



Traitements de seconde ligne du PTI chronique de l'enfant
Recommandations du groupe CEREVANCE
Société Française d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique

Nathalie Aladjidi, Vincent Barlogis, Stéphane Ducassou, Mony Fahd, Sébastien Héritier, Thierry Leblanc, Guy Leverger, Marlène Pasquet

CONTEXTE

Le purpura thrombopénique immunologique chronique (PTIC) de l'enfant, durant plus de 12 mois, est une maladie rare qui ne touche que 20-30% des enfants avec PTI. En France, avec une incidence annuelle de 2.83 cas de nouveaux PTI pour 100 000 enfants de moins de 18 ans, environ 80 nouveaux cas de PTIC par an sont observés. Les poussées imprévisibles de thrombopénie profonde exposent à un risque hémorragique évalué par le score de Buchanan, s'associent à une asthénie, altèrent la qualité de vie et sont source d'anxiété pour les patients, les familles et les soignants. L'incidence des hémorragies intracrâniennes ou à risque vital est très rare, de l'ordre de 0,1 à 0,4% des cas et ces hémorragies graves, en l'absence de tout traumatisme, si elles sont plus fréquentes à la phase aiguë, peuvent se voir aussi en phase chronique.

Au stade du PTIC la majorité des patients ont reçu des traitements de première ligne : « pulses » d'immunoglobulines polyvalentes (IgIV) ou une corticothérapie de courte durée (prednisone ou dexaméthasone). Leur efficacité est souvent nette mais transitoire sur les signes cliniques hémorragiques et la numération plaquettaire, et permet le plus souvent d'attendre une guérison spontanée.

La question d'un traitement dit de seconde ligne se pose souvent au stade de PTIC même si une guérison peut encore survenir spontanément après plusieurs années d'évolution. La discussion peut parfois être anticipée pour les PTI persistants (PTIP) sévères.

Ce stade de PTIC doit conduire à refaire le point sur la maladie depuis le diagnostic : certitude du diagnostic de PTI et exclusion des diagnostics différentiels en cas d'élément atypique (apprécier en particulier les réponses aux traitements, le profil évolutif de la thrombopénie), tendance hémorragique propre à cet enfant (impact sur la qualité de vie), profil de réponse aux corticoïdes et aux IgIV de première ligne (qui peut orienter le choix de la seconde ligne).

La discussion du traitement de seconde ligne est l'occasion de réactualiser le bilan pour rechercher en particulier une pathologie sous-jacente (PTI secondaires : lupus, DIP...) ou une manifestation immunopathologique associée. Au stade de PTIC, il est recommandé de répéter ensuite cette démarche une fois par an (cf. fiche CEREVANCE).

La physiopathologie du PTI est complexe et fait intervenir la destruction des plaquettes, sensibilisées par les auto-anticorps, par le système réticulo-endothélial splénique (macrophages), un déséquilibre immunitaire et une production médullaire parfois inadéquate. La variété des « partenaires » responsables de la thrombopénie explique l'hétérogénéité des patients, de leurs profils évolutifs, et de la réponse aux divers traitements proposés.

Avant de débuter un traitement de seconde ligne, le pédiatre devra se poser plusieurs questions :

- 1) Existe-t-il des signes de gravité du PTI et peut-on encore proposer une abstention thérapeutique ?
- 2) Ce PTI est-il primaire ou secondaire ?
- 3) Existe-t-il chez ce patient des facteurs prédictifs de réponse à l'un ou l'autre des traitements de seconde ligne ?
- 4) Existe-t-il des contre-indications aux traitements de seconde ligne envisagés ?
- 5) Les vaccinations sont-elles à jour ?
- 6) Le contexte familial et social et le profil de l'enfant et de son adhésion potentielle à un traitement peuvent-ils influencer sur les choix thérapeutiques ?

Dans la majorité des cas, le PTIC de l'enfant ne requiert pas de traitement de fond, si le syndrome hémorragique clinique est mineur ou absent. Dans l'expérience du CEREVANCE, avec un suivi médian de 6 ans, 8% des enfants avec PTIC sont toujours en abstention thérapeutique depuis le diagnostic du PTI, et 37% des patients n'ont jamais reçu que des IgIV ou des corticoïdes. Un traitement de seconde ligne n'est donc pas systématique. La surveillance clinique (peau, muqueuses) doit être encouragée, plus que la répétition des NFS. De fait, l'abstention thérapeutique est plus facile à ce stade : profil de risque hémorragique établi, « expérience » de l'enfant et de ses parents, partage de suivi avec les correspondants libéraux ou de CHG.

