

1. Marqueurs d'auto-immunité dans le PTI (Hollenhorst MA, Kuter DJ. Markers of Autoimmunity in Immune Thrombocytopenia: Prevalence and Prognostic Significance. *Blood* 2016;128:1363).

Contexte : On dispose de peu très de données sur la prévalence des marqueurs biologiques d'auto-immunité dans le PTI primaire et leur signification.

Objectifs : Evaluer la prévalence des marqueurs biologiques d'auto-immunité et leur signification en terme de taux de rémission et de risque de thrombose dans une cohorte de PTI primaires.

Méthodes : Les auteurs ont constitué une cohorte rétrospective de patients adultes atteints de PTI primaire au *Massachusetts General Hospital* (Boston, USA) entre 1995 et 2014 et ayant au moins eu un dosage d'anticorps antinucléaires (ANA), de test de Coombs direct, d'anticorps anti-TPO (aTPO), anticardiolipide (aCL), d'anticoagulant circulant (ACC) ou de facteur rhumatoïde (FR). Le PTI était défini selon les recommandations internationales (Neunert *et al.* *Blood* 2011;117:4190-207). La rémission était définie par une numération plaquettaire >30 Giga/L en l'absence de traitement à la dernière visite de suivi.

Résultats : Parmi les 169 patients inclus, 102/155 (66%) avaient des ANA positifs, 36/127(28%) un test de Coombs direct, 31/101 (31%) des aTPO, 22/133 (16%) des aCL de type IgM, 19/131 (15%) des aCL de type IgG, 14/120 (12%) un ACC et 8/93 (9%) un FR. Parmi les 70 patients avec un dosage à la fois d'ANA, de test de Coombs direct et d'aTPO, 51 avaient au moins un test positif et un certain chevauchement était observé (Figure 1).

Il n'y avait pas de différence en terme d'obtention de rémission (statut connu pour 51% des patients) selon la présence ou non de chacun des marqueurs d'auto-immunité biologique hormis pour les aTPO : rémission chez 39% des positifs contre 61% des négatifs ($p=0,04$).

Un évènement thrombotique a été observé chez 11% des patients avec un suivi moyen de 6 ± 5 ans. Les patients avec des ANA positifs ont présenté plus de thromboses (17/102 vs. 0/53, $p=0,002$) ainsi que les patients avec un ACC (7/14 vs. 11/106, $p=0,0001$).

Points forts : C'est la première étude évaluant la prévalence d'autant de marqueurs d'auto-immunité dans le PTI. Elle tend à confirmer que la présence d'ACC est un marqueur de risque fort de thrombose (*Autoimmunity Rev* 2016;15:203-9).

Limites : Le caractère rétrospectif avec parfois des effectifs faibles chez lesquels les marqueurs ont été recherchés, l'absence de seuil utilisé pour considérer la positivité des ANA et des aCL, l'incertitude sur le moment du dosage des marqueurs avec possible biais d'indication, la probable sous-évaluation des thromboses, le faible nombre de patients avec un statut de rémission évaluable, l'absence d'étude multivariée font que ces résultats sont des pistes de recherche préliminaires.

A retenir : La prévalence des marqueurs d'auto-immunité dans le PTI primaire est élevée. La présence d'ANA (pourrait être un marqueur de risque de thrombose au même titre que la présence d'ACC).

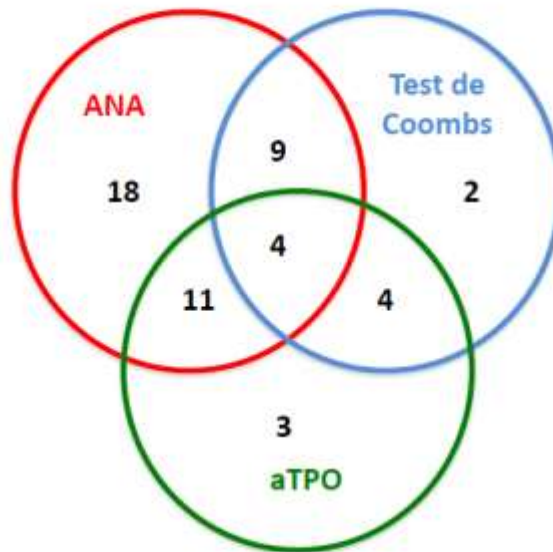


Figure 1. Répartition des 51 patients ayant au moins un dosage d'ANA, de test de Coombs direct ou d'aTPO positif parmi les 70 patients ayant été testés pour les 3 marqueurs d'auto-immunité.

