

# Actualités dans la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun primaire de l'adulte

Catherine Lambert

Update on the management of primary immune thrombocytopenia in adults

In recent years, the management of primary immune thrombocytopenic purpura (ITP) has undergone a profound change, owing to an improved understanding of its pathophysiology, the development of new targeted therapeutic molecules, and the updated guidelines of numerous scientific societies, including the Belgian Hematology Society (BHS). The purpose of this article is to review the diagnostic methods, describe both the modalities and objectives of treatment in 2021, and discuss the new therapeutic options made available to us.

## KEY WORDS

ITP, guidelines, therapeutic innovations

Depuis quelques années, la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun (PTI) primaire s'est profondément modifiée, notamment grâce à une meilleure connaissance de sa physiopathologie, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques ciblées et l'actualisation des lignes de conduites par de nombreuses sociétés scientifiques dont la Société Belge d'Hématologie (BHS). Cet article a pour but de revoir les méthodes de diagnostic, de décrire les modalités et les objectifs de traitement en 2021 et de discuter les nouvelles options thérapeutiques qui s'offrent à nous.

## MESSAGES-CLÉS

L'objectif principal du traitement du PTI est de maintenir un taux suffisant de plaquettes pour prévenir ou arrêter les saignements et non de normaliser les plaquettes, ce qui implique que de nombreux patients n'ont pas besoin d'être traités.

L'exposition aux corticoïdes doit être limitée dans le temps afin d'éviter les effets secondaires.

Le choix du traitement doit tenir compte des co-morbidités, du risque de toxicité, de la qualité de vie et des valeurs et préférences du patient.

Les TPO-RAs ont pris une place majeure dans le traitement du PTI et offrent de nombreux avantages.

## INTRODUCTION

Le purpura thrombocytopénique immun (PTI) est une pathologie hémorragique auto-immunitaire définie par une numération isolée de plaquettes abaissées ( $<100 \times 10^9/L$ ). Le PTI peut-être primaire en l'absence d'autre cause ou pathologie pouvant être associée à la thrombopénie ou secondaire à d'autres conditions (par exemple les infections, les médicaments, des pathologies rhumatismales, des troubles immunitaires ou un syndrome lymphoprolifératif) (1). Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence varie selon les études de 2 à 6.1 pour 100.000 adultes par an, tout âge confondu (2,3).

La présentation clinique du PTI est particulièrement hétérogène et est étroitement liée à la sévérité de la thrombopénie : absence totale de symptômes (découverte fortuite d'une thrombopénie suite à la réalisation d'un hémogramme) - saignement cutanéomuqueux (pétéchies, hématomes, bulles hémorragiques, ménorragies...) - hémorragie interne sévère notamment intracrânienne et digestive. Les saignements peuvent survenir de

façon spontanée, provoquée par un trauma ou favorisée par une fragilité tissulaire ou des médicaments interférant avec la coagulation sanguine. Les saignements spontanés sont peu fréquents si la numération plaquettaire est  $> 30 \times 10^9/L$  (4). Le PTI est une pathologie bénigne qui peut toutefois se compliquer d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital des patients, particulièrement à l'occasion d'hémorragies intracérébrales qui sont responsables de 50 à 80% des décès liés au PTI chez les patients de plus de 60 ans (5).

Globalement, la qualité de vie des patients souffrant de PTI est fortement altérée par la pathologie et les traitements nécessaires. La fatigue (dont l'étiologie est encore mal élucidée dans le PTI) et l'anxiété sont fréquemment rapportés et interfèrent de façon significative dans de nombreux domaines notamment émotionnels, fonctionnels et socio-professionnels comme récemment démontré dans l'étude I-WISH (6). Soulager la fatigue et améliorer la qualité de vie est d'ailleurs devenu un objectif des traitements du PTI. Enfin, le PTI a également un impact majeur sur les coûts pour le système des soins de la santé.

