

QCM Purpura Thrombopénique Immunologique

M.KHELLAF

*Centre de Référence des Cytopénies
Auto-Immunes*

CHU Henri MONDOR

25/09/10

Mlle F. 25 ans est adressée par son médecin traitant aux urgences pour la découverte d'une thrombopénie à 12G/L découverte en raison de l'apparition récente d'un purpura. Le reste de l'examen clinique est normal avec notamment l'absence d'organomégalie. La NFS ne révèle pas d'anomalie des autres lignées.





00

Vous suspectez un Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI). Quels sont les premiers examens complémentaires qui vous paraissent indispensables à réaliser aux urgences? (2 réponses possibles)

1 NFS sur tube citraté

2 Frottis sanguin

3 Myélogramme en urgence

4 Bilan d'hémostase

5 Fond d'oeil

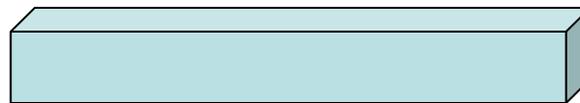
Vous suspectez un Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI). Quels sont les premiers examens complémentaires qui vous paraissent indispensables à réaliser aux urgences ?

1 NFS sur tube citraté



100%

2 Frottis sanguin



100%

3 Myélogramme en urgence



100%

4 Bilan d'hémostase



100%

5 Fond d'oeil



100%

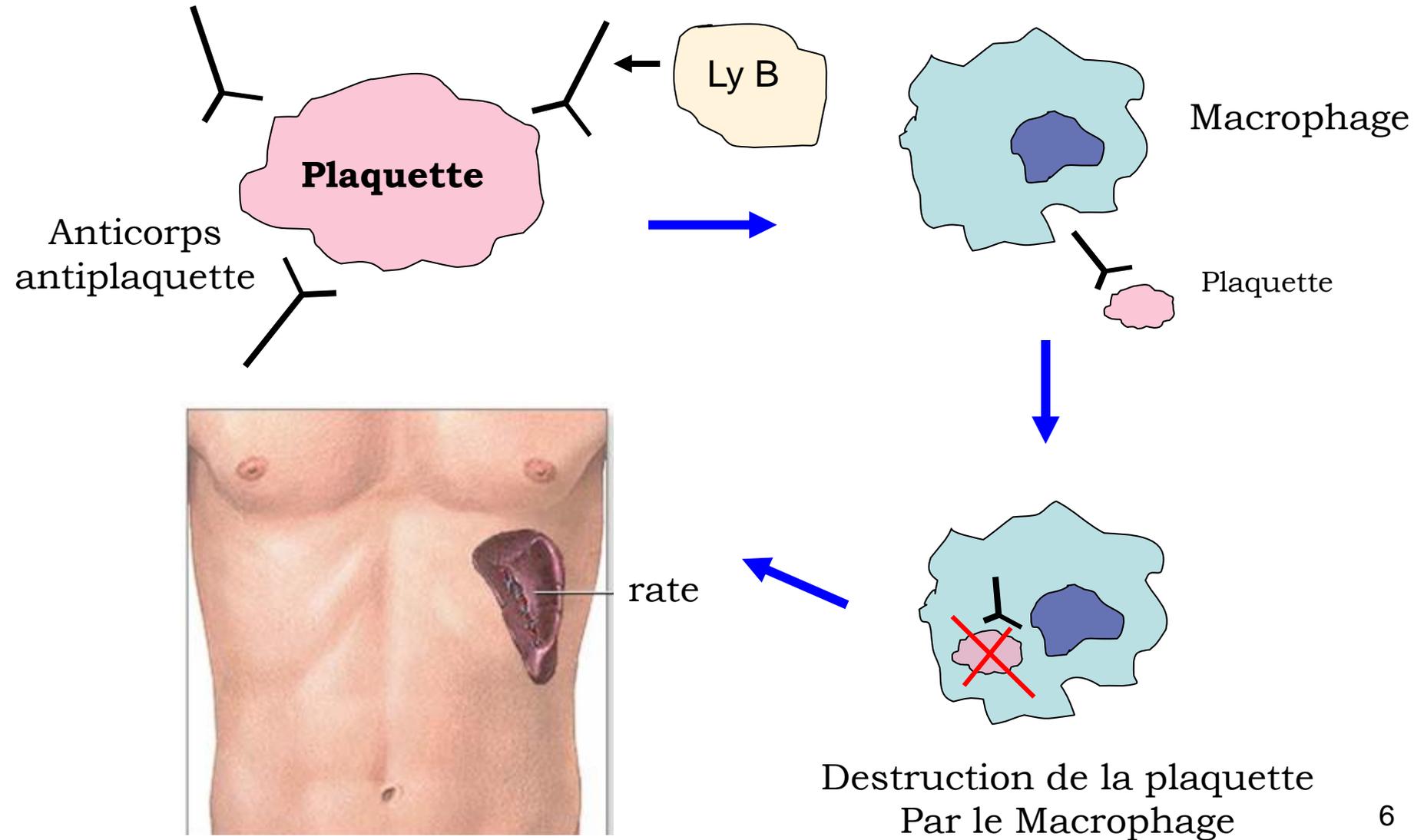
GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009

Physiopathologie du PTI



Purpura Thrombopénique Immunologique : Epidémiologie.

Adulte

- Femme 3F/1H
- Jeune (25-35 ans) puis H = F > 60 ans
- 10/100.000 hab aux USA*

- 4000 nouveaux cas/an en France pour adultes
- 400 nouveaux cas/an pour enfants

**SEGAL JB. J Thromb Haemost. 2006 Nov;4(11):2377-83. Epub 2006 Jul 27.*

Purpura / thrombopénie



- Extravasation sous cutanée de sang
- Plan
- Ne s'efface pas à la vitropression
 - Déclive
 - Pétéchial
 - Ecchymotique

PTI et Muqueuses

Bulles endobuccales+++

Gingivorragies

Pétéchies du voile

Epistaxis

Métrorragies...



Bulles endobuccales



**Toujours regarder dans la bouche
D'un patient thrombopénique**

PTI et organes

Hématurie
Melaena...

Saignement intracrânien

- Rare
- Presque toujours annoncé
- Par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important



Faire le diagnostic du PTI

Purpura Thrombopénique Immunologique: Diagnostic.

PTI

=

Diagnostic d'élimination

Purpura Thrombopénique Immunologique: Diagnostic

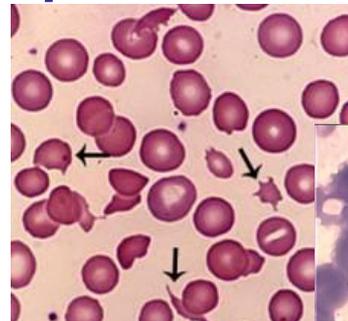
D'abord Eliminer
les **Urgences**
devant une
thrombopénie
ou un purpura :

Leucémie aigue
CIVD
MAT (microangiopathie thrombotique)

[Paludisme
Purpura fulminans]

Quels examens demander en urgence ?

Frottis sanguin +++
Hemostase



Myélogramme et PTI

- **non systématique** si le tableau clinique et biologique est typique, mais indispensable si :
 - ✓ Age supérieur à 60 ans
 - ✓ Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin
 - ✓ Organomégalie (splénomégalie, ganglions)
 - ✓ Absence de réponse franche aux corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV)
 - ✓ *Pour certains, avant splénectomie (pas de consensus)*



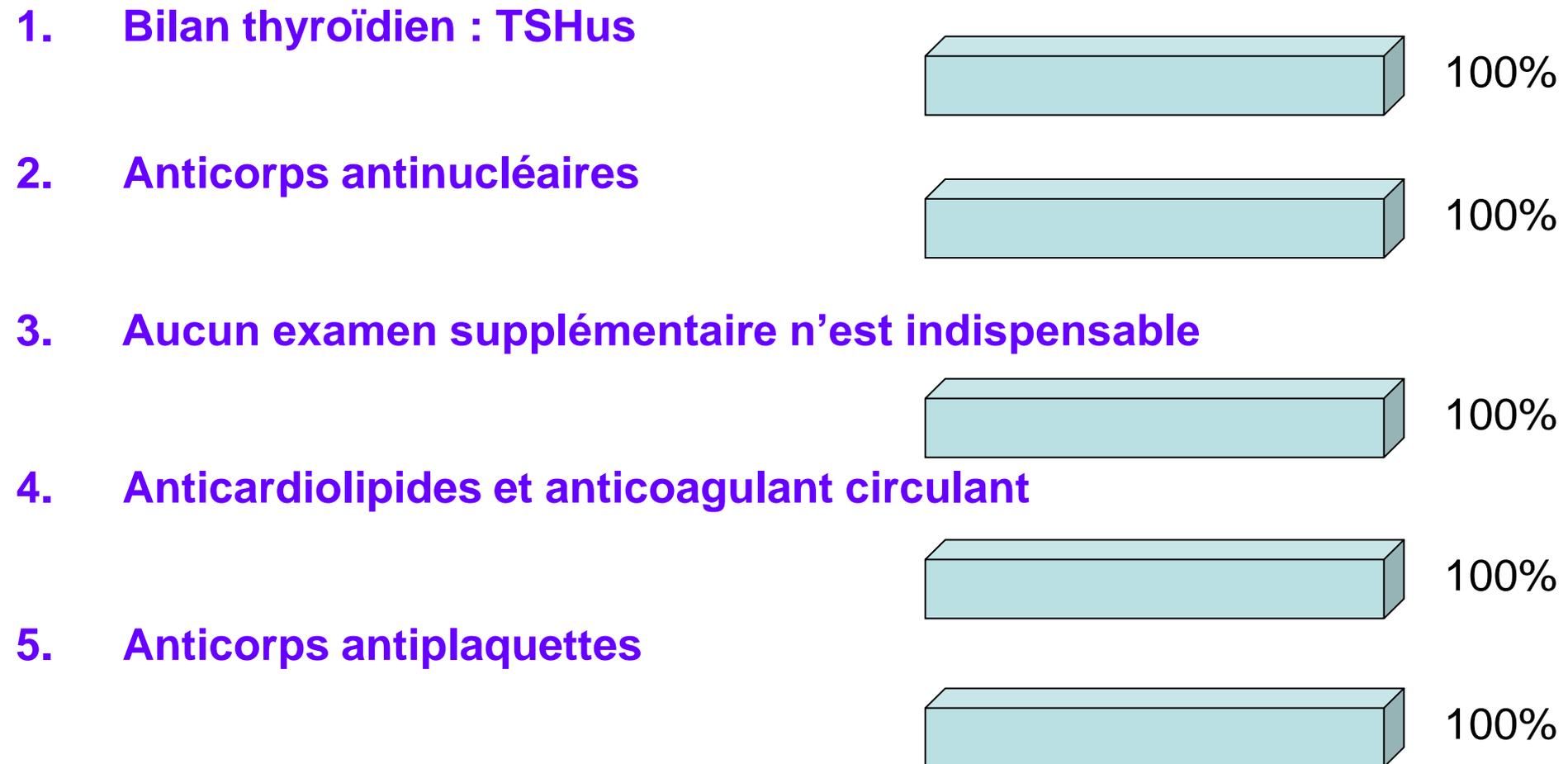
00

Le PTI semble se confirmer, quels autres examens vous paraissent importants ?

(plusieurs réponses possibles)

1. **Bilan thyroïdien : TSHus**
2. **Anticorps antinucléaires**
3. **Aucun examen supplémentaire n'est indispensable**
4. **Anticardiolipides et anticoagulant circulant**
5. **Anticorps antiplaquettes**

Le PTI semble se confirmer, quels autres examens vous paraissent importants ?



Purpura Thrombopénique Immunologique: Etiologies

Causes centrales

Maladies Hématologiques

Myelodysplasie
LLC
Envahissement médullaire
cancers, lymphomes
Carence en folates, B12



Age
Anomalies de la NFS
Splénomégalie
Adénopathies

Thrombopénies constitutionnelles

Willebrand Type 2B

Causes périphériques

Maladies Immunologiques

Lupus
SAPL, DICV
Sd d'Evans

Médicaments

AINS, Anti-convulsivants...

Infectieux

VIH, Hépatites B, C
EBV, CMV
Helicobacter pylori, Paludisme, Sepsis

Dysthyroïdies

Hypersplénisme

cirrhose
splénomégalie

Diagnostic approach

Review article

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan,¹ Roberto Stasi,² Adrian C. Newland,¹ Victor S. Blanchette,³ Paula Bolton-Maggs,⁴ James B. Bussel,⁵ Beng H. Chong,⁶ Douglas B. Cines,⁷ Terry B. Gernsheimer,⁸ Bertrand Godeau,⁹ John Grainger,¹⁰ Ian Greer,¹¹ Beverley J. Hunt,¹² Paul A. Imbach,¹³ Gordon Lyons,¹⁴ Robert McMillan,¹⁵ Francesco Rodeghiero,¹⁶ Miguel A. Sanz,¹⁷ Michael Tarantino,¹⁸ Shirley Watson,¹⁹ Joan Young,²⁰ and David J. Kuter²¹

Table 1. Recommendations for the diagnosis of ITP in children and adults

Basic evaluation	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit
<ul style="list-style-type: none"> ● Patient history ● Family history ● Physical examination ● Complete blood count and reticulocyte count ● Peripheral blood film ● Quantitative immunoglobulin level measurement* ● Bone marrow examination (in selected patients; refer to text) ● Blood group (Rh) ● Direct antiglobulin test ● <i>H pylori</i>† ● HIV† ● HCV† 	<ul style="list-style-type: none"> ● Glycoprotein-specific antibody ● Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant) ● Antithyroid antibodies and thyroid function ● Pregnancy test in women of childbearing potential ● Antinuclear antibodies ● Viral PCR for parvovirus and CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ● TPO ● Reticulated platelets ● PaIgG ● Platelet survival study ● Bleeding time ● Serum complement

