Actualités thérapeutiques sur la prise en charge des thrombopénies immunologiques de l'enfant

Nathalie ALADJIDI, CHU Bordeaux

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

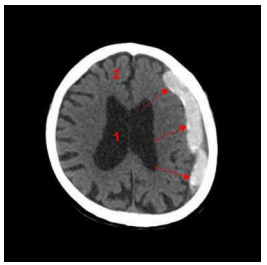
Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP)

12èmes journées nationales d'Hématologie, Hammamet, Samedi 29 Novembre 2014

Le PTI de l'enfant : un diagnostic d'élimination

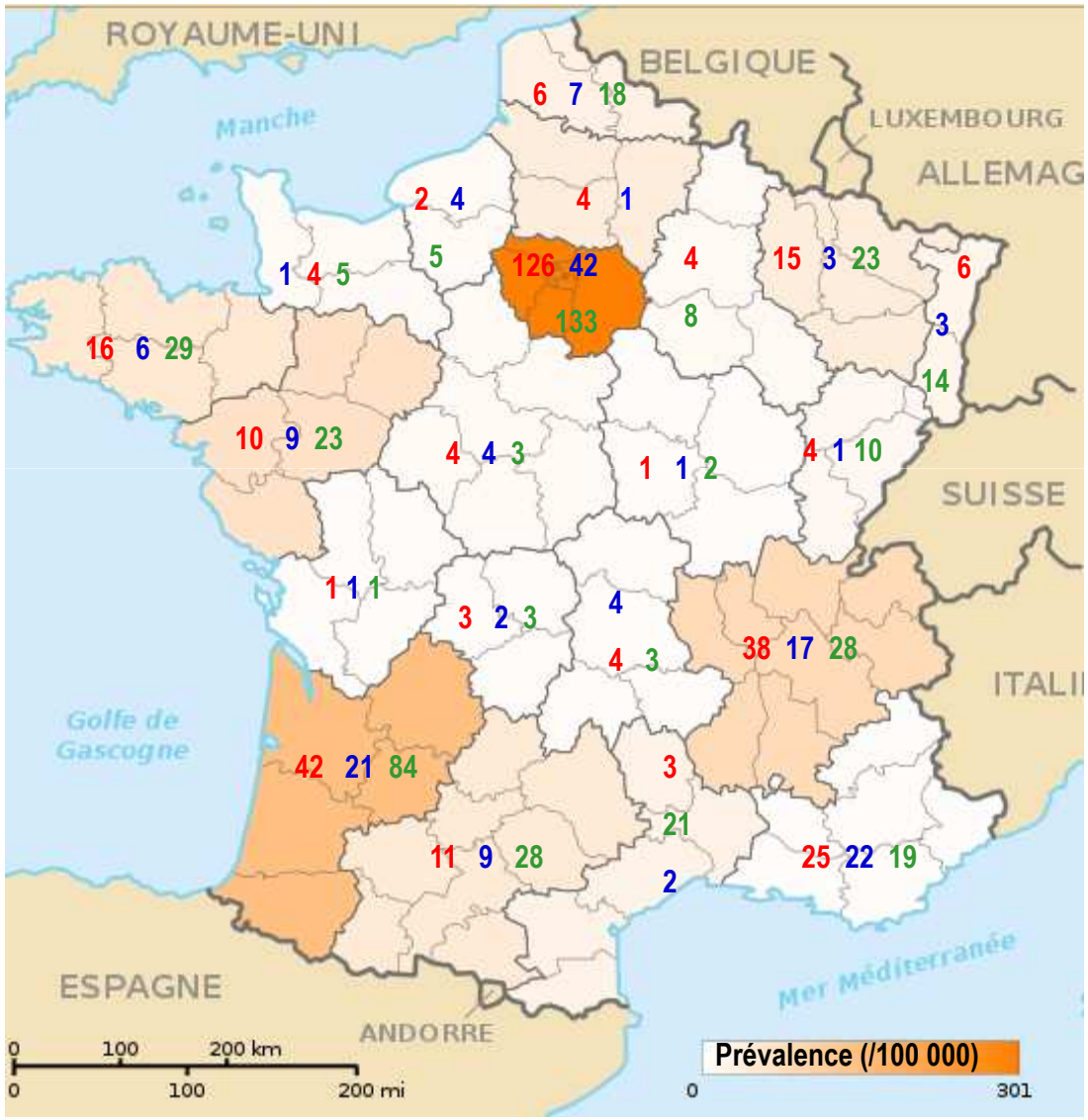
Hématome récent

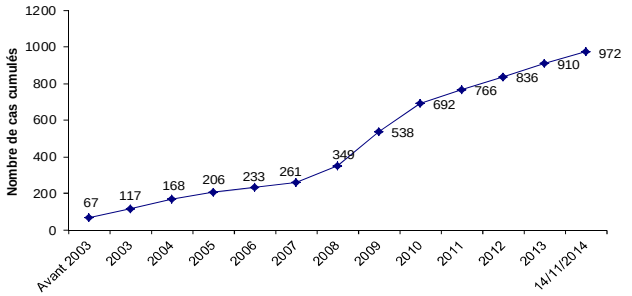
Hématome de quelques jours



< 10% des PTI ont
un syndrome hémorragique sévère

Cohorte prospective de suivi des cytopénies auto-immunes
Obs'CEREVANCE 2004 - 2014 N = 949





AHAI isolée **n = 323**
Syndrome d'Evans **n = 160**
PTI chronique (> 12 m) **n = 466**

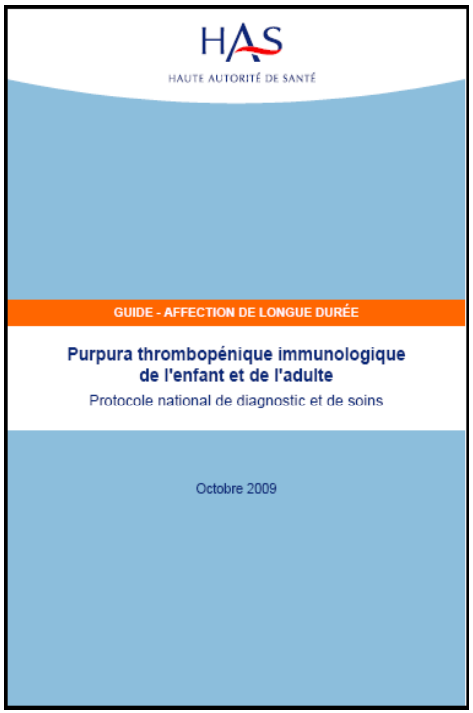
Médiane de suivi 4,1 ans (0.1 à 27,6)
Patients > 18 ans n = 304 (32%)

Mortalité 2.5% (n = 26)

Actualités thérapeutiques

Données de la littérature toujours très modestes en pédiatrie

Recommandations / Bonnes pratiques


HAS

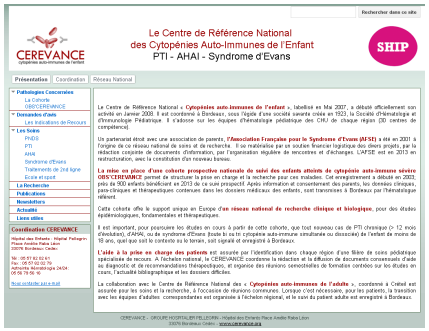
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

