

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

#### **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 11 mars 2022 à Poitiers  
par **Maryam SULEIMAN**

Prise en charge au diagnostic du purpura thrombopénique immunologique au CHU de Poitiers : évaluation de l'adéquation des pratiques avec les recommandations du PNDS de 2017.

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président** :

- Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

**Membres** :

- Monsieur le Professeur Laurent MACCHI
- Madame la Docteur Odile SOUCHAUD-DEBOUVERIE

**Directeur de thèse** :

- Madame la Docteur Frédérique ROY-PEAUD

# REMERCIEMENTS

## A mon jury de thèse :

A Frédérique. Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour l'élaboration de cette thèse. Merci pour tout le temps que tu as consacré à m'aider. Travailler avec toi sur ce sujet que tu affectionnes tant, m'a permis d'apprendre beaucoup sur cette pathologie. Je suis heureuse de savoir que je pourrai continuer à parfaire mes connaissances auprès de ton expérience dans mes années de post-internat.

A Pr Roblot. Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci également pour votre accueil dans cette grande famille des internistes du Poitou, et pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises (à moi comme aux autres internes) durant ces années d'internat. Votre amour pour la médecine interne est contagieux.

A Odile. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour toute ta bienveillance durant ces années d'internat, et toutes ces connaissances que j'ai acquises en travaillant à tes côtés. Je me sens chanceuse de savoir que je vais encore pouvoir travailler avec toi durant mon post-internat.

A Mickael. Merci également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Travailler avec toi est tellement stimulant, et donne envie d'en apprendre toujours plus. Merci pour ta disponibilité et toute l'aide si précieuse que tu m'apportes pour le mémoire.

A Pr Macchi. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de prendre le temps de me faire profiter de votre expertise et de vos connaissances sur le sujet.

## A mes chefs de médecine interne :

Merci de m'avoir tant appris, travailler à vos côtés est un réel plaisir, vos connaissances et votre bienveillance ont rempli mon bagage de futur Docteur. Merci à Amandine, Cédric, Chloé, Clément, Frédérique, Luminita, Maeder, Mickael, Odile, Matthieu, Justine, Alain et Pr Roblot.

# REMERCIEMENTS

## A mes proches :

A maman, tu as toujours été mon plus grand soutien, ton amour est infini. La vie ne t'a pas toujours épargné, mais tout ce que nous sommes Lami et moi, on te le doit. Si un jour je deviens le quart de la femme et de la mère que tu es, je pourrais m'estimer chanceuse. Tu es parfaite.

A papa, qui m'a transmis le goût d'apprendre, et ce sentiment que rien n'est hors de ma portée. J'aurais tout donné pour que tu sois avec nous pour cette étape importante. J'imagine à quel point tu es fier et heureux de me voir passer cette thèse. Merci de veiller sur moi de ta maison en nuages.

A Lami, merci de supporter mon stress et mes folies. Tu es probablement la personne la plus intelligente que je connaisse, il n'y a rien, littéralement rien que tu ne puisses faire. Et merci d'avoir ramené Romain dans la famille, un beau-frère en or.

A ma famille, tatie Michelle, tonton Roger, Ninique, Manou, Lydie, Eloan, Guigui, Elisa, Germain et Angèle. Vous êtes la famille la plus aimante et bienveillante qui existe, je sais à quel point je suis chanceuse de vous avoir, et que beaucoup n'ont pas tout ça. Je vous aime tous tellement. Le Berry est pour moi le plus bel endroit sur terre, un endroit synonyme de vrai bonheur, et c'est grâce à vous.

A mes seconds parents, papi et mamie.

Mamie bichon, grâce à toi je sais que les oiseaux qui chantaient au bord du chemin me disaient "bonjour Nonoche ! comment ça va Nonoche ? ". Tu nous donnes tellement d'amour (à la façon Jeanne Larduinat bien sûr). Tes compotes, ta malice, et tout ce qui fait ton caractère me manque maintenant que je ne peux pas te voir aussi souvent qu'avant. Tu m'avais dit "je crois que t'as fait un truc trop dur pour toi ma Nonoche", et tu avais probablement raison... toujours écouter sa mamie.

Papi, c'est en te regardant avec mamie, que j'ai appris ce qu'est le travail, le vrai travail. Tu connaissais la nature et la campagne de ton Berry comme personne, comme si elles faisaient partie de toi. Tu nous as tous transmis le goût pour cette nature si précieuse et apaisante. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je sais que de là-haut tu dois te dire "mais quelle papette encore celle-là".

A ma seconde famille, Je n'ai pas connu de vie sans vous, j'ai cette chance d'avoir grandi avec mes âmes sœurs. La vie serait tout simplement fade sans vous, vous êtes mes "cuillères de miel".

Amel, merci pour ta joie de vivre et ces discussions entre filles qui nous font du bien. Merci d'avoir appris à nous aimer, tu as su compléter ce groupe à la perfection.

Mon Bader, mon Mamatt et mon Dadav, je n'ai pas de mots pour vous dire à quel point vous comptez pour moi, j'espère que vous le savez. Vous serez toujours ma famille, et on continuera à se fâcher pour rien pendant encore longtemps.

Ma Johanne et ma Lidia, mes sœurs, vous avez été là à toutes les étapes de ma vie, à me faire rire, danser, chanter, à essuyer les larmes et me soutenir en toutes circonstances. Je n'y serais pas arrivée sans vous, je sais que vous ne vous en rendez pas compte, mais savoir que quoi qu'il se passe je vous ai avec moi, c'est le meilleur soutien qu'il soit. Personne ne me connaît comme vous. Je vous aime tellement.

Nafissa, ma cousine (version haoussa), merci de rester mon amie depuis si longtemps (depuis que nous sommes nées si on y réfléchit...), papa serait tellement content de voir comment on a continué à s'aimer.

Ma Nanalicious, 27 ans qu'on est amies. Mon meilleur soutien en P1. Grâce à toi quand je pense à ma première année de médecine, je ne fais que sourire.

A mes Coupines de l'externat, Anaïs, Charlotte, Clémence, Marielle, Marion, Yoanna, Justine et Kagwa. Merci de m'avoir accompagnée dans ces années, de m'avoir fait danser et rire, motivé pour travailler, d'avoir supporté mes histoires drôles incompréhensibles. Merci pour ces heures interminables à jouer au "blind test", "QPUC" et "TLMVPSP", merci pour la "flash mob" qu'on n'aura jamais faite, aux vacances inoubliables et moments privilégiés du Burkina. Je pense que grâce à nous, le Kuduro est boycotté de Valères à tout jamais !

A ma Karinette, qu'est-ce que je ferais sans nos petits staffs privés. Notre rencontre est la preuve que la vie est bien faite. Merci pour tous ces moments où tu m'as apaisée et soutenue. Je sais qu'avec toi, j'aurai toujours quelqu'un pour danser jusqu'au bout de la nuit.

A mes copines du Cap Vert, Gaouch, Hélène et Joanna, vous avez embelli ces années d'internat. Nos randonnées, nos découvertes et nos discussions sont des moments chers à mon cœur.

A mes autres copines de l'internat, Cindy, Anémone, Amélie, Marion et Philippine, votre joie de vivre et vos sourires ont été un soutien précieux au quotidien.

A tous mes co-internes qui ont ensoleillé mes journées de travail, Gaetgaet, Anna, Chloé, Jojo, Kévin, Hugo, Sylvanos, Axelichou, Huan-Mi, Amélie, Laura, MyMy, PhiPhi, Axel, Clémence, Matthieu, Romain, Aurore... (et tant d'autres).

Enfin, A mon Freddi, merci de continuer à m'aimer de si loin. Tu vois je l'ai enfin fini cette thèse. Tu es ma bouffée d'oxygène, je n'ai qu'une chose en tête, organiser mon avenir avec toi. Je t'aime.

## **LISTE DES ABBREVIATIONS :**

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
arTPO : Agonistes du récepteur à la Thrombopoïétine  
ASH : American Society of Hematology  
AVK : Antivitamines K  
B12 : Cobalamine  
B9 : Acide folique  
EPS : Electrophorèse des protéines sériques  
C3b : Protéines C3b du système du complément  
CD20 : Protéine CD20 présente à la surface des Lymphocytes B  
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
CMV : Cytomégalovirus  
CERECAL : Centre de référence des Cytopénies Auto-immunes de l'Adulte  
CEREVANCE : Centre de référence des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable  
EBV : Virus Epstein-Barr  
Fab : Fragment antigen-binding, site de liaison antigénique des anticorps  
FAN : Facteurs Antinucléaires  
Fc : Fragment constant des anticorps  
Fc $\gamma$  : Fragment constant des Immunoglobuline G  
Fc $\gamma$ R : Récepteur au Fragment constant des Immunoglobulines G  
G6PD : Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTA : Hypertension Artérielle  
IgG : Immunoglobuline G  
IgIV : Immunoglobulines Polyvalentes Intraveineuses  
IL21 : Interleukine 21  
LES : Lupus Erythémateux Systémique  
Ly-T<sub>FH</sub> : Lymphocyte T4 helper  
MAT : Microangiopathie Thrombotique  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NK : Cellule Natural Killer  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologique  
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins  
PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique  
RTPO : Récepteur à la Thrombopoïétine  
SAPL : Syndrome des Antiphospholipides  
SH : Score Hémorragique  
sRH : Surrisque Hémorragique  
TCA : Temps de Céphaline Activée  
TH1 : Lymphocyte T helper type 1  
TH17 : Lymphocyte T helper type 17

TP : Temps de Prothrombine

TPO : Thrombopoïétine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# PLAN DE LA THESE :

I.	INTRODUCTION .....	p.1
II.	RAPPELS .....	p.1
	1. Définition et épidémiologie .....	p.1
	2. Un peu d'histoire et de physiopathologie .....	p.2
	3. Histoire naturelle .....	p.5
	3.A. Les différents stades du PTI .....	p.5
	3.B. Mortalité et morbidité .....	p.5
	1. les saignements .....	p.5
	2. infections, thromboses et qualité de vie .....	p.6
	4. Recommandations pour la prise en charge du PTI chez l'adulte .....	p.7
	4.A. Le bilan clinique et paraclinique initial .....	p.7
	4.B. La prise en charge .....	p.8
	1. les traitements de 1ère ligne .....	p.9
	2. les traitements de seconde ligne .....	p.9
	3. indications des différents traitements .....	p.11
III.	MATERIELS ET METHODES .....	p.12
	1. Critères d'inclusion .....	p.12
	2. Critères de non-inclusion .....	p.12
	3. Critères d'exclusion .....	p.13
	4. Méthode .....	p.13
	5. Critère d'évaluation principal .....	p.14
	6. Critères d'évaluation secondaires .....	p.16
	7. Analyses statistiques .....	p.16
IV.	RESULTATS .....	p.17
	1. Caractéristiques générales .....	p.17
	2. Prise en charge de 1 <sup>ère</sup> ligne, au diagnostic du PTI .....	p.20
	2.A. Ensemble des patients .....	p.20
	2.B. Patients asymptomatiques .....	p.20
	2.C. Patients symptomatiques .....	p.20
	3. Evolution à un mois .....	p.22
	3.A chez les patients ayant eu une prise en charge de 1 <sup>ère</sup> ligne conforme aux recommandations .....	p.23
	3.B chez les patients ayant eu une prise en charge de 1 <sup>ère</sup> ligne non conforme aux recommandations .....	p.24
	3.C chez les patients "sous-traités", "sur-traités", traités par arTPO .....	p.24
	4. Bilan initial .....	p.25
	5. Evolution à 12 mois .....	p.26
	6. Les traitements de seconde ligne .....	p.26
V.	DISCUSSION .....	p.27
	1. Caractéristiques générales de la population .....	p.27
	2. Prises en charge thérapeutique de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	p.28

2.A. Chez les patients "sous-traités" .....	p.29
2.B. Chez les patients "sur-traités" .....	p.30
2.C. Introduction d'arTPO en première ligne .....	p.31
3. A un mois de la prise en charge initiale .....	p.32
3.A. Durée d'hospitalisation .....	p.32
3.B. Survenue de saignements .....	p.32
3.C. Traitements de rattrapage .....	p.33
3.D. Taux de plaquettes .....	p.34
3.E. Patients traités par arTPO .....	p.34
4. Bilan réalisé au diagnostic .....	p.34
5. Evolution à 12 mois et traitements de seconde ligne .....	p.34
VI. CONCLUSION .....	p.36
VII. ANNEXE 1 .....	p.37
VIII. BIBLIOGRAPHIE .....	p.38
IX. RESUME .....	p.42
X. SERMENT .....	p.43

## **I. INTRODUCTION :**

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune entraînant une chute du taux de plaquettes dans le sang, compliquée d'un syndrome hémorragique plus ou moins marqué.

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du PTI de l'enfant et de l'adulte, actualisé en 2017, fournit aux praticiens des recommandations afin de les guider dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Avec cette étude, nous souhaitons vérifier si les prises en charge au diagnostic du PTI au CHU de Poitiers étaient conformes aux recommandations du PNDS du PTI de 2017, afin d'identifier des besoins d'amélioration.