Privilégier MAIPA

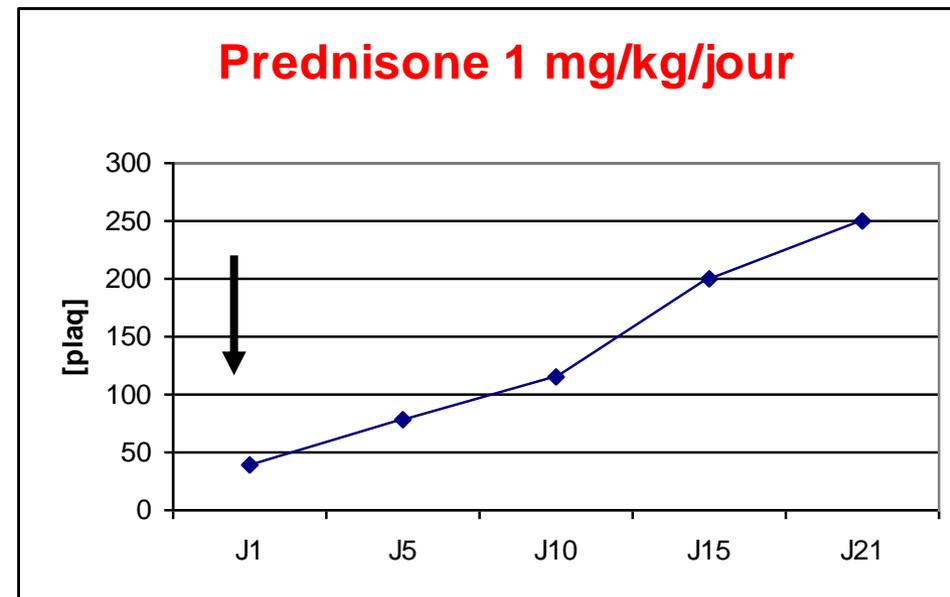
Diagnostic PTI

Élimination des autres diagnostics +++

[→ Juge de paix

augmentation des plaquettes
sous corticoïdes ou IgIV

(faire le test)]



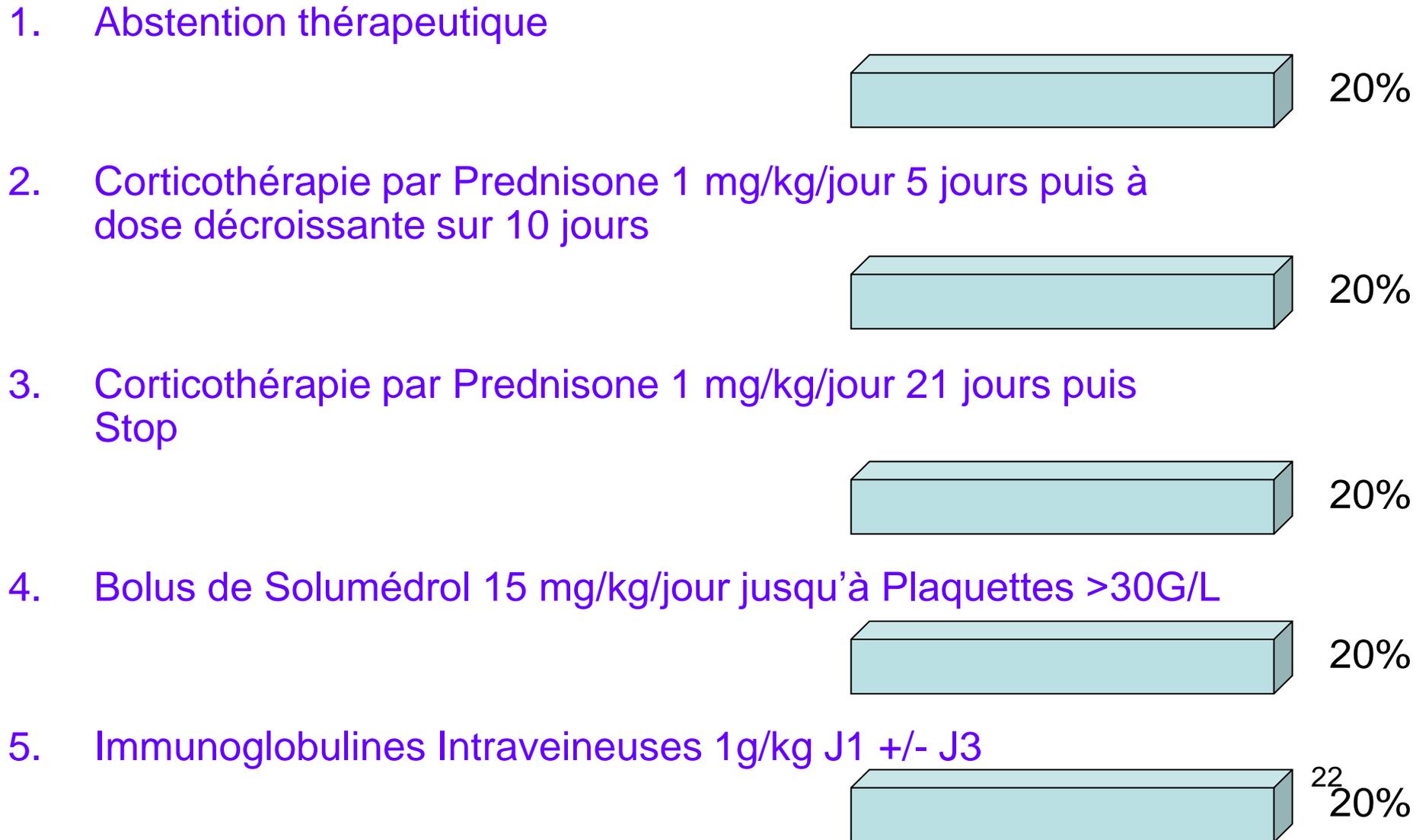


00

Une fois le diagnostic posé, quel traitement instituez-vous ?

1. Abstention thérapeutique
2. Corticothérapie par Prednisone 1 mg/kg/jour 5 jours puis à dose décroissante sur 10 jours
3. Corticothérapie par Prednisone 1 mg/kg/jour 21 jours puis Stop
4. Bolus de Solumédrol 15 mg/kg/jour jusqu'à Plaquettes >30G/L
5. Immunoglobulines Intraveineuses 1g/kg J1 +/- J3

Une fois le diagnostic posé, quel traitement instituez-vous ?

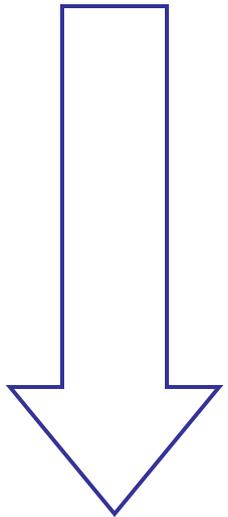


Traitements de première ligne

Pronostic vital en jeu



IVIg (2g/kg) + HDMP + platelet transfusions +/- anti-D +/- vinca alkaloids



IVIg (1 to 2 g/kg)

HDMP

Dexamethasone

Anti-D

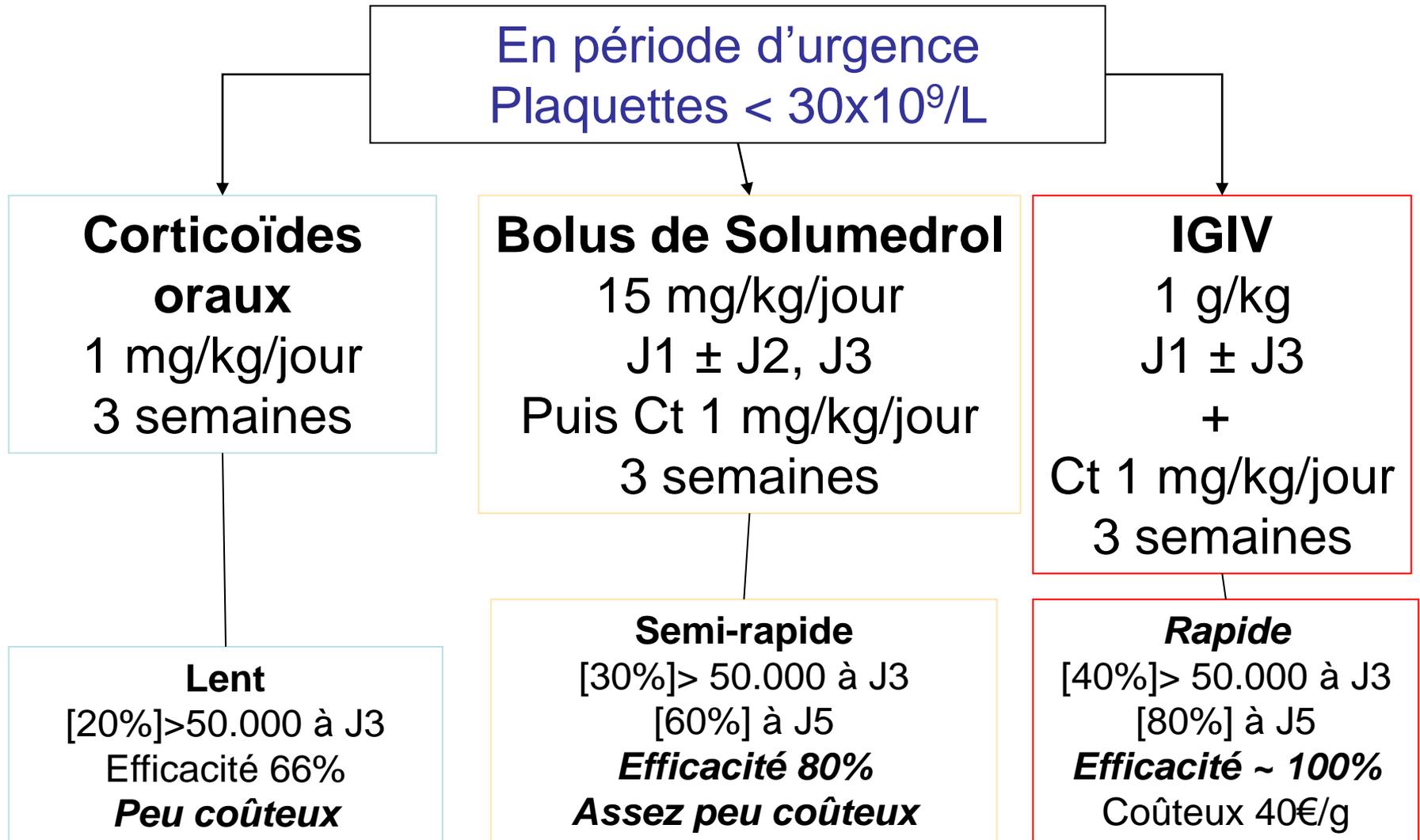
Score hémorragique

Sd hémorragique mineur



Oral PRDN

Purpura Thrombopénique Immunologique: traitement de l'urgence.



Le score hémorragique (1)

Age*

Age > 65 ans	2
Age > 75 ans	5

Saignements cutanés*

Purpura pétéchiol Localisé (jambes)	1
Purpura ecchymotique localisé	2
2 localisations de purpura pétéchiol (ex: thorax + jambes)	2
Purpura pétéchiol generalisé	3
Purpura ecchymotique generalisé	4

Saignements Muqueux

Epistaxis unilaterale	2
Epistaxis bilaterale	3
Bulle hémorragique endobuccale et/ou gingivorragie spontanée	5

**L'atteinte la plus grave est seule retenue*

Le score hémorragique (2)

Saignements Digestifs*

Hémorragie digestive sans anémie	4
Hémorragie digestive avec anémie aiguë (> 2 g en 24h) et/ou avec choc	15

Saignements urinaires*

Hématurie macroscopique sans anémie	4
Hématurie Macroscopique avec anémie aiguë	10

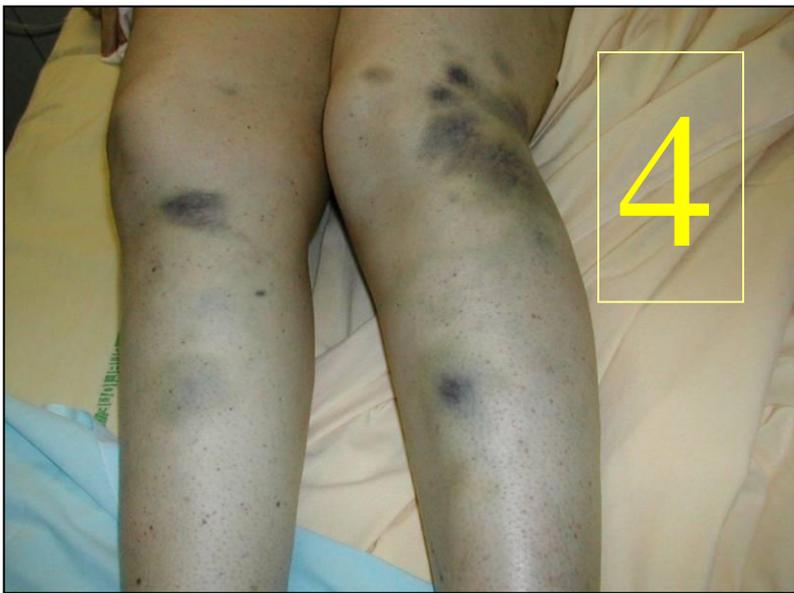
Saignements génitaux*

Meno/métrorragies importantes sans anémie	4
Meno/métrorragies importantes avec anémie aiguë	10