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

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009


CEREVANCE

Le Centre de Référence National des Cytopénies Auto-Immunes de l'Enfant
PTI - AHAI - Syndrome d'Evans

SHIP

Archives de pédiatrie 14 (2007) 1394–1398

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique en collaboration avec le Groupe de pédiatrie générale

Disponible sur internet le 23 octobre 2007

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. Kuter[21]

blood

Prepublished online Mar 16, 2011;
doi:10.1182/blood-2010-08-302984

The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia

Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr. and Mark A. Crowther

www.cerevance.org

Evaluer la gravité du syndrome hémorragique

Score de Buchanan : J Pediatr 2002, 141 : 683-688

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	Peau : < 100 pétéchies, ou < 5 ecchymoses (<3 cm D) Muqueuses normales
2	Moyen / Peu sévère	Peau : > 100 pétéchies, ou > 5 ecchymoses (>3 cm D) Muqueuses normales
3	Modéré	Saignement des muqueuses : épistaxis, bulles intra-buccales, digestif, hématurie, métrorragies
4	Sévère	Saignement des muqueuses nécessitant un geste, ou suspicion d'hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou interne mettant en jeu le pronostic vital.

Et son retentissement sur la qualité de vie +++

Quality of Life in Childhood Immune Thrombocytopenia: International Validation of the Kids' ITP Tools

Robert J. Klaassen, MD,[1]* Victor Blanchette, MD,[2] Tricia A. Burke, BA,[3] Cindy Wakefield, RN,[2]
John D. Grainger, MD,[4] Gerhard Gaedicke, MD,[5] Arne Riedlinger, MD,[5] Gustavo Dufort, MD,[6] Estela Citrin, MD,[7]
Yves Reguerre, MD,[8] Isabelle Pellier, MD,[8,9] Christine Curtis, MSc,[2] and Nancy L. Young, PhD[3]

En général, la semaine dernière …	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez vous souhaité en savoir plus sur le PTI?	☐	☐	☐	☐	☐
1. Est ce que laisser votre enfant avec quelqu'un d'autre vous a contrarié?	☐	☐	☐	☐	☐
1. Est ce que le PTI de votre enfant a modifié vos activités habituelles ou vos projets familiaux?	☐	☐	☐	☐	☐
1. Etiez vous inquiet que votre enfant puisse avoir une maladie plus grave?	☐	☐	☐	☐	☐
1. Avez vous eu l'impression d'avoir du constamment surveiller votre enfant?	☐	☐	☐	☐	☐
1. Avez vous trouvé difficile d'empêcher votre enfant de se blesser?	☐	☐	☐	☐	☐

Parents +++

Le bien être se mesure-t-il ?

Klaassen et al, Ped Blood and Cancer 2012

Formes persistantes ou chroniques

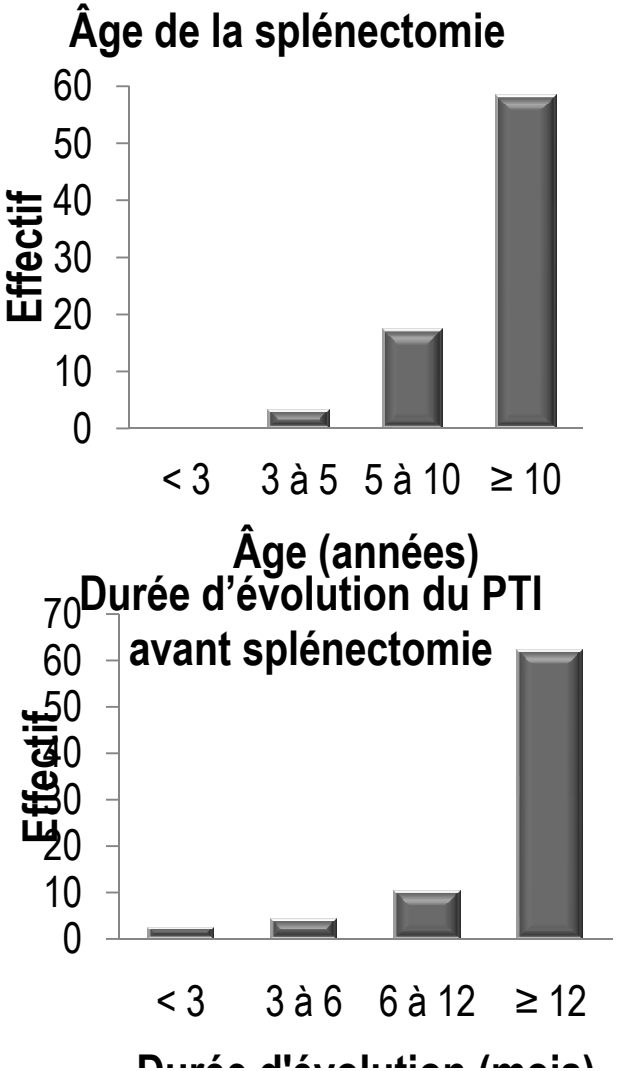
La splénectomie est un traitement curatif dans 70-80% des cas

La splénectomie est un traitement curatif dans 70-80% des cas

	Age médian à la splénectomie (années)	Durée médiane d'évolution du PTI (années)	Réponse favorable aux dernières nouvelles	Follow up médian (années)
El-Alfy et al, 2003 (N = 112)	9,5 (6 – 16)	0,8 (0,3 – 2,6)	45% >100	9 (5-16)
Aronis et al, 2004 (n = 33)	12	3,3 (0,6 – 14,5)	85 > 150	18.8 (10-25)
Donato et al, 2006 (n = 30)	NS	2,5 (1 – 6)	73% > 150	4.9 (1-13)
Ramenghi et al, 2006 (n = 90)	11,3 (2,4 – 22,4)	2,4 (0,5 – 19,4)	75% > 50	3.9 (0.4-15)
Kühne et al, 2007 (n = 134)	11,8 (2,7 – 20,7)	1,8 (0,1 – 10,8)	69% >150	2 (0.1-4.5)
Notre étude, 2011 (n = 78)	12,4 (3,5 – 17,4)	2 (0,1 – 13,5)	84% > 100	3.4 (0.1-13.5)

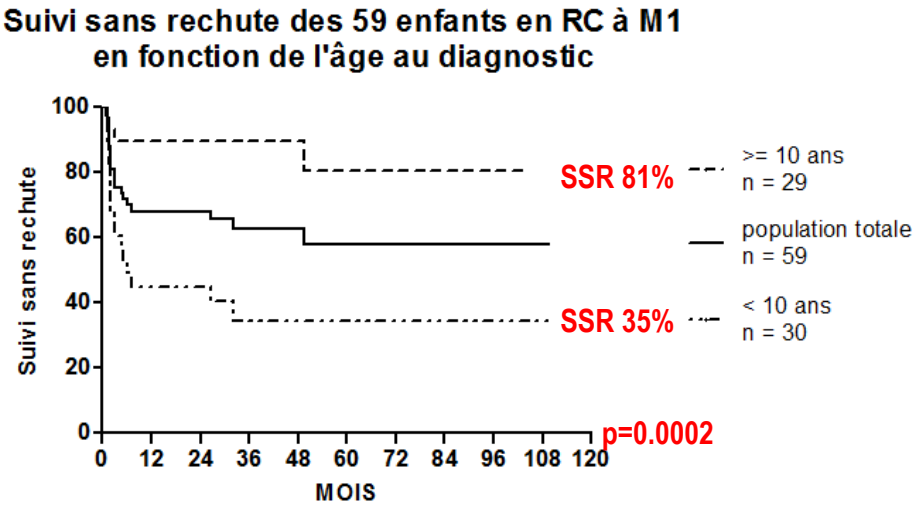
Revisiting Splenectomy in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Therapies: The French Experience

