

Peut-on guérir un PTI ?

Symposium Novartis

SNFMI Montpellier Juin 2019

Daniel Adoue - Médecine Interne CHU Toulouse

Site Constitutif du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes
(CERCAI - Pr. B. Godeau)

Liens d'intérêts sur le sujet : Amgen, CSL-Behring Grifols, GSK, LFB,
Novartis, Octapharma, Roche, Shire



Peut-on guérir un PTI ?

Remarque : ce n'est pas une question de patient qui serait :
« puis-je guérir de mon PTI »

Mais une question de médecin avec usage d'un verbe d'action.....
« puis-je guérir un PTI »

Pouvons nous guérir un PTI ?

- Merci car répondre à cette question est une véritable gageure
 - et de fait : « je ne sais pas » !
- Invitation à une réflexion générale
 - avec beaucoup d'humilité
- Ma façon de répondre à la question
 - sera surtout de poser des questions.....

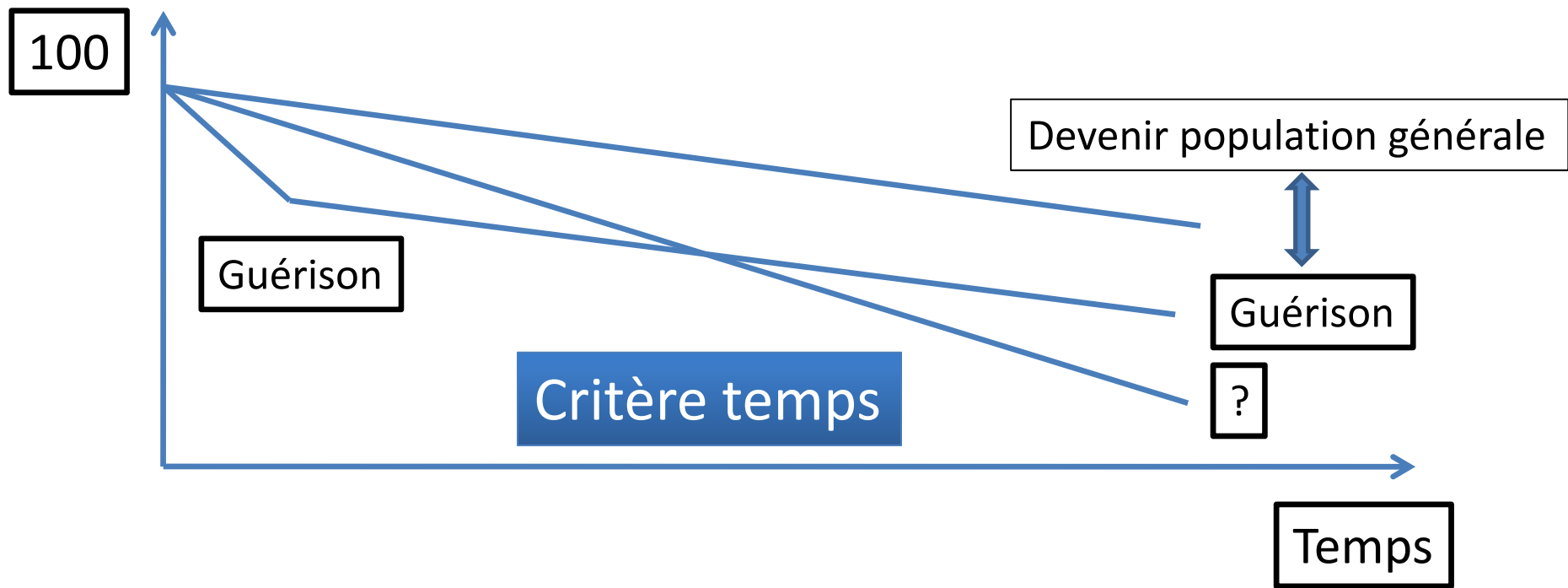
Réflexions préliminaires

- Pouvons nous guérir un PTI ?
- Question de médecin : puis-je être « responsable » de la guérison du PTI ?
- Guérir : qu'est-ce ?

Guérison		Rémission	
Ad intégrum	Définitive	Complète	Transitoire
Séquelles		Partielle	
Récidive		Rechute	

Guérir ?

- Définition : population malade = témoin
 - courbe de survie de la population générale