En l'absence de test spécifique, le diagnostic du PTI reste à ce jour un diagnostic clinique d'exclusion, reposant sur une anamnèse fouillée, un examen clinique soigneux et un bilan biologique orienté. Le risque de confusion avec d'autres pathologies rares (par exemple thrombocytopenie constitutionnelle, maladie de von Willebrand de sous type 2B...) existe et il conviendra de réévaluer le diagnostic notamment en l'absence de réponse au traitement et en cas de doute sur l'étiologie de la thrombopénie. Les principales pathologies à exclure et les analyses complémentaires recommandées sont résumées dans le tableau 1 (7).

L'évolution du PTI est classiquement scindée en 3 stades : diagnostic récent ( $< 3$  mois), forme persistante (3-12 mois après le diagnostic) ou chronique ( $> 12$  mois après le diagnostic) (1). Cette classification est utile à de nombreux égards : étiologique (diagnostic alternatif identifié dans près de 50% des cas dans les 3 premiers mois), visée pronostique, évaluation de la réponse thérapeutique (dans les études cliniques) et indication/obtention du remboursement de traitements spécifiques du PTI. Les réponses au traitement sont codées de la façon suivante : réponse complète (plaquettes  $> 100 \times 10^9/L$ ), réponse (plaquettes entre 30 et  $100 \times 10^9/L$  ou doublement des valeurs de base des plaquettes), pas de réponse si les plaquettes restent  $< 30 \times 10^9/L$ , ne doublent pas ou si présence de saignement [1].

## INNOVATIONS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU PTI

Durant des décennies, les connaissances au sujet de la physiopathologie du PTI se sont limitées au concept de destruction accrue des plaquettes dans le système réticulo-endothélial, consécutif à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes. Les traitements proposés avaient pour but de réduire la destruction plaquettaire en inhibant ou modulant le système immunitaire de façon non-spécifique ou en retirant le site de destruction des plaquettes.

De nombreux traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs ont donc été utilisés avec des réponses variables et des effets secondaires responsables d'un nombre conséquent de co-morbidités et d'un taux de mortalité non négligeable (8). En chef de file, les corticostéroïdes prescrits parfois de façon prolongée, en induisant les complications bien connues par du corps

**TABLEAU 1. BILAN D'UNE THROMBOCYTOPÉNIE ISOLÉE AFIN D'EXCLURE UN DIAGNOSTIC ALTERNATIF AU PTI PRIMAIRE (4,7,13)**

Examens de base recommandés	Examens à considérer selon la situation
<p><b>Anamnèse approfondie</b></p> <p><i>Antécédents personnels</i></p> <p><i>Antécédents familiaux</i></p> <p><i>Médicaments/compléments</i></p> <p><i>Alcool/drogues</i></p> <p><b>Examen clinique</b></p> <p><i>Foie/rate/aires ganglionnaires</i></p> <p><b>Examens biologiques</b></p> <p><i>Hémogramme, frottis sanguin, mesure des plaquettes sur 3 milieux (EDTA, héparine, citrate)</i></p> <p><i>Dosage des immunoglobulines</i></p> <p><i>Test de Coombs direct et réticulocytes</i></p> <p><i>Sérologies HIV, Hépatite B et C</i></p> <p><i>Recherche Helicobacter Pylori (dans des populations à prévalence élevée)</i></p> <p><b>Examen médullaire si</b></p> <p><i>Examen clinique suspect</i></p> <p><i>Anomalies de l'hémogramme/frottis sanguin</i></p> <p><i>Réfractaire aux traitements du PTI</i></p> <p><i>Éventuellement pré-splénectomie</i></p>	<p><b>Examens biologiques</b></p> <p><i>Facteur anti-nucléaire</i></p> <p><i>Anticorps anti-phospholipides (antécédents thrombotiques et obstétricaux)</i></p> <p><i>Fonction thyroïdienne et anticorps</i></p> <p><i>Test de grossesse</i></p> <p><i>Virologie : CMV, EBV, Parvovirus B19</i></p> <p><b>Autres</b></p> <p><i>Échographie hépatique</i></p> <p><i>RX thorax</i></p> <p><i>CT Scan</i></p> <p>...</p>

médical mais surtout chez les patients (6). Pendant de nombreuses années, le seul traitement permettant d'obtenir une rémission chez environ 60-70% des patients fut la splénectomie, dont les risques à court et long termes sur le plan thrombo-embolique et infectieux sont à souligner (9).