Système nerveux central

Saignement intracranien ou Hémorragie engageant le pronostic vital	15
--	----

**L'atteinte la plus grave est seule retenue*



+

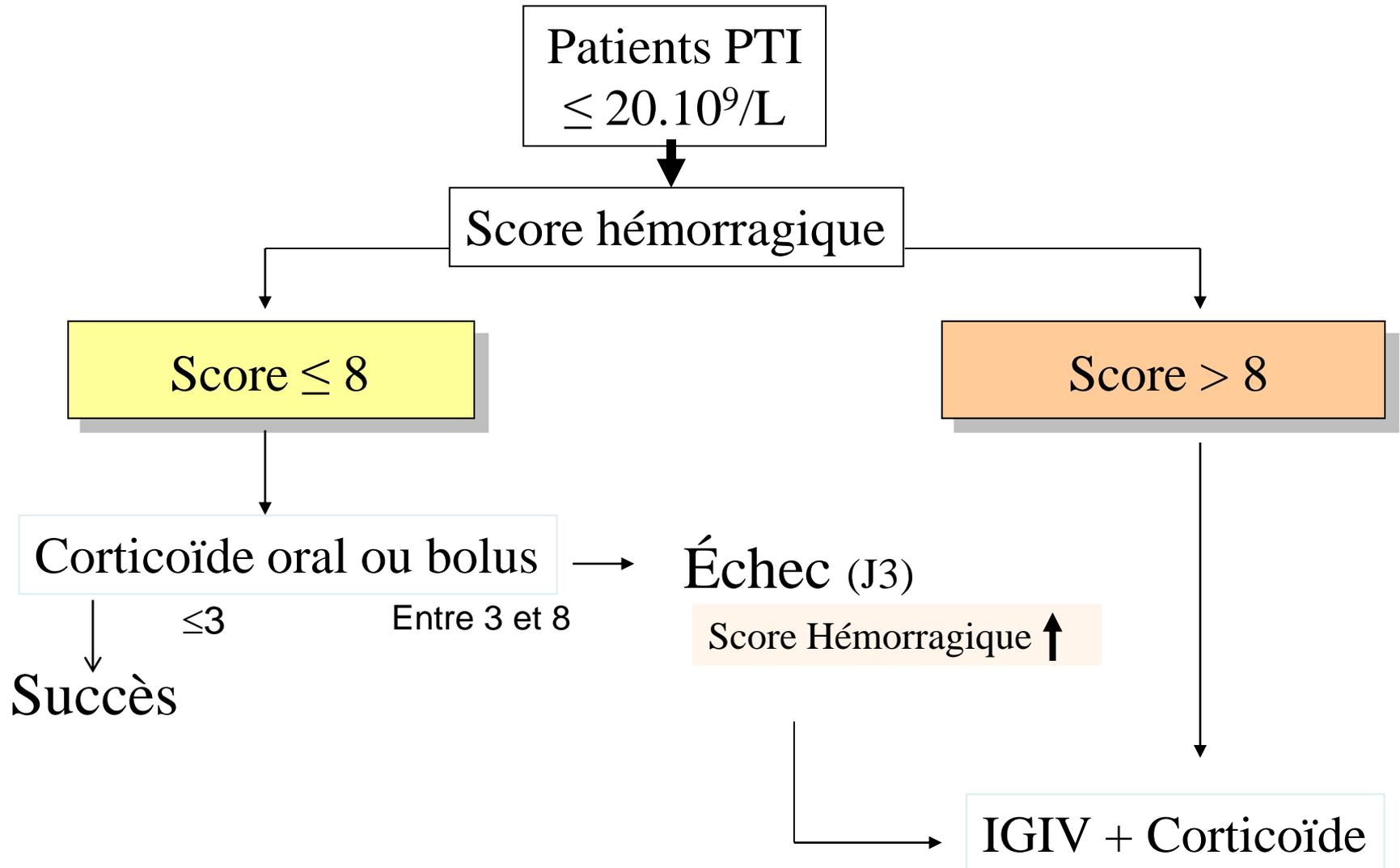


Age > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation	4
Age > 75 ans	5	Ménométrorragies avec – 2 g d'Hb	1 0
Purpura cutané localisé*	1	Hémorragie digestive sans perte Hb	5
Purpura ecchymotique localisé*	2	Hémorragie digestive avec – 2g Hb ou choc	1 5
Purpura pétéchiial 2 localisations (ex : Thorax+jambes)*	2		
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4		
Epistaxis unilaterale*	2	Saignement au fond d'œil	5
Epistaxis bilaterale*	3	Hémorragie cerebromeningée	1 5
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2		
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies	5		
Hématurie macroscopique	4		
Hématurie macroscopique avec perte Hb > 2g/dl	10		

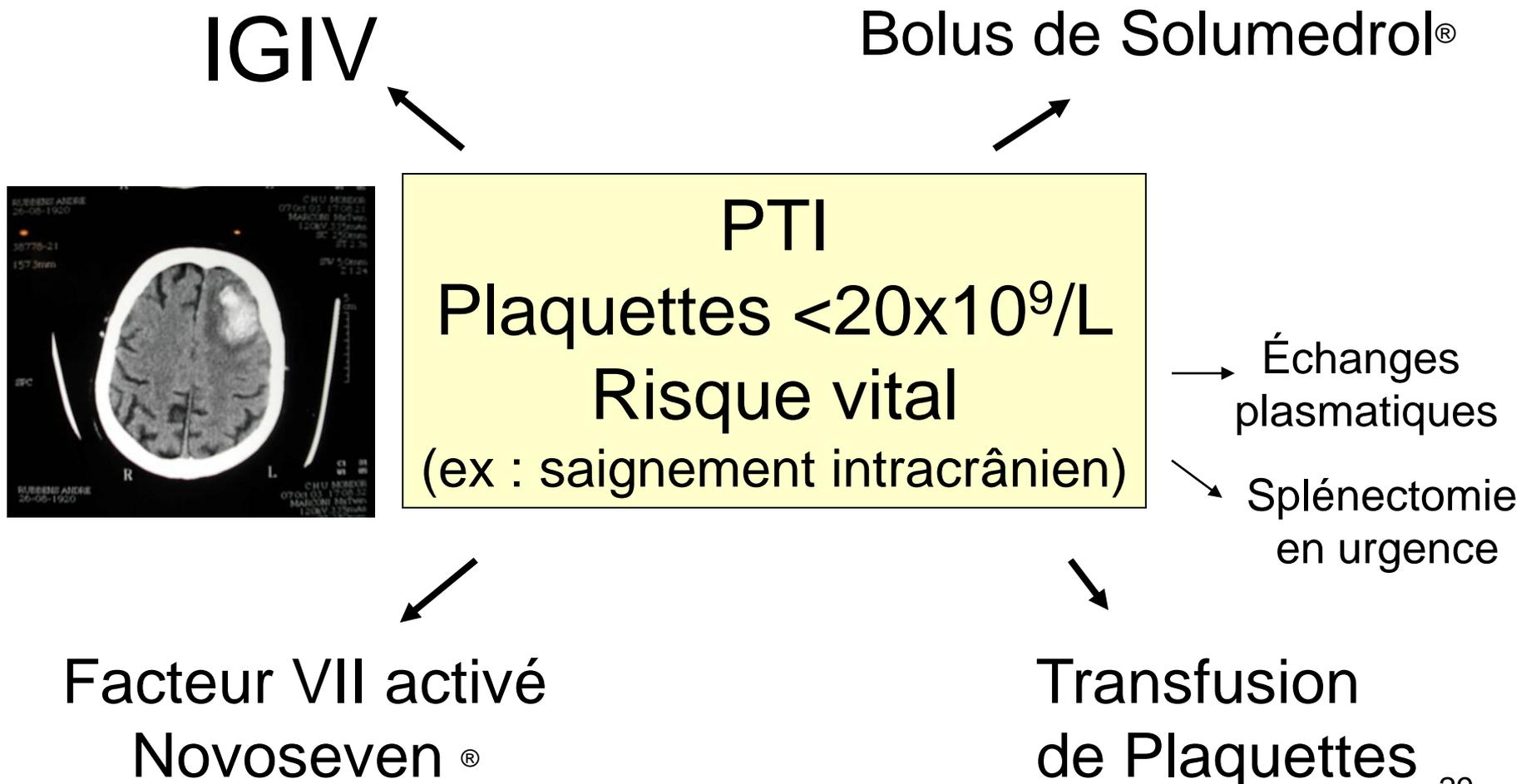
=

9

Traitement en fonction du score hémorragique.



Purpura Thrombopénique Immunologique: traitement.



Référence Publication



Mehdi Khellaf
Marc Michel
Annette Schaeffer
Philippe Bierling
Bertrand Godeau

Platelets • Research Paper

Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count

Haematologica 2005; 90:829-832

From the Service de Médecine Interne, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris (MK, MM, AS, PB, BG); Laboratoire d'Immunologie Leuco-plaquettaire, Etablissement Français du Sang, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue De Lattre de Tassigny, 94010 Creteil Cedex, France (PB).

- **60 patients** $PTI < 20.10^9/L$
- **Utilisation d'IgIV = 50% des cas**
- **20% des patients traités en ambulatoire**

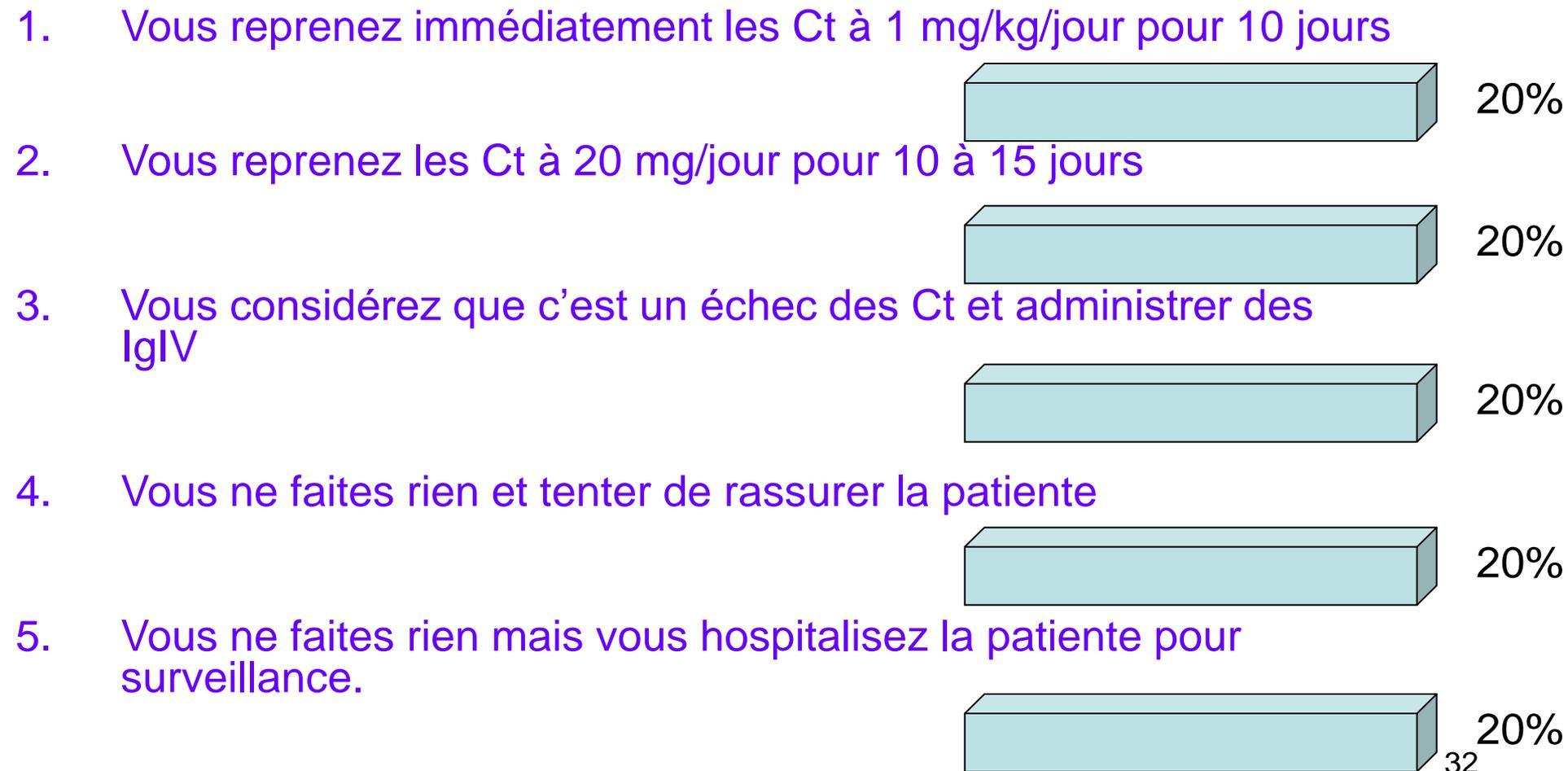


00

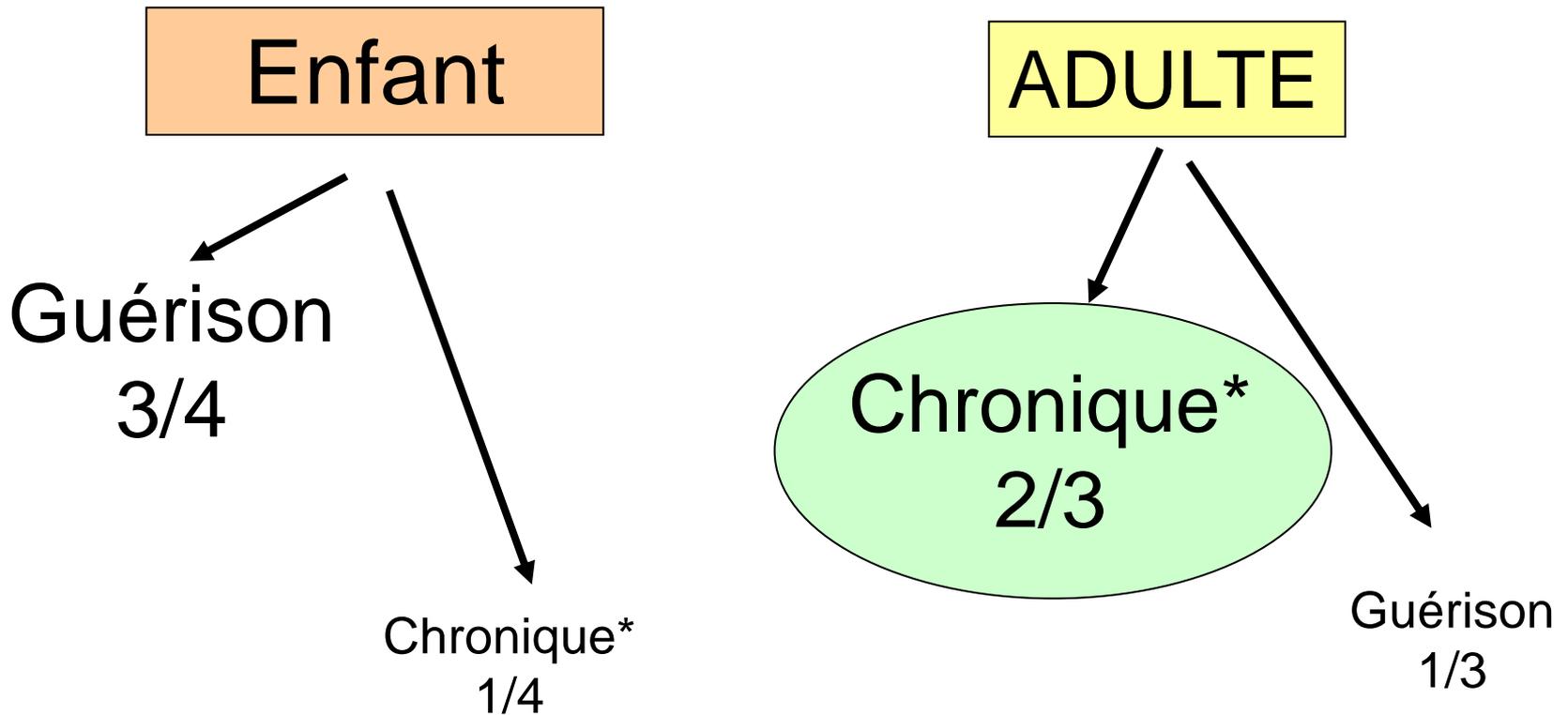
Vous avez opté pour une cure de 3 semaines de Ct 1 mg/kg/jour, les plaquettes sont montées à > 250G/L. Au bout de 3 semaines, Mlle F arrête ses Ct comme prévu mais 10 jours plus tard, elle vous appelle car les plaquettes ne sont déjà plus qu'à 40 G/L. Que faites-vous ?