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, d'évaluation des bonnes pratiques, afin d'analyser les prises en charge initiales au diagnostic du PTI au CHU de Poitiers, et de vérifier leur conformité par rapport aux recommandations du PNDS. Nous avons également vérifié si les bilans paracliniques initiaux réalisés au diagnostic étaient conformes aux recommandations du PNDS. Puis nous avons évalué l'évolution des patients à 1 mois et 12 mois du diagnostic et recueilli les données sur les prises en charge de seconde ligne.

## **II. RAPPELS :**

### **1. Définition et épidémiologie :**

Le PTI entraîne une chute du taux de plaquettes via une destruction périphérique plaquettaire et un défaut de production médullaire d'origine auto-immune, qui peut se compliquer de saignements spontanés.

Le PTI est dit "primaire" quand il est isolé. Il est dit "secondaire" quand il est associé à une pathologie sous-jacente, que ce soit une hémopathie maligne (hémopathie lymphoïde B...), une autre maladie auto-immune (connectivites...), un déficit immunitaire (DICV...), une infection (VIH, VHC, EBV, CMV et Helicobacter pylori...) ou la prise d'un médicament.

Sa prévalence est d'environ 50/100000 habitants. Son incidence chez l'adulte est de 1.6 à 3.9/100000 habitants par an [1] avec un pic après 75 ans [2]. Globalement le sexe ratio est légèrement en faveur des femmes, sauf pour les patients âgés (après 60 ans) où le PTI touche significativement plus les hommes [2,3]. Le PTI est secondaire dans 18 à 20% des cas [2,4].

## **2. Un peu d'histoire et de physiopathologie :**

L'ancien nom du PTI est "la maladie de Wherlof", nommée ainsi d'après le médecin allemand Paul Gottlieb WERLHOF, qui en 1735 décrit le cas d'une jeune fille ayant présenté un syndrome hémorragique cutanéomuqueux transitoire après une infection. Avant cela, il semble que d'autres cas de PTI aient été décrits, le premier serait par le médecin perse Avicenne vers 1000 après JC [5].

Depuis, les découvertes progressives ont fait avancer les connaissances sur le PTI [5]:

- On découvre dans les années 1880 le lien entre les manifestations hémorragiques et la thrombocytopenie.
- En 1951, William J. HARRINGTON en s'injectant le sang d'une patiente ayant un PTI, développe une thrombopénie compliquée de manifestations hémorragiques, qui s'améliore en une semaine ; en injectant son sang à la patiente, celle-ci reste thrombopénique. Il en conclut qu'un facteur dans le plasma des patients ayant un PTI détruit les plaquettes.
- En 1982, Van LEEUWEN et al. découvrent la présence d'anticorps visant des Glycoprotéines des plaquettes, notamment les GPIIbIIIa.
- En 1985, STOLL et al. découvrent que la production de plaquettes à partir des mégacaryocytes dans la moelle osseuse n'est pas adaptée par rapport à leur destruction périphérique [6].
- En 1996, EMMONS et al., et KOSUKI et al., découvrent que les taux de thrombopoïétine (TPO) sont bas chez les patients ayant un PTI, comparés aux autres causes de thrombopénie.
- Dans les années 1990, on découvre l'implication des lymphocytes T-helpers dans le PTI.
- Au début des années 2000, on découvre l'implication des lymphocytes T cytotoxiques.

Toutes ces découvertes et d'autres encore ont permis de progressivement mieux comprendre la physiopathologie du PTI, qui est une combinaison entre une destruction périphérique des plaquettes et une diminution de leur production médullaire.

La destruction périphérique des plaquettes [7] :

- Des auto-anticorps IgG anti-plaquettes produits par des plasmocytes descendants de lymphocytes B auto-réactifs, visent les glycoprotéines GPIIbIIIa, GPIbIX et GPIbIIa à la surface des plaquettes.
- La production de ces lymphocytes B auto-réactifs est stimulée par des lymphocytes T4 helpers (Ly-T<sub>FH</sub>) auto-réactifs, via la sécrétion d'IL-21.
- Les auto-anticorps entraînent la destruction des plaquettes en activant la voie classique du complément jusqu'au complexe d'attaque membranaire, en activant leur phagocytose par les macrophages (qui reconnaissent les fragments constants (F<sub>cy</sub>) et les C3b à la surface des plaquettes), et en activant les cellules NK.
- Les lymphocytes T<sub>8</sub> cytotoxiques auto-réactifs détruisent directement les plaquettes.

- Le tout est favorisé par une différenciation des lymphocytes T<sub>4</sub> vers la voie T<sub>H1</sub> (qui active les macrophages phagocytaires) et la voie T<sub>H17</sub>, au dépend de la voie T régulatrice qui est déficitaire.
- Les anticorps anti-GPIbIX induisent la désialylation des glycoprotéines GPIb à la surface des plaquettes, créant un marqueur de senescence qui entraîne leurs destructions par les hépatocytes via les récepteurs Ashwell–Morell [8] .

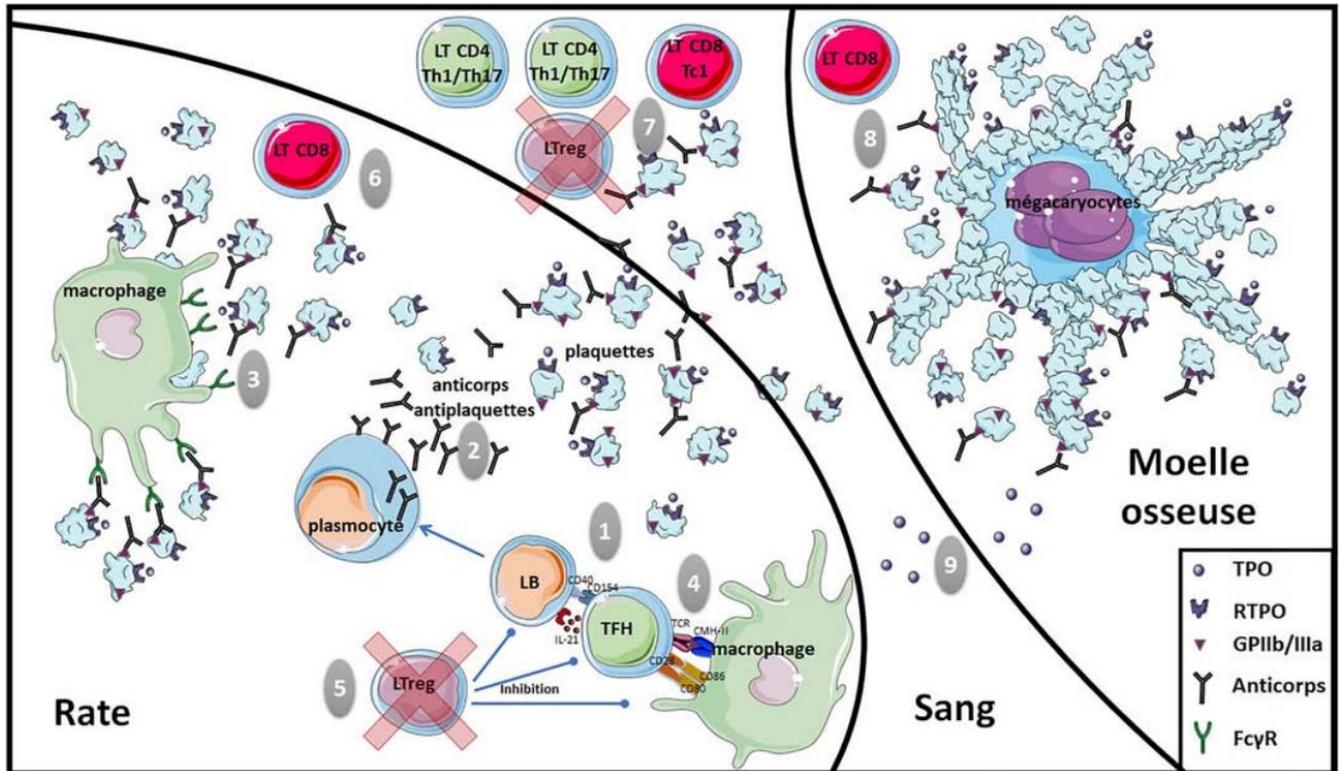
La diminution de la production des plaquettes à partir des mégacaryocytes [7] :

- De la même manière que l'immunité humorale entraîne la destruction périphérique des plaquettes, elle entraîne la destruction des mégacaryocytes dans la moelle osseuse qui expriment également les glycoprotéines reconnues comme des auto-antigènes.
- Les lymphocytes T8 sont réquisitionnés dans la moelle osseuse, où ils semblent diminuer la production des plaquettes en interférant dans les mécanismes d'apoptoses des mégacaryocytes [9].
- La production de thrombopoïétine (TPO), qui est le facteur de croissance majeure de la thrombopoïèse, synthétisée en majorité par le foie, est inadaptée par rapport à la profondeur de la thrombopénie dans le PTI [10].

Les raisons expliquant pourquoi certaines personnes développent l'ensemble de ces réactions auto-immunes restent mal connues.

- Il est très probable, comme pour d'autres maladies auto-immunes, qu'il y ait un terrain génétique sous-jacent, avec de possibles particularités prédisposant au PTI pour les gènes du CMH, du récepteur au fragment constant des IgG (FcγR), de facteurs de transcription, de chemokines, de cytokines et de leurs récepteurs, de certains facteurs de signalisations intracellulaires, et de certains épitopes plaquettaires [11].
- En plus du facteur génétique, il existe des facteurs environnementaux, notamment infectieux, qui agiraient comme un trigger via un mimétisme moléculaire avec certains épitopes plaquettaires (GPIIb/IIIa) et via la création d'un environnement cytokinique propice. Dans l'étude de Moulis et al., 20% des PTI avaient eu un épisode infectieux dans les six semaines précédant le PTI [2]. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable qu'il existe une susceptibilité saisonnière avec une incidence du PTI augmentée en hiver [4]. D'autres facteurs environnementaux peuvent être incriminés, notamment médicamenteux, comme certains vaccins.

Voici un résumé schématique des mécanismes immunologiques mis en jeu dans le PTI. Selon AUDIA et al., Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements, Rev Med Interne (2020) [7] :



**Figure 1 : physiopathologie de la thrombopénie immunologique.**

Les LB auto-réactifs activés, via la stimulation par les TFH (1), se différencient en plasmocytes sécrétant les auto-anticorps reconnaissant les GP (2) ; les macrophages phagocytent les plaquettes via la liaison au fragments Fc des auto-anticorps et aux C3b (3), puis présentent les peptides dérivés de la phagocytose des plaquettes, via le CMH-II aux TCRc des TFH ainsi stimulés (4) ; le tout est favorisé par un déficit en LTreg (5) ; les LT CD8 auto-réactifs entraînent une destruction directe des plaquettes (6) ; il y a une différenciation des LT CD4 vers les voies TH1 et TH17 au dépend de la voie LTreg (7) ; l'activation de l'immunité humorale et des LT CD8 dans la moelle osseuse diminue la production de plaquettes par les mégacaryocytes (8) ; la production inadaptée de TPO ne pallie pas à la thrombopénie (9)

(LB = lymphocytes B, TFH = lymphocytes T helpers folliculaires, GP = glycoprotéines, LTreg = lymphocytes T régulateurs, LT = lymphocytes T, TPO = thrombopoïétine, RTPO : récepteur de la TPO, FcyR = récepteur eu fragment constant des IgG)

### **3. Histoire naturelle :**

#### **3.A. Les différents stades du PTI :**

L'histoire naturelle de la maladie permet de classer le PTI en trois catégories [12] :

- Le PTI nouvellement diagnostiqué, qui correspond aux trois premiers mois après le diagnostic.
- Le PTI persistant qui correspond aux PTI évoluant depuis plus de 3 mois et moins de 12 mois. Durant cette période, les chances de guérison spontanée du PTI restent significatives [2,13].
- Le PTI chronique qui correspond aux PTI évoluant depuis plus de 12 mois, avec des chances de guérison spontanée allant en diminuant qui seraient de moins de 5% [14]. Chez l'adulte, 60 à 70% des PTI deviennent chroniques [2].

#### **3.B. Mortalité et morbidité :**

Le PTI est une maladie qui peut s'avérer fatale, avec un taux de mortalité globale significativement plus élevée que dans la population générale (1.6 à 2.2 d'odds ratio) [3,15].

La morbidité du PTI se manifeste par des saignements secondaires à la thrombopénie, par des infections secondaires aux traitements, par des thromboses (dans une moindre mesure), et par une diminution de la qualité de vie.

##### 1) Les saignements :

Le PTI est avant tout une maladie hémorragique acquise, dont la thrombopénie entraîne un syndrome hémorragique plus ou moins marqué, qui va du purpura localisé au saignement intracrânien ou au choc hémorragique.