Il existe de nombreux traitements de seconde ligne agissant à différents niveaux, sans que l'on puisse déterminer un ordre de prescription logique. Dans les fiches spécifiques sont juste indiqués les « bons profils de patients » pour certains de ces traitements. De nombreux autres agents sont actuellement en cours d'investigation clinique chez l'adulte et viendront dans l'avenir encore compliquer ce choix.

En pratique le choix se fait entre :

- Les immunosupresseurs (azathioprine, mycophénolate, sirolimus, ciclosporine)
- Le rituximab
- L'hydroxychloroquine
- Les agonistes du récepteur à la TPO (ARTPO).
- La splénectomie, traitement le plus régulièrement efficace, a vu ses indications se réduire au cours du temps, et est maintenant considérée comme un traitement de 3^{ème} ligne, que l'on essaie de retarder ou d'éviter avec les autres traitements.

La stratégie du choix de l'un ou l'autre de ces nombreux traitements de seconde ligne ne fait l'objet d'aucune recommandation validée à ce jour. Ces agents n'ont pas toujours une AMM spécifique pour cette indication chez l'enfant, ont rarement été comparés entre eux. Leur rôle sur l'évolution naturelle de la maladie au long cours n'est pas connu. Ils sont parfois coûteux, ou peuvent exposer à des effets indésirables potentiellement graves ou retardés. Par ailleurs il n'existe pas, pour ces molécules de données pharmacologiques validées chez l'enfant guidant le choix d'une posologie pour optimiser le rapport bénéfice risque.

Enfin, ces traitements s'associent aux mesures d'éducation thérapeutique, visant à améliorer la qualité de vie de ces patients, dont le maintien de la pratique sportive (www.cerevance.org).

CONDUITE A TENIR EN PRATIQUE

1-Signes de gravité d'un PTI persistant ou chronique

L'indication d'un traitement de seconde ligne peut être justifiée par les éléments suivants

Sur le plan clinique :

- 1) importance ou répétition des poussées de syndrome hémorragique (score de Buchanan ≥ 3 (20% des enfants)
- 2) asthénie invalidante sur la scolarité ou les activités lors des poussées de thrombopénie (22 à 45% des patients) ; au mieux évaluée sur une échelle spécifique
- 3) âge ou activités à risque d'hémorragies sévères (jeune enfant, adolescent, sport, séjour au ski...)
- 4) altération significative de la qualité de vie et anxiété liées aux risques

Sur le plan hématologique :

- 1) profondeur et/ou permanence des poussées de thrombopénie < 10 G/L responsables de syndrome hémorragique sévère ou de transfusions en globules rouges ou en plaquettes
- 2) inefficacité ou efficacité courte des « pulses » par IgIV ou corticothérapie

Sur le plan individuel :

- 1) les conditions socio-familiales et géographiques de la famille
- 2) la compliance attendue en fonction des contraintes (prise quotidienne orale vs injection SC ou IV)
- 3) le souhait du patient et/ou de ses parents

Il est recommandé que pour chaque patient, la présence de signes de gravité soit discutée autant que possible avec l'enfant, les 2 parents, le médecin traitant, l'équipe hospitalière du CHG et le référent hématologue pédiatre.

2-PTI primaire ou secondaire

Un PTI est dit secondaire, si au diagnostic ou au cours de l'évolution, une maladie sous-jacente responsable du PTI, est diagnostiquée : lupus (critères SLICC) ou déficit immunitaire génétiquement identifié. Dans les autres cas, le PTI est dit primaire. Ce n'est parfois qu'au cours de l'évolution, qu'un diagnostic de maladie sous-jacente est identifié (ex : PTI + FAN+, avec apparition de signes cliniques permettant un diagnostic de lupus). Un certain nombre d'enfants avec un PTI dit primaire ont au fil du temps des manifestations immunopathologiques associées (thyroïdite de Hashimoto, entéropathie ou MICI, hypogammaglobulinémie, autres auto-anticorps...).