1. Vous reprenez immédiatement les Ct à 1 mg/kg/jour pour 10 jours
2. Vous reprenez les Ct à 20 mg/jour pour 10 à 15 jours
3. Vous considérez que c'est un échec des Ct et administrer des IgIV
4. Vous ne faites rien et tenter de rassurer la patiente
5. Vous ne faites rien mais vous hospitalisez la patiente pour surveillance.

Vous avez opté pour une cure de 3 semaines de Ct 1 mg/kg/jour, les plaquettes sont montées à > 250G/L. Au bout de 3 semaines, Mlle F arrête ses Ct comme prévu mais 10 jours plus tard, elle vous appelle car les plaquettes ne sont déjà plus qu'à 40 G/L. Que faites-vous ?



Purpura Thrombopénique Immunologique: évolution.



*Chronique = 12 mois d'évolution



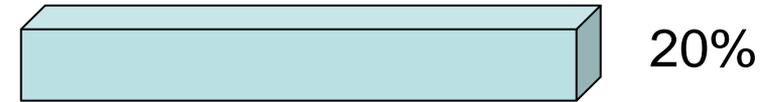
00

A « force d'attendre », les plaquettes sont retombées à 10G/L, votre patiente est très inquiète mais elle ne saigne pas, elle est accompagnée de sa maman, elles vous mettent la pression pour trouver une vraie solution en dehors des corticoïdes qu'elle a mal supportés... Que pouvez-vous proposer ?

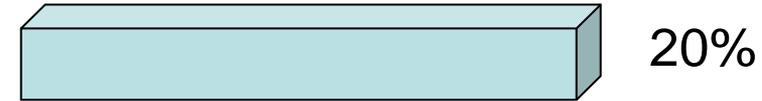
1. Vous restez ferme sur l'abstention thérapeutique et prônez le « wait and see »
2. Vous proposez le danazol 2 gel/jour
3. Vous proposez la dapsons 100 mg/jour
4. Vous proposez le Rituximab 375 mg/m² x 4 injections
5. Vous leur proposez une splénectomie

A « force d'attendre », les plaquettes sont retombées à 10G/L, votre patiente est très inquiète mais elle ne saigne pas, elle est accompagnée de sa maman, elles vous mettent la pression pour trouver une vraie solution en dehors des corticoïdes qu'elle a mal supportés... Que pouvez-vous proposer ?

1. Vous restez ferme sur l'abstention thérapeutique et prônez le « wait and see »



2. Vous proposez le danazol 2 gel/jour



3. Vous proposez la dapsons 100 mg/jour



4. Vous proposez le Rituximab 375 mg/m² x 4 injections



5. Vous leur proposez une splénectomie



Définitions PTI

Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group

Francesco Rodeghiero,¹ Roberto Stasi,² Terry Gernsheimer,³ Marc Michel,⁴ Drew Provan,⁵ Donald M. Arnold,⁶ James B. Bussel,⁷ Douglas B. Cines,⁸ Beng H. Chong,⁹ Nichola Cooper,¹⁰ Bertrand Godeau,⁴ Klaus Lechner,¹¹ Maria Gabriella Mazzucconi,¹² Robert McMillan,¹³ Miguel A. Sanz,¹⁴ Paul Imbach,¹⁵ Victor Blanchette,¹⁶ Thomas Kühne,¹⁵ Marco Ruggeri,¹ and James N. George¹⁷

BLOOD, 12 MARCH 2009 • VOLUME 113, NUMBER 11

**PTI (ou ITP) = Thrombopénie Immune ou Immune ThrombocytoPenia
(*exit* Purpura et Idiopathique)**

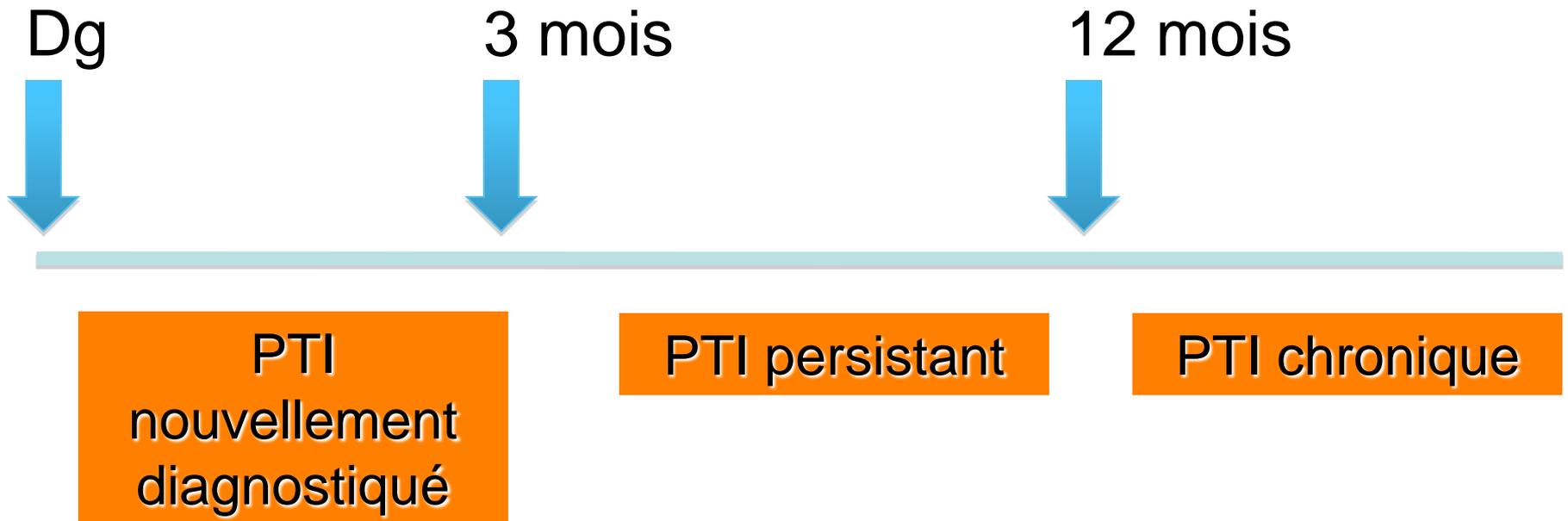
Thrombopénie Immune primaire = isolée

Thrombopénie Immune secondaire = lupus, hépatite C, HIV, LLC...

- **PTI nouvellement diagnostiqué = 0 à 3 mois (*exit* PTI aigu)**
- **PTI persistant = 3 à 12 mois**
- **PTI chronique = >12 mois**

→ PTI réfractaire = échec de splénectomie

Evolution du PTI



Entre 0 et 3 mois

PTI nouvellement diagnostiqué

→ Objectif : être le moins toxique possible car 1/3 de chances de guérir

- ✓ éviter la splénectomie
- ✓ Ne pas engager de traitement lourdement immunosuppresseur
- ✓ **traitements des urgences**

Entre 3 mois et 12 mois

PTI persistant

→ Guérison encore possible



- ✓ Éviter la splénectomie
- ✓ Ne pas engager de traitement lourdement immunosuppresseur
- ✓ **Privilégier les petits moyens thérapeutiques**
- ✓ **Rituximab**
- ✓ Traitements des urgences

>12 mois

PTI Chronique

<5% de guérison spontanée



✓ Traitement de fond médical
(Rituximab, disulone danatrol)

✓ **Splénectomie**

PTI, Qui traiter ?

- Patient $<30 \times 10^9/L$ plaquettes
- Ou $<50 \times 10^9/L$ et anticoagulant ou anti-agreggants

Fusée à 3 étages



Agonistes
TPO
France

Les grands moyens

Splénectomie

Les moyens moyens

Mabthera°

Les petits moyens

Danatrol°
Disulone°
Plaquenil°

Agonistes
TPO
USA 42



Les petits moyens

Danatrol 2 cp/jour

- Mécanisme d'action : augmentation de la megacaryopoïese ?
- Toxicité : virilisant, hépatite cytolytique, CI si adénome de prostate ou K prostate
- Efficacité : 40-50 %, savoir être patient >2mois

Les petits moyens

Disulone° : 100 mg/jour

- Mécanisme d'action :hémodiversion ?
- Toxicité :allergie, syndrome des sulfones, hémolyse, vérifier G6PD
- Efficacité : 50 % dans les 30 jours

Allergie Disulone



Les petits moyens

Plaquenil° : 400 mg/jour (2cps)

- Mécanisme d'action : immunomodulateur ?
- Toxicité : perturbation de la vision des couleurs, toxicité musculaire
- Efficacité : inconnue
- Indication : PTI avec FAN +

Les moyens moyens

Mabthera° (rituximab)

- 375 mg/m² x 4 cures ou 1g x 2 cures
- Mécanisme d'action : détruire le clone B à l'origine de l'anticorps anti-plaquettes
- Toxicité : risque allergique immédiat, infections opportunistes au long cours ?, vacciner 2 semaines avant par Pneumo23 et Act Hib
- Efficacité : 40% (RC + RP) dans les 2 mois

Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study

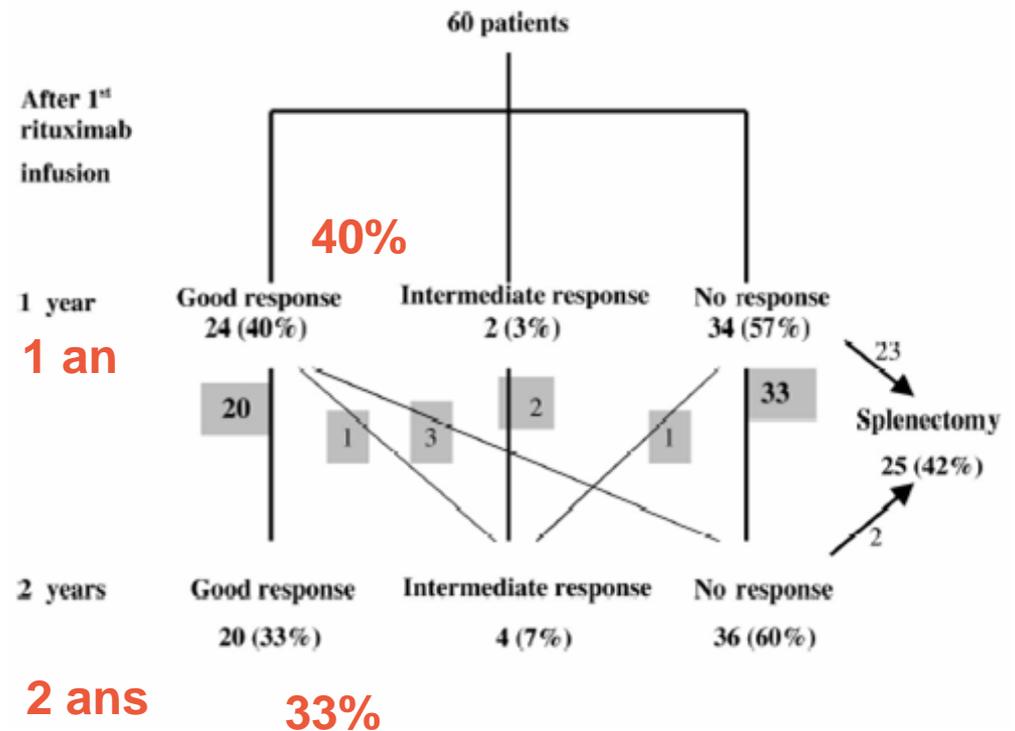
Bertrand Godeau,¹ Raphael Porcher,² Olivier Fain,³ François Lefrère,⁴ Pierre Fenaux,⁵ Stéphane Cheze,⁶ Anne Vekhoff,⁷ Marie-Paule Chauweheid,⁸ Jérôme Stirnemann,³ Lionel Galicier,⁹ Emmanuelle Bourgeois,¹⁰ Stéphanie Haiat,⁷ Bruno Varet,⁴ Michel Laporrier,⁸ Thomas Papo,⁸ Mehdi Khellaf,¹ Marc Michel,¹ and Philippe Bierling^{1,11}

« Sixty patients with chronic (> 6 months) ITP and platelet counts less than $30 \times 10^9/L$.

All other ITP treatments were stopped.

A good response was defined as a platelet count $50 \times 10^9/L$ or more with at least a doubling of the initial value at 1 and 2 years after the first rituximab infusion. »

**25% de Succès
À 4 ans**



RTX et Thrombopénies Auto-Immunes

Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia

PTI <20G/L

103 patients

Randomisés 1:1

DXM vs DXM + RTX

Non réponse à DXM → DXM/RTX

Caractéristiques des patients

PTI >18ans

Nouvellement diagnostiqués

Plaq <20G/L

PTI secondaires exclus

Zaja et al

Traitements administrés

DXM 40mg per os 4 jours

+/-

RTX 375mg/m² J7-14-21-28

Critère de réponse

Primaire

Patients avec [plaq] à M6 >50G/L

Secondaires

Plaq >100G/L; Plaq >150G/L

Effets indésirables

Temps de réponse

Taux d'Ig

DXM vs DXM-RTX dans le PTI

Critère Principal Pla_q >50G/L à M6

Sustained response	SR Platelets $\geq 50 \times 10^9/L$		
	Dexamethasone	Dexamethasone plus rituximab	P value
Evaluable	52	49	0.004
Responders	19 (36%)	31 (63%)	

Le rituximab guérit-il le PTI ?