Les saignements au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie :

- Dans plus de la moitié des cas (entre 50 et 70% des cas), le diagnostic de PTI est fait sur des manifestations hémorragiques, les autres PTI étant découverts de façon fortuite sur une prise de sang. En revanche il est rare que le syndrome hémorragique d'entrée dans la maladie soit un saignement intracrânien (entre 0.3 et 0.7% des cas) ou un autre saignement grave [2,16,17].
- Au cours de l'évolution du PTI, une large étude américaine ayant recueilli les données de 6651 PTI adultes avec une médiane de suivi de 13 ans, retrouvait un taux de saignement de 0.4 par patient et par an, et un taux de saignement intracrânien de moins de 0.01 par patient et par an [18].

Bien que tous les patients ayant un PTI ne présentent pas obligatoirement de saignements et encore moins de saignements graves le syndrome hémorragique reste l'enjeu principal de la prise en charge du PTI avec un taux de mortalité et d'hospitalisation sur saignement plus élevé que dans la population générale [15].

La survenue et l'importance du syndrome hémorragique dans le PTI dépend notamment du taux de plaquettes, de l'âge et des traitements des patients :

- Le taux de plaquettes en lui-même, n'entraîne de saignements que pour des niveaux de thrombopénie profonde. Une étude de 1991 retrouvait que les saignements majeurs n'étaient survenus que pour des taux de plaquettes inférieurs à 30G/L [19]. Une étude française plus récente retrouvait que la survenue des saignements globaux augmentait nettement pour des taux de plaquettes inférieurs à 20G/L [20].

Cette dernière étude, montrait que pour les seuls saignements sévères, il n'y avait pas de lien avec le taux de plaquettes, illustrant qu'il existe d'autres facteurs de risque de saignement que la thrombopénie profonde.

- Les études sur les autres facteurs de risque de saignement ont des résultats disparates. On retrouve la prise d'anticoagulants et d'AINS [20] et l'âge avancé [4]. On retrouve de façon moins significative le stade de la maladie (plus fréquent au stade de PTI nouvellement diagnostiqué), le sexe (saignements globaux plus fréquents chez la femme, saignements sévères plus fréquents chez l'homme), et l'association de comorbidités.

## 2) Infections, thromboses et qualité de vie :

Les patients ayant un PTI ont un risque infectieux accru, notamment en raison de certains traitements immunodépresseurs. Les infections entraînent notamment plus d'hospitalisation que les saignements, et les patients ayant un PTI ont plus de risque d'être hospitalisés pour une infection que la population générale [15].

Le PTI est une maladie qui confère en elle-même et de par les traitements (Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV), agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (arTPO), ou splénectomie) un risque plus élevé de développer une thrombose artérielle ou veineuse (et cela même pour des taux de plaquettes bas) [21].

Les patients ayant un PTI rapportent une fatigue marquée (plus fréquemment que la population générale), notamment quand le taux de plaquettes est bas, en cas de syndrome hémorragique associé, ou en cas de prise de corticoïdes [22] . Ils rapportent des scores de qualités de vie (SF-36) plus bas que la population générale, comparables à ceux des patients diabétiques, et plus bas que ceux de patients ayant un cancer [23].

## **4. Recommandations pour la prise en charge du PTI chez l'adulte :**

L'évolution des connaissances et la multiplication des outils thérapeutiques rendent plus efficiente la prise en charge du PTI mais la complexifient. Afin de guider les praticiens dans la prise en charge, des recommandations de bonnes pratiques, françaises et internationales sont proposées et régulièrement actualisées par les sociétés savantes [24,25].

Les dernières recommandations françaises publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS), disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), ont été réactualisées en 2017 [25].

Le diagnostic de PTI est défini par un taux de plaquettes dans le sang inférieur à 100G/L, après exclusion des autres causes de thrombopénie d'origine non auto-immune (périphériques ou centrales) [12]. C'est un diagnostic d'élimination, il n'y a à ce jour aucun test paraclinique diagnostique "gold standard" permettant de poser le diagnostic de PTI [24].

### **4.A. Le bilan clinique et paraclinique initial :**

Le bilan clinique et paraclinique initial a pour but :

- ❖ D'éliminer les diagnostics différentiels :
  - Autres thrombopénies d'origine centrale : les hémopathies, les aplasies médullaires toxiques ou autres, les envahissements médullaires néoplasiques, les syndromes d'activation macrophagiques, les carences en vitamine B12 et B9, les thrombopénies constitutionnelles...
  - Autres thrombopénies d'origine périphérique : Coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), microangiopathie-thrombotique (MAT), hypersplénisme, Thrombopénie induite par l'héparine...
- ❖ De rechercher une pathologie associée au PTI :
  - Une autre maladie auto-immune : Lupus Erythémateux Systématique (LES), Syndrome des Antiphospholipides (SAPL), Syndrome de Sjögren, maladie de Basedow, Sarcoïdose...
  - Une hémopathie : hémopathie lymphoïde B, myélodysplasie, leucémie myélomonocytaire chronique, plus rarement une hémopathie lymphoïde T...
  - Une néoplasie solide
  - Un déficit immunitaire : les déficits immunitaires communs variables, ....
  - Une pathologie infectieuse : VIH, VHC, EBV, CMV et Helicobacter pylori, ...
  - Association à un médicament
- ❖ D'apprécier la gravité du syndrome hémorragique
- ❖ Et même d'initier le bilan pré-thérapeutique : sérologies virales, fonction rénale, électrophorèse des protéines sériques, ...

Pour cela, quand on suspecte le diagnostic de PTI, le bilan complémentaire recommandé est :

- Numération formule sanguine (NFS) avec frottis sanguin, et dosage des réticulocytes
- Temps de Prothrombine (TP), Temps de Céphaline Activé (TCA) et Fibrinogène
- Sérologie VIH, VHB, VHC
- Electrophorèse des protéines sériques (EPS), dosage pondéral des Immunoglobulines
- Facteur anti-nucléaire (FAN)
- Bilan hépatique, créatinine, recherche d'une hématurie
- La réalisation d'un myélogramme est recommandée pour les patients âgés de plus de 60 ans (afin de ne pas méconnaître une hémopathie, notamment un syndrome myélodysplasique), en cas d'autres anomalies à la NFS/frottis ou en cas d'organomégalie.
- Enfin en fonction de la clinique et des circonstances, on pourra faire d'autres investigations paracliniques (recherche d'*Helicobacter pylori*, sérologies EBV, CMV, Parvovirus B19, bilan auto-immun plus complet, imageries...).

L'étape qui suit le diagnostic est l'appréciation de la gravité du syndrome hémorragique, qui déterminera la marche à suivre pour le traitement de première intention. Les patients peuvent être divisés en 4 grands groupes selon leurs manifestations hémorragiques :

- Les patients présentant un saignement menaçant le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe, comme un saignement intracrânien, un saignement digestif ou uro-génital avec état de choc ou déglobulisation.
- Les patients présentant un saignement non menaçant, mais avec un syndrome hémorragique marqué défini par un score hémorragique de Khelaff supérieur à 8.
- Les patients présentant un saignement non menaçant avec un syndrome hémorragique modéré défini par un score hémorragique de Khelaff inférieur ou égal à 8.
- Les patients asymptomatiques.

Le score de Khelaff est un score clinique prenant en compte l'âge, la localisation et l'importance des saignements, validé en 2005 pour aider à la décision thérapeutique [26].

#### **4.B. La prise en charge :**

Il y a deux grands types de traitement dans le PTI de l'adulte :

- ➔ Les traitements d'action rapide utilisés dans les situations aiguës, en cas de saignement ou de situation à risque de saignement, mais de durée d'action transitoire. Ils sont appelés traitement de première ligne.
- ➔ Les traitements de fond de délai d'action plus lent, mais plus durable, le plus souvent utilisés pour les PTI à risque de saignement qui ne guérissent pas spontanément, et parfois en situation aiguë en cas d'échec des traitements de première ligne. Ils sont appelés traitements de seconde ligne.

## 1) Les traitements de 1ère ligne :

Les corticoïdes :

- De par leur action pléomorphe sur le système immunitaire, ils diminuent la destruction plaquettaire et améliorent la production de plaquettes [24]. Ils auraient également une action hémostatique indépendante du taux plaquettaire, améliorant l'intégrité endothéliale (altérée dans le PTI) [27].
- Les molécules recommandées sont :
  - La prednisone (1mg/kg/jour pendant trois semaines, avec une décroissance jusqu'à l'arrêt en 3 à 7 jours).
  - La Dexaméthasone (40mg par jour pendant 4 jours), qui par rapport à la prednisone, a un délai d'efficacité plus rapide avec un meilleur taux de réponse, et autant ou moins d'effets indésirables [28,29].
  - La Méthylprednisolone (15mg/kg à J1, plus ou moins à J2 ou J3) en cas de saignement grave.

Les Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) :

- Grâce à leurs fragments Fc, elles augmentent la clairance des auto-anticorps pathogènes, saturant les récepteurs des cellules effectrices et stimulent la tolérance immunitaire.
- Grâce à leurs fragments Fab, elles neutralisent les auto-anticorps et les cytokines [7].
- Elles seront prescrites à la dose de 1g/kg à J1, à renouveler à J3 si l'évolution n'est pas favorable (ou 0.4g/kg/jour pendant 5 jours pour les patients à risque d'insuffisance rénale).

## 2) Les traitements de seconde ligne :

Le Rituximab :

- Un anticorps monoclonal chimérisé dirigé contre les CD20, s'attaque aux lymphocytes B dont ceux à l'origine des plasmocytes auto-réactifs du PTI.
- Les doses conseillées dans le PTI sont de 1g à J1 et J15.
- Ce traitement a un taux de réponse initial de 60%, avec un délai de réponse d'environ deux mois. Il est en revanche associé à un taux de rechute non négligeable, avec des taux de réponses soutenues à 1 an et à 5 ans respectivement diminués à 40% et 30% [30]. En cas de rechute, il est intéressant de retenter le traitement qui est le plus souvent à nouveau efficace.
- Le risque infectieux est à garder à l'esprit (2 pour 100 patients par an d'infections sévères [30]), mais est moindre que pour l'utilisation de Rituximab dans d'autres maladies auto-immunes. Les autres effets indésirables à surveiller sont la réaction d'hypersensibilité à l'injection, les hypogammaglobulinémies, et les neutropénies retardées.

Les agonistes du récepteur de la TPO (arTPO) :

- En activant le récepteur de la TPO (RTPO), ils vont stimuler la production de plaquettes par les mégacaryocytes.
- Leur taux d'efficacité est de 60 à 90%, avec un délai d'action de 1 à 2 semaines qui est durable dans le temps [31]. Leur action est suspensive le plus souvent (avec une chute des plaquettes à leur arrêt), mais 15 à 30% des PTI chroniques améliorés par les arTPO développent une réponse qui perdurent même à l'arrêt des traitements [24].
- Le risque de thromboses (veineuses ou artérielles) est difficilement évaluable (le PTI étant thrombogène en lui-même, et souvent associé à d'autres traitements thrombogènes comme la splénectomie et les IgIV), mais est à prendre en compte dans le choix thérapeutique, notamment en cas de présence d'autres facteurs de risque de thromboses. Les arTPO entraînent des dépôts de réticuline dans la moelle osseuse (réversible à l'arrêt du traitement), dont le risque de fibrose médullaire cliniquement significative est faible. Les arTPO peuvent s'associer à des céphalées, des rhinopharyngites, des diarrhées ou des arthromyalgies. L'Eltrombopag entraîne des perturbations du bilan hépatique réversibles à l'arrêt du traitement.
- Les deux molécules ayant l'AMM en France sont le Romiplostim et l'Eltrombopag. Le Romiplostim est un peptidobody, composé d'un fragment Fc et de quatre peptides se liant à la partie extramembranaire du RTPO. Il s'injecte en sous-cutané une fois par semaine à la dose de 1 à 10µg/kg. L'Eltrombopag est à prendre en per os une fois par jour, à distance de repas riches en calcium, et active le RTPO en se liant à sa partie transmembranaire.
- Ces traitements sont considérés inefficaces après 4 semaines à dose maximale sans réponse.
- Etant donné leur site d'action différent, en cas d'inefficacité d'un des arTPO, il est intéressant de tenter l'autre arTPO.

La splénectomie :

- Ce traitement historique du PTI, a une très bonne efficacité, avec une réponse durable dans le temps (78% à 10 ans et 67% à 20 ans [24]). Mais il a une morbidité non négligeable, qu'elle soit péri-opératoire, sur le risque infectieux ou le risque thrombo-embolique au long cours.
- En dehors de rares cas de sauvetage sur des urgences vitales multi-réfractaires aux traitements médicamenteux, elle n'est à envisager qu'en cas d'évolution de plus d'un an du PTI (étant donné les chances de guérison spontanées avant).

La Dapsone, qui a un délai d'action d'environ un mois, a un taux de réponse de 55 à 66% [24]. Elle entraîne une hémolyse modérée, détournant les cellules phagocytaires des plaquettes, et est donc contre-indiquée en cas de déficit en G6PD.

L'Hydroxychloroquine est indiquée en cas d'association au LES, ou en cas de présence de FAN.