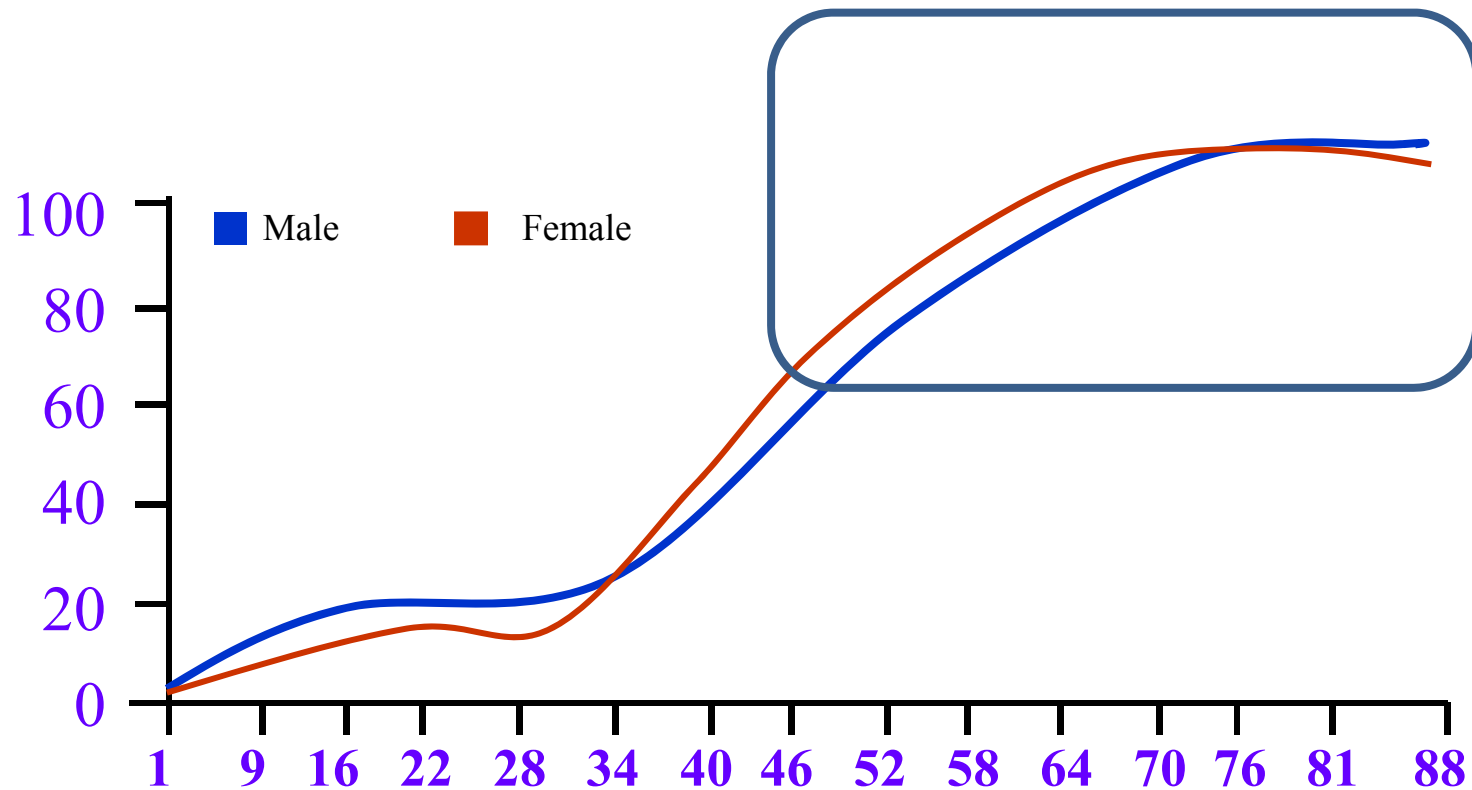


Affirmation de la guérison / PTI ?

- Critère de temps / population malade / générale
 - Maladie imprévisible
 - **Potentiel de guérison spontanée**
 - « the art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease »
 - La nature guérit le patient et le médecin empêche le bénéfice
- Evaluation toujours relative, prudente et humble
 - Adapté au stade évolutif

Guérison spontanée : impact de l'âge ?

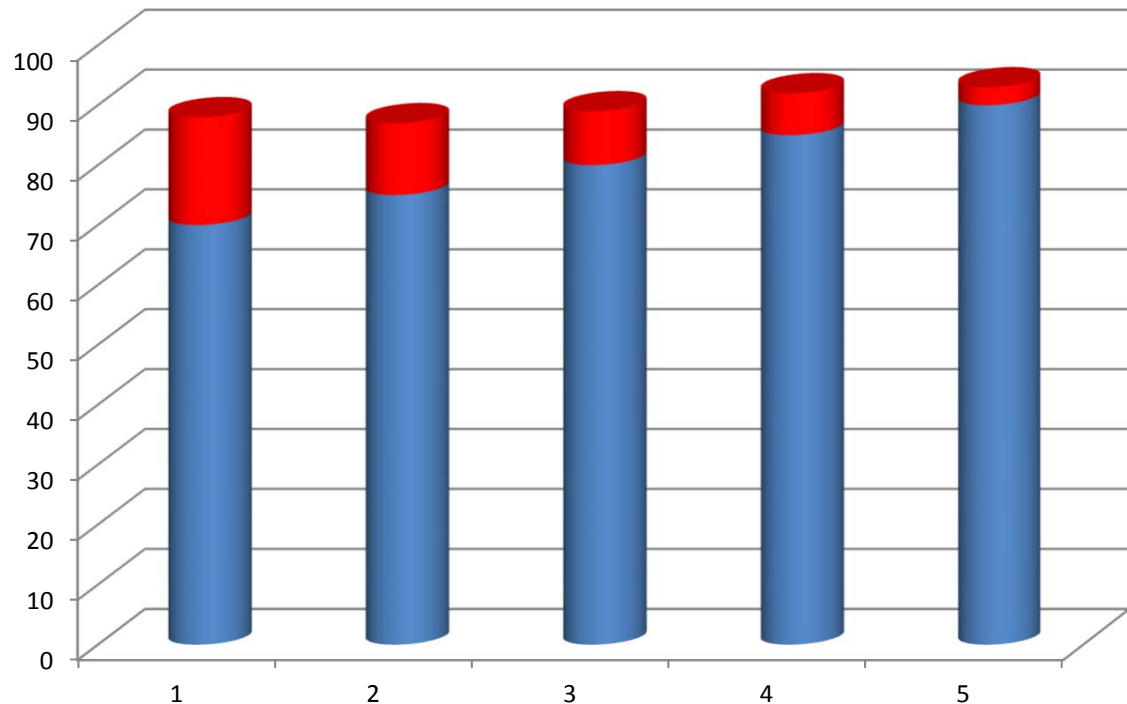
- Rappel : épidémiologie générale



Guérison spontanée : impact de l'âge ?

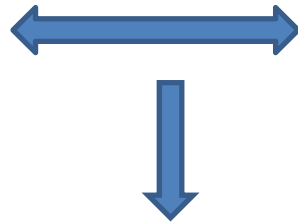
- Evolution spontanée selon l'âge : le temps qui passe
 - Enfant : 80 % guérison spontanée
 - Adulte : 70 % : chronicité

Evolution selon l'âge
Tranches de 5 ans
au-delà de 70 ans
George
Blood 1996,88:3



Proposition

- Les moyens thérapeutiques



- Les résultats à long terme

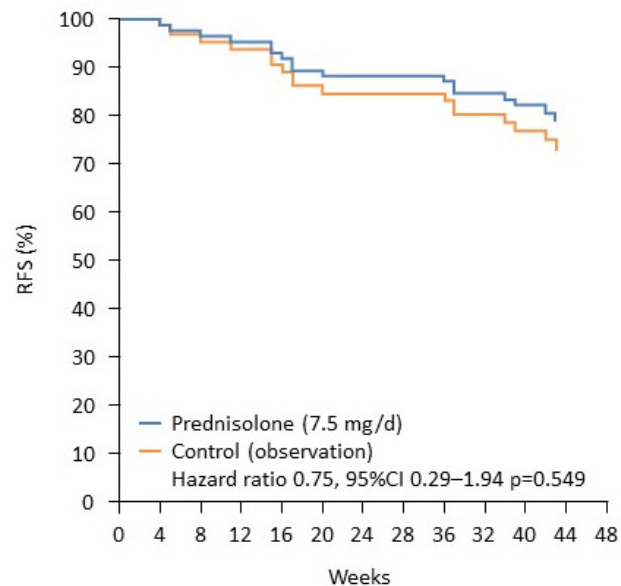
- De façon abstraite, dans l'absolu, presque séparés du contexte chronologique de la maladie, dans un sens peut-être plus historique...