Nathalie Aladjidi[1,2*], Raoul Santiago[1,2], Corinne Pondarré[3], Anne Lambilliotte[4], Guy Leverger[5], Claire Godard Sebillotte[6], Vincent Barlogis[7], Pierre Rohrlich[8], Marlène Pasquet[9], Sophie Bayart[10], Dominique Plantaz[11], Patrick Lutz[12], Karine de Bosredon[13], Aude Marie-Cardine[14], Corinne Guitton[15], Patrick Boutard[16], Martine Munzer[17], Jean-Louis Stephan[18], Thierry Leblanc[19] and Y. Perel[1,2]



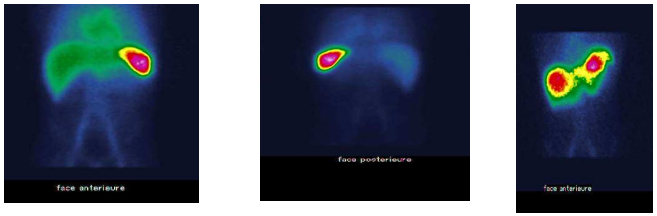
2000-2009, 16 centres, enfants < 18 ans

Laparotomie 84%
Aucun décès ni infection grave



Aladjidi et al., J Blood Disorders Transf 2012, 3:3

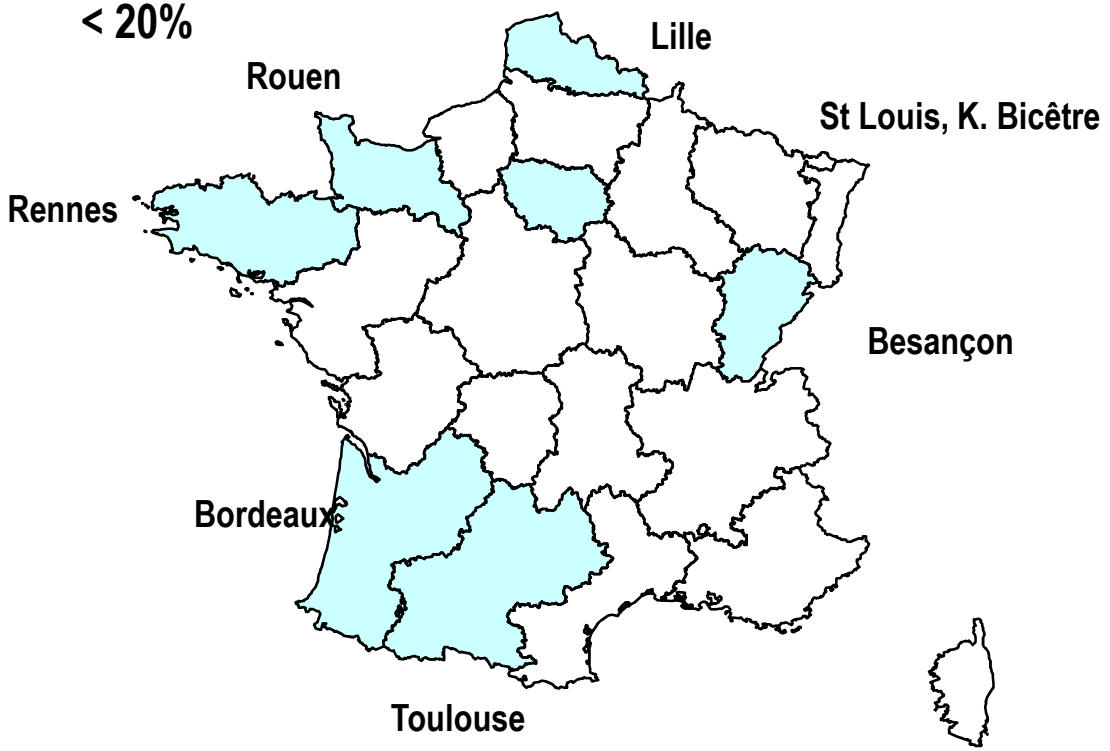
L'étude isotopique du siège de destruction des plaquettes (^{111}In) permet de prévoir le succès de la splénectomie



21 centres agréés pour le marquage isotopique, dont 8 chez l'enfant
3 à 150 marquages / an
Réalisée pour 30 / 78 enfants

Succès SPX

> 70% **vs** **< 20%**



Najean, Br J Haematol 1997 C. Rouet, Radio-pharmacie, BordeauxThèse de Pharmacie, SFH et SFP 2013

La splénectomie est un traitement curatif dans 70-80% des cas

A réserver aux formes sévères de l'enfant de plus de 10 ans,
évoluant depuis plus de 1 an,
Sévère : après échec d'une ou deux lignes de traitements

Essayer de faire une étude isotopique du siège de destruction plaquettaire

Prévention du risque infectieux toute la vie +++
Surveillance du risque d'HTAP / thrombose au long terme

Provan et al, 2010; Neunert et al, 2010
Santiago et al, ASH 2011, Journal of Blood and Transfusion Disorders 2013

Quelle stratégie en seconde ligne ?

Quelle stratégie en seconde ligne chez l'enfant ?

Les seules études publiées sont celles soutenues par les industriels

Recommendations for second-line treatment of ITP in children:

Rituximab has been used successfully and may provide an alternative to splenectomy in some children (Grade B recommendation, Evidence level IIa and IIb). However, additional studies are required to evaluate the long-term safety of rituximab in children. TPO-receptor agonists require more studies in the pediatric population before they can be recommended for use (Grade C recommendation, Evidence Level IV)