La meilleure compréhension de la pathogenèse du PTI a permis de développer des innovations thérapeutiques majeures. En 1996, les équipes de Mukai et Kosugi décrivent de façon inattendue que les concentrations de thrombopoïétine endogène (TPO) sont bas chez les patients atteints de PTI chronique et ceci en l'absence d'anticorps dirigés contre la TPO. Cette découverte révolutionne la compréhension des mécanismes du PTI qui évolue vers la combinaison d'une destruction accrue des plaquettes et une production altérée de celles-ci (10,11). En découleront sur le plan thérapeutique, le développement et la validation des analogues du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-RAs) qui font actuellement partie intégrante du traitement du PTI.

Plus récemment, bien que les principaux facteurs de déclenchement restent inconnus, des avancées fondamentales sur les mécanismes du PTI ont été faites. Premièrement une perte de tolérance immune – liée à un défaut des cellules T régulatrices – permet de stimuler les cellules B spléniques auto-réactives qui se différencient en plasmocytes produisant des anticorps anti-plaquettes. La glycoprotéine de surface plaquettaire IIb/IIIa est la cible principale des anticorps antiplaquettaires conduisant à la phagocytose des plaquettes par les macrophages spléniques, par le biais d'interactions avec les récepteurs Fc gamma (FcγR) et les récepteurs du complément. Cela permet aux macrophages d'activer les cellules T auto-réactives par leurs fonctions de présentation de l'antigène. De plus, l'activation de la voie classique du complément contribue à l'opsonisation des plaquettes et à leur destruction par une cytotoxicité dépendante du complément. La destruction des plaquettes est également médiée par une voie indépendante du FcγR, impliquant une désialylation des plaquettes qui favorise leur liaison au récepteur d'Ashwell-Morell et leur élimination dans le foie. Enfin, les cellules T cytotoxiques exercent une cytotoxicité contre les mégacaryocytes et les plaquettes périphériques. La mégacaryopoïèse déficiente résultant des réponses immunitaires humorale et cytotoxique est soutenue par des niveaux inappropriés de thrombopoïétine (12).

## LES STRATEGIES ACTUELLES DE TRAITEMENTS DU PTI

Grâce à une meilleure compréhension de sa physiopathologie, du risque hémorragique et suite à la disponibilité de nouvelles thérapies non immunosuppressives et efficaces, les recommandations thérapeutiques du PTI se sont radicalement modifiées au cours des dernières années.

Sachant que la plupart des patients atteints de PTI ne vont pas développer de symptômes hémorragiques quand les plaquettes sont  $>30 \times 10^9/L$ , il n'est plus question d'instaurer un traitement pour normaliser le taux de plaquettes mais

de les maintenir au-delà d'un seuil protégeant contre les saignements. La plupart des sociétés scientifiques s'accordent sur les points suivants (7,13,14):

1. Les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés et adaptés aux caractéristiques du patient (âge, comorbidités, prise de traitement anticoagulant et/ou antiagrégant, risque hémorragique et thrombotique, risque infectieux et auto-immunitaire, mode de vie et activités professionnelles et physiques, stade de la maladie...).
2. Le traitement a pour objectif de prévenir les saignements sévères et de maintenir un taux de plaquettes  $> 20-30 \times 10^9/L$  au moins chez les patients symptomatiques. En pratique, un traitement sera instauré chez ceux qui saignent activement et/ou avec des plaquettes  $< 10 \times 10^9/L$ . Pas de traitement indiqué et observation (sauf circonstances particulières) en l'absence de saignement ET si les plaquettes sont  $> 30 \times 10^9/L$ . Le traitement est généralement recommandé en cas de numération plaquettaire entre 10 et  $20-30 \times 10^9/L$  ET en l'absence de saignement ou si les saignements sont mineurs. Dans la dernière situation, l'observation se discutera au cas par cas.
3. Le traitement doit avoir une toxicité minimale.
4. Le traitement vise à optimiser la qualité de vie des patients.
5. Le traitement tient compte des valeurs, des préférences et des attentes des patients.