- Remise en place dans une série de questionnement à propos d'une stratégie thérapeutique globale

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- Corticoïdes
 - PTI nouvellement diagnostiqué
 - Accidents de parcours
- Evaluation à long terme ?
 - Difficile
 - phase initiale la plus « propice » aux guérisons spontanées
 - Ponctuellement dans des formes prolongées
 - en cours de 2^{ème} ligne
 - et souvent réfractaires

- **Impact à long terme : 0**
 - *Cheng N Engl J Med 2003*
 - *Godeau, Lancet 2002*
 - *Pirnursarn Clin Thromb Hemost 2018*
 - *7,5 mg/j prednisolone 6 mois versus observation patients répondeurs*



- *Quelles que soient les modalités*
- *Mithoowani Lancet Haematol 2016*
 - *Dexaméthasone*

- **Dangereux**

- *Moulis PLoS One 2015*
 - *Epidémiologie 1805 patients*
 - *164 infections*
 - **Corrélation à l'exposition corticoïdes**
 - **5mg/j**

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- IgIV
 - PTI
nouvellement diagnostiqué
 - Accidents de parcours
- Evaluation à long terme
 - Difficile
 - phase initiale la plus « propice » aux guérisons spontanées
 - ponctuellement dans des formes prolongées (en cours de 2^{ème} ligne et souvent réfractaires)
 - Association avec la corticothérapie

- Stasi Mayo Clin Proc 2004

Traitement	Nombre de patients	Réponses initiales	Long terme
Corticoïdes	1685	66 %	16 %
IgIV	259	75 %	14 %

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- Corticoïdes et IgIV

- Aucun impact sur l'histoire naturelle du PTI
- Risque infectieux (corticothérapie prolongée)

- 
- Corticoïdes et IgIV ne sont pas des traitements curateurs du PTI

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- La splénectomie
 - PTI chronique
- Evaluation à long terme
 - facilitée par le caractère historique du moyen
 - Prague 1916
 - Paul Kaznelson (étudiant)
 - Pr Schloffer
 - Femme 36 ans, 2 G/L
 - Splénectomie
 - 500 G/L
 - et depuis....

- **Moyen curateur reconnu**

- *George Blood 2004*

- **2623 patients : RC : 66 % Rechute: 15 %**

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

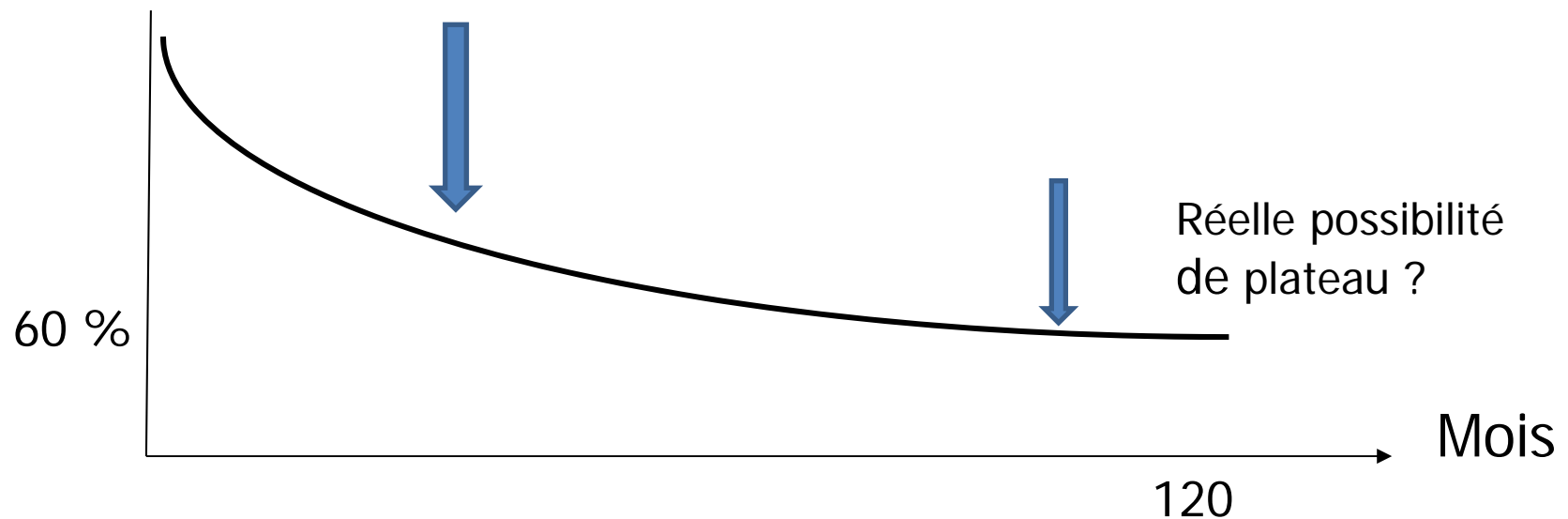
- *Réponse immédiate peu prédictive de la réponse à long terme*