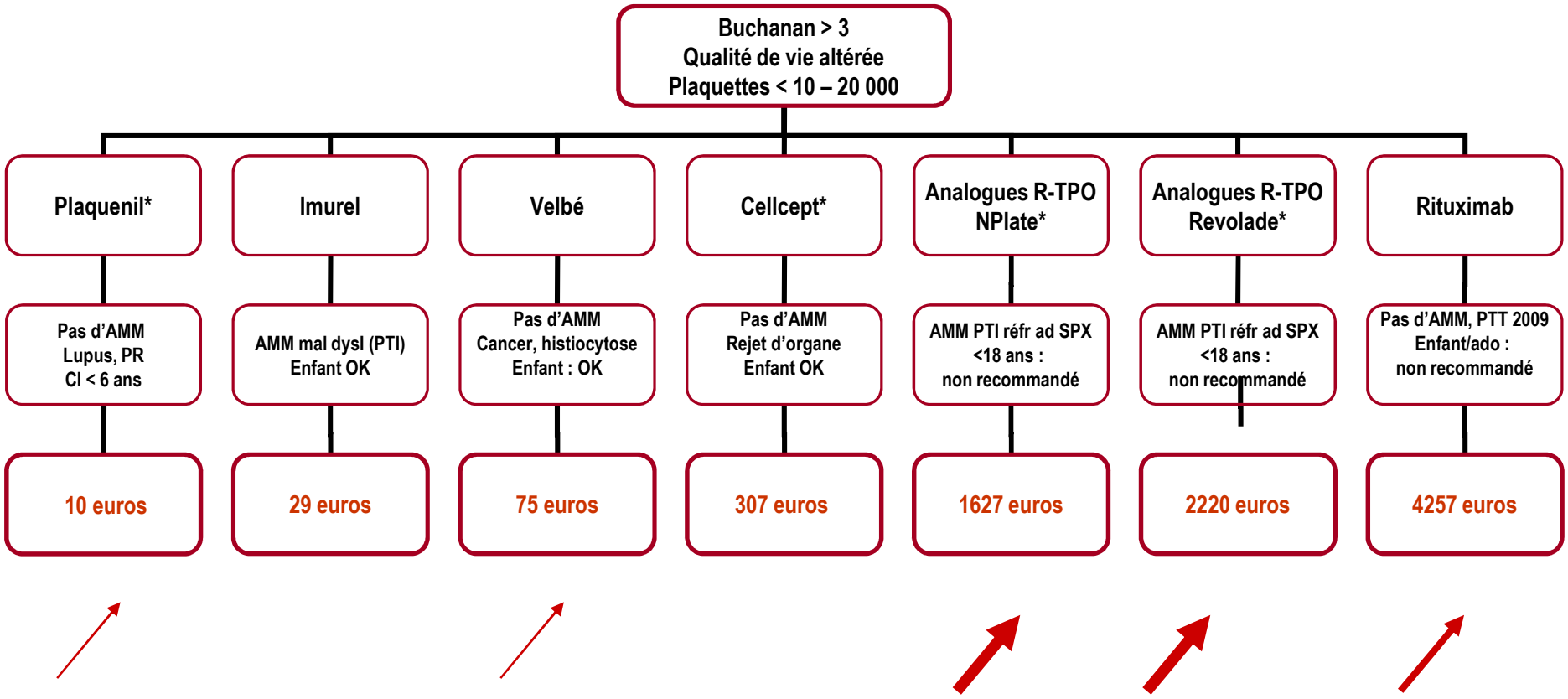
Therapy with pulsed high-dose steroids or regular IVIg/anti-D may control bleeding while awaiting spontaneous remission or while considering disease-altering treatment.

Combination therapies (see adult section) may provide responses in some children with refractory ITP; however, the possibility of severe toxicity must be considered when administering multiple therapies (Grade C recommendation, Evidence Level IIb, III).

Provan et al, Blood 2010

Traitement des formes sévères (environ 20% des cas)

Pour retarder / éviter la splénectomie, ou attendre la guérison



Quelles posologies ? Etudes pédiatriques pharmaco-cinétiques +++

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Le rituximab

Rituximab et PTI chronique de l'enfant

-Prescrit dans le PTI depuis la fin des années 1990

-Données chez l'adulte

-Pas d'AMM chez l'enfant, mais un PTT pour le PTI de l'adulte et de l'enfant (2008)

- Traitement couteux : 4 X 375 mg/m2 S1 à S4 : 4000 euros pour 1m^2

-Quelle posologie dans cette maladie ????
Faire des études pharmaco-cinétiques ++++ (Tours)

Liang, PloS One 2012; Patel, Blood 2012

Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review

Yi Liang[1,2], Lingli Zhang[1*], Ju Gao[3], Die Hu[1,2], Yuan Ai[3]

- **Méta analyse, 18 séries de plus de 5 cas, 323 enfants,**
  - 68% de réponse définie par plaquettes >30 000 / mm^3 dont 39% de RC.
  - Délai d'efficacité médian de 3 semaines (0.3 à 17)
  - Durée de réponse médiane de 12.8 mois (0.9-75)
  - **Suspensif : réponse persistante à 5 ans : 26%**
  - Effets indésirables 28% (84% grade 1-2)

- **Le plus souvent ent 375 mg/m²/semaine x 4, pas plus**
  100 mg/sem x 4 ou 375 mg/m² une fois

- **Vaccination préalable**
  Substitution en IgIV si hypogammaglobulinémie et infections
  Si fièvre (!neutropénie) : conduite à tenir splénectomie ou aplasie fébrile

- **Bon équilibre bénéfice / risque chez ces patients. Nécessité d'études comparatives**

.

PLoS one May 2012 | Volume 7 | Issue 5 |

Agonistes du récepteur de la thrombopoiétine

AMM

RTU

Romiplostim NPLATE*

AMM : PTI chronique réfractaire de l'adulte splénectomisé ou avec CI

Flacons 250 et 500 µg
Posologie SC 1-10 µg/kg / semaine

1 flacon 250 µg = 677 euros
1 an – 30kg – 5 µg/kg = 21 000 euros

Absence d'AMM en pédiatrie

Pubmed : < 100 enfants

Efficacité / tolérance identique enfant / adulte

A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia

N = 17
Bussel et al, Blood, 2011

Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study

N = 12
Elalfy MS et al, Ann Hematol, 2011

Romiplostim therapy in children with unresponsive chronic immune thrombocytopenia

N=7
Mokhtar et al, Platelets, 2013

Use of Romiplostim for Primary Immune Thrombocytopenia in Children

N = 3
Vilaplana et al, Ped Hematol Oncol 2012

Response of Refractory Immune Thrombocytopenia After Bone Marrow Transplantation to Romiplostim

N = 1
Beck et al, Ped Blood Cancer, 2010

Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French Experience

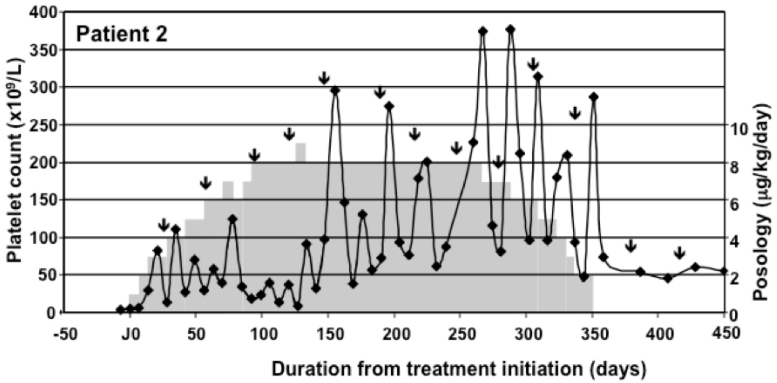
N = 10
Pasquet et al, British J Haematol, 2013

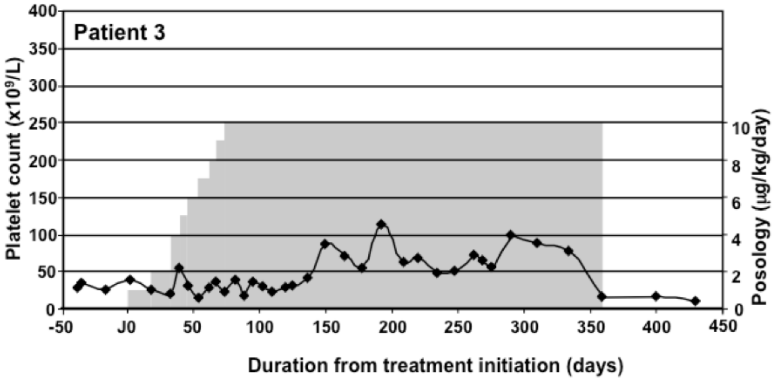
Long-Term Use of the Thrombopoietin-Mimetic Romiplostim in Children With Severe Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