*L'avis des patients a pris une dimension particulière qui se traduit dans la plupart des recommandations, notamment en ce qui concerne la splénectomie, le souci d'éviter un traitement médical au long cours ou le souhait d'obtenir une réponse durable (7,14).*

## LES TRAITEMENTS DU PTI

### LES TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE ET D'URGENCE

Les corticostéroïdes constituent le traitement standard de première ligne et le traitement d'urgence le plus fréquemment utilisé en cas de PTI nouvellement diagnostiqué. Ils agissent de diverses façons notamment en réduisant la production d'auto-anticorps, en augmentant la production des plaquettes, en réduisant la perméabilité capillaire et en diminuant la destruction des plaquettes (15). Le choix de l'agent stéroïdien prendra en compte les risques d'événements indésirables et la nécessité d'obtenir une réponse rapide. Ces agents ont une action rapide avec une réponse initialement de 60-80% mais n'offrent pas une réponse durable, chutant à 30-50% après leur arrêt. A noter l'absence de différence significative de réponse entre le Méthylprednisolone et la Dexaméthasone à long terme (40% de réponse maintenue à 9 mois) même si on peut constater une réponse initiale plus rapide (à J14) avec la Dexaméthasone (16). Les effets secondaires des corticoïdes sont bien connus et leur utilisation au long cours est déconseillée dans le PTI (7,13,14).

Les immunoglobulines intra-veineuses (IVIg) sont généralement administrées quand une remontée plus rapide des plaquettes est requise. Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec stéroïdes. La dose recommandée est de 1 g/kg/jour 1-2 jours ou 0.4 g/kg/j pendant 5 jours. Il n'y a pas de différence démontrée en termes de la réponse entre le schéma faible dose et haute dose (17). Leur mode d'action inclut l'inhibition des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines, l'inhibition de la phagocytose et l'élimination ou la suppression des anticorps anti-plaquettes (15). Leur durée d'action est limitée, en moyenne à 2-4 semaines. Les effets secondaires des IVIg sont principalement liés à l'infusion, les céphalées, le risque de méningite aseptique et d'événement thrombo-embolique (7).

#### LES TRAITEMENTS CONSÉCUTIFS À LA PREMIÈRE LIGNE

Environ 68% des adultes vont développer un PTI persistant malgré les traitements de première ligne (18). Pendant des décennies, le traitement du PTI persistant ou chronique a reposé sur le Rituximab® et la splénectomie.

#### LA SPLÉNECTOMIE

La splénectomie traite efficacement le PTI en retirant un site de destruction des plaquettes et un site de production des anticorps. Avec un taux de rémission (historique) de 60 à 70%, elle permet d'éviter des traitements médicaux aux long cours et leurs effets secondaires (15). La mortalité péri-opératoire est de 1% pour la splénectomie par laparotomie et 0.2% pour la laparoscopie. Les principales co-morbidités à court et à long terme sont les événements thrombo-emboliques et les infections. Compte tenu des risques de l'intervention, de l'efficacité des traitements médicaux actuels et de la possibilité d'une rémission spontanée au cours de la première année suivant le diagnostic, la splénectomie doit être réservée aux stades chroniques (7).

#### LE RITUXIMAB

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui réduit la production d'anticorps anti-plaquettes par les lymphocytes B. Utilisé à la posologie de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines, un taux de réponse initiale de 50-60% est rapporté mais on note une réponse maintenue à 5 ans de 20% et un taux de réponse maintenue sans traitement à 20%. Le délai d'action est habituellement de quelques semaines. En cas de rechute, il est possible d'administrer une nouvelle cure chez les patients ayant eu une bonne réponse initiale (19). Les résultats de l'étude RIPT suggèrent que les patients traités avec le Rituximab ont une réponse plus longue par rapport au placebo [20]. En terme de sécurité, outre les réactions liées aux infusions, la préoccupation principale est le risque infectieux lié à la déplétion des cellules B. Dans un registre français prospectif multicentrique de 248 adultes atteints de PTI traités par Rituximab avec un suivi de 5 ans, l'incidence des infections graves n'était que de 2/100 patients-années.