Les autres traitements médicamenteux à disposition sont les immunosuppresseurs, avec l'Azathioprine (ayant l'AMM), mais également le Mycophénolate Mofetil, la Ciclosporine et le Cyclophosphamide, qui sont d'utilisation plus limitée étant donné leurs effets indésirables. Le Danazol est une autre option médicamenteuse.

### 3) Indication des différents traitements :

Étant donné l'histoire naturelle hémorragique et les facteurs de risque de saignement, les indications à la mise en place d'un traitement spécifique dans le PTI de l'adulte sont :

- La présence d'un syndrome hémorragique,
- Une thrombopénie inférieure à 30G/L, en l'absence de facteur de risque de saignement. Ce seuil peut être abaissé au cas par cas.
- Une thrombopénie inférieure à 50G/L en cas de facteurs de risque de saignement associés (âge supérieur à 70 ans, présence d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant, présence d'une insuffisance rénale, d'une hypertension artérielle (HTA) mal contrôlée, ou présence d'une lésion susceptible de saigner).
- La préparation à une chirurgie, ou à l'accouchement en fin de grossesse.

Les traitements de première ligne n'influent pas sur l'histoire naturelle de la maladie, et sont prescrits de façon transitoire. En aucun cas il n'y a lieu de prescrire les corticoïdes et les IgIV au long cours.

Le choix du traitement de première ligne sera guidé par la clinique :

- Corticothérapie seule par Prednisone ou Dexaméthasone en cas de score de Khelaff inférieur ou égal à 8,
- Corticothérapie associée à des IgIV en cas de score de Khelaff supérieur à 8,
- IgIV seules en cas de contre-indication aux corticoïdes.

Notons que le score de Khelaff est issu d'une étude de 2005, qui montrait que la corticothérapie seule en cas de score inférieur ou égal à 8, n'entraînait pas de saignement grave et raccourcissait le temps d'hospitalisation par rapport à l'association corticoïdes/IgIV [26].

Dans les situations où le saignement menace le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe (hémorragie intracrânienne, saignement digestif ou uro-génital avec état de choc ou déglobulisation), le traitement consiste en :

- Une corticothérapie, associée à des IgIV et à une transfusion plaquettaire,
- L'utilisation de la Vinblastine/Vincristine (efficace en 7 à 9 jours) ou des arTPO (à dose maximale d'emblée) en cas d'échec de la trithérapie de première ligne,
- La possibilité d'essayer le Rituximab, voire d'avoir recours à la splénectomie en cas d'échec des thérapeutiques précédentes.

Les traitements de seconde ligne seront débutés quand le PTI ne semble pas guérir spontanément, le plus souvent au stade de PTI persistant ou chronique. Le choix thérapeutique sera personnalisé pour chaque patient, en fonction des contre-indications, des comorbidités, du délai d'action souhaité et des souhaits du patient.

### **III. MATERIELS ET METHODES :**

Pour cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, d'évaluation des bonnes pratiques, nous avons inclus tous les patients âgés de plus de 16 ans, ayant eu un diagnostic de PTI entre le 01/01/2018 et le 31/12/2020, au CHU de Poitiers, et n'ayant pas refusé de participer à l'étude.

#### **1. Critère d'inclusion :**

Le critère d'inclusion « diagnostic de PTI » correspondait à tous les patients avec une thrombocytopénie inférieure à 100G/L, dont le médecin référent avait énoncé de façon explicite dans le courrier médical qu'il posait le diagnostic de PTI. Nous n'avons pas remis en cause les diagnostics des praticiens, notre but étant d'évaluer leurs prises en charge face à la situation donnée.

Le Service d'Informations Médicales nous a fourni la liste des patients suivis au CHU de Poitiers ayant eu un ou plusieurs séjours d'hospitalisation ou consultations, durant la période d'inclusion, dont le codage correspondait au code D69.3 de la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies.

#### **2. Critères de non-inclusion :**

- Les patients de la liste fournie par le Service d'Informations Médicales, dont le diagnostic n'était pas un PTI (erreur de codage), n'ont pas été inclus.
- Les patients ayant refusé de participer à l'étude n'ont pas été inclus.

Nous avons envoyé au domicile des patients, via le courrier postal, une lettre d'information décrivant l'objectif de l'étude, ainsi que l'intérêt et les modalités du recueil de leurs données médicales. Nous précisions dans la lettre d'information, que l'absence de retour spécifiant un refus de participation à l'étude, dans la dizaine de jours suivant la réception de la lettre, valait pour accord et nous permettait de débiter le recueil des données médicales. Le patient pouvait se retirer de l'étude et s'opposer aux traitements de ses données médicales à tout moment de l'étude.

Nous avons répondu par mail et par téléphone aux différentes questions des patients nous ayant contacté.

### **3. Critères d'exclusion :**

- Nous avons exclu les patients ayant un PTI secondaire à un syndrome lymphoprolifératif ou myéloprolifératif connu au moment de la prise en charge de première ligne. La prise en charge spécifique de ces situations n'étant pas abordée dans le PNDS de 2017.
- Nous avons exclu de l'étude les patients ayant un PTI secondaire à une infection par le VIH ou le VHC, connue lors de la prise en charge de première ligne. En effet bien que le PNDS de 2017 traite des sujet des PTI secondaires au VIH et au VHC, il n'aborde pas les recommandations quant à leur prise en charge de première ligne, les dernières recommandations remontant à 2011 [32].
- Nous avons exclu un patient pour qui on suspectait un déficit immunitaire primitif mal étiqueté, au diagnostic du PTI.
- Enfin nous avons exclu les patients ayant un PTI dont la prise en charge initiale au diagnostic n'a pas été réalisée au CHU de Poitiers, étant donné l'absence de données fiables et notre objectif principal se limitant à ce seul centre.

### **4. Méthode :**

Notre objectif principal était d'évaluer les prises en charge de première ligne au diagnostic des PTI diagnostiqués au CHU de Poitiers en 2018, 2019 et 2020, afin de vérifier si elles étaient conformes aux recommandations du PNDS PTI de 2017.

Nous avons défini la prise en charge de première ligne comme l'ensemble des décisions thérapeutiques mises en place au moment du diagnostic, les jours suivants le diagnostic, et ce jusqu'à la première réévaluation de l'efficacité thérapeutique.

Nous avons collecté les données médicales des patients en parcourant leurs dossiers médicaux informatisés (Télémaque, Cyberlab et Pacs), qui nous ont donné accès aux différents courriers médicaux, aux résultats biologiques et d'imagerie.

Les données médicales ont été collectées pour chaque patient dans un tableau électronique de recueil de données sources. Chaque patient avait un identifiant anonymisé et le tableau électronique de données sources était accessible uniquement par un mot de passe confidentiel.

Les données sources que nous avons recueillies correspondaient à des données démographiques, cliniques, biologiques (au diagnostic, à 1 mois, et à 12 mois), et sur les modalités de prise en charge.

La présentation clinique nous a permis de distinguer différents groupes de population :

- Les patients asymptomatiques, qui ne présentaient pas de manifestation hémorragique,
- Les patients symptomatiques, qui avaient un syndrome hémorragique modéré, défini par un score hémorragique inférieur ou égal à 8 ([annexe 1](#)),

- Les patients symptomatiques qui avaient un syndrome hémorragique marqué (mais n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe), défini par un score hémorragique supérieur à 8 ([annexe 1](#)),
- Les patients symptomatiques avec un saignement menaçant, engageant le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe, que nous avons défini par la présence d'un saignement intracrânien, ou d'un saignement compliqué d'une déglobulisation (chute de plus de 2g/dL du taux d'hémoglobine) ou d'une instabilité hémodynamique.

Les comorbidités nous ont surtout intéressé quand elles conféraient un surrisque hémorragique. Le surrisque hémorragique correspondait à un âge supérieur à 70 ans, ou la présence d'un antithrombotique, ou la présence d'une insuffisance rénale, ou d'une hypertension artérielle (HTA) mal contrôlée, ou la présence d'une lésion susceptible de saigner.

## **5. Critère d'évaluation principal :**

Notre critère d'évaluation principal était le nombre de prises en charge de 1<sup>ère</sup> ligne non conformes aux recommandations du PNDS du PTI de 2017.

Nous avons donc dû définir les caractéristiques permettant de classer une prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne comme conforme ou non aux recommandations du PNDS du PTI de 2017.

➤ L'abstention thérapeutique était conforme aux recommandations :

- Pour les patients asymptomatiques ayant un surrisque hémorragique, qui avaient un taux de plaquettes supérieure à 50G/L.
- Pour les patients asymptomatiques sans surrisque hémorragique, quel que soit le taux plaquettaire. Nous n'avons pas défini de seuil plaquettaire rendant conforme l'abstention thérapeutique chez ces patients : en effet le PNDS recommande un taux de plaquettes supérieur à 30G/L, en précisant que ce seuil « peut être diminué à un seuil à définir au cas par cas par le médecin spécialiste ». ([25], p.34)

➤ La monothérapie par corticoïdes seuls, ou par IgIV seules en cas de contre-indication aux corticoïdes, était considérée comme conforme aux recommandations :

- Pour les patients asymptomatiques ayant un surrisque hémorragique, avec moins de 50G/L de plaquettes,
- Pour les patients asymptomatiques sans surrisque hémorragique, avec moins de 30G/L de plaquettes,
- Pour les patients symptomatiques ayant un score hémorragique inférieur ou égal à 8,
- Pour les patientes enceintes en fin de grossesse (pour la préparation à l'accouchement) ayant moins de 75G/L,
- Pour les patients nécessitant une chirurgie majeure avec moins de 80G/L de plaquettes, et ceux nécessitant une neurochirurgie ou de la chambre postérieure de l'œil avec moins 100G/L de plaquettes.

➤ La prescription d'un traitement par IgIV associé à des corticoïdes (sauf si contre-indication aux corticoïdes), était considérée comme conforme aux recommandations :

- Chez les patients symptomatiques ayant un score hémorragique supérieur à 8.

➤ La combinaison d'une corticothérapie (sauf si présence d'une contre-indication), d'IgIV et d'une transfusion de plaquettes, était considérée comme conforme aux recommandations :

- Chez les patients qui présentaient un saignement menaçant.
- Le recours aux alcaloïdes de pervenche, aux arTPO ou au Rituximab n'était pas considéré comme indiqué en première ligne mais seulement après échec des traitements précédents.

Les doses recommandées pour la corticothérapie dans la prise en charge de première ligne du PTI étaient :

- La Prednisone à 1mg/kg/jour pendant 3 semaines suivie d'une décroissance rapide sur 3 à 7 jours,
- Ou la Dexaméthasone à 40mg par jour pendant 4 jours,
- Ou la Méthylprednisolone à la dose de 15mg/kg/jour (maximum 1g par jour).
- En cas de saignement menaçant, seule la Méthylprednisolone ou la Prednisone étaient recommandées.

Les doses recommandées pour les IgIV étaient :

- De 1g/kg à J1 plus ou moins J3 si l'évolution n'était pas favorable,
- Possibilité de faire 0,4g/kg/jour pendant 5 jours en cas de facteur de risque d'insuffisance rénale.

Les contre-indications aux corticoïdes correspondaient à tout élément désigné comme une contre-indication par le praticien dans son courrier médical.

Les scores hémorragiques des patients correspondaient aux scores notés dans le courrier médical. Quand le score n'avait pas été retranscrit dans le courrier médical, nous l'avons calculé grâce à la description clinique faite par le praticien dans le courrier.

Ainsi nous avons pu identifier et comptabiliser les patients qui n'ont pas été traité en adéquation avec les recommandations du PNDS du PTI de 2017 chez :

- les patients asymptomatiques sans surrisque hémorragique,
- les patients asymptomatiques avec un surrisque hémorragique,
- les patients asymptomatiques en attente d'une chirurgie majeure,
- les patients symptomatiques avec un syndrome hémorragique modéré (score hémorragique  $\leq 8$ ),
- les patients symptomatiques avec un syndrome hémorragique marqué (score hémorragique  $> 8$ ),
- les patients ayant un saignement menaçant.

Puis nous avons pu identifier et comptabiliser :

- Les patients "sous-traités" :
  - Les patients traités par abstention thérapeutique qui auraient dû avoir un traitement,
  - Les patients traités par corticoïdes seuls ou IgIV seules qui auraient dû avoir l'association des deux,
  - Les patients avec un saignement menaçant qui n'ont pas eu l'ensemble du traitement optimal par corticoïdes, IgIV et transfusion plaquettaire.
  
- Les patients "sur-traités" :
  - Les patients qui ont eu un traitement médicamenteux au lieu d'une abstention thérapeutique
  - Les patients qui ont eu des IgIV ou une transfusion de plaquettes qui n'étaient pas indiquées.

## **6. Critères d'évaluation secondaires :**

Dans un second temps, nous avons évalué les données sur l'évolution clinique et biologique à 1 mois, dans toute la population, et selon que les patients aient eu une prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne conforme avec les recommandations ou non.

Nous avons également évalué la conformité du bilan paraclinique initial par rapport aux recommandations du PNDS de 2017.

