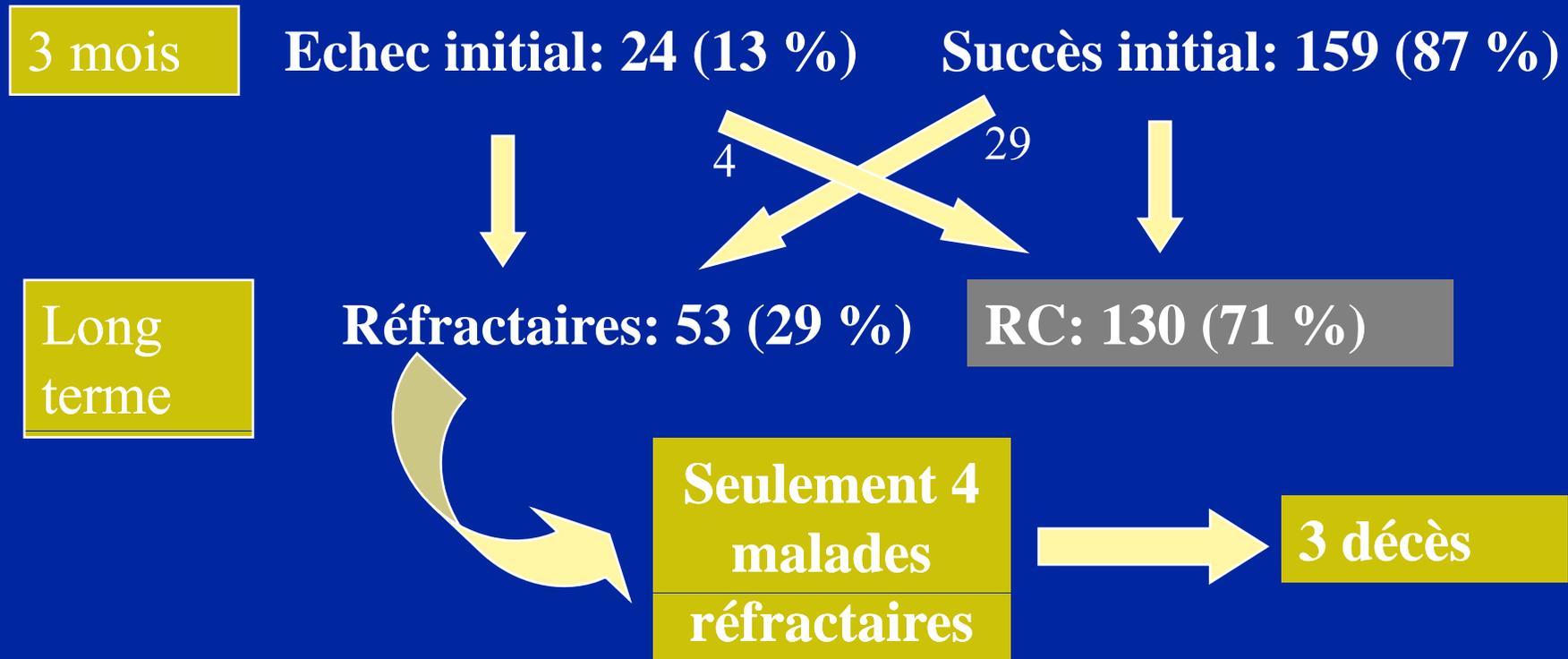
Epreuves isotopiques: intérêt discuté

Réponse immédiate peu prédictive de la réponse à long terme

Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis

E Bourgeois et al, Br J Haematol 2003

183 malades splénectomisés



Quels traitements pour les formes chroniques ?

1) Splénectomie

2) Dapsone (Disulone®), danazol (Danatrol®)

3) Immunosuppresseurs

- anti CD20 (rituximab) ???? ++++

- Azathioprine (Imurel®)
- Mycophenolate (Cellcept®)
- Ciclosporine
- Cyclophosphamide (Endoxan®)
- Autogreffe

L'avenir ?

Indications
Rares (< 10 %)

4) Autres (éradication Helicobacter pylori, colchicine, vit C.....)

Dapsone

(Disulone[®] 100 mg/j)

- Peu coûteux
- Peu toxique (attention au Sd des sulfones)
- Efficace dans 30 % des cas
- Agit par une diversion phagocytaire
- Effet uniquement suspensif



Bonne solution d'attente

Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results.