Une hypogammaglobulinémie profonde est apparue chez cinq patients 15 à 31 mois après la dernière perfusion de Rituximab. Seuls trois décès liés à une infection survenue 12 à 14 mois après les perfusions pourraient être dus en partie au Rituximab (19). Les cas de leuco-encéphalopathie multifocale sont très rares. En période de pandémie à Covid-19, la préoccupation majeure quant à l'utilisation du Rituximab concerne bien sûr l'incapacité des patients traités de produire une réponse vaccinale suffisante (21).

#### LES TPO-RA (AGONISTES DU RÉCEPTEUR DE LA THROMBOPOÏÉTINE)

Depuis leur mise sur le marché en 2008, les TPO-RA (Thrombopoïétin receptor agonists) ont profondément modifié l'approche thérapeutique du PTI. En se liant au récepteur de la thrombopoïétine et modifiant sa conformation, les TPO-RA vont activer la voie JAK2/STAT5 résultant en une prolifération et une différenciation des mégacaryocytes et de leurs précurseurs entraînant une augmentation de la production de plaquettes. L'efficacité des TPO-RA dans le PTI est donc attribuée à leur capacité à compenser la destruction accrue des plaquettes. Un certain effet immuno-modulateur a également été décrit chez les patients traités par TPO-RA.

Trois TPO-RA sont actuellement approuvés dans le traitement du PTI : un peptide, le Romiplostim (Nplate®) et deux petites molécules, l'Eltrombopag (Revolade®) et l'Avatrombopag (Doptelet®). Ces molécules diffèrent dans leur structure, le mode de liaison d'activation au récepteur de la TPO et les mécanismes d'activation dans la signalisation des mégacaryocytes, expliquant les variations de réponses chez les patients. Il est important de souligner que l'efficacité des 3 TPO-RA n'a pas été comparée entre elles par des études randomisées contrôlées (22). Le Tableau 2 résume les caractéristiques de 3 TPO-RA sur le marché. Une ou plusieurs études de phase III, randomisées et contrôlées ont confirmé l'efficacité de ces agents avec une réponse globale plus élevée (66 à 80%) que les autres traitements consécutifs du PTI, tout en requérant leur utilisation prolongée. Des études menées avec le Romiplostim et l'Eltrombopag ont montré une réponse de 40-60% chez les patients avec PTI réfractaire splénectomisés (4). Dans une méta-analyse (concernant Romiplostim et l'Eltrombopag), le taux de réponse après le passage d'une molécule à l'autre (pour des raisons de manque d'efficacité, d'effets secondaires ou de préférence du patient) était de 77,5% (23).

Dans une petite proportion de patients traités par les TPO-RA, une rémission durable sera obtenue. Comme démontré dans une méta-analyse incluant les 3 TPO-RA, l'incidence de rémission après l'interruption du traitement était de 5-36%. Cette étude concluait aussi que globalement, les TPO-RA sont bien tolérés à long terme et offrent un taux de réponse élevé et durable (24). Cependant, il n'existe actuellement pas de facteurs prédictifs concernant les chances d'atteindre une rémission et les modalités d'interruption progressive des TPO-RA restent basés sur des opinions d'experts et