Puis nous nous sommes intéressés à l'évolution clinique et biologique à 12 mois.

Et enfin, nous avons collecté les données (dans les 12 premiers mois après le diagnostic) sur les prises en charges de seconde ligne.

## **7. Analyses statistiques :**

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel et de l'outil de tests statistiques en ligne BiostaTGV (<https://biostatgv.sentiweb.fr/>).

Les données qualitatives sont présentées en nombre (pourcentage) et comparées à l'aide d'un test du Chi-2 (ou de Fisher exact en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5).

Les données quantitatives sont présentées en médiane (valeur minimale-valeur maximale) ou en moyenne ( $\pm$  écart-type) et sont comparées à l'aide d'un test U de Mann-Whitney.

## IV. RESULTATS :

### 1. Caractéristiques générales :

Soixante-huit patients ont été inclus dans l'étude : 29 patients dont le PTI a été diagnostiqué en 2018, 20 patients diagnostiqués en 2019 et 19 patients diagnostiqués en 2020.

Il y avait 37 femmes pour 31 hommes ; l'âge médian au diagnostic était de 58 ans .

Seize patients avaient un traitement antithrombotique (8 patients avaient un anticoagulant, 7 patients avaient un anti-agrégant plaquettaire et 1 patient avait un anticoagulant et un anti-agrégant).

Le taux médian de plaquettes au diagnostic était de 31G/L.

Parmi les 68 patients, 38 étaient asymptomatiques et 30 présentaient un saignement au diagnostic.

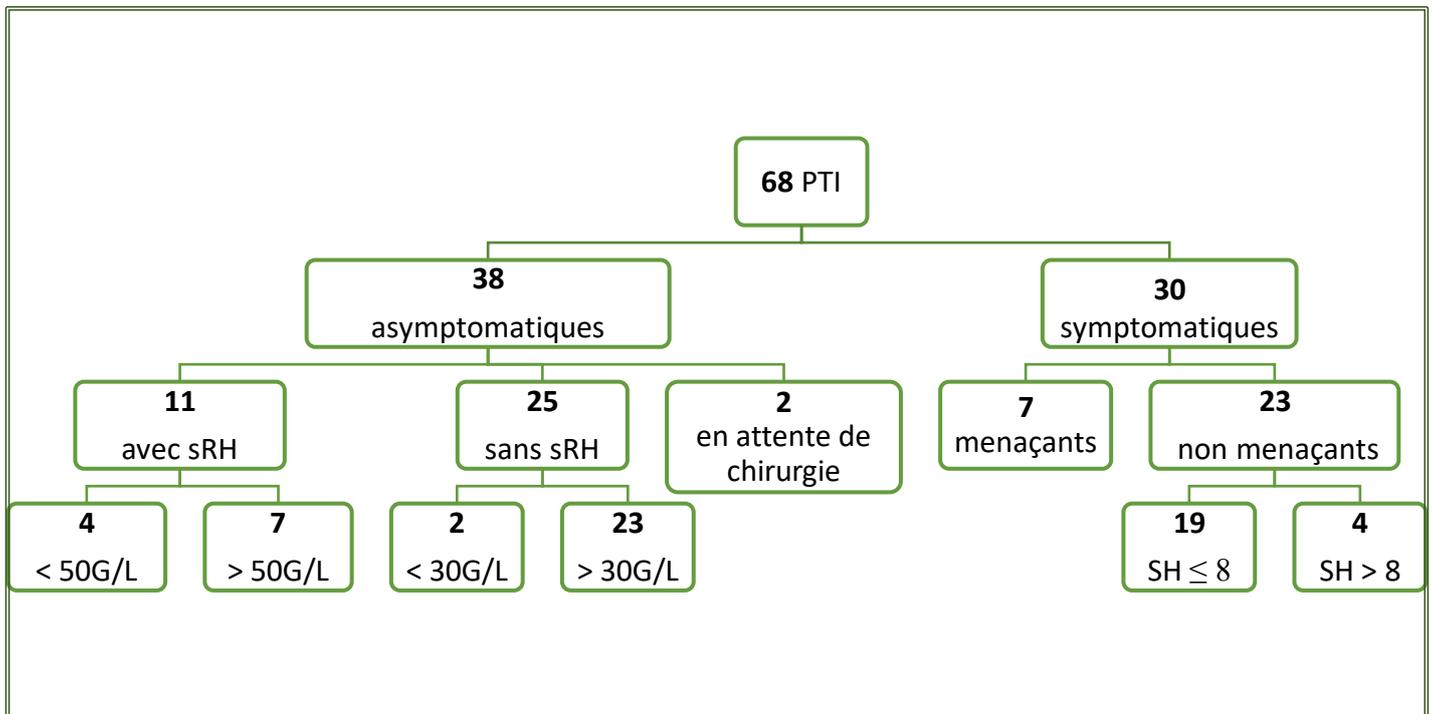


Figure 2, Répartition des patients au diagnostic. sRH = sursisque hémorragique, SH = score hémorragique

Les caractéristiques des 38 patients asymptomatiques étaient :

- Taux de plaquettes médian de 67G/L,
- 19 femmes et 19 hommes,
- Age médian de 59 ans,
- Onze avaient un surrisque hémorragique, dont 8 patients qui avaient des antithrombotiques (4 sous anticoagulants, 4 sous anti-agrégants),
- Deux patients étaient en attente d'une chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche) au diagnostic (avec un objectif pour le taux de plaquettes de 80G/L).

Les caractéristiques des 30 patients symptomatiques étaient :

- Taux de plaquettes médian de 4G/L,
- 18 femmes et 12 hommes,
- Âge médian de 58 ans,
- Huit avaient des antithrombotiques (4 sous anticoagulants, 3 sous antiagrégants, 1 sous anticoagulant et antiagrégant),
- Quinze patients avaient un saignement cutané localisé, 11 patients avaient un saignement cutané diffus, 11 patients avaient des bulles intra-buccales ou des gingivorragies, 3 patients avaient une épistaxis, 5 patients avaient un saignement uro-génital, et 4 patients avaient un saignement digestif,
- Un seul patient est entré dans la maladie avec un saignement intracrânien,
- Sept patients avaient un saignement menaçant ; 19 patients avaient un saignement non menaçant et un score hémorragique  $\leq 8$  ; 4 patients avaient un saignement non menaçant et un score hémorragique  $> 8$ .

Les caractéristiques des 7 patients avec un saignement menaçant étaient :

- Un taux de plaquette médian de 2G/L,
- Un âge médian de 74 ans,
- 4 femmes et 3 hommes,
- Deux patients avaient un saignement digestif avec déglobulisation, un patient avait un saignement intracrânien, trois patients avaient une hématurie avec déglobulisation ou choc hypovolémique, et un patient avait une épistaxis avec déglobulisation.

L'ensemble des caractéristiques au diagnostic sont décrites ci-dessous dans le **tableau 1**.

		Valeurs
Nombre de patients	Diagnostiqués en 2018	29
	Diagnostiqués en 2019	20
	Diagnostiqués en 2020	19
Femme/Homme		37/31
Age médian (en années)		58 [17-92]
Patients avec un surrisque hémorragique	Nombre au total	26
	Agés de plus de 70 ans	20
	Avec un antithrombotique	16
	Avec un anticoagulant	7
	Avec un antiagrégant plaquettaire	8
	Avec un anticoagulant et un antiagrégant plaquettaire	1
Patients asymptomatiques	Nombre au total	38
	Age médian en années	59 [17-85]
	Taux médian des plaquettes en G/L	67 [17-379]
Patients symptomatiques	Nombre au total	30
	Age médian en années	58 [18-92]
	Taux médian de plaquettes en G/L	4 [1-40]
	Score hémorragique, médiane	7 [1-26]
Patients avec saignement non menaçant et un score hémorragique $\leq 8$	Nombre au total	19
	Age médian en années	48 [19-81]
	Taux médian de plaquettes en G/L	5 [1-40]
Patients avec saignement non menaçant et un score hémorragique $> 8$	Nombre au total	4
	Age médian en années	79 [66-85]
	Taux médian de plaquettes en G/L	1 [1-4]
Patients avec saignement menaçant	Nombre au total	7
	Age médian en années,	74 [34-92]
	Taux médian de plaquettes en G/L	2 [1-12]

**Tableau 1, Caractéristiques globales au diagnostic.** LES = lupus érythémateux systémique ; SAPL = syndrome des antiphospholipides. Les médianes sont rapportées avec les valeurs minimales et maximales mises entre crochets.

## **2. Prises en charge de 1<sup>ère</sup> ligne, au diagnostic du PTI :**

### **2.A. Ensemble des patients :**

Parmi les 68 patients, 15 n'avaient pas eu une prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne conforme aux recommandations du PNDS de 2017.

Parmi ces 15 patients, on comptabilisait 7 patients "sous-traités", 5 patients "sur-traités" et 3 patients traités par arTPO au diagnostic.

Parmi ces 15 patients dont la prise en charge de première ligne s'était éloignée des recommandations du PNDS, 7 avaient été diagnostiqués en 2018, 3 en 2019, et 5 en 2020.

### **2.B. Patients asymptomatiques :**

- Parmi les patients asymptomatiques sans surrisque hémorragique, tous ont été pris en charge selon les recommandations du PNDS.
- Parmi les patients asymptomatiques avec surrisque hémorragique, nous avons identifié 3 prises en charge de 1<sup>ère</sup> ligne non conformes aux recommandations du PNDS :
  - 1 patient avec moins de 50G/L de plaquettes a reçu une transfusion de plaquettes et a été traité par corticoïdes pendant seulement un jour (arrêtés à la suite de l'augmentation des plaquettes).
  - 1 patient avec moins de 50G/L de plaquettes a été traité en première intention par arTPO.
  - 1 patient avec moins de 50G/L de plaquettes a été mis sous corticothérapie pendant seulement cinq jours (test thérapeutique).
- Les 2 patients en attente d'une chirurgie majeure et avec moins de 80G/L de plaquettes, n'ont pas été pris en charge selon les recommandations du PNDS :
  - Les 2 ont été mis sous arTPO en première intention.

### **2.C. Patients symptomatiques :**

- Parmi les patients ayant un saignement non menaçant avec un score hémorragique  $\leq 8$ , nous avons identifié 5 prises en charge de 1<sup>ère</sup> ligne non conformes aux recommandations du PNDS :
  - 1 patiente a été prise en charge par abstention thérapeutique
  - 2 patients ont eu des IgIV en plus de la corticothérapie
  - 2 patients ont eu une transfusion de plaquettes

- Parmi les patients ayant un saignement non menaçant avec un score hémorragique > 8, nous avons identifié 2 prises en charge de 1<sup>ère</sup> ligne non conformes aux recommandations du PNDS :
  - 1 patiente a eu une transfusion de plaquettes,
  - 1 patiente sans contre-indication aux corticoïdes, n'a pas eu de corticothérapie associée aux IgIV, et a eu une transfusion de plaquettes.
  
- Parmi les patients ayant un saignement menaçant, nous avons identifié 3 prises en charge de 1<sup>ère</sup> ligne non conformes aux recommandations du PNDS :
  - 1 patient avec un saignement menaçant n'a pas eu d'IgIV associées aux corticoïdes et à la transfusion de plaquettes,
  - 1 patiente sans contre-indication aux corticoïdes, n'a pas eu de corticothérapie en association aux IgIV et à la transfusion de plaquettes,
  - 1 patiente n'a pas eu de transfusion associée à la corticothérapie et aux IgIV.