**Biais = PTI de novo
30% de guérison**

Critères secondaires

SR 100 Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$			SR 150 Platelets $\geq 150 \times 10^9/L$		
Dexamethasone	Dexamethasone plus rituximab	P value	Dexamethasone	Dexamethasone plus rituximab	P value
52	49	0.019	52	49	0.029
17 (33%)	26 (53%)		13 (25%)	21 (43%)	

Les grands moyens

Splénectomie

Mécanisme d'action : Détruire le sanctuaire

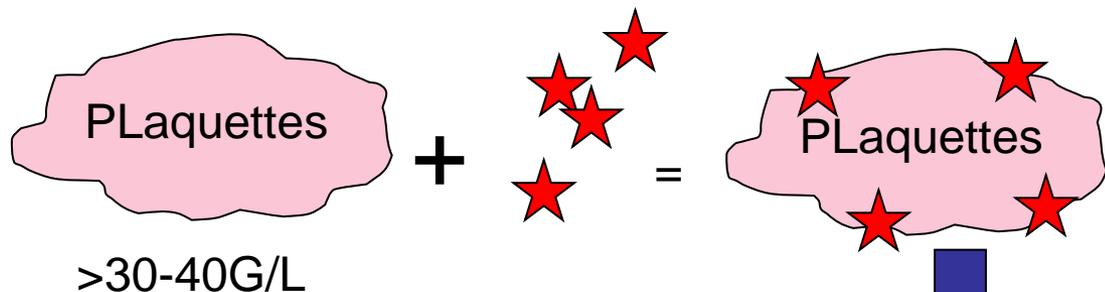
Efficacité : 60-70%

Toxicité : **infections à pneumocoque**, vaccination avant la splénectomie, oracilline pendant 2 ans après

Si rechute → penser à une rate accessoire

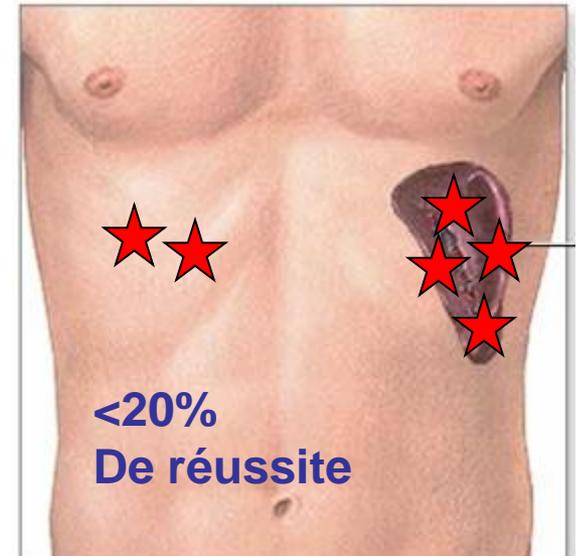
Scintigraphie aux plaq marquées

- Objectif : être sur que la rate détruit seule les plaquettes
- Principe



Examen non disponible
Partout en France

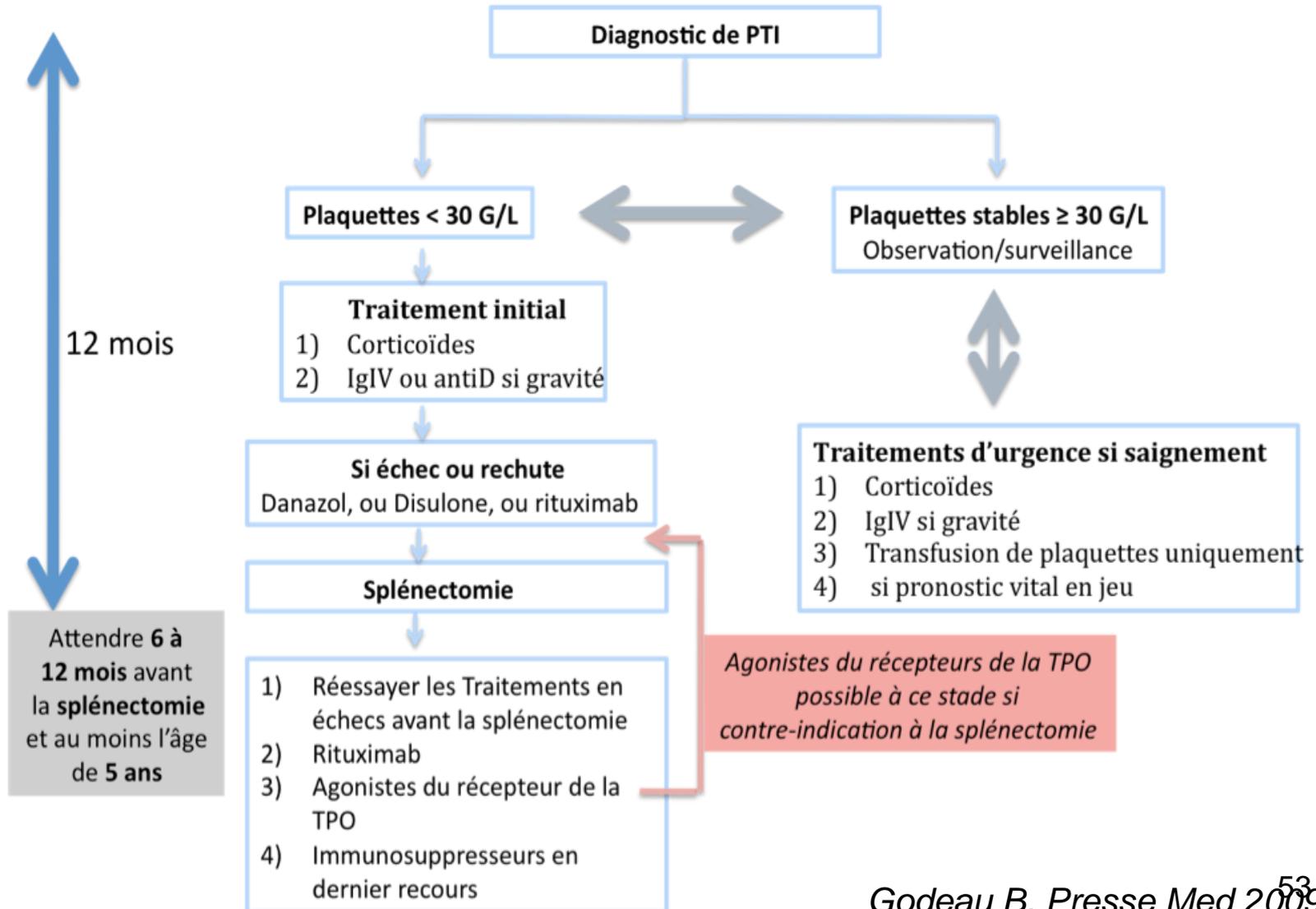
5 jours
De suivi
Du traçeur



**90% de
réussite**

Stratégie thérapeutique dans le PTI

Options thérapeutiques au cours du PTI





00

La patiente a finalement été splénectomisée, ses plaquettes après être un moment montées à 120G/L, retombent à M3 à 15G/L...

- 1. Un frottis sanguin peut à cet endroit être utile**
- 2. Vous réessayez le rituximab**
- 3. Vous tentez l'azathioprine 3 mg/kg/jour**
- 4. Vous proposez le Nplate°**
- 5. Vous proposez une nouvelle cure de corticoïdes**

La patiente a finalement été splénectomisée, ses plaquettes après être un moment montées à 120G/L, retombent à M3 à 15G/L...

1. Un frottis sanguin peut à cet endroit être utile



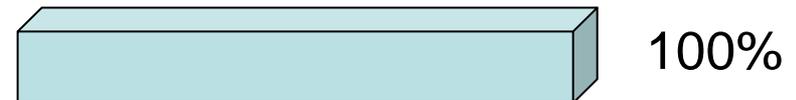
2. Vous réessayez le rituximab



3. Vous tentez l'azathioprine 3 mg/kg/jour



4. Vous proposez le Nplate°

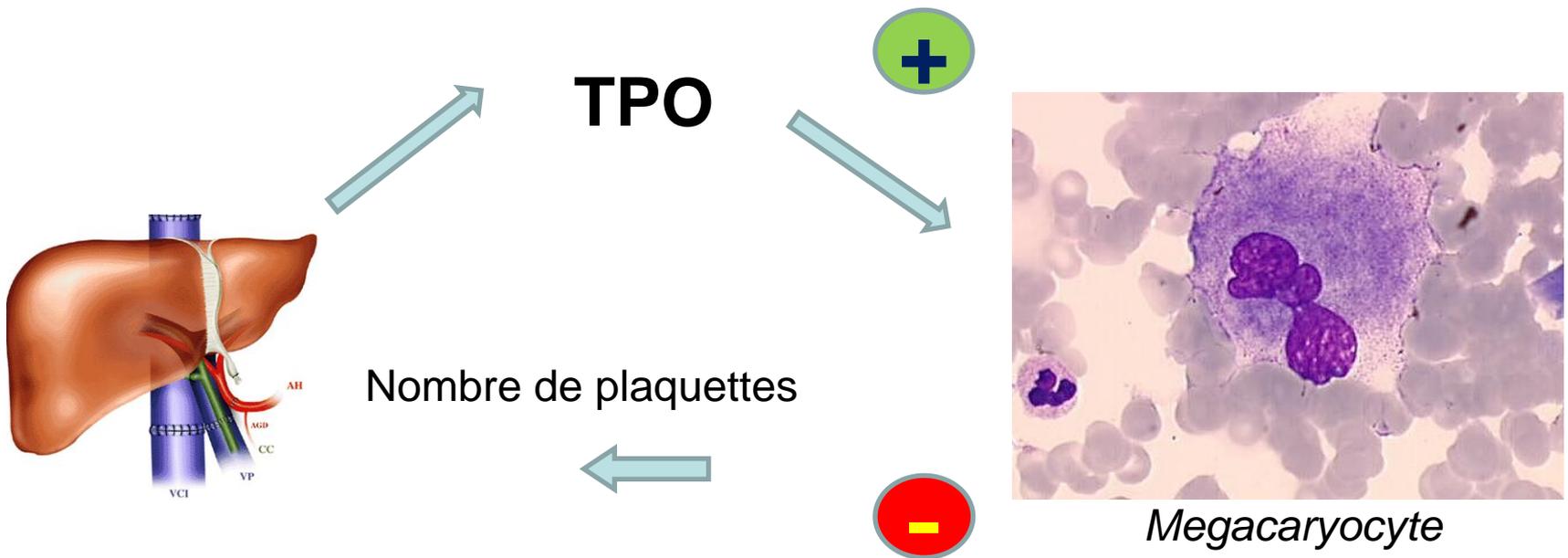


5. Vous proposez une nouvelle cure de corticoïdes



Thrombopoïétine

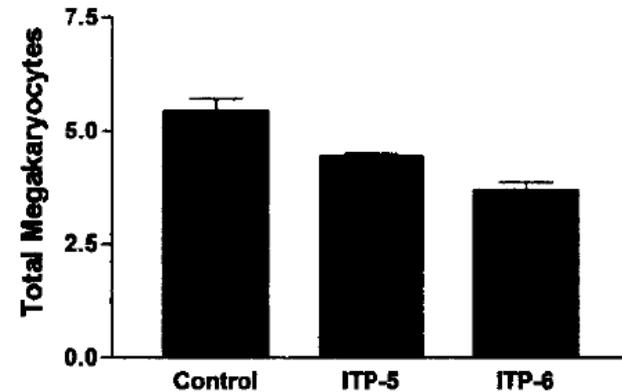
- ✓ Glycopeptide de 332 Acides aminés
- ✓ Synthétisée par le Foie



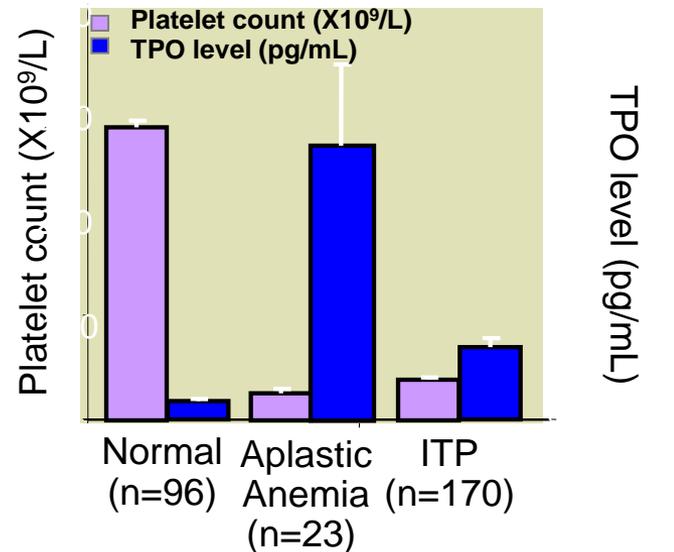
Rationnel TPO/PTI

→ Inhibition de la pousse mégacaryocytaire par les anticorps antiplaquettes sur culture de megacaryocyte

→ [TPO]_e basse dans le PTI ↑ clearance de la TPO ?

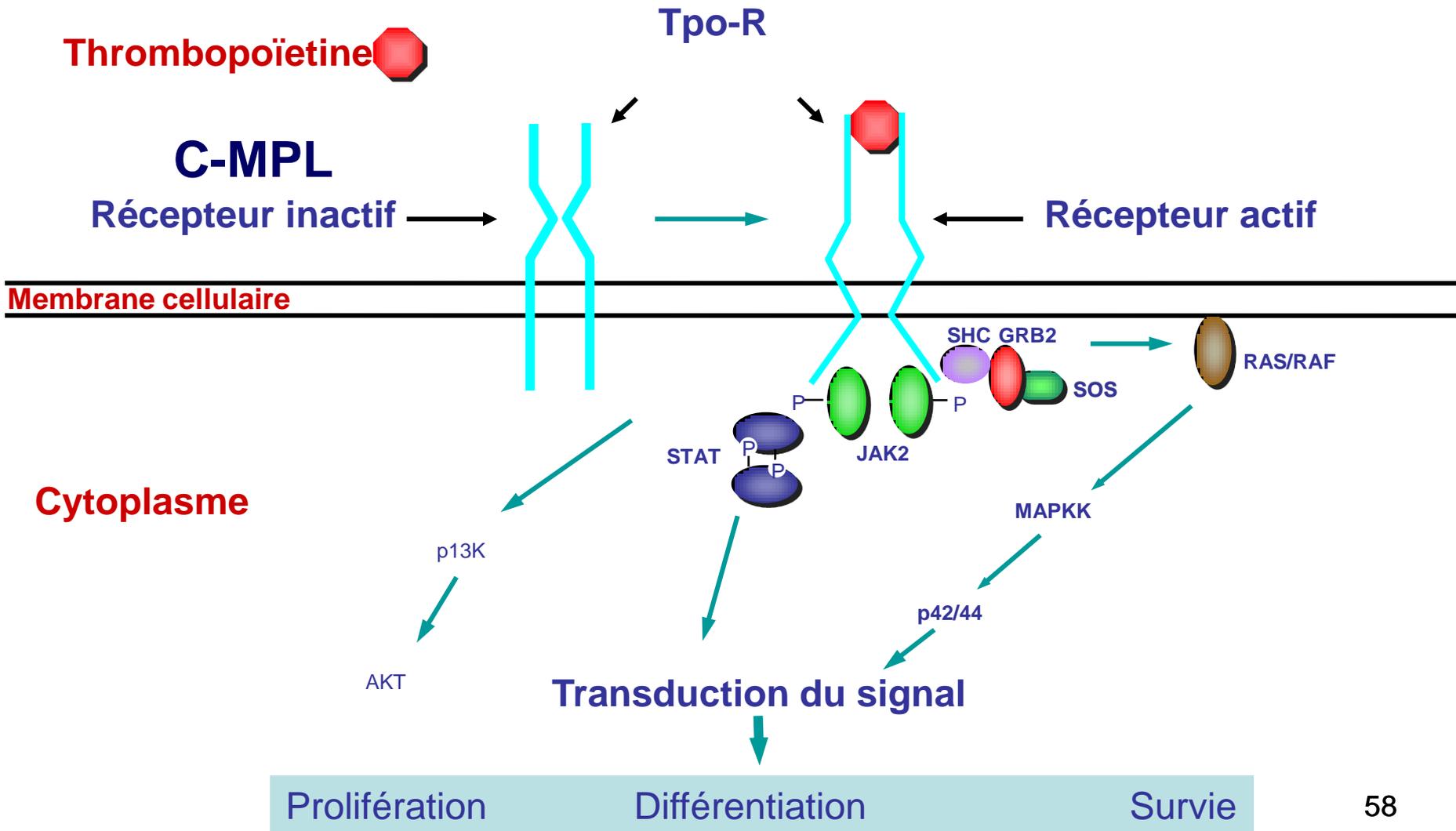


McMilan Blood 2004;103,4



Thrombopoïétine

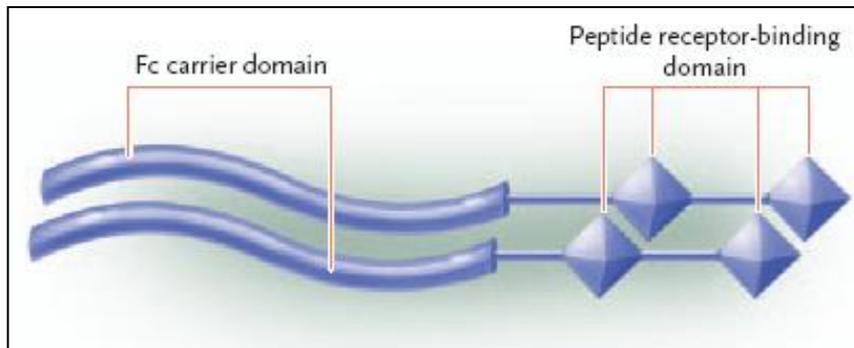
mécanisme d'action



TPO-r agonistes

Romiplostim (Amgen®)