**TABEAU 2. CARACTÉRISTIQUES DES 3 TPO-RA<sub>s</sub> DISPONIBLES EN 2021 (4,22)**

	<b>Romiplostim</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>Avatrombopag</b>
<b>Type de molécule</b>	Peptide	Petite molécule non peptidique	Petite molécule non peptidique
<b>Site d'action au niveau récepteur de la TPO</b>	Extra-cellulaire	Transmembranaire	Transmembranaire
<b>Administration</b>	Sous-cutanée, hebdomadaire	Orale, journalière	Orale, journalière
<b>Considérations liées à l'administration</b>	Capacité d'auto-injection	Prise décalée avec la nourriture contenant calcium – restrictions alimentaires	Prise pendant le repas Pas de restrictions alimentaires
<b>Posologie</b>	1-10µg/kg par semaine Ajustement hebdomadaire de 1µg/kg	25 -75 mg/jour Ajustement par 25 mg Dosage intermittent possible	20mg/semaine - 40mg/jour Ajustement par 20 mg
<b>Indications</b>	Adultes avec PTI primaire réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG)  Pédiatrie: PTI primaire chronique	Adultes et enfants avec PTI primaire diagnostiqué > 6 mois, réfractaire aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG)  Thrombocytopénie associée à l'hépatite C  Anémie aplastique sévère	Adultes avec PTI primaire chronique, réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG)  Périprocédure en cas de thrombocytopénie sévère chez les patients avec maladie chronique du foie

doivent être validés. Une autre bénéfice des TPO-RA<sub>s</sub> est leur impact positif sur la qualité de vie et sur la fatigue (24).

En ce qui concerne la sécurité d'utilisation des TPO-RA<sub>s</sub>, ils sont généralement bien tolérés avec peu d'effets secondaires (dont certains sont spécifiques à chaque molécule). Les céphalées modérées à mineures sont fréquentes. Une perturbation des transaminases peut s'observer avec l'Eltrombopag, nécessite un simple monitoring biologique et est réversible lors de son interruption. Les examens médullaires (non recommandés) effectués chez des patients traités au long cours par TPO-RA<sub>s</sub> ont montré un risque faible (environ 5%) de fibrose réticulinique réversible à l'arrêt du traitement et surtout pas de risque de fibrose collagénique irréversible (4). La dernière préoccupation liée à l'utilisation des TPO-RA<sub>s</sub> concerne le risque thrombotique. L'âge (>60 ans), la splénectomie, les facteurs de risque personnels (ex la présence d'anticorps antiphospholipides), certains traitements (ex pilule oestro-progestative, IVIG, les corticostéroïdes...) peuvent majorer de 3-4x le risque thrombotique artériel et veineux chez les patients ayant un PTI.

Les patients exposés aux TPO-RA<sub>s</sub> présentent un risque indirect thrombotique accru mais des données prospectives à ce sujet ne sont pas disponibles et sont nécessaires. Les analyses rétrospectives des études n'ont pas montré de différence significative du risque thrombotique entre le Romiplostim et Eltrombopag, ni identifié de corrélation avec le taux de plaquettes, le type, la dose ou la durée de traitement par TPO-RA. Les événements thrombotiques survenaient chez des patients âgés avec au moins un facteur de risque thrombotique. Une évaluation individuelle soigneuse du risque thrombotique doit pas conséquent être effectuée, en concertation avec le patient, avant d'instaurer un traitement par TPO-RA<sub>s</sub> (25).

## AUTRES TRAITEMENTS

Dans les cas réfractaires, divers agents immunosuppresseurs aspécifiques réduisant la destruction des plaquettes (l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine A, le danazol, la dapson, le mycophénolate mofétil et la vincristine/vinblastine) ont été utilisés avec des réponses très variables et des effets secondaires multiples.

## NOUVELLES MOLÉCULES

De nouvelles thérapies prometteuses ont récemment été développées/sont en cours de développement. Un inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (le Fostamatinib®) a démontré son efficacité et sa sécurité d'utilisation avec un recul de plus de 5 ans chez des patients avec PTI chronique multi-traité (26). Cette molécule a récemment été approuvée par l'EMA et la FDA dans le traitement du PTI. Un inhibiteur potentiel de la tyrosine kinase de Bruton (Rizalbrutinib) est en cours d'évaluation dans des études cliniques. Enfin, de nouvelles stratégies thérapeutiques émergentes inhibant la signalisation FcγR ou la voie classique du complément, vont probablement profondément modifier la prise en charge du PTI dans un avenir proche (12).

## RECOMMANDATIONS BELGES EN 2021

En 2021, la Société Belge d'Hématologie a édité de nouvelles recommandations concernant la prise en charge du PTI. Celles-ci sont résumées dans la Figure 1 (7).