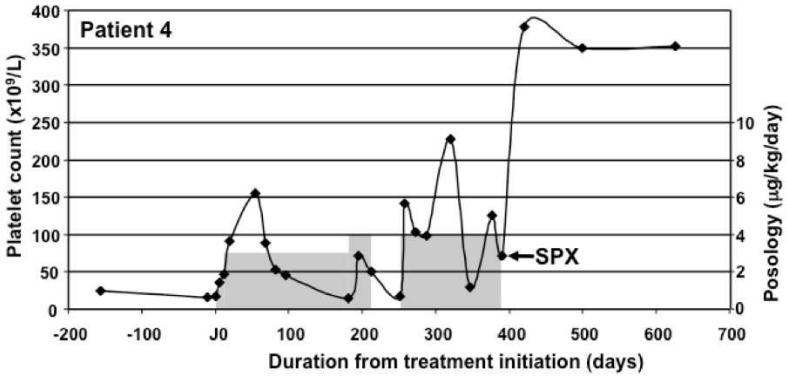
N = 14, > 2 ans
Bussel et al, Ped Blood Cancer, 2014

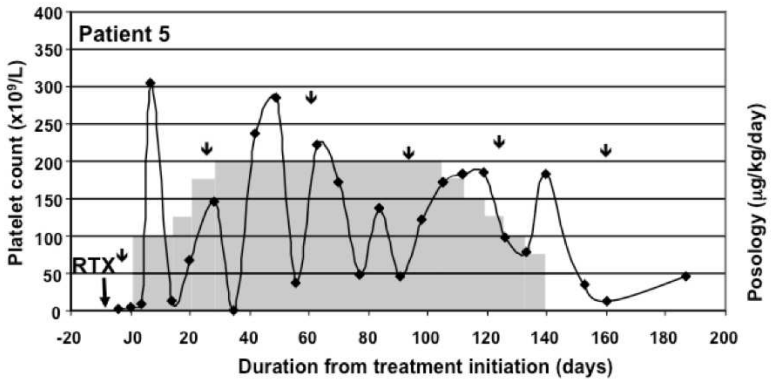
Exemples de réponses plaquettaires chez 4 patients

Pasquet et al, BJH 2013









« The data on the child's QoL are not as clear » !
Amélioration des activités, au-delà de 6 semaines de traitement

Klaassen et al,
Ped Blood Cancer, 2012

Eltrombopag REVOLADE*

AMM : PTI chronique réfractaire de l'adulte splénectomisé ou avec CI

Comprimés 25 mg, 50 mg, sirop à venir
Posologie PO 25-75 mg/j

1 CP 50 mg = 75 euros
1 an – 30 kg – 50 mg/j = 27 000 euros

Pas d'AMM en pédiatrie

Pubmed : < 10 enfants

First Successful Use of Eltrombopag Before Surgery in a Child With MYH9-Related Thrombocytopenia

Favier et al, Pediatrics 2013

- Fille 13 ans, syndrome MYH9
- Thrombopénie 10 000, néphropathie, surdité
- Préparation tympanoplastie : début 4 semaines avant l'intervention
  - 25 mg/j 1S, puis 50 mg.j 3S, puis STOP
  - Efficacité clinique et > 70 000 plaquettes à J15

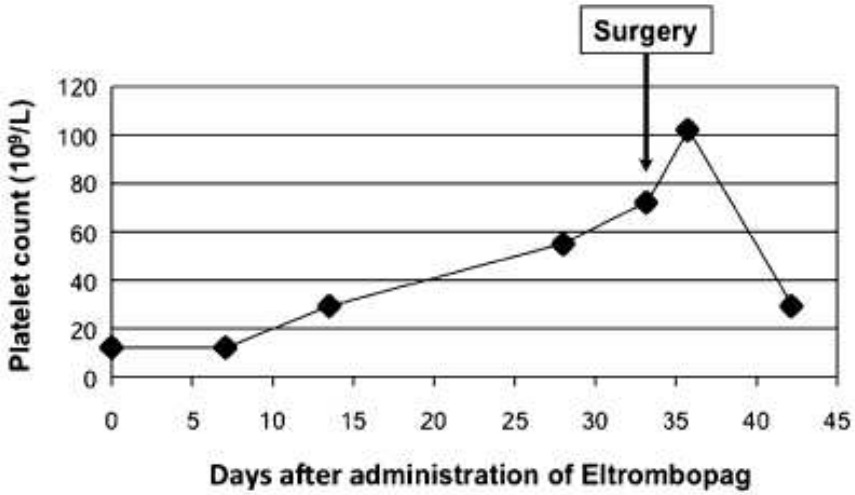


FIGURE 1
Platelet count after treatment with eltrombopag both pre- and postsurgery.

Eltrombopag Treatment of Childhood Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia: Final Results of the PETIT Study (TRA108062), a Phase 2, Placebo-Controlled Clinical Trial

Bussel; EHA Milan Juin 2014

Part 1: 13 Weeks, Open-Label
Dose Finding in each cohort

Part 2: 7 Weeks, Double-Blind
2:1 randomization
Stratified by age

Part 3: Up to 24 Weeks Open-Label

Réponse > 50 G/L une fois S1 à 6 sans rescue…

	Placebo (n = 22)	Eltrombopag (n = 45)
Proportion responders,%(n)	32% (7)	62% (28)
Odds ratio (95% CI)	4.3 (1.4, 13.3)	
P value	0.011	

	Cohort 1 (12–17 Years)		Cohort 2 (6–11 Years)		Cohort 3 (1–5 Years)	
	PBO	EPAG	PBO	EPAG	PBO	EPAG
Treatment	(n = 8)	(n = 16)	(n = 9)	(n = 19)	(n = 5)	(n = 10)
Responders, % (n)	0% (0)	63% (10)	33% (3)	63% (12)	80% (4)	60% (6)

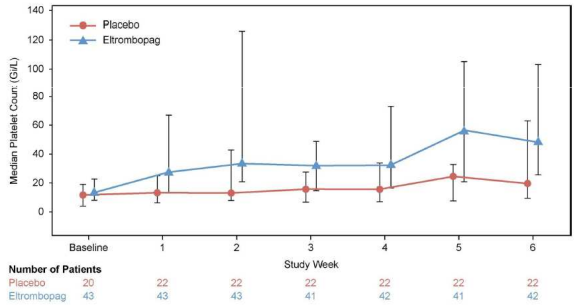
Dosing

- Starting dose
  - Aged 12–17 years: 25 mg (12.5 mg for East Asians)
  - Aged 6–11 years: weighing <27 kg, 12.5 mg; weighing ≥27 kg, 25 mg (same for East Asians)
  - Aged 1–5 years: 0.7 mg/kg (powdered oral suspension was used)

	12–17 Years		6–11 Years		1–5 Years	
	PBO	EPAG	PBO	EPAG	PBO	EPAG
Overall	(n=8)	(n=16)	(n=9)	(n=17)	(n=4)	(n=11)
Average daily dose, mg	46.4	44.8	51.0	47.3	32.6	29.0
Maximum dose, mg/kg	1.1	1.1	2.0	1.7	2.3	2.1