AMG 531



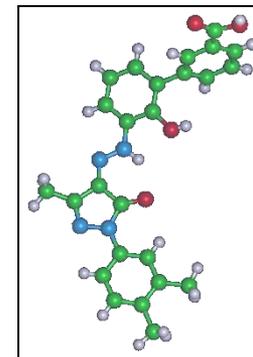
Partie Fc ↑ la demi-vie de la molécule

Voie sous-cutanée 1 fois par semaine

Dosage 1 µg/kg à 10 µg/kg

AKR501

Eltrombopag (GSK®)



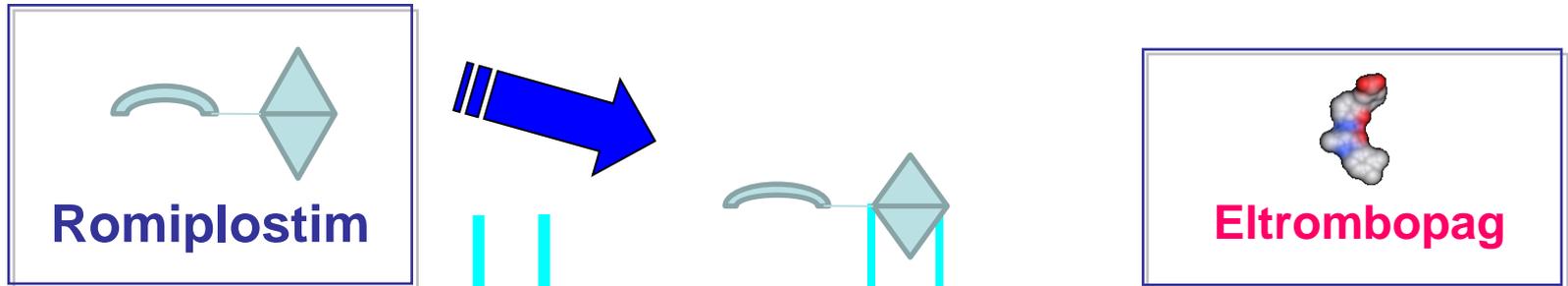
Voie orale quotidienne

Dosage 50 ou 75 mg

***Pas d'homologie
avec TPO endogène***

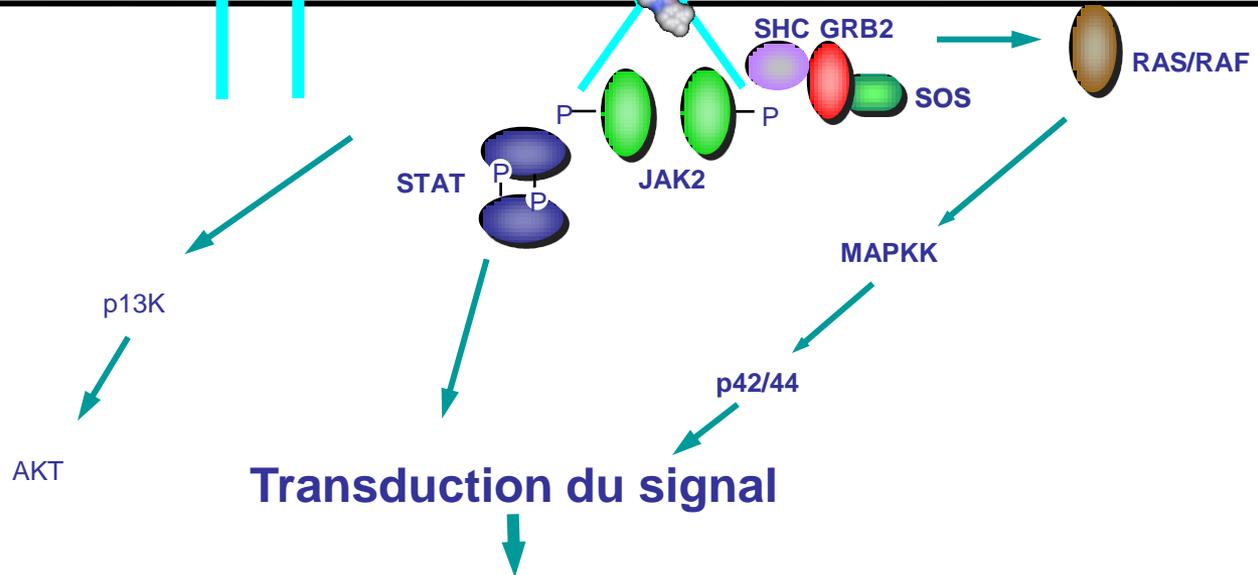
Romiplostim/Eltrombopag

mécanisme d'action



Membrane cellulaire

Cytoplasme



Transduction du signal

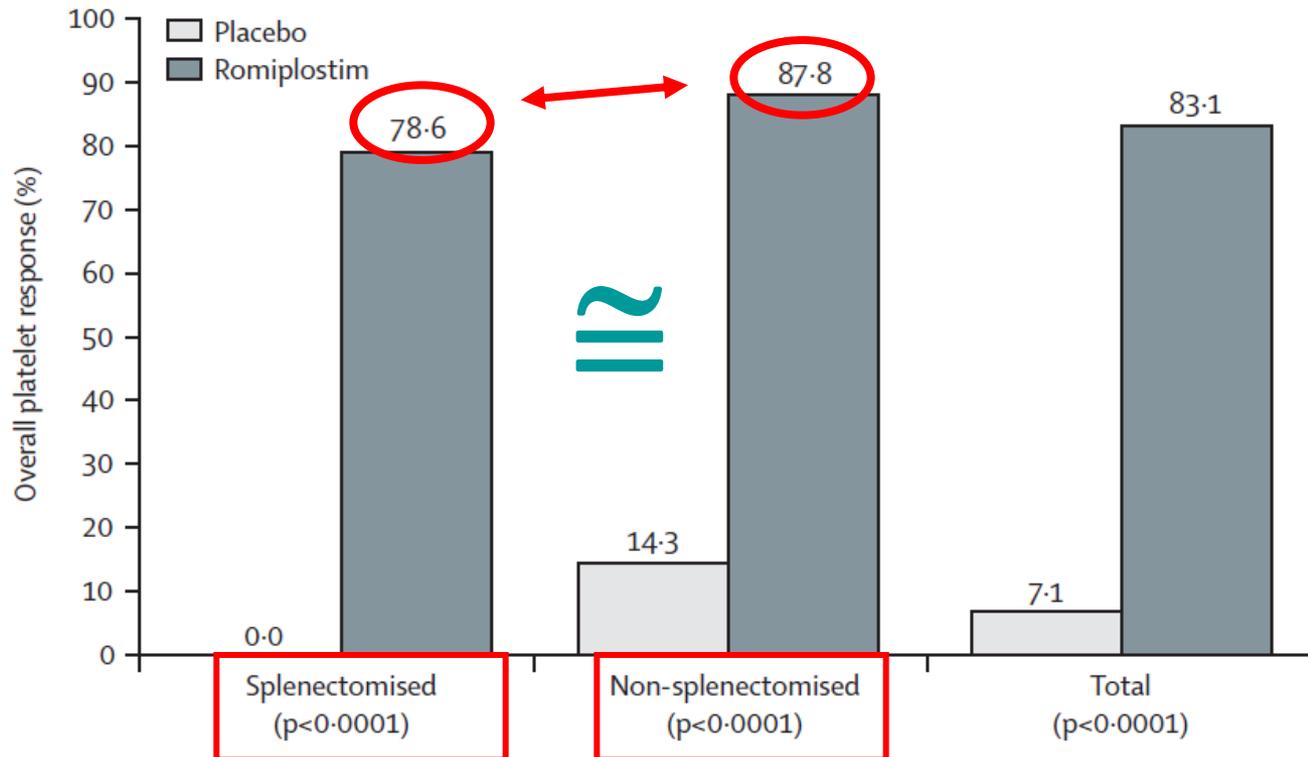
Prolifération Différentiation Survie

Romiplostim

125 PTI chroniques
[Plaq]<20G/L
Splénectomie 50%
Randomisés 2:1
1 inj SC 24 semaines

Efficacité

Plaquettes >50x10⁹/L
Et [plaq]_{base} x2



Eltrombopag : études cliniques

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

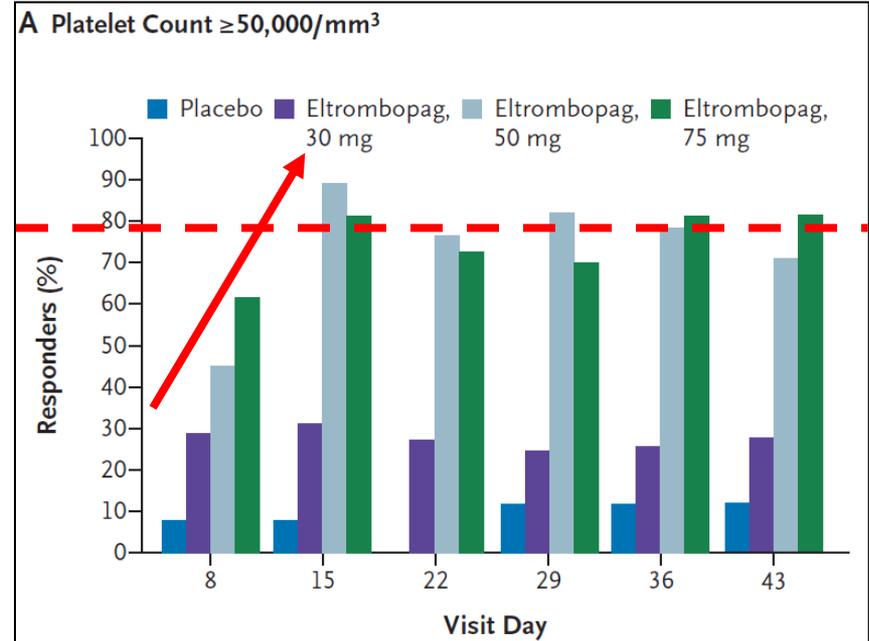
Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

118 PTI > 6 mois, [plaq] < 20 G/L
 Splénectomie 50%
 4 bras de traitements
 Placebo, 30mg, 50mg, 75mg
 6 semaines de traitement oral

- ✓ Efficacité* \cong 80%
- ✓ Effet dose-dépendant
- ✓ Réponse en 15 jours

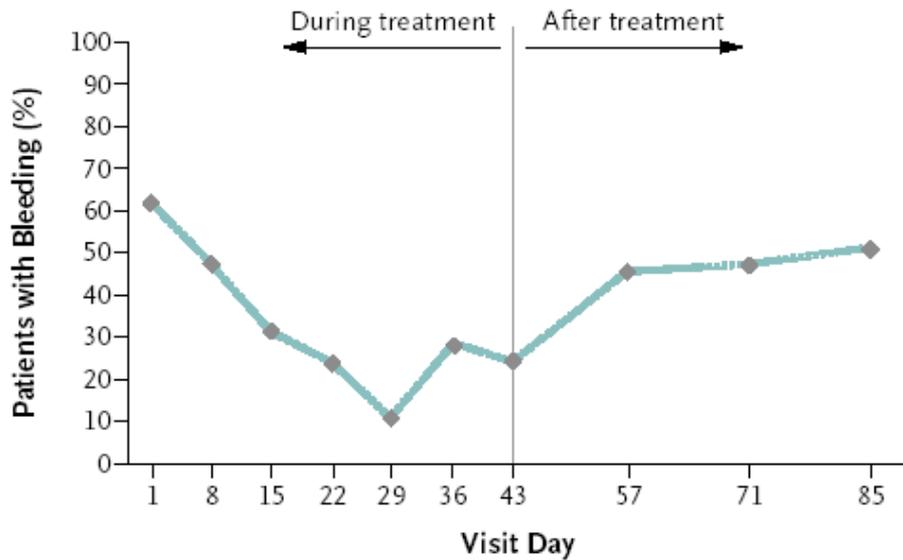
*Efficacité

Plaquettes > 50 x 10⁹/L
 Et [plaq]_{base} x2



Eltrombopag

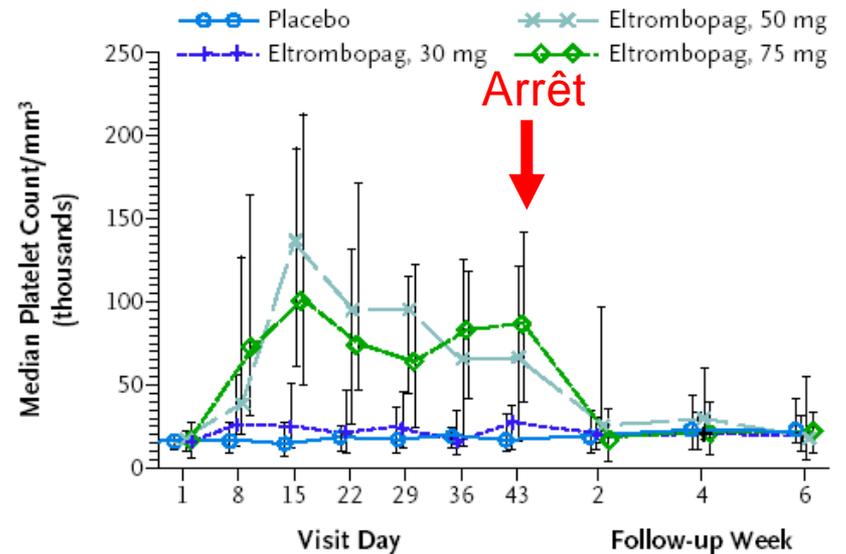
C Eltrombopag, 50 mg



✓ 60% arrêt des Traitements de Fond

✓ Amélioration des saignements

C Median Platelet Count, with the Platelet Counts for the 25th and 75th Percentiles, Observed Data