- *Stasi Mayo Clin Proc 2004*

- *75 % réponse immédiate*

- *Maximum de rechute < 2 ans*

- *60 % RC à 10 ans*



- Moyen curateur reconnu et confirmé

	Johanna 2001	Schwarz 2003	Kojouri 2004	Vianelli 2005	Vianelli 2013	Ahmed 2016	Guan 2016
Patients	78	56	2623	345	233	254	174
Median follow-up	9.4 y (2 m–22.6 y) from dx	7.5 y (5–10.5) from dx	29 m (1–153) from dx	57 m (1–498) from spl	20 y (10–43) from spl	54m (1–290)	100 m
CR	-	77%*	66%	66%	77%	74%†	72%
OR	75%	86%*	88%	86%	88%	90%†	88%
Relapse	44%	20%	15%	23%	29%	30%	21%

Haematologica 2013

- Efficacité reconnue, confirmée
 - 60 à 70 % : qui fait mieux ?
 - **Peut on faire mieux ?**
- Choix des patients ?
 - Jeunes, réponse à la 1^{ère} ligne, temps d'évolution
 - **Séquestration splénique exclusive**

Kasi Br J Haematol 2018

	Splenic uptake	Mixed, Hepatic
Patients	9	4
CR at last FU	89%	50%
PLT x 10 ⁹ /L	305	216

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- La splénectomie

- Efficacité reconnue, confirmée

- La splénectomie est clairement un des traitements curateur du PTI chronique

- ***Quelle est sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle ?***

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

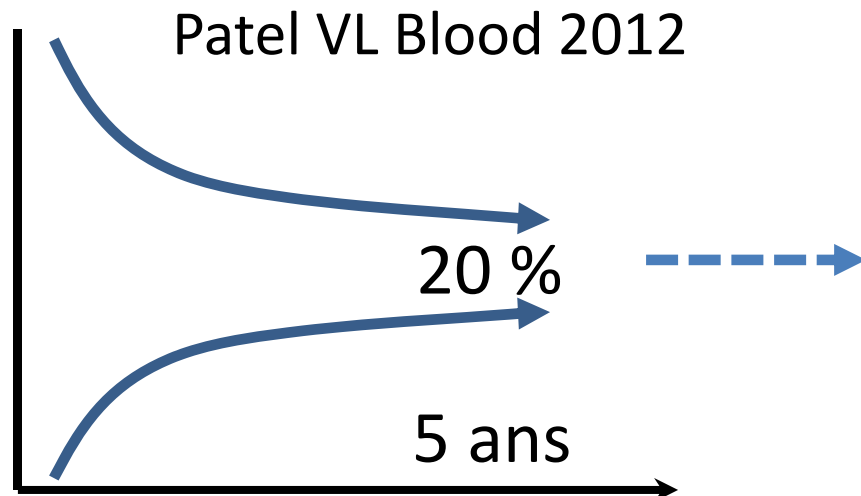
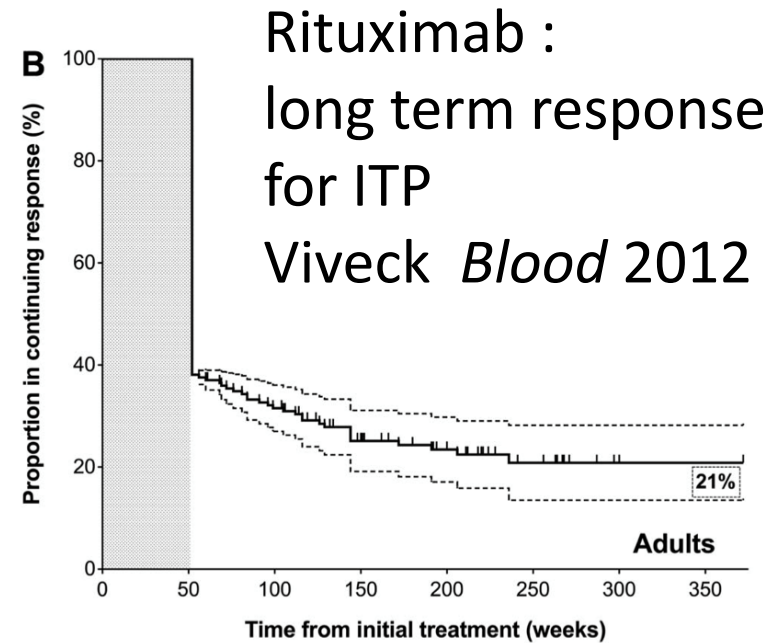
- Le Rituximab
 - Initialement proposable pour traiter un PTI chronique
 - Positionnement évolutif
- Evaluation de l'efficacité à long terme
 - Encore limitée
 - Mais cernable

- Homogénéité des résultats

- 20 à 30 % 5 ans

- Guéris ?

- Prospective



Registre prospectif français
CeReCAI
28 à 30 % > 5 ans : à suivre..

- Rituximab : médicament à potentiel curateur du PTI
 - Appréciable mais limité : 20 à 30 % (et à confirmer)
 - Question : qui en bénéficie le plus ?
- Femme, < 40 ans, PTI < 2 ans ?
- Les patients exprimant des anticorps anti-GPIIb/IIIa ?

	Detectable platelet-associated antibodies at baseline		Total
	Negative (%)	Positive (%)	
Total	20	79	99
CR	1 (5)	16 (20)	17
PR	3 (15)	19 (24)	22
MR	0	8 (10)	8
NR	16 (80)	36 (46)	52

p=0.006

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- Le Rituximab

- Efficacité limitée mais possible

- Le Rituximab est possiblement un des traitements curateur du PTI chronique

- ***Quelle est la place de ce potentiel dans la stratégie thérapeutique actuelle ?***

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- Les AR-TPO
 - Initialement proposable pour traiter un PTI chronique
 - Positionnement évolutif
- Evaluation de l'efficacité à long terme
 - Surprenante : médicaments à effet suspensif.....
 - Mais

- AR-TPO : les surprises de l'évaluation de l'efficacité à long terme : l'arrêt est peut-être possible

- Case study of remission in adults with ITP following cessation of treatment with the thrombopoietic mimetic romiplostim
- Hematol. 2016;21:257

- Littérature croissante ...

- Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adult
- Int J Hematol 2015;102:7

- AR-TPO: médicament à potentiel curateur du PTI
 - Questions posées : qui, quand, comment... ?
 - Réponses à venir..... (étude STOP-AGO, TAPER)
- *Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary ITP (Gonzalez Lopez Am J Haematol 2015)*
 - 260 PTI : 201 RC sous eltrombopag
 - 80 arrêts (plaquettes stables même si réduction de dose, plaquettes supérieurs à 400 G/L, choix de patient, EI : bilan hépatique, diarrhée, thrombose, autre)
 - 49 patients évaluables
 - 26 RC maintenue – à 25 mois
 - Diagnostic 46 mois
 - 4/26 diagnostic < 1 an

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- Les AR-TPO

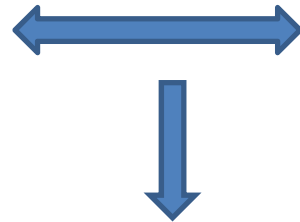
- Efficacité éventuelle mais ?

- Le caractère curateur du PTI par les AR-TPO est suspecté

- ***Quelle est la place de cette possibilité hypothétique dans la stratégie thérapeutique actuelle ?***

Rappel : proposition

- Les moyens thérapeutiques



- Les résultats à long terme

- De façon abstraite, dans l'absolu, presque séparés du contexte chronologique de la maladie, dans un sens peut-être plus historique...

- Remise en place dans une série de questionnement à propos d'une stratégie thérapeutique globale

Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- PNDS 2009

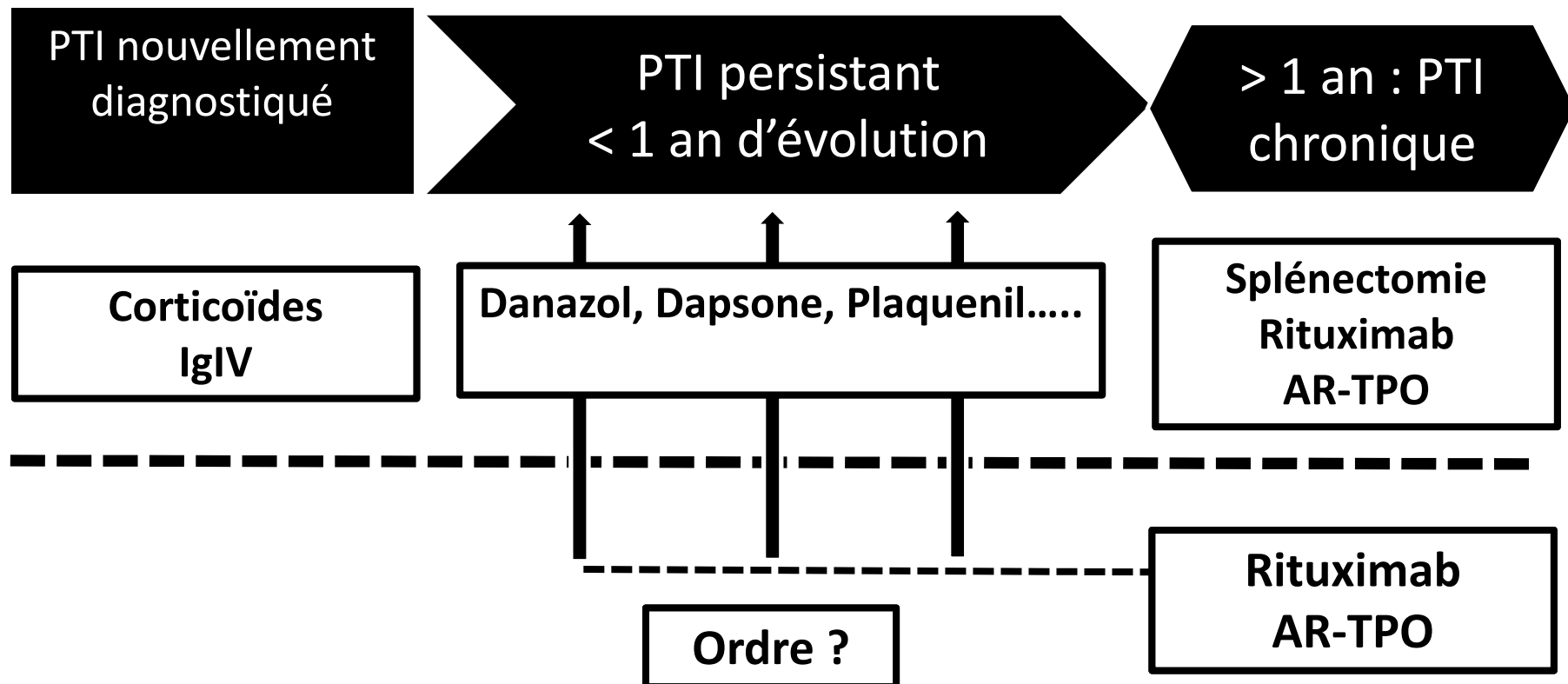
- Tout est simple

- Et rigide

- PNDS 2017

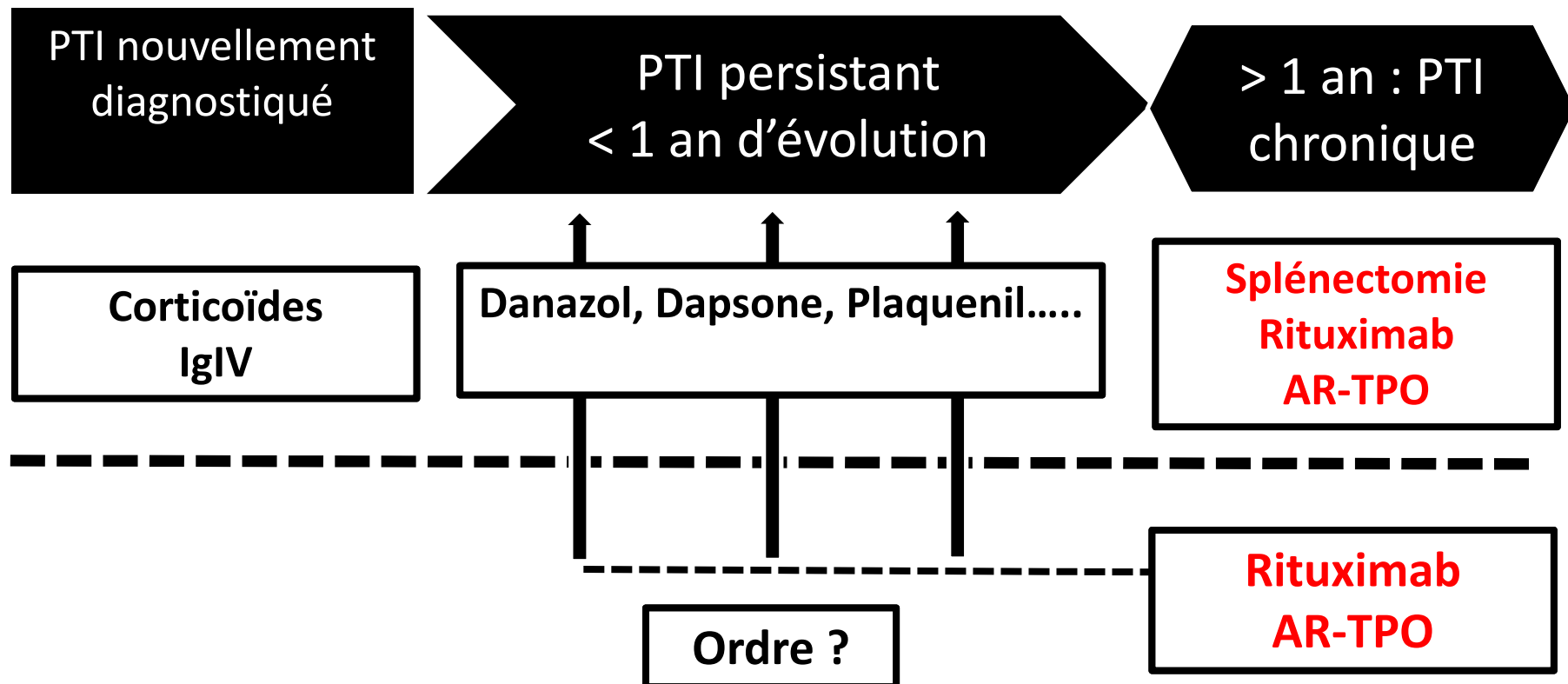
- Ouverture d'esprit

- Et complications



Les moyens thérapeutiques et leurs résultats à long terme

- Le caractère curateur de certain moyens doit-il influencer notre stratégie thérapeutique ?
 - La réponse : une série de questions..



Stratégie thérapeutique globale : questions....

- Faut-il « s'acharner » dans un objectif de guérison ?
- « Primum non nocere »
- *Questions associées*
 - *Quelle est la mortalité globale du PTI ?*
 - *Comparée à la morbidité iatrogénique*

- Mortalité globale du PTI ?

- Cohen Arch Inter Med 2000 : data : 17 séries / 1870 cas
 - Hémorragie fatale 0.0162 / 0.0389 cas / année patient à risque (< 30 000)
- Neylon Br. J. Haematol 2003 : série 245 cas
 - Mortalité 11%
 - dont seulement 3 % par hémorragies....

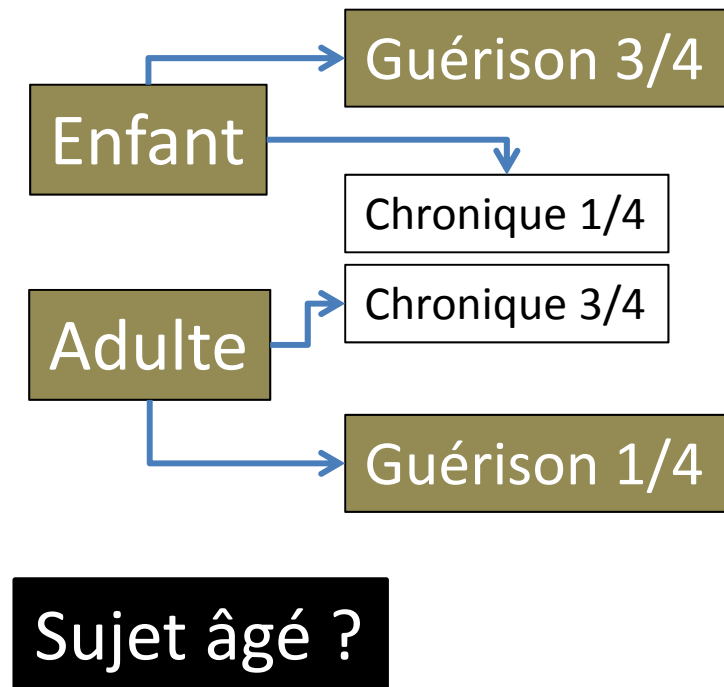
- **iatrogénie ...**

- Jea Blood 2001
 - Mortalité globale identique à la population générale
 - Majorée seulement à 4,2 (1,7 à 10) / PTI réfractaires

Stratégie thérapeutique globale : questions....

- Faut-il proposer un moyen curateur dès le début d'évolution (PTI nouvellement diagnostiqué) ?
- Question pertinente :
 - risque hémorragique imprévisible
 - hospitalisations
 - traitements
 - vécu
 - coût...