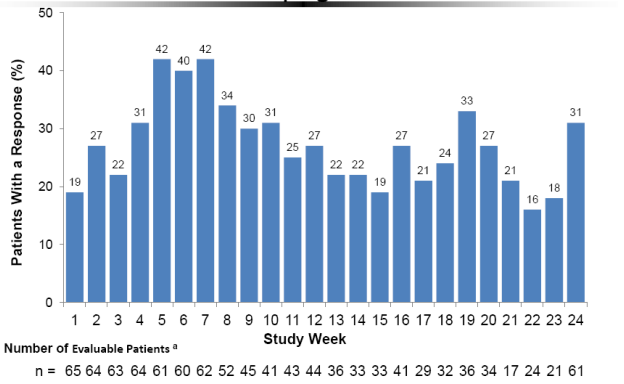
Réponse > 50 G/L sur > 60% NFS…

Platelet Count (Gi/L) During Double-Blind Phase



Responders Over 24 Weeks of Eltrombopag Treatment

EHA 2014 Abstract S73



Results From PETIT2 (TRA115450): A Randomized Placebo-Controlled Trial of Eltrombopag Treatment in Pediatric Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia

Garnier et al, EHA, Milan 2014

Part 1
13 weeks
Double-blind
2:1 randomization stratified by age group

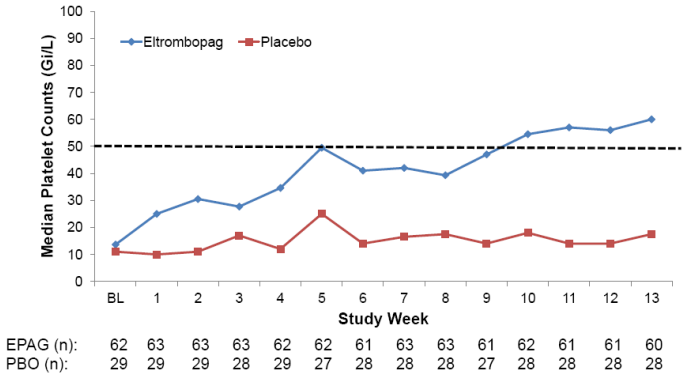
Part 2
24 weeks
Open-label

Primary Endpoint

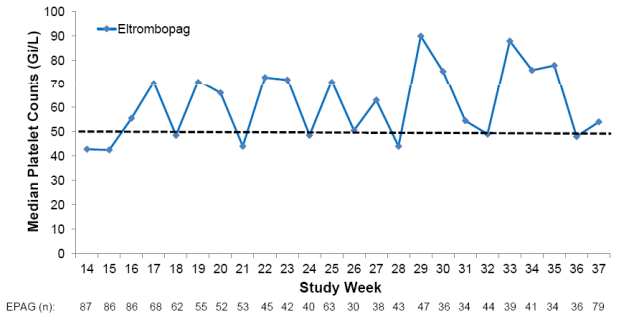
- Proportion of patients who achieve platelet counts ≥50 Gi/L (without rescue) for ≥6 out of 8 weeks between Weeks 5 and 12 during the double-blind period

	Placebo (n = 29)	Eltrombopag (n = 63)
Proportion of responders, % (n)	3% (1)	40% (25)
Odds ratio, 95% CI (EPAG vs PBO)	18 (2.3, 140.9)	
P value[a] (EPAG vs PBO)	< 0.001	

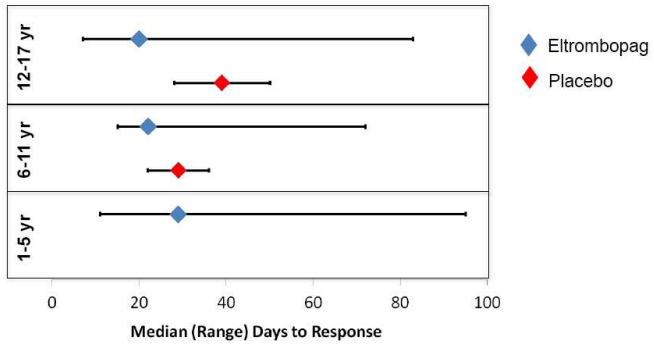
Median Platelet Count During Double-Blind Phase



Median Platelet Count During Open-Label Phase



Median (Range) Time to Response by Cohort



Recommandations d'utilisation des ARTPO chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

- **Obtention d'AMM pédiatrique : Eltrombopag 2015 ?, Romiplostim ?**

- **Indications / Durée du traitement : quelques semaines à 6 mois - 1 an**
  - PTIA, P ou C avec syndrome hémorragique sévère à risque vital ou fonctionnel ne répondant pas aux thérapeutiques d'urgence usuelles (IgIV, bolus de corticoïdes, transfusions de plaquettes)
  - PTIC après échec d'au moins une seconde ligne après IgIV / CT
    - Score de Buchanan ≥ 3
    - et plaquettes < 10 000
    - et/ou altération de la qualité de vie (asthénie, retentissement scolaire, social)
    - Éventuellement dans l'attente de l'efficacité de l'azathioprine, de l'hydroxychloroquine
  - PTIP ou C pour encadrer un geste chirurgical programmé
    - Dents de sagesse, amygdalectomie, splénectomie (attention thrombocytose +++)…
  - PTIC avec altération majeure de la qualité de vie chez un adolescent

Pasquet M, Leverger G, Leblanc T, Aladjidi N, Pérel Y, Revue d'Hémato-Oncologie Pédiatrique 2014

Et les autres immunosuppresseurs ?

Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia

N = 17, « réponse » 64%
Fresneau et al, Br J Hematol 2011

Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies

N = 28, « réponse » 50%
Khellaf et al, Am J Haematol 2014

OBS'CEREVANCE
N = 22, « réponse » 72%

Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases

N = 53, « réponse » 64%
Quinquandon et al, Am J Haematol 1989

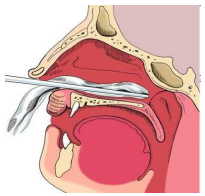
OBS'CEREVANCE
N = 12, « réponse » 75%

Traitement de première ligne : abstention, pulses (IgIV, corticoïdes)