Traitement
purement suspensif

Effets indésirables

Romiplostim

	Placebo (n=41)	Romiplostim (n=84)
Headache	13 (32%)	29 (35%)
Fatigue	12 (29%)	28 (33%)
Epistaxis	10 (24%)	27 (32%)
Arthralgia	8 (20%)	22 (26%)
Contusion	10 (24%)	21 (25%)
Petechiae	9 (22%)	14 (17%)
Diarrhoea	6 (15%)	14 (17%)
Upper respiratory tract infection	5 (12%)	14 (17%)
Dizziness	0	14 (17%)
Insomnia	3 (7%)	13 (16%)
Myalgia	1 (2%)	12 (14%)
Back pain	4 (10%)	11 (13%)
Nausea	4 (10%)	11 (13%)
Pain in extremity	2 (5%)	11 (13%)
Cough	7 (17%)	10 (12%)
Anxiety	5 (12%)	9 (11%)
Gingival bleeding	5 (12%)	9 (11%)
Abdominal pain	0	9 (11%)

Eltrombopag

	Placebo (n=38)	Eltrombopag (n=76)
Bleeding*	5 (13%)	7 (9%)
Headache	4 (11%)	6 (8%)
Nasopharyngitis	3 (8%)	5 (7%)
Nausea	0	6 (8%)
Diarrhoea	1 (3%)	4 (5%)
Protein total increased	1 (3%)	3 (4%)
Vomiting	0	4 (5%)
Arthralgia	1 (3%)	2 (3%)
Fatigue	0	3 (4%)
Myalgia	0	3 (4%)
Abdominal distension	1 (3%)	1 (1%)
Abdominal pain upper	1 (3%)	1 (1%)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (3%)

Bussel J, Lancet 2009;373:641-48



Kuter, Lancet 2008;371:395-403

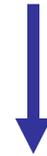
Risque théorique de cataracte (rats)
Surveillance Bilan hépatique

Myelofibrose ?

142 PTI > 6 mois
Romiplostim 18 mois (max 3 ans)

9 patients volontaires pour Biopsie
ostéoméduleaire M0, M3, M9

Recherche de myélofibrose sur frottis
sans TPO 1x/mois → BOM si anomalies



6 BOM évaluables
5/6 normales
1/6 normale → fibrose modérée M3

7 patients
Fibrose médullaire Grade 1-2
2 arrêts de traitement
1 amélioration, 1 stable

8/142 ~ 5% de Depots reticuloniques

FdR : splénectomie, traitements multiples du PTI

Fortes doses de TPO, mauvaise réponse plaquettaire

Thrombose / Anticorps neutralisants

Thrombose

7/142 patients ~ 4.9%*

12 événements thrombotiques

- Phlébite profonde
- Infarctus Myocarde
- Accident ischémique transitoire

8/12 [platelets] $> 400 \times 10^9/L$

6/12 patients 1 FdR de thrombose
(% thrombose \cong PTI (5%))**

* *Bussel J, Blood 2009;113:2161-71*

***Pierrot-Desenigny C, Br J Haematol 2008, 142:638-43*

Anticorps neutralisants

1 patient/142 ac anti-romiplostim
Pas d'effet sur les plaquettes
Pas d'effet anti-TPOe

Bussel J, Blood 2009;113:2161-71

25/236 (10.5%) ac anti-romiplostim
1 patient anticorps neutralisant
Effet transitoire sans conséquence
clinique

Jawa V Abstract 3425 ASH 2008



00

Une nouvelle cure de corticoïdes a permis d'obtenir un chiffre de plaquettes aux alentours de 45G/L, votre patiente qui a maintenant 28 ans désire avoir un enfant.

1. Vous refusez catégoriquement
2. Vous lui dites qu'elle devra prendre des corticoïdes pendant toute la durée de la grossesse
3. Vous l'avertissez du risque élevé de saignement pour son bébé à la naissance
4. Vous lui dites qu'elle devra accoucher par césarienne
5. Une péridurale sera possible si les plaquettes sont $>80\text{G/L}$ au moment du travail

Bonne réponse : 5

Une nouvelle cure de corticoïdes a permis d'obtenir un chiffre de plaquettes aux alentours de 45G/L, votre patiente qui a maintenant 28 ans désire avoir un enfant.

1. Vous refusez catégoriquement



100%

2. Vous lui dites qu'elle devra prendre des corticoïdes pendant toute la durée de la grossesse



100%

3. Vous l'avertissez du risque élevé de saignement pour son bébé à la naissance



100%

4. Vous lui dites qu'elle devra accoucher par césarienne



100%

5. Une péridurale sera possible si les plaquettes sont >80G/L au moment du travail



100%

PTI et grossesse

- Vérifier absence de MAT +++
- Pas de traitement en dessous de $30 \times 10^9/L$ plaquettes
- Accouchement par voies naturelles mais à programmer
- Test aux corticoïdes au 2e trimestre
- Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ pour péridurale
- NFS pour le BB à la naissance et à 48h (nadir)

Conclusion générale

1/ PTI = diagnostic d'élimination

- éliminer les urgences autres que le PTI
- myélogramme non systématique

2/ Corticothérapie

- 1ere ligne de traitement
- traitement court

3/ IgIV si saignement important (score>8)

4/ Traitement du PTI Chronique : adapter le traitement à chaque situation

5/ Rituximab + tôt ?

6/ Splénectomie après scintigraphie aux plaquettes marquées

Conclusion générale

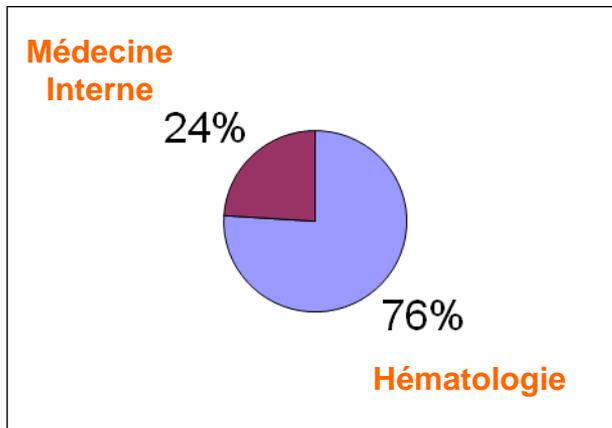
**7/ Agonistes de la TPO : AMM en France = post splenectomie
Emergence de besoins en pre splenectomie (contre indications)**

8/ Place d'avenir des agonistes dans le phase de PTI nouvellement diagnostiqué ou persistant ?

Résultats

100 Questionnaires
71 centres

80 retours



Services d'hématologie, n=54
Médecine Interne, n=17

8 patients exclus

LLC, n = 4
Hépatite C, n = 2
Myelodysplasies, n = 2

72 patients

Cohorte



72 Patients



29 H, 43 F (60%)
60 ans (20-91)

71.5kgs \pm 12

Durée du PTI (ans)

Moyenne

8.7

Écart

0.1 - 49

Traitements reçus

Traitements antérieurs

Ligne de traitement, n	5 (2-12)
Prednisone	72/72(100%)
Immunoglobulines intraveineuses	70/72(97%)
Rituximab	65/72(90%)
Splénectomie	39/72(54%)
Non splénectomisés (13 refus, 20 contre-indications)	33/72
Azathioprine	21/72(29%)
Bolus de cyclophosphamide	13/72(18%)

Non splénectomie

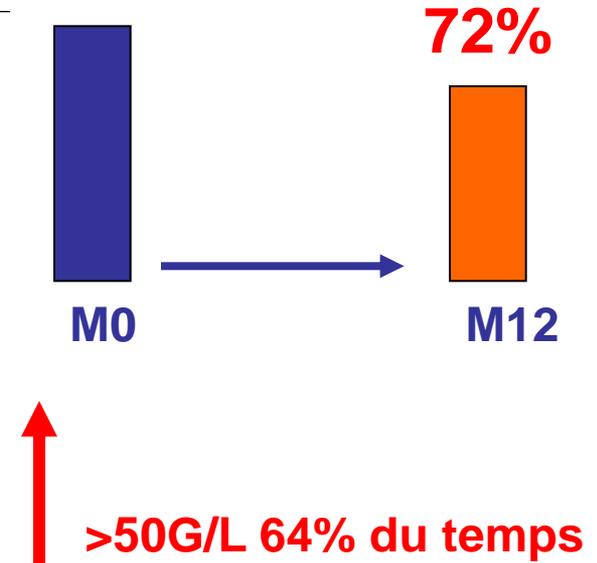
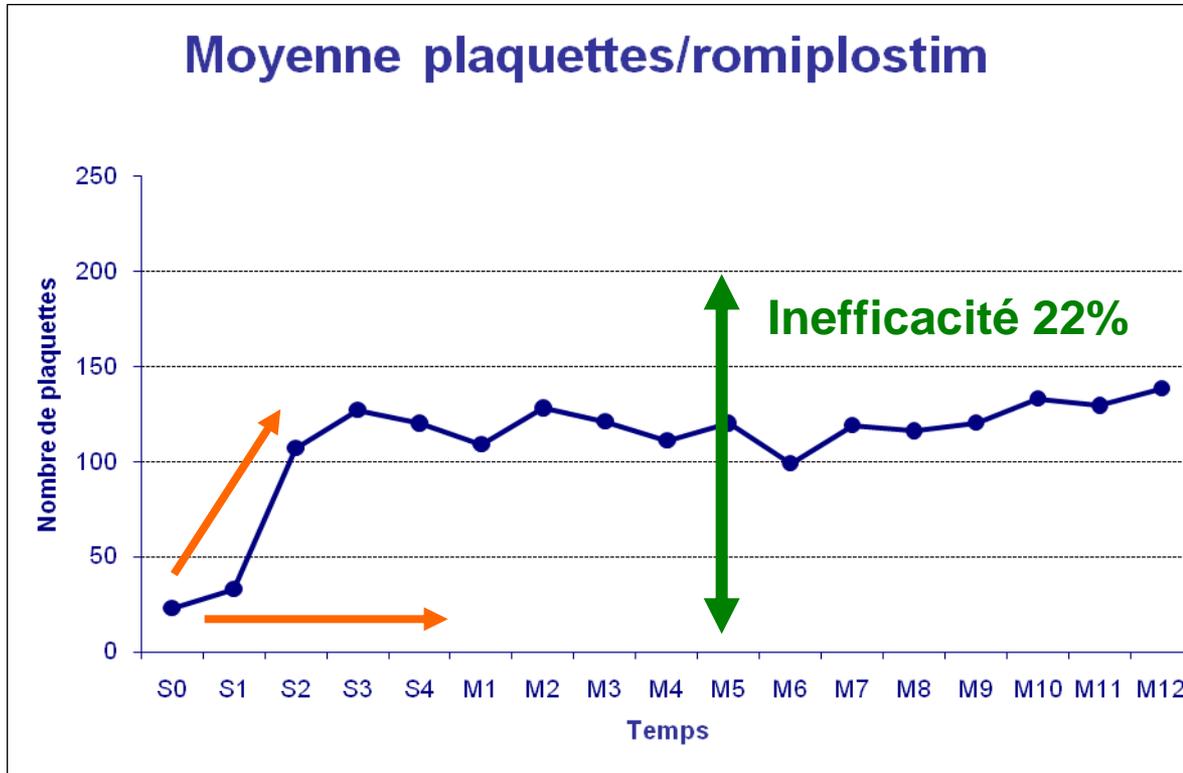
Total, n	33
Contre-indications, n	20/33
Refus de la splénectomie, n	13/33
Comorbidités	
<i>obésité, n=3, diabète, n=1, Alzheimer, n=1, sclérose en plaques, n=1, chorée de Huntington, n=1, insuffisance rénale, n=1, cancer du sein, n=1, traitement antiagrégant, n=1, cachexie, n=1, plaquettes < 10x10⁹/L, n=1</i>	12
Age avancé	9
Absence de séquestration splénique à la scintigraphie plaq*	7
Traitement anticoagulant	1

Début de Romiplostim

Patients recevant un traitement concomittant à J0	n=48, 66%
Prednisone	29/72(40%)
Immunoglobulines intraveineuses	29/72(40%)
Agents immunosuppresseurs	8/72(11%)

Plaquettes au début de Romiplostim (x10⁹/L)	
Moyenne	16
Écart	1-60
Saignement M-1 du Romiplostim	32/72(44%)
Patients réfractaires sévères	21/72(29.2%)

Efficacité



Plaquettes $>50 \times 10^9/L$ au moins 1 fois*

76%

Maintien de la réponse sur 1 an chez les répondeurs

64% [37-100%]

Arrêt du traitement pour inefficacité

16/72(22%) à M5

Patients toujours sous romiplostim à 1 an

52/72(72%)

*en l'absence de traitements d'urgence dans les 8 semaines précédentes

Patients ayant une réponse soutenue à 1 an*

36/72(50%)