- Faut-il proposer un moyen curateur dès le début d'évolution ?
 - PTI nouvellement diagnostiqué ?
- Opposition : une évidence « naturelle »
 - Potentiel de guérison spontanée
 - Efficacité des traitements de 1^{ère} ligne
 - Rapport bénéfice / risque avec potentiel spontané...
- Cependant, divers protocoles en cours...
 - ✓ à revoir



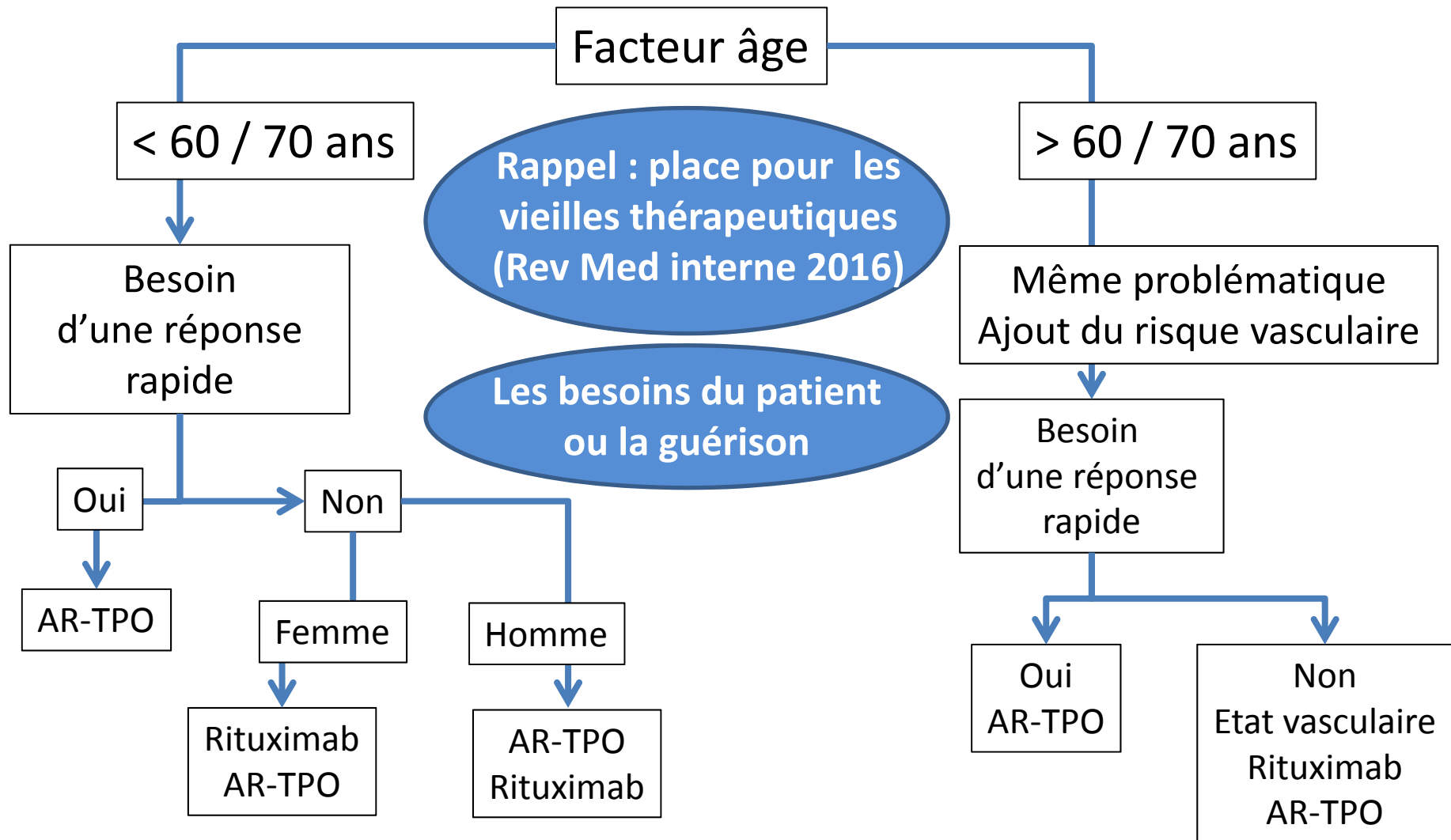
Stratégie thérapeutique globale : questions....

- PTI persistant : faut-il proposer le meilleur moyen curateur : la splénectomie, en première intention ?
- Non à l'évidence
 - Validation / PTI chronique
 - Geste définitif
 - Evolution naturelle
- *Mais la question n'est pas là...*
- ***Faut-il proposer un autre traitement potentiellement curateur (AR-TPO ou Rituximab) versus « les vieilles thérapeutiques de 2^{ème} ligne»?***
 - ***Avec l'arrière idée de guérir le patient.....***

PTI persistant



PTI chronique



Guérison : AR-TPO et Rituximab comme traitements transitoires

- **Condition : AR-TPO et Rituximab comme traitements transitoires**

- Rituximab

- Une cure : effets secondaires minimales
- Répétition :
 - Problème rechutes
 - Reprise, reprises,....
 - Risque d'immuno dépression
 - Protocole d'entretien
 - PROLONG
 - Conséquences identiques
- Optique de guérison ?

- AR-TPO

- Aucune donnée validée pour guider la conduite à tenir
 - empirisme...
 - protocole Stop-AGO, TAPER