Equilibre bénéfice / risque prolongé dans 80% des cas

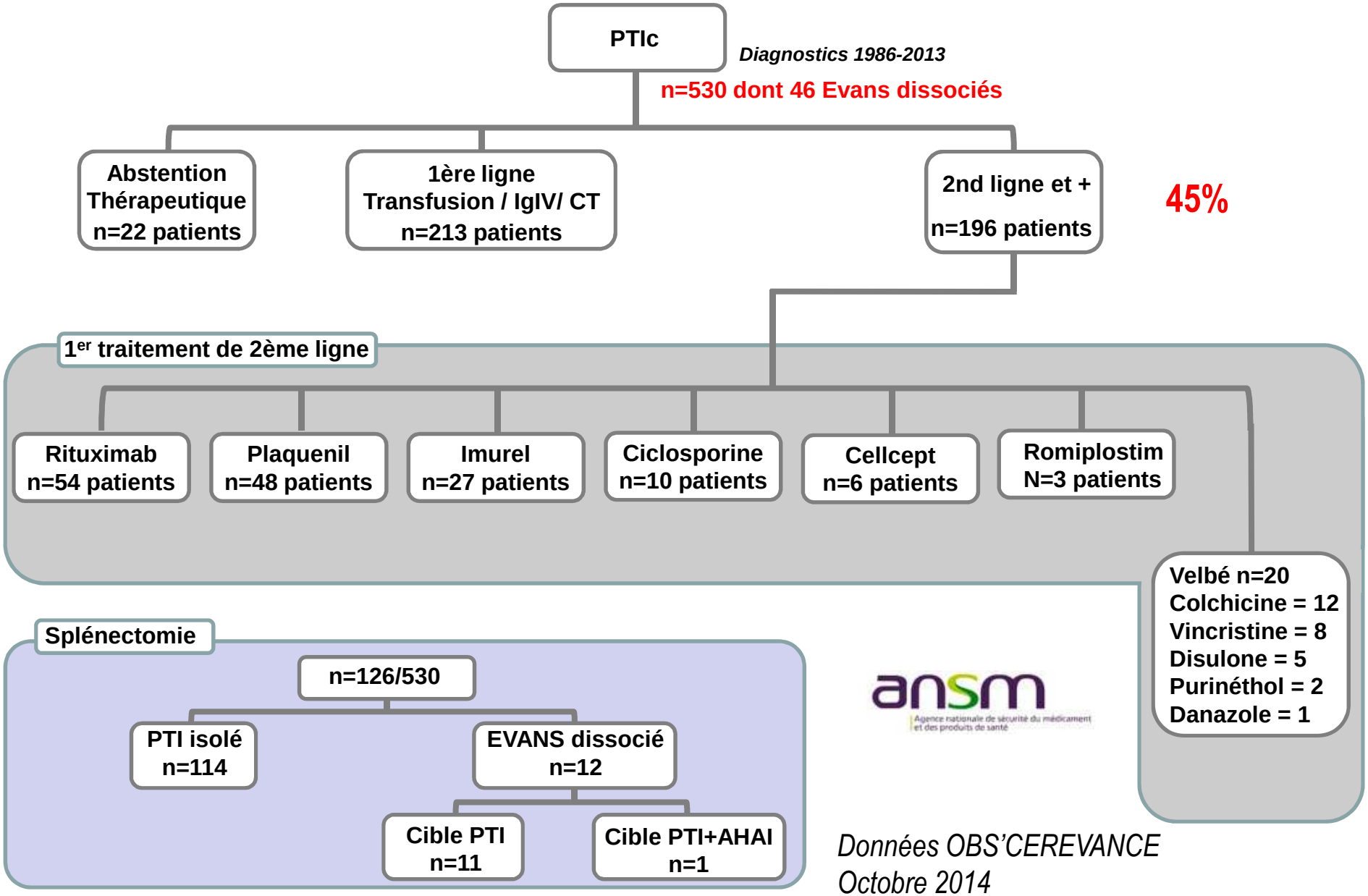
« The art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease »

Bolton-Maggs, Semin Thromb Haemost 2001



Priorités 2014-2016 en France

PTIC isolé au diagnostic initial et 1er traitement de seconde ligne



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Données OBS'CEREVANCE
Octobre 2014

Actualités cliniques

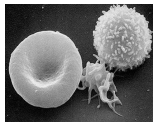
Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment

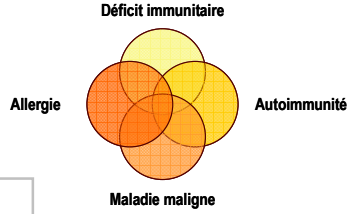
Markus G. Seidel

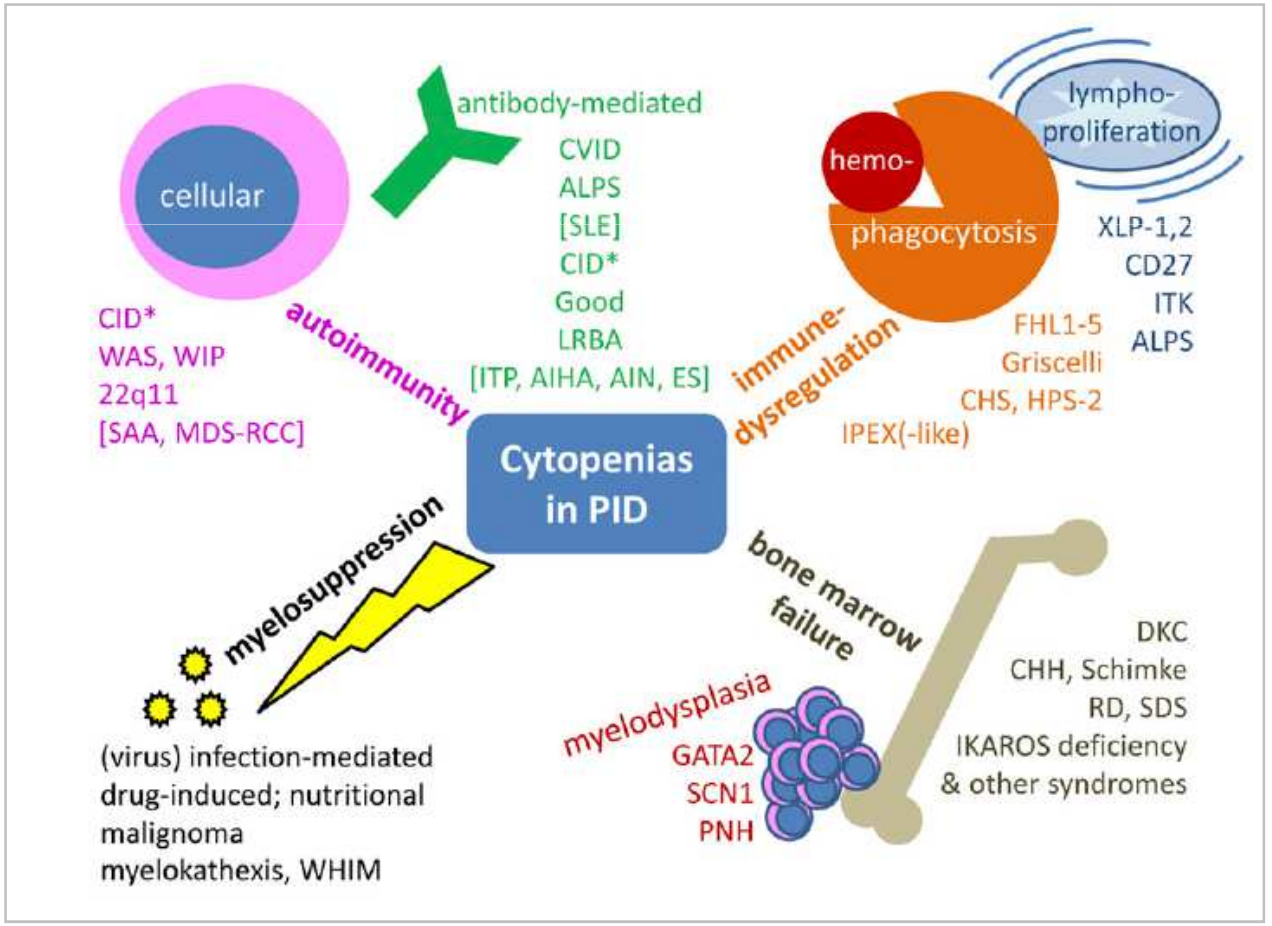
BLOOD, 9 OCTOBER 2014 • VOLUME 124, NUMBER 15