Un bilan immunitaire clinique et paraclinique est recommandé au stade de PTIC, et régulièrement dans le suivi au long terme (www.cerevance.org)

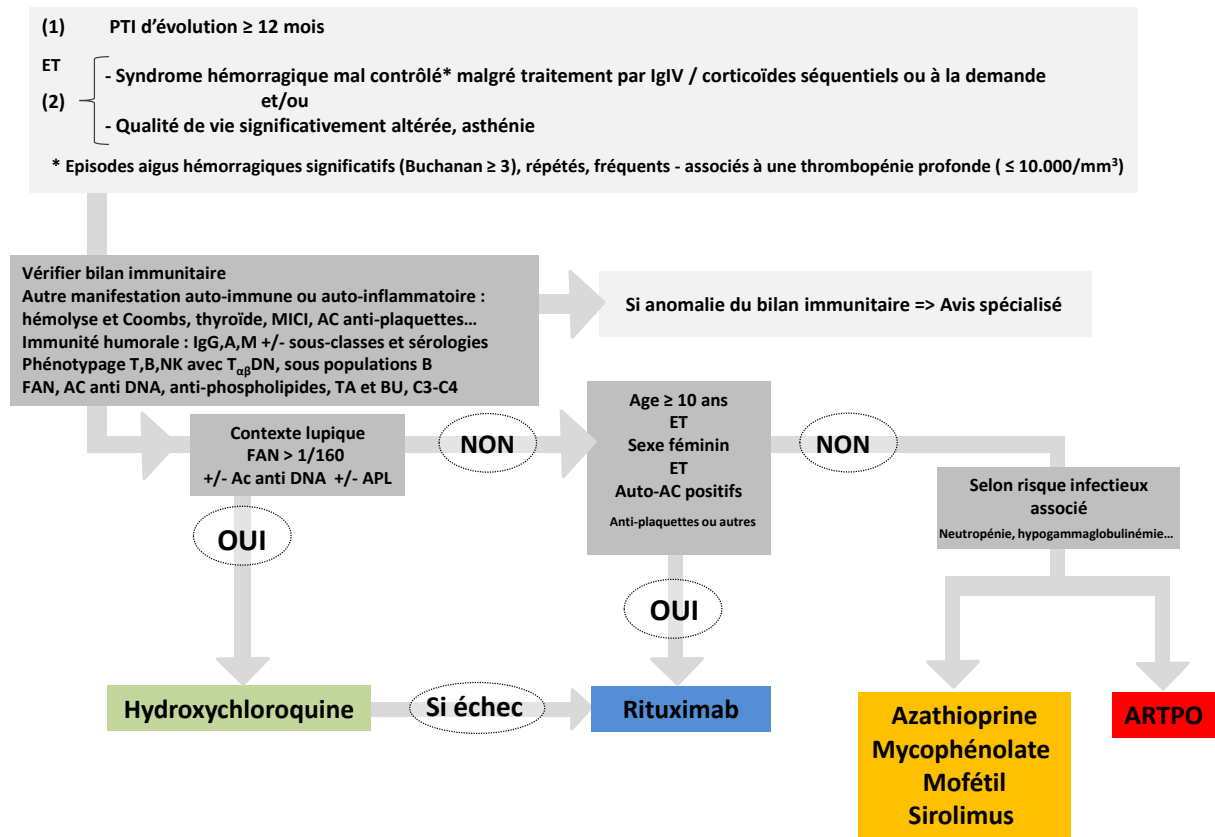
3- Mise à jour des vaccinations

Il est important de faire le point sur les vaccinations (rappels nécessaires) et éventuellement d'élargir la couverture vaccinale (vaccinations anti-pneumococciques ou anti-méningococciques). Attention, certains traitements de seconde ligne rendent les vaccins inefficaces pour un temps parfois prolongé ; d'autre part certains vaccins sont systématiquement recommandés, par exemple avant splénectomie (www.cerevance.org)

4. Stratégie thérapeutique :

Le schéma proposé ci-dessous souligne que pour certains de ces traitements il existe des facteurs prédictifs de réponse, ce qui peut aider le clinicien.

Il est proposé à titre indicatif, en sachant que pour chaque patient, la discussion est individuelle.