- **Question pratique**

- **AR-TPO efficace**

- **Arrêt et rémission**

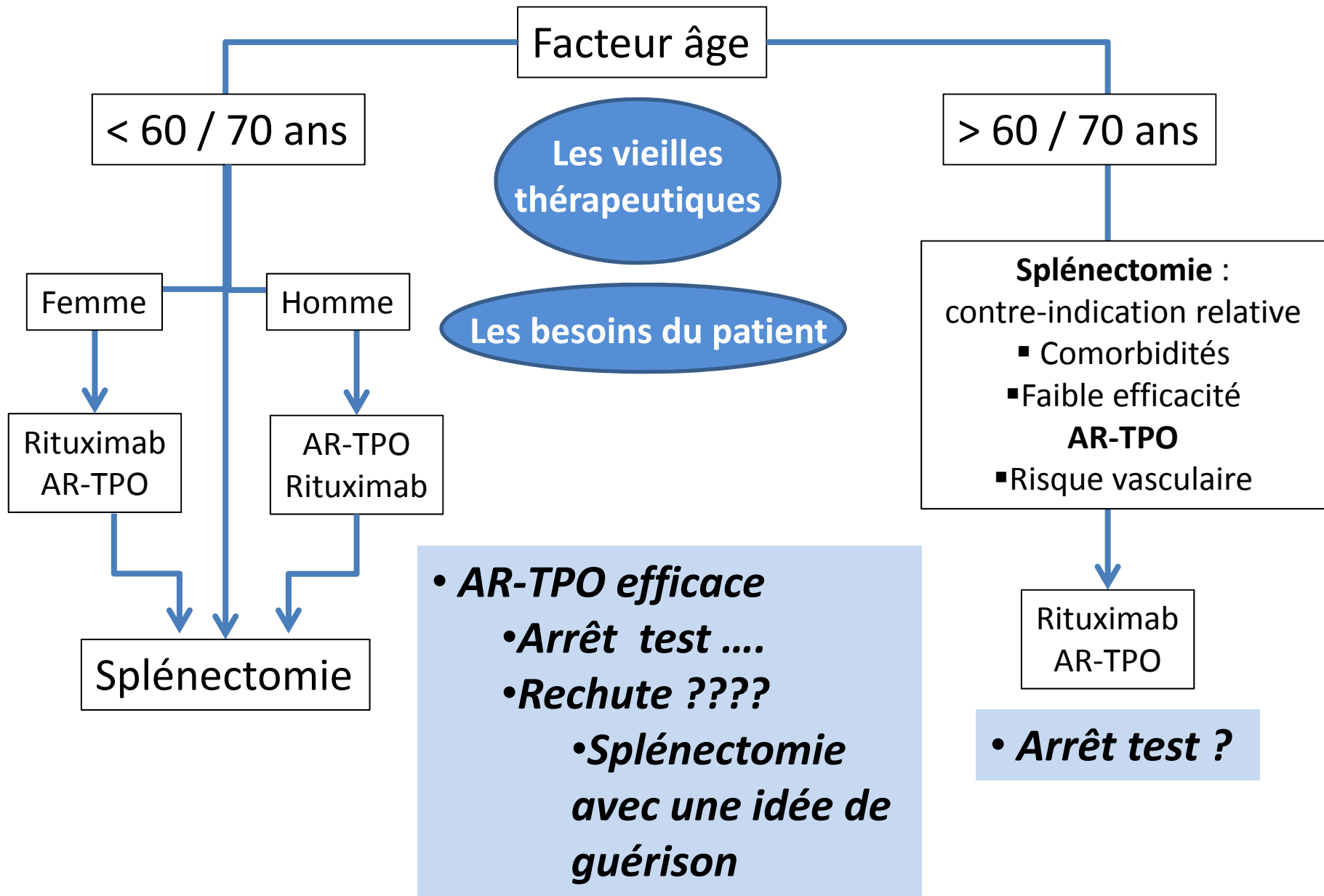
- **Arrêt et rechute**

- **PTI chronique**

- **Splénectomie**

- **ou AR-TPO ?**

PTI chronique



Stratégie thérapeutique globale

Pour simplifier dans une perspective de guérison

Splénectomie (70%)

Rituximab (20%)

Rituximab (20 %)

AR-TPO (? %)

Splénectomie (70 %)

AR-TPO (? %)

Rituximab (20 %)

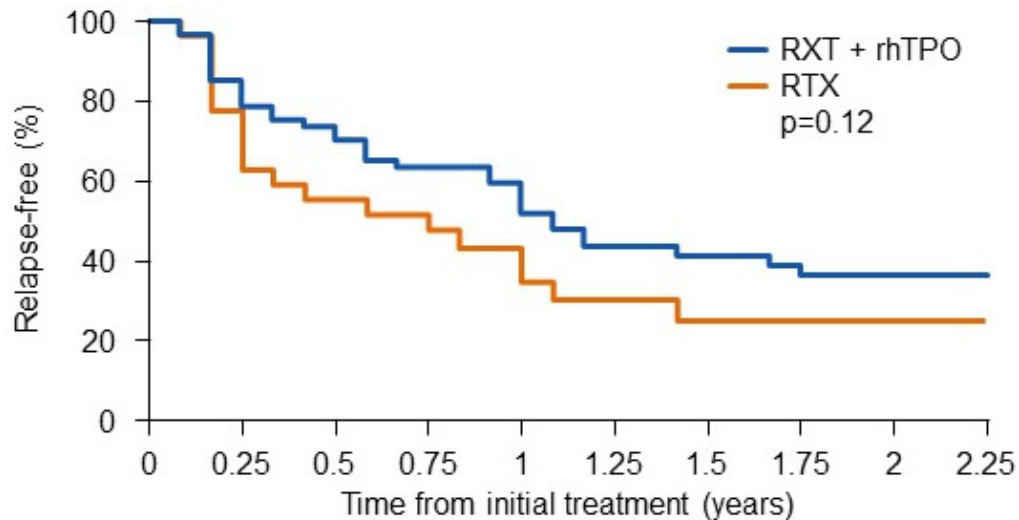
Splénectomie (70 %)

Splénectomie (70 %)

**Demain pour compliquer :
la combinaison des moyens curateurs**

Stratégie thérapeutique globale

- Moyens curateurs
 - Splenectomie 70 %
 - Rituximab : 20 %
 - AR-TPO : ?
- Question : amélioration par la combinaison de ces moyens ?
 - Rituximab et AR-TPO ?



- Zhou Blood 2015
- Randomisée doubles aveugle
- Rituximab 100 mg/s x 4
- AR-TPO rhTPO 300 UI/kg/j 14 jours
- Pas de différence à long terme...

Stratégie thérapeutique globale

- Différents protocoles :
traiter et pouvoir interrompre....
 - Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with ITP Blood 2012
 - Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed ITP in adults Blood 2014
 - Eltrombopag, low-dose rituximab and dexamethasone combination of newly diagnosed immune thrombocytopenia BJH 2019
- Essayer de préciser
 - Qui doit, peut bénéficier de cette perspective : facteurs prédictifs
 - Modalités du traitement initial
 - Quand interrompre : selon la période d'évolution, après quel temps thérapeutique et sous réserve de quels résultats
 - Comment : réduction posologique, espacement des administrations...
 - Et en cas de traitement combiné quel ordre d'interruption...

Pouvons nous guérir un PTI ?

Réponse toujours difficile à formuler :

➤ restons humbles : la maladie....

Personnalisation des traitements :

➤ le patient...

Perspectives d'avenir

➤ les protocoles...

Sans oublier les moyens traditionnels

➤ dont la splénectomie.....



Merci pour votre attention