Maloisel F *et al.* Am J Med 2004

- Effectif de 57 patients présentant un PTI réfractaire ou chez lesquels la splénectomie n'était pas envisageable
- 67 % de réponse favorable, et 46 % de rémission prolongée (médiane : 119 +/- 45 mois)
- tolérance correcte

Transient B cell depletion with Rituximab, an anti CD20 monoclonal antibody, resulted in lasting complete responses in 16 of 57 adults with refractory ITP

N Cooper et al, Br J Haematol 2004; 125: 232-9

- 57 adultes
- 72 % reponses dont **32 % en RC** (plaquettes > 150x10⁹/L)
- Délais de réponse: 3 semaines
- Réponse maxi à 8 semaines
- **Réponse maintenue** (recul 72 semaines) chez 16 des 18 malades ayant eu initialement une RC
- Pas de différence selon l'existence ou non d'une splénectomie

Figure 1. Response to rituximab therapy

Cabrera et al, ASH 2004

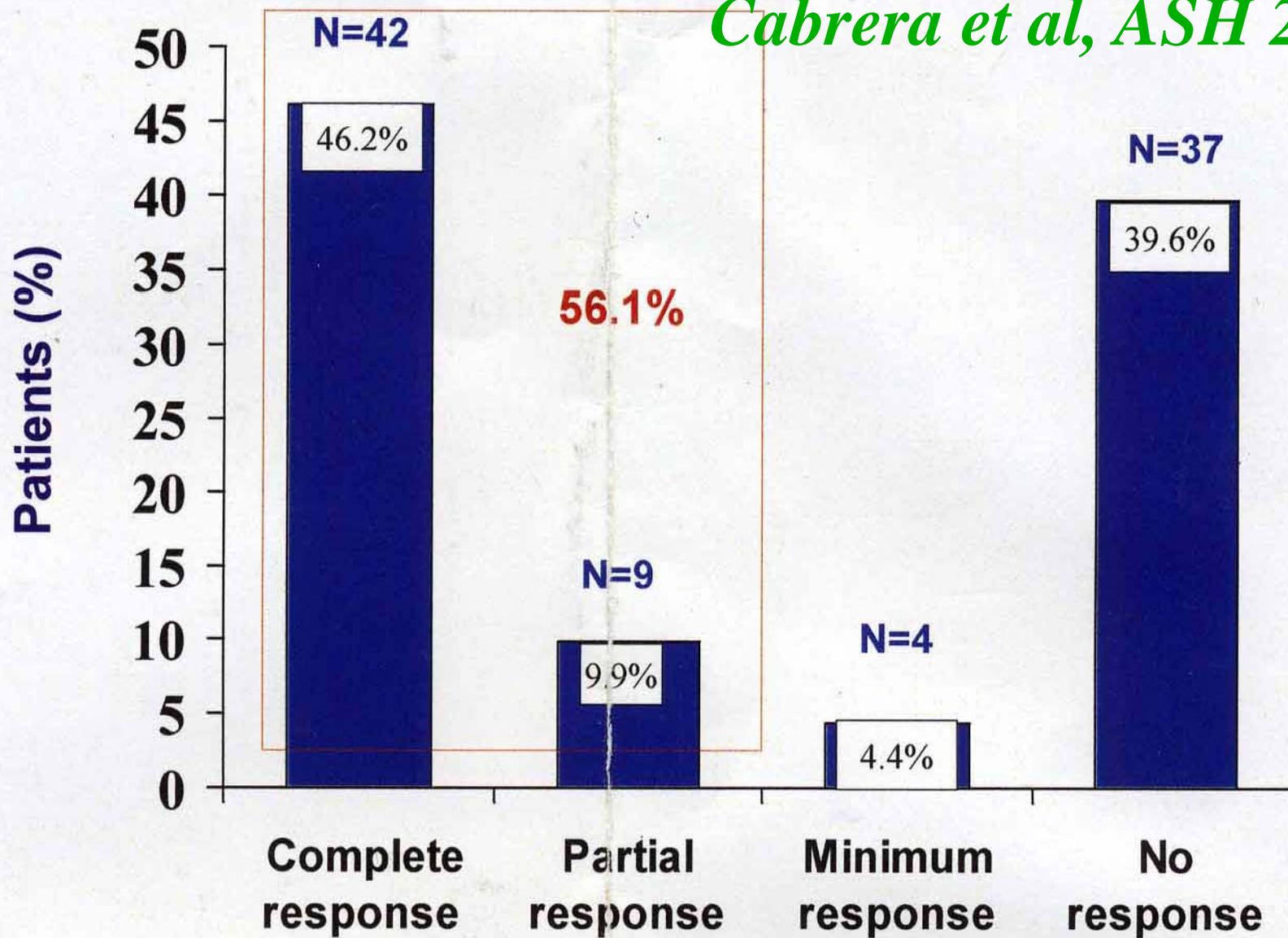
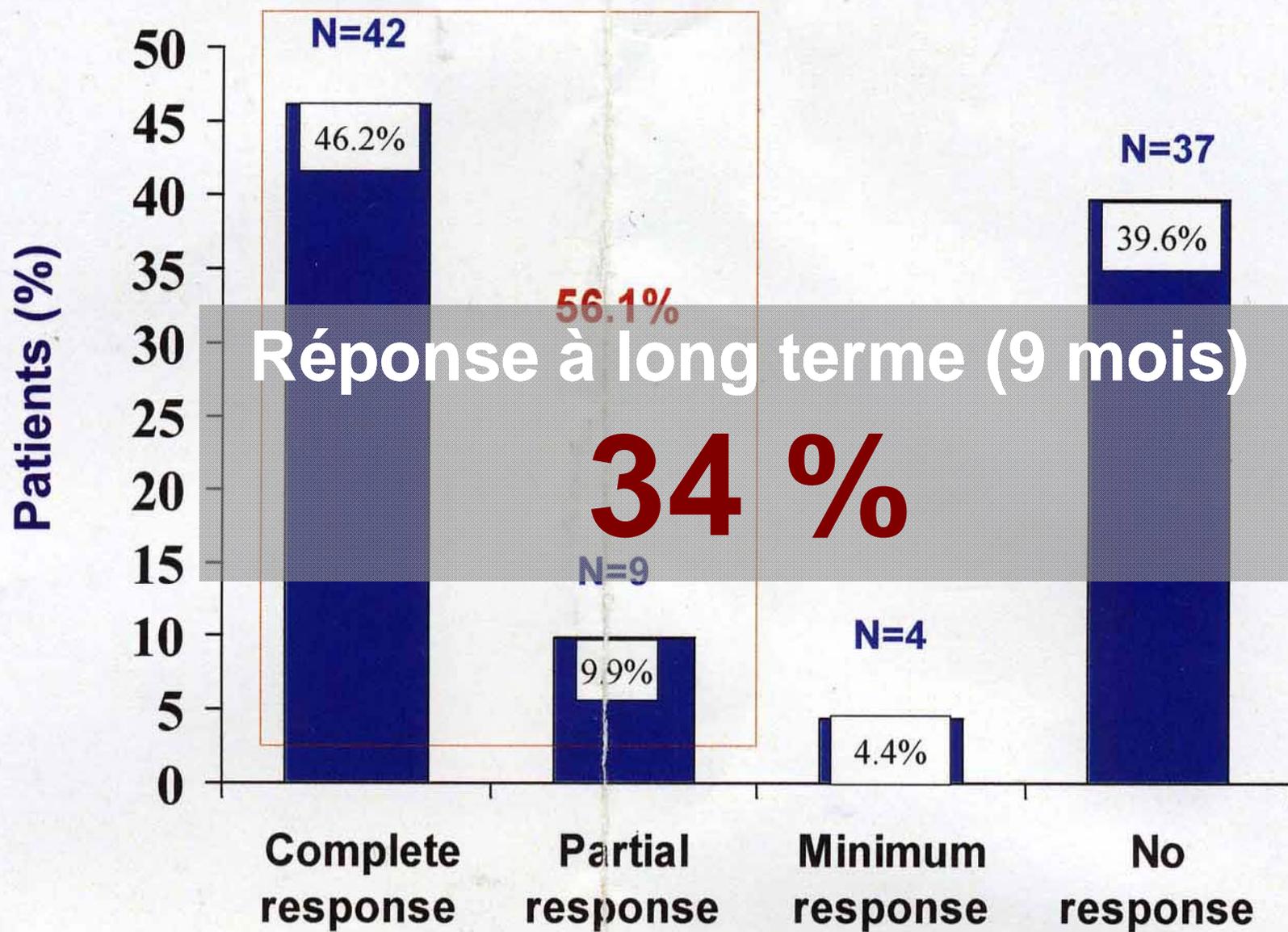