*Le traitement du PTI nouvellement diagnostiqué* repose sur l'administration de corticostéroïdes (associés ou non à des immunoglobulines intra-veineuses) à dose et durée d'utilisation limitées compte tenu de leurs potentiels effets secondaires. Les schémas disponibles en Belgique sont repris dans le tableau 3 (7).

FIGURE 1. ALGORITHME DU TRAITEMENT DU PTI PRIMAIRE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA BHS EN 2021 (7)

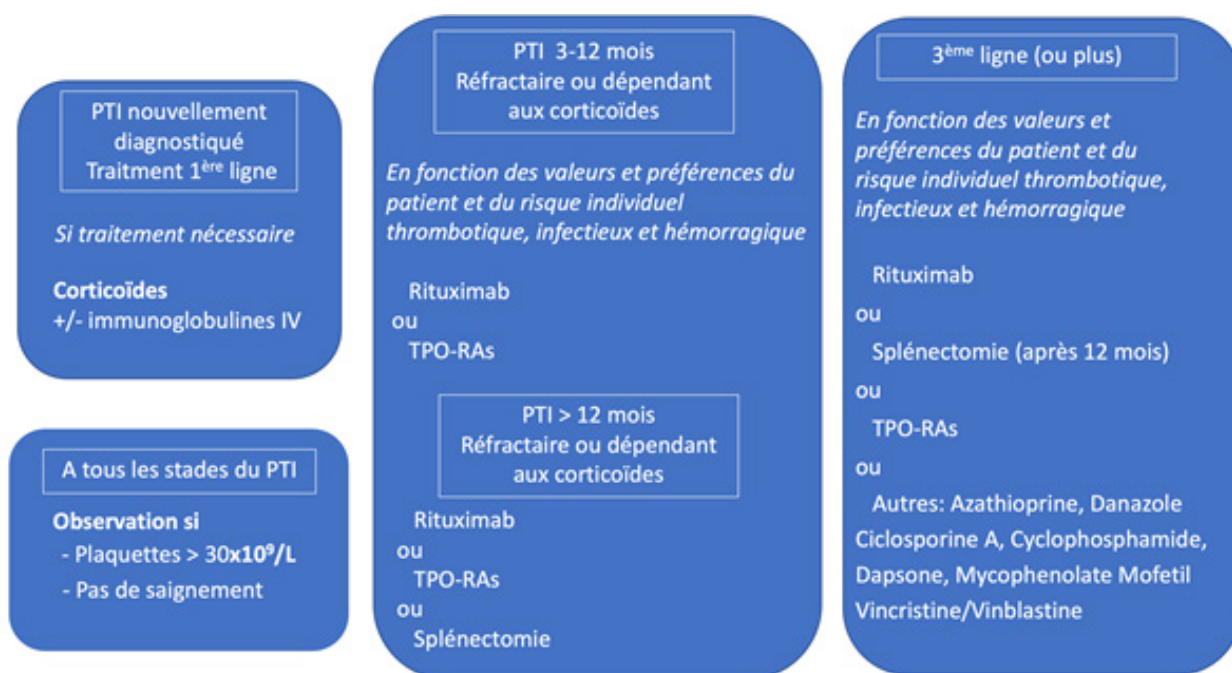


TABLEAU 3. SCHÉMA DE CORTICOTHÉRAPIE POUR LE TRAITEMENT DU PTI EN BELGIQUE (7)

Corticostéroïdes*	Methylprednisolone	Dexaméthasone
Posologies	1 mg/kg/jour (max 80mg/j) pendant 1-2 semaines. Dégressif sur maximum 6 semaines si réponse. Dégression rapide (1 semaine) si pas de réponse. Poursuivre la dégression même si les plaquettes chutent. Pas de traitement au long cours.	20-40 mg/j pendant 4 jours, peut être répété toutes les 2-4 semaines, maximum 4 cycles.
*Peuvent être utilisés en cas de rechute en cas de réponse prolongée préalable.		