Splénectomisés

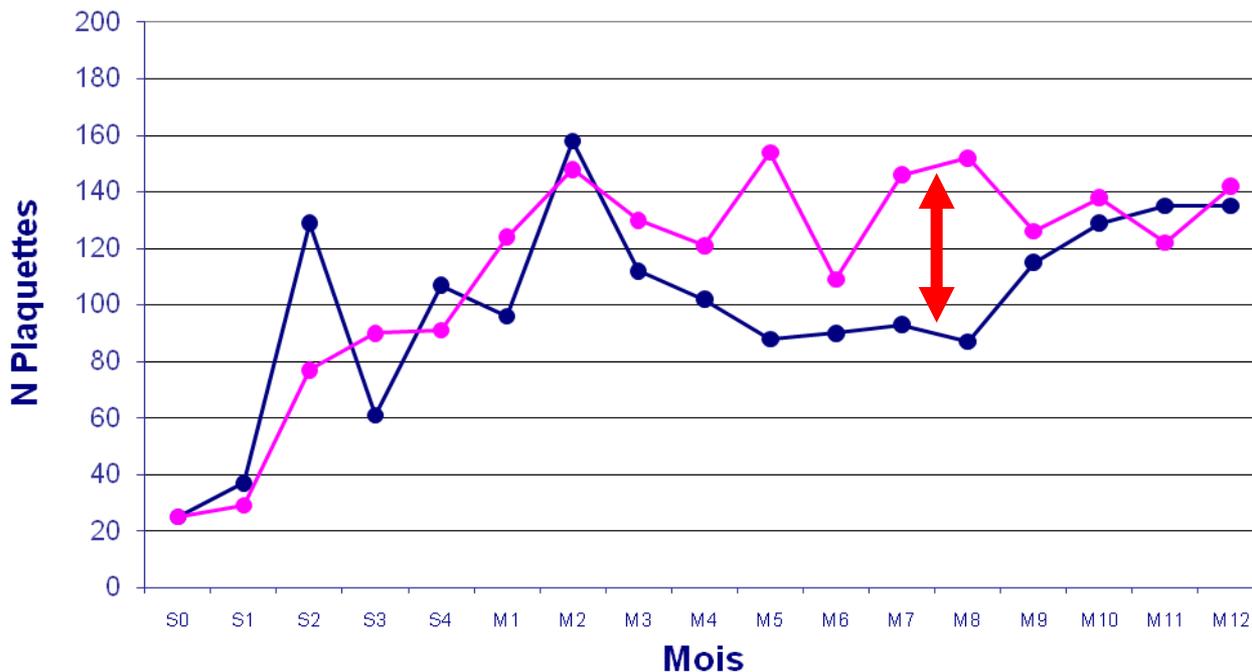
54%

Non splénectomisés

45%

ns

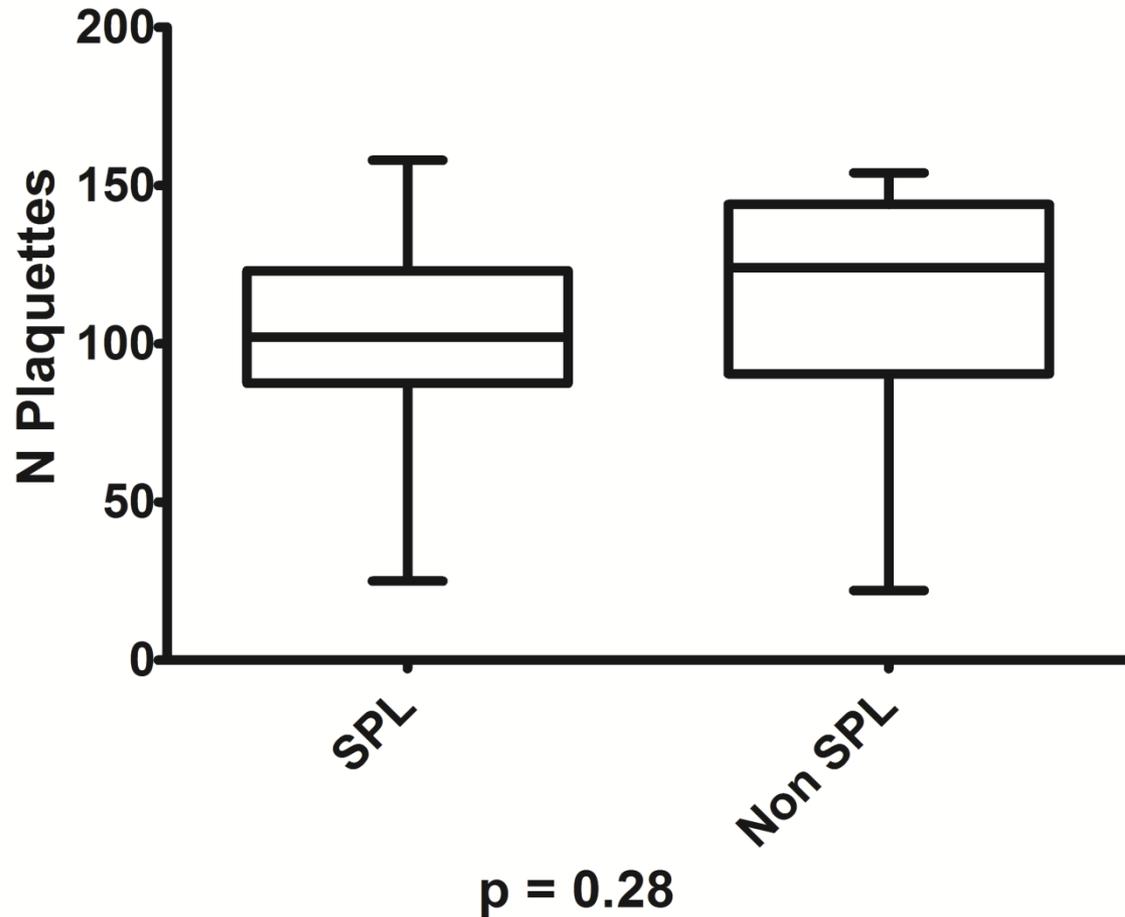
Evolution [plaquettes] sous romiplostim



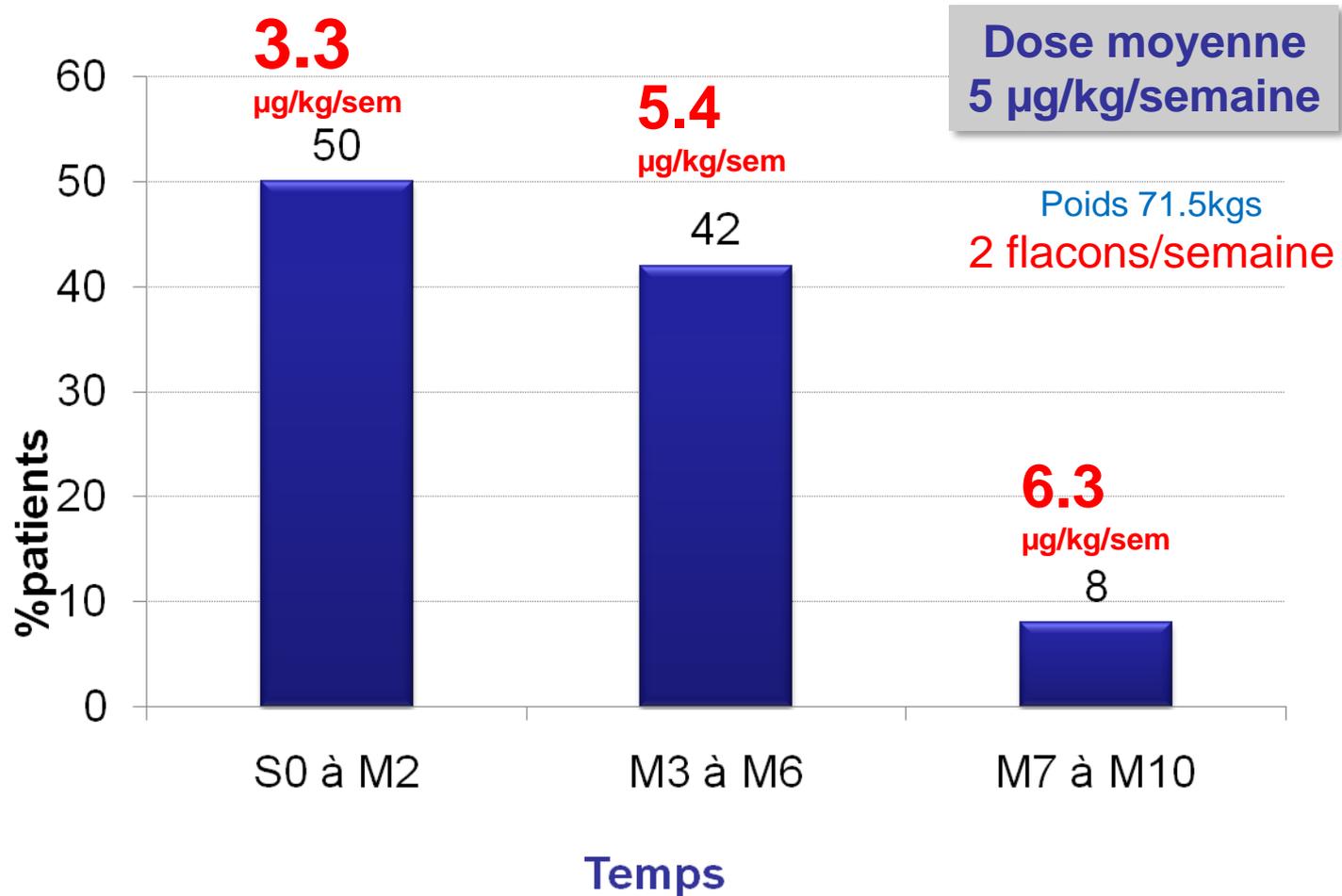
*3 numérations de plaquettes >50x10⁹/L à M10-11-12

● Splénectomisés
● Non Splénectomisés

Efficacité Splenectomisés vs non splenectomisés



Point d'équilibre dose romiplostim



Traitements concomittants J0

**Patients
Traités à J0
de Romiplostim**

66% de la cohorte

Corticoides 40%

IgIV 40%

Immunosuppreurs 11%

29/48(60%)
Répondeurs



NPLATE®

86% arrêt TTT
7% -25%

56% d'arrêt TTT sur la cohorte

	Répondeurs n=57	Non Répondeurs n=13	
Age	61ans	57ans	p=0.52
Durée évolution PTI	8.4ans	10ans	p=0.47
Ligne de Traitement, n	5	5.6	p=0.55
Splénectomie	51%	69%	p=0.19
Traitement concomitant PTI à J0	49%	94%	p=0.008
Saignements à M-1	20/57(35%)	9/13(69%)	p=0.03

Effets secondaires

Effets secondaires

Arthralgies 26%

Fatigue 13%

Nausées 7%

Thrombocytose

>400x10⁹/L 19%

>1000x10⁹/L 7%

Accident vasculaire cérébral 2/72

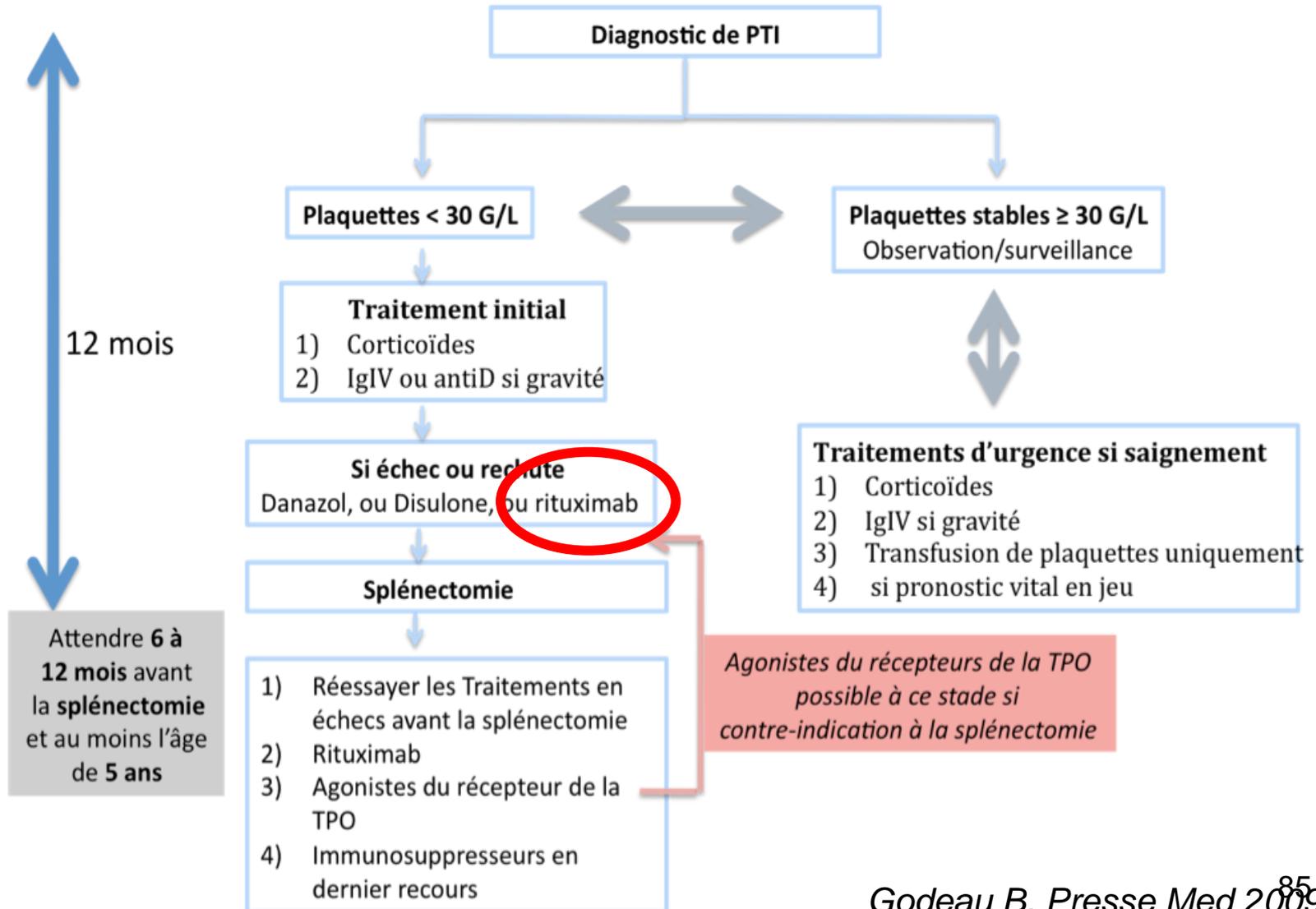
Pas de Myelofibrose, pas de thrombose veineuse

Conclusion

- **Traitement par romiplostim reste très efficace même pour des patients plus graves que les essais cliniques**
- **Dose moyenne de Romiplostim 5µg/kg/semaine**
- **Facteur prédictif de mauvaise réponse = traitement concomitant et saignement cad PTI sévère**
- **Traitement bien toléré**
- **Réalité des contre-indications à la splénectomie ?**

Stratégie thérapeutique dans le PTI

Options thérapeutiques au cours du PTI



2. Position de Rituximab par rapport aux agonistes de la TPO ?

PTI nouvellement
Diagnostiqué (<3mois)

PTI persistant
(3 mois – 12 mois)

PTI Chronique
>12 mois

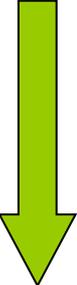


Guérison spontanée



Traitements d'Urgence Corticoïdes, IgIV
<30G/l Plaquettes et saignements

Traitements de fond <30G/L



Danatrol
Disulone
(Rituximab)
(Splénectomie)
Agonistes TPO

Danatrol
Disulone
Rituximab
(Splénectomie)
Agonistes TPO

Danatrol
Disulone
(Rituximab)
Splénectomie
Agonistes TPO

Vincristine

- Principe : rendre le macrophage inopérant pendant quelques semaines
- Posologie : Vincristine 2 mg /10 jours * 2-3 injections
- But : passer un cap en cas de thrombopénie réfractaire
- Toxicité : digestif, neurologique