Caractéristiques des patients au diagnostic		Nombre de patients	Nombre de patients avec prise en charge	
			Conforme au PNDS	Non conforme au PNDS
Asymptomatiques :		38	33	5
Sans sRH	Plaquettes < 30G/L	2	2	0
	Plaquettes > 30G/L	23	23	0
Avec sRH	Plaquettes < 50G/L	4	1	3
	Plaquettes > 50G/L	7	7	0
Attente de chirurgie	Plaquettes < 80G/L	2	0	2
Symptomatiques :		30	20	10
	SH ≤ 8	19	14	5
	SH > 8	4	2	2
	Saignement menaçant	7	4	3
<b>Total</b>		<b>68</b>	<b>53</b>	<b>15</b>

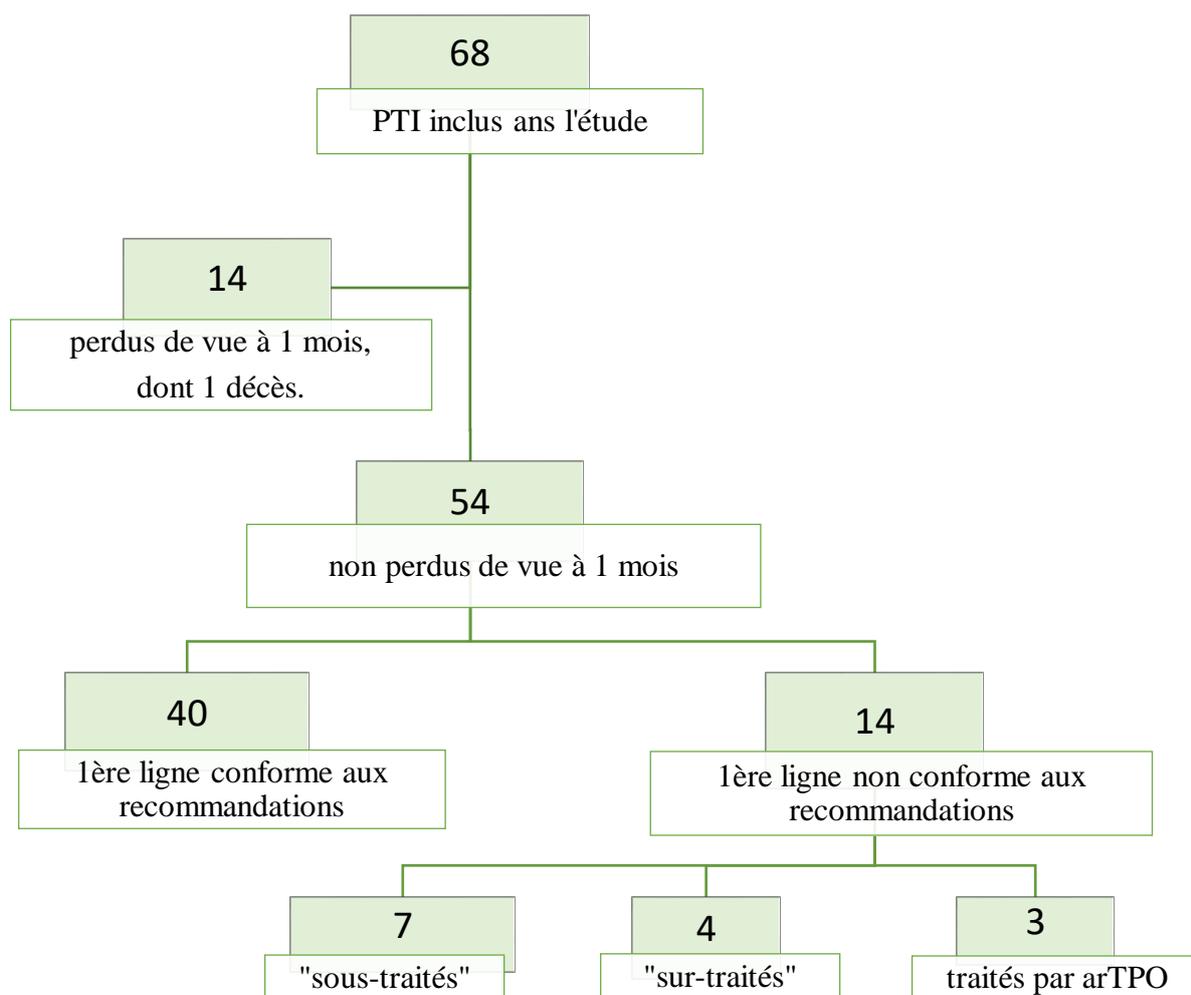
**Tableau 2, Prises en charges de 1<sup>ère</sup> ligne conformes et non conformes aux recommandations du PNDS. sRH = surrisque hémorragique, SH = score hémorragique**

### **3. Evolution à un mois :**

Un mois après la prise en charge de première ligne, 14 patients étaient perdus de vue. Parmi les perdus de vue, 1 patiente était décédée à 13 jours du diagnostic, d'une embolie pulmonaire sous Romiplostim (alors qu'elle avait 349G/L de plaquettes).

L'évaluation à un mois des 54 patients non perdus de vue retrouvait :

- Un taux de plaquettes médian de 81G/L, avec 20 patients ayant plus de 100G/L de plaquettes.
- Onze patients ont présenté un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant le diagnostic (ou une aggravation du saignement initial), dont 2 patients qui ont présenté un saignement menaçant (une déglobulisation sur épistaxis et une déglobulisation sur un hématome de cuisse).
- Les patients avaient eu en moyenne 6 jours d'hospitalisation.
- Dans le mois suivant la prise en charge de première ligne, 12 patients ont eu besoin d'un traitement par corticoïdes ou IgIV en rattrapage, à la suite d'une mauvaise évolution clinique ou biologique.
- Dans le mois suivant le diagnostic, 10 patients ont reçu un traitement par arTPO, et 1 patient a été mis sous Hydroxychloroquine.



**Figure 3, Population à 1 mois du diagnostic**

**3.A. Chez les patients ayant eu une prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne conforme aux recommandations :**

Parmi les 54 patients non perdus de vue à 1 mois, 40 ont eu une prise en de 1<sup>ère</sup> ligne conforme aux recommandations du PNDS. Leurs données à 1 mois retrouvaient :

- Un taux de plaquettes médian de 77G/L,
- Sept patients ont eu un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant la prise en charge de première ligne, dont aucun saignement menaçant,
- Huit patients ont eu besoin d'un traitement de rattrapage par corticoïdes ou IgIV,
- La durée moyenne de leur hospitalisation était de 4.5 jours.

3.B. Chez les patients ayant eu une prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne non conforme aux recommandations :

Parmi les 54 patients non perdus de vue à 1 mois, 14 n'ont pas eu une prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne conforme aux recommandations du PNDS. Leurs données à 1 mois retrouvaient :

- Un taux de plaquette médian de 124G/L,
- Quatre patients ont eu un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant la prise en charge de première ligne, dont 2 saignements menaçants,
- Quatre patients ont eu besoin d'un traitement de rattrapage par IgIV ou corticoïdes,
- La durée moyenne de leur hospitalisation était de 10.6 jours.

	Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne conforme aux recommandations	Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne non conforme aux recommandations	P value
Patients non perdus de vue à 1 mois	n = 40	n =14	
Avec un saignement dans le 1 <sup>er</sup> mois après le diagnostic	7 (17.5%)	4 (28.6%)	0.45
Avec un saignement menaçant dans le 1 <sup>er</sup> mois après le diagnostic	0 (0%)	2 (14.2%)	0.06
Ayant eu un traitement de rattrapage par corticoïdes ou IgIV	8 (20%)	4 (28.6%)	0.48
Nombre moyen de jours d'hospitalisation à 1 mois (± écart-type)	4.5 (± 6.2)	10.6 (± 11.7)	<b>0.045</b>
Taux médian de plaquettes à 1 mois [min-max]	77G/L [6-1946]	124G/L [9-265]	0.22
Asymptomatique au diagnostic	22 (55%)	5 (35.7%)	0.21

**Tableau 3, Evolution à 1 mois**, chez les patients traités en conformité et non-conformité avec les recommandations.

3.C. Chez les patients "sous-traités", "sur-traités" et traités par arTPO :

Parmi les 7 patients "sous-traités" dont nous avons les données à 1 mois :

- Deux patients ont eu un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant le diagnostic, dont 1 menaçant,
- Deux patients ont eu besoin d'un traitement de rattrapage par corticoïdes ou IgIV,
- La durée moyenne de leur hospitalisation était de 12 jours.

Parmi les 4 patients "sur-traités" dont nous avons les données à 1 mois :

- Deux patients ont eu un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant le diagnostic, dont 1 menaçant,
- Deux patients ont eu besoin d'un traitement de rattrapage par corticoïdes ou IgIV,
- La durée moyenne de leur hospitalisation était de 15.5 jours.

Parmi les trois patients traités par arTPO en première ligne dont nous avons les données à 1 mois :

- Il n'y avait eu aucun nouvel épisode de saignement dans le premier mois,
- Ils n'avaient pas nécessité de traitement de rattrapage par corticoïdes ou IgIV,
- La durée moyenne de leur hospitalisation était de 1.3 jour.

	Non "sous-traités"	"sous-traités"	P value
Patients non perdus de vue à 1 mois	n = 47	n = 7	
Avec un saignement dans le 1 <sup>er</sup> mois après le diagnostic	9 (19.1%)	2 (28.6%)	0.62
Avec un saignement menaçant dans le 1 <sup>er</sup> mois après le diagnostic	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0.24
Ayant eu un traitement de rattrapage par corticoïdes ou IgIV	7 (14.9%)	2 (28.6%)	0.33
Nombre moyen de jours d'hospitalisation à 1 mois ( $\pm$ écart-type)	5.21 ( $\pm$ 5.7)	12 ( $\pm$ 11.6)	0.06
Taux médian de plaquettes à 1 mois [min-max]	81G/L [6-1946]	130G/L [8-265]	0.48
Asymptomatiques au diagnostic	25 (53.2%)	2 (28.6%)	0.42

**Tableau 4, Evolution à 1 mois, chez les patients "sous-traités" et non "sous-traités".**

#### **4. Bilan initial :**

Sur les 68 patients :

- Trente-sept patients ont eu un myélogramme au diagnostic, dont un n'était pas indiqué. Un patient de 66 ans n'a pas eu de myélogramme.
- Quatre patients n'ont pas eu les sérologies VIH, VHB et VHC,
- Huit patients n'ont pas eu la recherche de FAN (ou faite après des IgIV),
- Quatre patients n'ont pas eu d'électrophorèse des protéines sériques (ou après des IgIV),
- Cinq patients n'ont pas eu d'évaluation du bilan hépatique.

## **5. Evolution à 12 mois :**

A 12 mois, 35 patients étaient perdus de vue, dont 3 décédés avec :

- Un décès dans le mois suivant le diagnostic du PTI, d'une embolie pulmonaire sous arTPO,
- Un décès survenu dans les 4 mois suivant le diagnostic de PTI, d'étiologie indéterminée, dans un contexte de surdosage en AVK, avec un taux de plaquettes normal à 191G/L,
- Un décès dans les 6 mois suivant le diagnostic de PTI, secondaire à une pneumonie favorisée par la corticothérapie.

Chez les 33 patients dont nous avons les données à 12 mois, on retrouvait :

- Un taux médian de plaquettes de 103G/L,
- Neuf patients avaient des plaquettes supérieures à 100G/L sans traitement, 9 patients avaient des plaquettes supérieures à 100G/L avec un traitement, 12 patients avaient des plaquettes comprises entre 30 et 100G/L sans traitement, 4 patients avaient des plaquettes comprises entre 30 et 100G/L avec un traitement, et 2 patients avaient des plaquettes inférieures à 30G/L.
- Vingt-cinq patients avaient présenté au moins un nouvel épisode de saignement dans les 12 mois suivant la prise en charge initiale, dont 20 patients dans les trois premiers mois.
- Parmi les 25 patients ayant saigné dans les 12 mois suivant le diagnostic, 5 avaient présenté un saignement menaçant (dont 4 dans les trois premiers mois), avec deux déglobulisations secondaires à un hématome d'un membre inférieur, deux déglobulisations secondaires à un saignement digestif et une déglobulisation secondaire à une épistaxis.

## **6. Les traitements de seconde ligne :**

Dans notre population, 27 patients avaient eu un traitement de seconde ligne introduit dans les 12 mois. Pour 19 patients, le traitement de fond avait été débuté avant 3 mois d'évolution :

- Treize patients ont eu des arTPO. 12 patients ont eu du Romiplostim, 7 patients ont eu de l'Eltrombopag. Chez 6 patients il a été nécessaire de tenter un switch entre les deux arTPO.
- Neuf patients ont eu de la Disulone.
- Huit patients ont eu de l'Hydroxychloroquine.
- Cinq patients ont reçu du Rituximab.
- Aucun patient n'a eu de splénectomie dans les 12 mois.

Pour débiter un traitement de fond, les praticien(ne)s ont décidé d'introduire en premier des arTPO pour 11 patients (Romiplostim chez 9 et Eltrombopag chez 2), de la Disulone pour 9 patients, de l'hydroxychloroquine pour 6 patients, et du Rituximab pour 1 patient.

## V. DISCUSSION :

### 1. Caractéristiques générales de la population :

Dans notre étude, les données générales de la population au diagnostic étaient similaires aux données de la littérature :

- Le sexe ratio global était en faveur des femmes. Pour les patients de plus de 60 ans le PTI touchait plus souvent les hommes, comme dans la cohorte issue du registre CARMEN de Moulis et al. [2],
- L'âge médian était de 58 ans. Il est de 66 ans pour la cohorte de Piel-Julian et al., de 65 ans pour la cohorte de Moulis et al., et de 50 ans pour la cohorte de Grimaldi et al. [2,13,20],
- 23.5% des patients avaient un traitement antithrombotique, ce qui est similaire aux patients de la cohorte de Piel-Julian et al. (19), dont 27% avaient un antithrombotique.

Contrairement aux données de la littérature, notre population présentait au diagnostic un plus grand nombre de patients asymptomatiques (55.9%) que de patients symptomatiques (44.1%). Les études de Moulis et al., de Grimaldi et al., de Piel-Julian et al., et de Kühne et al., retrouvent des taux de patients symptomatiques au diagnostic plus élevé, entre 50.4% et 83.9% [2,13,17,20].

Cela est en partie expliqué par le fait que notre population avait un taux médian de plaquette au diagnostic (31G/L) plus élevé que ceux retrouvés dans les études citées ci-dessus (17G/L dans la cohorte de Moulis et al., 18G/L dans la cohorte de Piel-Julian et al., et 10G/L dans la cohorte de Grimaldi et al.) [2,13,20].