Les lignes ultérieures de traitement du PTI (évoluant depuis plus de 3 mois et cortico-résistant ou dépendant) seront individualisées et tiendront compte des valeurs, préférences et co-morbidités du patient. Les TPO-RAs représentent la meilleure option thérapeutique pour les patients qui préfèrent une réponse plaquettaire durable tout en évitant la chirurgie et qui ont un risque thrombotique acceptable. Le Rituximab est une bonne option chez les patients qui veulent éviter un traitement à long terme, une chirurgie et qui ont un risque infectieux acceptable. La splénectomie n'est indiquée que chez les patients présentant une tendance grave aux saignements, mais elle doit être reportée (si possible) au moins 12 mois après le diagnostic, car une rémission spontanée peut survenir au cours de cette période. Les meilleures réponses et les taux de complication les plus faibles sont observés chez les patients âgés de moins de 60 ans. La splénectomie est la meilleure option thérapeutique pour les patients qui préfèrent une réponse plaquettaire durable tout en évitant les médicaments à long terme. D'autres traitements médicaux comme l'azathioprine, le

cyclophosphamide, la ciclosporine A, le danazol, la dapsone, le mycophénolate mofétil et la vincristine/vinblastine doivent être envisagés pour les patients réfractaires aux TPO-RA, au Rituximab et/ou à la splénectomie (7).

## CONCLUSIONS

D'énormes progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique du TPI. Pour les patients qui doivent être traités compte tenu d'une numération plaquettaire très basse ou d'un risque hémorragique accru, les traitements classiques (corticostéroïdes; immunoglobulines) conservent une place thérapeutique de choix. Pour les patients réfractaires et surtout dans le but d'éviter les multiples conséquences délétères d'une corticothérapie prolongée, les TPO-RA s'imposent comme des agents thérapeutiques de choix. Cette classe thérapeutique est désormais riche de plusieurs molécules présentant des propriétés spécifiques et accessibles à un nombre croissant de patients.

## RÉFÉRENCES

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcomes criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report for an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
2. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W *et al.* Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *E Clinical Medicine*. 2019; 14:80-87
3. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, *et al.* Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ*. 2020; 23:184-192
4. Al-Samkari H and Kuter D. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thrombo Hemost*. 2020; 46:275-288.
5. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630-8
6. Cooper N, Kruse A, Kruse C, *et al.* Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021;96(2):199-207.
7. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, *et al.* Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. *Acta Clin Belg*. 2021 Feb 26:1-14.
8. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.
9. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019. 5;381(10):945-955
10. Mukai HY, Kojima H, Todokoro K, *et al.* Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:675-678.
11. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, *et al.* Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93:704-706.
12. Audia S, Mahévas M, Nivet M, *et al.* Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemasphere*. 2021;5(6):e574.
13. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.
14. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866.
15. Song F, Al-Samkari H. Management of Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): A Review on Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med*. 2021;12:653-664.
16. Wei Y, Ji XB, Wang YW, *et al.* High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):296-302
17. Qin YH, Zhou TB, Su LN, *et al.* The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Dec;21(8):713-21.
18. Moulis G, Germain J, Comont T, *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(6):493-500.
19. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, *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 Dec;94(12):1314-1324.
20. Tjønnfjord E, Holme PA, Darne B, *et al.* Long-term outcomes of patients treated with rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia - Follow-up of the RITP study. *Br J Haematol*. 2020 Nov;191(3):460-465.
21. Nazi I, Kelton JG, Larché M, *et al.* The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013 12;122(11):1946-53.
22. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* 2019;104(6):1112-1123
23. González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719837906.
24. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021 Feb 17;32(2):216-226.
25. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):39-45
26. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, *et al.* Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021 Apr 30;12:20406207211010875

Disclosures : le Dr Catherine Lambert déclare des frais de consultance d'Amgen, Novartis et Sobi.

## CORRESPONDANCE

PR CATHERINE LAMBERT, MD, PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc

Hemostasis and Thrombosis Unit/Division of Adult Hematology

UCLouvain

ORCID:0000-0003-2222-0357

catherine.lambert@saintluc.uclouvain.be