Figure 1. Response to rituximab therapy



Intérêt du traitement par rituximab (Mabthera[®]) comme alternative à la splénectomie ?

Etude ouverte prospective en cours

Critère d'inclusion:

- Adultes
- Evolution > 6 mois
- Plaquettes < $30 \times 10^9/L$

65 malades
inclus

High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia

Huhn RD et al, Blood 2002

- 14 patients, PTAI chronique réfractaire
- 5 Sd d 'Evans
- Tous splénectomisés
- Greffe cellules souche CD34+ (suppression LB, LT)
- Mobilisation par G-CSF
- Immunosuppression: CPM 50 mg/kg J1, J2, J3, J4

Résultats

Caractéristiques des 8 malades répondeurs

Pts	Réponse	Plaquettes avant	Plaquettes après	Recul (mois)	Commentaire
1	CR	20	250	41	
2	CR	9	183	14	Décès (myélome)
3	CR	5	233	27	
4	CR	3	151	23	Cancer pancréas
5	CR	1	344	9	
6	CR	6	315	9	
7	PR	3	60	19	Décès (aspergillose)
8	PR	8	144	20	

Huhn RD et al, Blood 2002, *in press*

Helicobacter pylori ?

- Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.
Stasi *et al.* Am J Med. 2005
- Does Helicobater pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?
M Michel *et al.* Blood. 2004
- Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.
Sato *et al.* Arch Intern Med. 2004

Stratégie thérapeutique au cours du PTAI

Résumé

Diagnostic

Prednisone (21 j) ± IgIV ou Solumédrol®



Dapsone, Dnz
VCR, VBL



**6 mois
d'évolution**

Forme chronique 70%

Guérison 30%

Diagnostic

Prednisone (21 j) ± IgIV ou Solumédrol®

Dapsone, Dnz
VCR, VBL

Guérison 30%

6 mois
d'évolution

Forme chronique



En cas d'échec

Disulone, Danazol
Immunosuppresseurs, anti CD20