Pour chacun de ces traitements la fiche spécifique précise :

- Bons candidats et contre-indications
- Modalités de prescription
- Bilans pré-thérapeutiques et pour le suivi
- Recommandations pour les études de pharmacogénétique ou pharmacocinétiques quand elles sont disponibles

Aspects pratiques communs aux différents traitements de seconde ligne :

- Choix d'une monothérapie autant que possible pendant 3-4 mois, sauf cas particuliers à valider en RCP, les associations de plusieurs traitements de seconde ligne. Dans les premières semaines, les pulses d'IgIV ou corticoïdes peuvent être nécessaires le temps que le traitement agisse.

- Evaluation clinique et biologique de l'efficacité, en prenant en compte le délai d'action de chaque agent avant de conclure à l'échec, et en analysant les critères cliniques (score hémorragique, asthénie, qualité de vie), les numérations et les besoins en « pulses » d'IgIV ou corticoïdes

- Suivi pharmacologique : pour la plupart des traitements de seconde ligne, il n'existe pas chez l'enfant de corrélation posologie/concentration définie en fonction de l'âge, ni de cible efficace et non toxique validée dans l'indication PTI.

La détermination d'un dosage résiduel ou d'une AUC peut au moins permettre d'apprécier l'adhésion thérapeutique, et d'éviter les concentrations toxiques. En cas d'inefficacité associée à une concentration faible, le raisonnement pour optimiser la posologie peut se baser sur les cibles validées dans d'autres maladies de l'enfant (ex MICI pour l'azathioprine, lupus pour l'hydroxychloroquine...). Ces données seront au mieux colligées à visée de recherche par l'inclusion des patients dans la cohorte OBS'CEREVANCE.

- Durée du traitement : lorsqu'un traitement de seconde ligne est efficace, il est le plus souvent recommandé de le maintenir environ 12 mois après l'obtention d'une réponse complète clinique et hématologique, puis d'essayer de le diminuer progressivement en 6-12 mois pour une durée totale d'environ 2 ans (analogie avec la ciclosporine dans les aplasies médullaires, Dufour et al, BMT 2013)

- Déclaration en pharmaco-vigilance des effets indésirables, surtout sévères ou inattendus.

- Poursuite d'une surveillance spécialisée au long terme, avec relai dans les équipes adultes correspondantes (ETP, transition), ou bien relai partagé avec le médecin traitant ou les médecins de proximité (CHG).

Surveillance des effets indésirables au long terme du traitement ; de l'apparition de manifestations immunopathologiques au cours de l'évolution ; après splénectomie : prévention du risque infectieux, des thromboses et suivi des grossesses...

Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141:683–8.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93.

Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, Barnard D, Young NL, Curtis C, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood & Cancer* 2009;53:652–4.

Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009;114:4777–83.

Strullu M, Rakotonjanahary J, Tarral E, Savagner C, Thomas C, Mechinaud F, et al. Evaluation of health related quality of life in children with immune thrombocytopenia with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales: a study on behalf of the pays de Loire pediatric hematology network. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013;11:193.

Klaassen RJ, Blanchette V, Burke TA, Wakefield C, Grainger JD, Gaedicke G, et al. Quality of life in childhood immune thrombocytopenia: international validation of the kids' ITP tools. *Pediatric Blood & Cancer* 2013;60:95–100.

Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308–15.

Sevrez C, Thouvenin S, Choppard B, Fouyssa F, Baleyrier F, Chambost H, et al. Hémorragie intracrânienne compliquant un purpura thrombopénique immunologique aigu de l'enfant : une étude rétrospective nationale. *Rev Onc Hematol Pedia* 2014;2.

HAS. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte 2017.

Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2017;177:39–54.

Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM, Bussel JB, Neier M, Neunert C, et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol* 2018;93:882–8.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780–817.

Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol* 2019;94:741–50.

Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H, Leverger G, Pasquet M, Fouissac F, et al. Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years (Accepted for publication). *Br J Haematol* 2020 Jun;189(5):931-942.

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866. *Blood Adv* 2020;4:252..

Shimano KA, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, Bhat R, Pastore YD, et al. Quality of life is an important indication for second-line treatment in children with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2021:e29023. <https://doi.org/10.1002/pbc.29023>.