Ceci peut être également le reflet d'un biais d'information de notre étude, dont le recueil de données a été rétrospectif, contrairement aux études citées ci-dessus, avec de probables oublis sur la description des saignements dans les courriers médicaux, notamment cutanés (saignements qui sont souvent moins remarquables).

En effet, c'est sur les taux de saignements cutanés que notre population se démarquait. Si on compare, il y avait une proportion moins importante de saignement cutané (38%) dans notre étude que dans la cohorte française CARMEN de Moulis et al. (46.9%), alors que les taux de saignements non cutanés (muqueux et intracrâniens) étaient similaires [2].

Chez les patients symptomatiques au diagnostic, les saignements les plus représentés étaient les saignement cutanés (38.2% des patients), suivis par les saignement intrabuccaux (16% des patients). Les données de la littérature montrent également que l'entrée dans la maladie via un saignement menaçant est minoritaire et que le taux de saignement intracrânien au diagnostic est faible [1,2,17,20].

De façon prévisible, le taux médian de plaquettes des patients symptomatiques était nettement inférieur à celui des patients asymptomatiques (4G/L vs 67G/L).

Chez les 30 patients symptomatiques :

- 93.3% avaient un taux de plaquettes inférieur à 30G/L. Les deux patients symptomatiques avec plus de 30G/L de plaquettes avaient un saignement cutané limité (score hémorragique de 2 sur du purpura ecchymotique).
- Les saignements muqueux (ORL, urogénitaux ou digestifs) et intracrâniens étaient survenus pour des taux de plaquettes inférieurs ou égaux à 26G/L (dont seulement 2 qui avaient un taux de plaquettes > 10G/L).
- Les patients avec un saignement menaçant avaient tous un taux de plaquettes inférieur ou égal à 12G/L.

Cela est similaire aux données de la littérature, qui confirment que la thrombopénie favorise les saignements à des seuils inférieurs à 30G/L, voire 20-10G/L pour les saignements graves.

Comparativement à la cohorte de Piel-Julian et al., notre population saignait pour des chiffres de plaquettes plus bas, avec plus de saignement pour les thrombopénies inférieures à 20G/L (96%), et un nombre de saignement moins élevé pour les thrombopénies supérieures à 20G/L (9.6%) [20].

L'âge médian au diagnostic différait peu entre le groupe des patients asymptomatiques et celui des patients symptomatiques. En revanche il augmentait à plus de 70 ans dans le groupe des patients ayant un score hémorragique supérieur à 8 ou ayant un saignement menaçant.

Il est possible que l'augmentation des saignements marqués et menaçants avec l'augmentation de l'âge soit liée à la prescription d'antithrombotiques (prescrits pour la plupart pour des âges supérieurs à 60 ans dans notre étude). En effet, le pourcentage de patients sous antithrombotique augmentait également chez les patients ayant un score hémorragique > 8 (50% sous antithrombotique) ou menaçant (42.8% sous antithrombotique), comparé aux patients asymptomatiques (13% sous antithrombotiques) et aux patients avec un score hémorragique  $\leq 8$  (19% sous antithrombotiques).

## **2. Prises en charge thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne :**

Notre objectif principal était de vérifier si les prises en charge thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne des PTI au CHU de Poitiers étaient conformes aux recommandations du PNDS du PTI de l'adulte de 2017, afin d'identifier des besoins d'amélioration.

Sur les 68 patients, 15 n'ont pas été pris en charge en conformité avec les recommandations du PNDS de 2017, à savoir 22% ce qui fait une proportion non négligeable.

Parmi les patients pour lesquels les praticiens ont décidé de s'écarter des recommandations du PNDS 2017, la tendance était en premier lieu au "sous-traitement" (7 patients), puis au "sur-traitement" (5 patients), puis à l'introduction d'arTPO en première ligne.

## 2.A. Chez les patients "sous-traités" :

Trois patients avec un saignement menaçant n'ont pas eu le traitement optimal, sans justification médicale décrite. Un patient avec un saignement intracrânien n'a pas eu d'IgIV. Un patient avec une déglobulisation secondaire à une hématurie n'a pas eu de corticothérapie. Un patient avec une déglobulisation secondaire à une hématurie n'a pas eu de transfusion plaquettaire.

Le patient avec le saignement intracrânien a dû bénéficier d'une prescription d'IgIV quelques jours après le diagnostic, en rattrapage. De la même manière, des corticoïdes ont dû être introduits quelques jours après la prise en charge initiale pour le patient avec l'hématurie qui n'en n'avait pas reçus.

Pour le patient avec l'hématurie n'ayant pas eu de corticothérapie et le patient avec le saignement intracrânien n'ayant pas eu d'IgIV, le diagnostic et la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne n'avait pas été faite dans le service de médecine interne.

Il n'y a pas d'étude qui se démarque sur la prise en charge initiale des PTI avec saignement menaçant, mais les recommandations françaises et internationales se rejoignent sur un traitement associant corticoïdes, IgIV et transfusion plaquettaire [24,25]. La transfusion plaquettaire trouve là son indication majeure dans le PTI, car bien que les plaquettes transfusées soit détruites dans les quelques jours, voire dans les heures suivant la transfusion, une étude a montré qu'elle permet de contrôler les saignements par une augmentation initiale rapide (en quelques heures) du taux de plaquettes [33].

Deux patients avec surrisque hémorragique (dont un avec des antithrombotiques), et avec des plaquettes à 24G/L et 27G/L, n'ont pas eu une corticothérapie comme préconisée dans le PNDS ; un patient a eu un seul jour des corticoïdes, arrêtés précocement devant la remontée des plaquettes, et un patient a eu seulement 5 jours de corticoïdes en test thérapeutique.

Le PNDS de 2017 préconise d'introduire un traitement en cas de thrombopénie inférieure à 50G/L, en présence d'un antithrombotique ou de comorbidités comme un âge supérieur à 70 ans [25].

Ceci doit être nuancé par :

- Les recommandations américaines de l'American Society of Hematology (ASH) qui préconise l'introduction d'un traitement pour une thrombopénie inférieure à 30G/L, sans augmenter le seuil pour les patients ayant un surrisque hémorragique [34].
- Les dernières recommandations internationales d'un consensus d'experts préconisent l'introduction d'un traitement pour les thrombopénies inférieures à 20-30G/L. Elles précisent que ce seuil pourrait ne pas être adapté pour les patients de plus de 60 ans ou ayant des antithrombotiques mais sans donner de précision sur le seuil plaquettaire adapté pour ces patients [24].

Les prises en charge de ces deux patients qui sont asymptomatiques, donc rassurants, ne sont pas totalement illégitimes.

Un patient symptomatique, mais avec un syndrome hémorragique peu important (ecchymoses des cuisses) a été pris en charge par abstention thérapeutique. Bien que le PNDS ne recommande l'abstention thérapeutique que chez les patients asymptomatiques, les recommandations américaines de l'ASH préconisent l'abstention thérapeutique en cas de saignement cutanéomuqueux mineur [34]. Il n'y a malheureusement pas d'étude évaluant l'abstention thérapeutique versus la corticothérapie chez les patients symptomatiques avec saignement mineur [35].

Enfin un patient avec un score hémorragique  $> 8$  n'a pas eu de corticoïdes associés aux IgIV. Nous rappelons qu'il est recommandé d'associer une corticothérapie aux IgIV car ils permettent une réponse plus soutenue dans le temps que des IgIV seules [36].

## 2.B. Chez les patients "sur-traités" :

Deux patients ont reçu des IgIV sur un score hémorragique  $\leq 8$  en plus des corticoïdes.

Rappelons que l'étude de Khelaff en 2005 a proposé l'utilisation du score hémorragique en montrant que leur groupe de patients avec un score  $\leq 8$  traités par corticothérapie seule n'avait pas présenté de saignement grave, et avait un temps d'hospitalisation plus court que ceux traités par corticoïdes et IgIV. En cas d'échec de la corticothérapie seule, il n'y avait pas eu plus de saignement et le rattrapage par IgIV avait été efficace [26].

Les IgIV ne sont pas un traitement dénué d'effets indésirables et peuvent se compliquer de réaction d'hypersensibilité, de maladies thrombo-emboliques, de complications cardiaques ou rénales. De plus la situation actuelle d'approvisionnement en IgIV reste critique (aggravé par la pandémie actuelle), leur prescription doit se faire avec parcimonie.

Sur 15 cures d'IgIV au diagnostic, 86.7% étaient prescrites de façon conforme aux recommandations, ce qui est similaire aux chiffres d'une récente étude sur l'utilisation des IgIV à l'hôpital Henri Mondor qui retrouvait 85.6% d'utilisation des IgIV conforme aux recommandations du PNDS parmi leurs patients [37].

Trois patients ont été transfusés en plaquettes, alors qu'ils ne présentaient pas de saignement menaçant. Notons aussi qu'un des patients asymptomatiques dans le groupe "sous-traité" avait également été transfusé en plaquettes au diagnostic. Ce qui faisait au total 4 patients ayant reçu une transfusion en plaquettes non justifiée. En effet, en dehors des situations urgentes où le taux de plaquettes doit être rapidement remonté, il n'y a pas lieu de faire une transfusion de plaquettes dans le PTI, étant donné que celles-ci seront détruites dans les deux jours suivants la transfusion [33].

## 2.C. Introduction d'arTPO en 1<sup>ère</sup> ligne :

Trois patients ont eu des arTPO en première intention au diagnostic du PTI. Deux patients étaient en attente d'une chirurgie majeure, un a eu de l'Eltrombopag et l'autre du Romiplostim. Un patient a eu de l'Eltrombopag pour une thrombopénie à 24G/L avec un surrisque hémorragique (antithrombotiques), dans un contexte de cardiopathie sévère contre-indiquant les corticoïdes, et le souhait d'éviter les IgIV devant une insuffisance rénale.

Dans les recommandations du PNDS de 2017, les arTPO n'ont pas leur place dans la prise en charge de première intention au diagnostic du PTI. Ils peuvent être utilisés précocement dans les cas de saignements menaçants, mais en seconde intention après échec des corticoïdes et des IgIV.

De même les recommandations américaines et internationales ne recommandent pas l'utilisation des arTPO en première ligne.

La problématique des arTPO en première intention est notamment celle de mettre en place un traitement de fond (qui peut se compliquer de thromboses) chez des patients qui pourraient guérir spontanément de leur PTI.

La question reste tout de même intéressante, puisque que 15 à 30% des PTI chroniques répondant aux arTPO développent une réponse persistante à l'arrêt du traitement. Dans l'hypothèse où ces traitements favoriseraient la guérison du PTI, il pourrait être intéressant de les introduire précocement, et éviter des passages à la chronicité, notamment pour les 60 à 70% des PTI qui ne guériront pas spontanément.

Quelques études ont évalué l'introduction des arTPO avant une chirurgie. L'étude de Taylor et al. a évalué le traitement par Eltrombopag (25 à 50mg par jour) chez 15 PTI réfractaires aux corticoïdes et aux IgIV, avec une bonne réponse plaquettaire en environ deux semaines [38]. L'étude de Al-Samkari et al. a évalué le Romiplostim (entre 3 et 4µg/kg par semaine) chez des patients thrombopéniques (dont 53% de PTI), avec une bonne réponse plaquettaire à environ 13 jours, permettant les chirurgies [39].

On s'attendait à ce que les pratiques s'alignent avec les recommandations au fil des années, supposant que les praticiens s'étaient familiarisés avec le PNDS PTI de 2017. Mais bien qu'il y ait une amélioration du pourcentage de patients pris en charge en adéquation avec le PNDS entre l'année 2018 (75.9%) et l'année 2019 (85%), la tendance ne se confirme pas pour les PTI diagnostiqués en 2020 (73.7%). Mais notre étude comporte probablement un effectif de patients trop limité pour en tirer de réelles conclusions.

### **3. A un mois de la prise en charge initiale :**

Est-ce que le fait que certains patients n'aient pas été traités en conformité avec les recommandations du PNDS a un impact clinique ? Ces patients ont-ils une évolution à court terme défavorable par rapport aux patients traités selon les recommandations ?

Sachant que les traitements de première ligne ont une efficacité et une durée d'action transitoire, pour répondre à cette question nous avons évalué l'évolution clinique et biologique des patients à un mois.

#### **3.A. Durée d'hospitalisation :**

La durée du séjour hospitalier dans le mois suivant la prise en charge de première ligne était plus longue de 6.2 jours chez les patients qui n'ont pas été traités selon les recommandations, par rapport aux patients traités en adéquation avec les recommandations, avec un test statistique découvrant une différence significative entre ces deux groupes.

Le nombre moyen de jours d'hospitalisation augmentait à 12 jours chez les patients "sous-traités" et à 15.5 jours chez les patients "sur-traités".