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Medical University Graz, Graz, Austria

PTI, AIHA, syndrome d'Evans

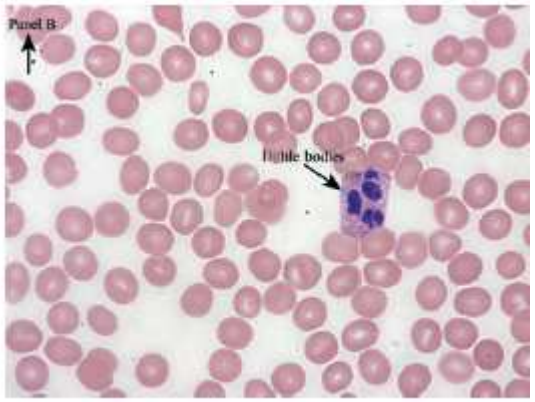


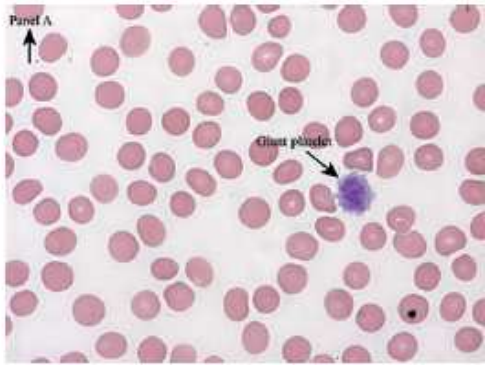




It is not always immune thrombocytopenia:

Relecture attentive du frottis sanguin





Mutation du gène MYH9

Diagnostic de PTI

2 ans … 21 ans

Traitement intermittent par IgIV + corticoïde

Anti D

Rituximab

Skivert et al, Eur J Hematol 2013

Hémorragie intracrânienne compliquant un purpura thrombopénique immunologique aigu de l'enfant : une étude rétrospective nationale

C. Sevrez[a,*], S. Thouvenin[a], B. Choppard[a], F. Fouyssac[b], F. Baleydier[c], H. Chambost[d], F. Demeocq[e], D. Plantaz[f], P. Girard[f], C. Guitton[g], A. Boutmy[h], B. Lescoeur[i], W. Abouchahla[j], A.F. Derache[j], G. Leverger[k], N. Aladjidi[l], J.L. Stephan[a]

- **1993-2013 : 14 / 18 dossiers analysables**

- **PTI aigus classique, âge médian 7.9 ans (1-17 ans)**
  - Délai médian = 7 jours (0 à 150 jours, inaugurale dans 5 cas)
  - 11/14 hémorragies muqueuses (Buch 3), 2/14 hématurie microscopique, **FO normal…**
  - Hémorragie intra parenchymateuse dans 71% des cas

- **Facteurs favorisants**
  - 1 traumatisme crânien, 2 cavernomes intracérébraux
  - 1 HTA et corticothérapie forte dose

- **Evolution**
  - Décès 5/14
  - 5 opérés en urgence en neurochirurgie (dont 3 décédés)
  - **Survivants 9/14 : 2 PTI chroniques, aucune séquelle neurologique**

- **UGENCE VITALE ABSOLUE : chaque minute compte**

http://dx.doi.org/10.1016/j.oncohp.2014.07.003
2213-4670/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis

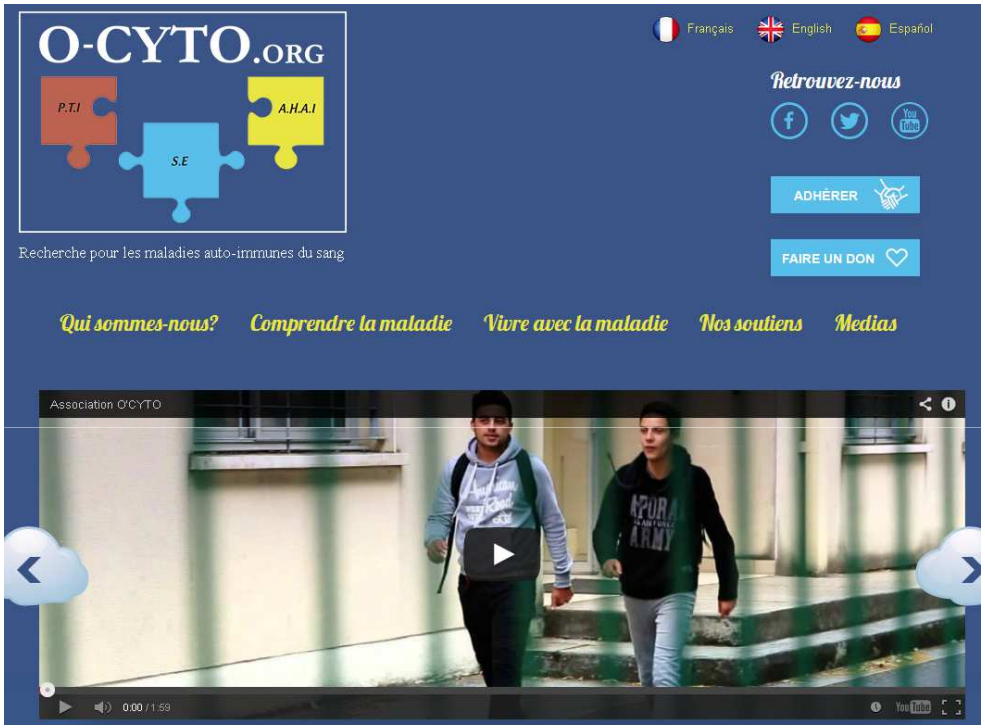
Katja M.J. Heitink-Pollé, Joyce Nijsten, Chantal W.B. Boonacker, Masja de Haas and Marrie C.A. Bruin

- Sexe féminin
- Age ≥ 8 ans / ≥ 11 ans
- Absence d'infection ou de vaccin préalable
- Début insidieux
- Absence d'hémorragie muqueuse
- Taux de plaquettes ≥ 10 000 ou 20 000
- **IgIV protègent de l'évolution vers la chronicité ?** (via TRegs ? ou biais ?)

- Et peut être :
  - Leucopénie / lymphopénie
  - FAN positifs

Prepublished online October 10, 2014;
doi:10.1182/blood-2014-04-570127

Association de patients



Un site : www.o-cyto.org

Un président : Serge Laborde, Bordeaux

Des échanges : contact@o-cyto.org

Des projets

cecile.rochard@chu-bordeaux.fr

www.cerevance.org

Notre ignorance est humiliante

« Un purpura thrombopénique apparaît : il semble idiopathique.
Va-t-il durer 15 jours ou 15 ans ? Sera-t-il bénin ou fatal ?
Ces hémorragies cérébrales que l'on redoute, quelle est leur fréquence ?
A quel moment de l'évolution surviennent-elles le plus volontiers ?
Comment comprendre la guérison après 10 ans d'une thrombopénie chronique »

Werlhof 1735……Jean Bernard, 1960……2014