L'interprétation de ces résultats doit être nuancée par le fait que le groupe des patients non traités selon les recommandations avait une proportion plus importante de patients symptomatiques au diagnostic, dont la durée de l'hospitalisation aurait pu être allongée par la clinique de départ, indépendamment de la prise en charge. De plus notre étude portait sur un effectif de patient trop petits pour pouvoir tirer des conclusions franches.

#### **3.B. Survenue de saignements :**

Dix-huit pourcents des patients traités en adéquation avec les recommandations du PNDS (dont nous avons les données à 1 mois), ont présenté un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne, dont aucun saignement menaçant.

Vingt-neuf pourcents des patients qui n'ont pas été traités en adéquation avec les recommandations du PNDS (dont nous avons les données à 1 mois) ont présenté un nouvel épisode de saignement dans le mois suivant la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne, 14.2% avec un saignement menaçant.

On remarque donc que les patients ayant présenté un saignement (notamment menaçant) dans le mois suivant le diagnostic étaient proportionnellement moins nombreux dans le groupe pris en charge en adéquation avec les recommandations que dans le groupe qui n'a pas été pris en charge en adéquation avec les recommandations.

En revanche l'analyse statistique conclut à une différence non significative.

La tendance est retrouvée quand on évalue l'évolution à 1 mois des patients "sous-traités", dont 28.6% ont présenté un saignement dans le mois suivant la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne, 14.3% avec un saignement menaçant. En comparaison, parmi les patients qui n'ont pas été "sous-traités" (dont nous avons les données à 1 mois), 19.1% ont présenté un saignement dans le mois suivant la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne, dont 2.1% avec un saignement menaçant.

En revanche l'analyse statistique conclut à nouveau à une différence non significative.

On note donc que dans notre population, le pourcentage de patients ayant présenté un saignement, notamment un saignement menaçant, dans le mois suivant la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne est plus élevé chez les patients qui n'ont pas été pris en charge en adéquation avec les recommandations du PNDS de 2017, notamment dans le groupe des patients qui ont été "sous-traités", par rapport aux patients qui ont été pris en charge en adéquation avec les recommandations.

Mais les comparaisons statistiques ne sont pas significatives. A noter que ces tests statistiques peuvent être pris en défaut par les effectifs limités de certains des groupes.

Il faut noter que les résultats sont en partie biaisés par le fait qu'il y avait une proportion plus importante de patients symptomatiques au diagnostic chez les patients qui n'ont pas été pris en charge en adéquation avec les recommandations (62.5%), par rapport aux patients pris en charge en adéquation avec les recommandations (45%). Les patients dans le groupe "non pris en charge en adéquation avec les recommandations", étaient peut-être de base, plus susceptibles de saigner à nouveau.

Tout ceci est également nuancé par le fait que parmi les patients "sur-traités", on retrouvait des chiffres de saignement (50%) et de saignement menaçant (25%) à 1 mois plus élevés que chez les patients "sous-traités". On aurait pu s'attendre à ce que ce groupe de patients présente un taux de saignement équivalent aux patients traités en adéquation avec les recommandations, les corticoïdes, les IgIV et la transfusion de plaquettes étant des traitements d'action antihémorragique.

### 3.C. Traitements de rattrapage :

Le nombre de patients ayant eu secondairement besoin d'un traitement par corticoïdes ou IgIV dans le mois suivant la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne, était moins important dans le groupe des patients traités selon recommandations (20%) que dans le groupe qui n'a pas été traité selon les recommandations (28.6%). L'analyse statistique ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes.

### 3.D. Taux de plaquettes :

La conformité de la prise en charge initiale par rapport aux recommandations n'était pas associée à un meilleur taux de plaquettes à 1 mois. En effet le taux de plaquettes médian était plus élevé chez les patients qui n'avaient pas été traités en conformité avec les recommandations, notamment chez les patients "sous-traités".

### 3.E. Patients traités par arTPO :

Enfin les patients ayant été traités par arTPO au diagnostic, n'ont présenté aucun saignement dans le mois suivant le diagnostic et avaient une durée moyenne d'hospitalisation plus courte de 1,3 jour.

## **4. Bilan réalisé au diagnostic :**

Dans notre population, la réalisation ou non d'un myélogramme dans le bilan diagnostic était conforme aux recommandations du PNDS de 2017, avec seulement 1 patient qui n'avait pas eu d'exploration médullaire alors que c'était indiqué, et 1 patiente qui avait eu un myélogramme non indiqué.

Dans le bilan biologique, le test qui avait été le plus oublié (ou fait après les IgIV) était la recherche de FAN (chez 11.8% des patients). Ce test a pourtant un intérêt, premièrement, diagnostique dans la recherche de LES associé, et puis thérapeutique pour l'utilisation de l'hydroxychloroquine.

## **5. Evolution à 12 mois et traitement de seconde ligne :**

Nous avons comptabilisé 3 décès dans les 12 mois suivants le diagnostic, deux sur une complication des traitements (embolie pulmonaire sous arTPO et infection sous corticoïdes) et un décès d'étiologie indéterminée.

Cela illustre que la morbidité associée aux traitements dans le PTI n'est pas négligeable, c'est une question majeure qu'il faut garder en tête tout au long de la prise en charge.

Parmi les patients dont nous avons les données à 12 mois, les trois quarts ont présenté un épisode de saignement ou plus dans les 12 mois suivants le diagnostic, dont un quart qui ont présenté un saignement menaçant, le plus souvent dans les trois premiers mois.

Les traitements de fond le plus souvent introduits, et introduits en premier, dans notre population étaient les arTPO (en premier lieu le Romiplostim puis l'Eltrombopag), puis la Disulone, puis l'Hydroxychloroquine.

Le traitement de fond le moins utilisé était le Rituximab, et il n'a été introduit en premier que chez un patient.

Vingt-sept pourcents des patients dont nous avons les données à 12 mois avaient un taux de plaquettes normal sans traitement à 12 mois, sachant que ce chiffre est probablement sous-estimé par le nombre de perdus de vue. Dans la cohorte de Moulis et al. le taux de patient guéri à 12 mois est plus important à 42.3% [2].

Enfin dans notre étude, 39.3% des patients avaient un traitement de fond à 12 mois, et 6% avaient des plaquettes qui restaient inférieures à 30G/L à 12 mois.

## VI. CONCLUSION :

Depuis 2017, le CHU de Poitiers est un centre de compétences des cytopénies auto-immunes.

Le PNDS du PTI de l'adulte et de l'enfant a été rédigé pour la première fois en 2009, puis réactualisé en 2017. Il a été élaboré et coordonné par des médecins des centres de références des cytopénies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant (CERECAI et CEREVANCE), il permet de guider les praticiens dans la prise en charge des PTI et d'uniformiser les pratiques sur le territoire français.

En se basant sur les recommandations du PNDS du PTI de 2017, nous avons pu mettre en évidence des points d'amélioration sur les prises en charges initiales des PTI diagnostiqués au CHU de Poitiers, qui sont :

- La nécessité de rechercher les Facteurs Antinucléaires avant toute prescription d'IgIV.
- La nécessité de prescrire un traitement optimal par corticothérapie, IgIV et transfusion plaquettaire pour les saignements menaçants.
- L'absence d'indication à prescrire une transfusion plaquettaire en dehors des saignements menaçants.
- Et l'absence d'indication à prescrire des IgIV pour les scores hémorragiques  $\leq 8$ .

Il est possible que les prises en charge non conformes aux recommandations du PNDS aient un impact clinique, avec une majoration de la durée d'hospitalisation et du nombre de saignements (notamment des saignements menaçants) dans le mois suivant le diagnostic. Mais les tests statistiques sur les saignements à un mois ne sont pas significatifs et il existe un biais de confusion avec des groupes (patients traités selon les recommandations du PNDS versus patients non traités selon les recommandations du PNDS) qui ne sont pas comparables au diagnostic.

La place des arTPO dans la prise en charge thérapeutique initiale du PTI est probablement une question avec laquelle il va falloir compter dans l'avenir.

Les recommandations sont en cours d'actualisation, et un nouveau PNDS sur le PTI de l'adulte et de l'enfant est en cours de rédaction.

VII. ANNEXE 1 : Score hémorragique de Khelaff, d'après Khellaf et al, Haematologica 2005; 90 : 829-32 [26]

Âge		Saignement gastro-intestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétychial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétychial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétychial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

## VIII. BIBLIOGRAPHIE :

1. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. [Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne* 2017;38:444-9.
2. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol* 2017;92:493-500.
3. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145:235-44.
4. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308-15.
5. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011;153:437-50.
6. Stoll D, Cines DB, Aster RH, Murphy S. Platelet kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood* 1985;65:584-8.
7. Audia S, Mahevas M, Bonnotte B. Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements. *Rev Med Interne* 2021;42:16-24.
8. Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015;6:7737.
9. Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J, Hou M. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007;139:605-11.
10. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;93:704-6.
11. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620-32.
12. 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.

13. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016;101:1039-45.
14. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
15. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood* 2011;117:3514-20.
16. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. [Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne* 2017;38:444-9.
17. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011;96:1831-7.
18. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clin Epidemiol* 2016;8:231-9.
19. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-3.
20. Piel-Julian M-L, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost JTH* 2018;16:1830-42.
21. Moulis G, Comont T, Adoue D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: Impact for clinical practice. *Rev Med Interne* 2021;42:11-5.
22. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86:420-9.
23. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83:150-4.
24. 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.
25. Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. 2017; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2772874/fr/purpura-thrombopénique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772874/fr/purpura-thrombopénique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte).

26. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005;90:829-32.
27. Kitchens CS. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest* 1977;60:1129-34.
28. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3:e489-96.
29. Wei Y, Ji X, Wang Y, Wang J, Yang E, Wang Z, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016;127:296-302; quiz 370.
30. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol* 2019;94:1314-24.
31. Ebbo M, Rivière E, Godeau B. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : où en sommes-nous 10 ans après ? *Rev Med Interne* 2021;42:38-45.
32. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
33. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;100:762-5.
34. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3829-66.
35. Godeau B, Bonnotte B, Michel M. Traitements de première ligne au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état des lieux et perspectives. *Rev Med Interne* 2021;42:25-31.
36. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl* 2002;359:23-9.
37. Dubois S, Layese R, Languille L, Limal N, guillet S, Crickx E, et al. Evaluation de la pertinence de la prescription des immunoglobulines par voie intraveineuse dans le purpura thrombopénique immunologique de l'adulte: résultat d'une étude pilote monocentrique portant sur 264 traitements. 83e CONGRÈS Fr. MÉDECINE INTERNE 2021;42:A309-10.

38. Taylor A, Westwood JP, Laskou F, McGuckin S, Scully M. Thrombopoetin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond. *Br J Haematol* 2017;177:475-80.
39. Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;182:106-13.

## **IX. RESUME :**

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) de l'enfant et de l'adulte, actualisé en 2017, fournit aux praticiens des recommandations afin de les guider dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PTI.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les prises en charge de première ligne au diagnostic des PTI au CHU de Poitiers, afin de vérifier si elles étaient conformes aux recommandations du PNDS du PTI de 2017, et d'identifier des besoins d'amélioration.

Dans cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, d'évaluation des bonnes pratiques, nous avons inclus 68 patients âgés de plus de 16 ans, ayant eu un diagnostic de PTI entre le 01/01/2018 et le 31/12/2020, au CHU de Poitiers.

Sur les 68 patients inclus, 53 ont eu une prise en charge initiale conforme aux recommandations du PNDS de 2017. Parmi les 15 patients qui n'avaient pas eu une prise en charge initiale conforme aux recommandations, il y avait 7 patients "sous-traités", dont 3 patients traités par abstention thérapeutique alors qu'une corticothérapie était recommandée, 1 patient avec un score hémorragique supérieur à 8 qui avait eu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) mais sans corticoïdes associés, et 3 patients avec un saignement menaçant le pronostic vital ou fonctionnel qui n'avaient pas eu le traitement optimal par corticoïdes, IgIV et transfusion plaquettaire ; il y avait 5 patients "sur-traités", dont 2 patients avec un score hémorragique  $\leq 8$  qui avaient eu des IgIV, et 3 patients qui avaient eu une transfusion plaquettaire non indiquée ; il y avait 3 patients qui avaient été traités par agonistes du récepteur à la TPO (arTPO) en première ligne.

Un seul patient âgé de plus de 60 ans n'avait pas eu de myélogramme. Pour 8 patients, la recherche de Facteur Antinucléaire (FAN) n'avait pas été faite au diagnostic ou faite après les IgIV.

Notre étude met en évidence trois points d'amélioration sur la prise en charge initiale au diagnostic du PTI, qui portent sur la nécessité de prescrire un traitement optimal par corticothérapie, IgIV et transfusion plaquettaire pour les saignements menaçants, l'absence d'indication à la transfusion plaquettaire en dehors des saignements menaçants, et l'absence d'indication des IgIV pour les scores hémorragiques  $\leq 8$ . Il est également nécessaire d'effectuer systématiquement la recherche des FAN au diagnostic.

Mots clés : purpura thrombopénique immunologique ; prise en charge de première ligne ; évaluation des bonnes pratiques

## X. SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