2. Rentabilité diagnostique des examens paracliniques réalisés au diagnostic de purpura thrombopénique immunologique pour dépister des causes secondaires. (Moulis G *et al.* Positivity Rates of Tests Used at Immune Thrombocytopenia Diagnosis to Detect Associated Diseases. a Prospective Multicenter Cohort Study of 218 Patients. *Blood* 2016;128:1367).

Contexte: La fréquence de positivité (« rentabilité diagnostique ») des examens réalisés au diagnostic de PTI pour dépister des causes de PTI secondaire est mal connue. Il en résulte de grandes différences entre les recommandations de prise en charge du PTI quant à l'indication systématique ou non de ces tests.

Objectif : Evaluer la rentabilité diagnostique des examens proposés dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2009.

Méthodes : La population étaient les patients inclus entre le 1/6/2013 et le 31/12/2015 dans le registre CARMEN (Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN). Ce registre recueille prospectivement la prise en charge « en vie réelle » des PTI incidents de l'adulte en Midi-Pyrénées depuis juin 2013. La fréquence de positivité des tests à la recherche de PTI secondaire a été décrite dans l'ensemble de la population, dans le sous-groupe de patients ayant un contexte clinico-biologique évocateur de la maladie recherchée et dans le sous-groupe des patients n'ayant pas un tel contexte (examens réalisés à titre systématique).

Résultats : L'étude a inclus 218 patients. L'âge médian était de 66 ans (extrêmes : 18-96), 47,3% étaient des femmes, 34 (15,8%) avaient un PTI secondaire, 104 (48,2%) avaient des signes hémorragiques, la numération plaquettaire médiane était de 18 Giga/L (extrêmes : 1-135) et 144 (66,1%) étaient traités pour le PTI dans le mois suivant le diagnostic.

Un myélogramme a été réalisé chez 167 patients et 5 syndromes myélodysplasiques ont été identifiés (3 cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée et 2 avec dysplasie multilignée ; tous avaient des numérations plaquettaires <15 Giga/L et ont répondu aux corticoïdes). La fréquence de positivité pour dépister un syndrome myélodysplasique était de 6,6% (4/61) parmi les patients avec anémie ou neutropénie et de 0,9% (1/106) en cas de thrombopénie isolée. Parmi les patients âgés de plus de 60 ans, ces fréquences étaient respectivement de 8,3% et 1,5%.

Les anticorps antinucléaires (ANA) étaient réalisés chez 170 patients sans connectivité connue. Ils étaient positifs (titre $\geq 1/160$) dans 73 cas (42,9%). La fréquence de positivité était de 40% en cas de signe évocateur de connectivité et 41,8% sinon. Deux lupus érythémateux systémiques ont été diagnostiqués. Les anticorps antiphospholipides étaient positifs chez 7 patients (73 testés) : 1 avec anticoagulant circulant isolé, 2 avec anticorps anticardiolipides isolés, 2 avec ces deux antiphospholipides, et 2 présentaient une triple positivité. La fréquence de positivité était de 25% en

cas d'antécédent de thrombose ou d'accident obstétrical, et 6,7% sinon. Le test de Coombs était positif dans 30,4% des cas avec anémie ou haptoglobine basse, contre 7,3% sinon.

Une électrophorèse des protéines sériques a été réalisée chez 158 patients. Aucun n'avait d'antécédent d'infection sévère, répétée ou opportuniste. Une hypogammaglobulinémie <5g/L a été mise en évidence chez 1 patient parmi 76 avec lymphopénie (< 1,5 Giga/L) et chez 1 patient parmi 82 sans lymphopénie.

Les sérologies VIH, VHB et VHC étaient réalisées respectivement chez 159, 140 et 143 patients. Aucune nouvelle infection n'était détectée. La recherche d'infection à *Helicobacter pylori* a été réalisée chez 9 patients, positive chez 3. Deux patients avaient des symptômes évocateurs de gastrite et un était positif. Parmi les 7 patients sans symptôme de gastrite, deux étaient positifs.

La TSH était dosée chez 112 patients sans histoire de dysfonction thyroïdienne. Elle était basse dans 7 cas et élevée dans 2. Les fréquences de positivité étaient de 50,0% en cas de symptômes évocateurs de dysfonction thyroïdienne et de 7,3% sinon.

Points forts : Il s'agit de la première étude prospective avec une telle évaluation.

Limites : Il s'agit d'un registre en vie réelle et les tests n'étaient pas systématiquement réalisés chez tous les patients.

A retenir : En général, les fréquences de positivité étaient au moins trois fois supérieures en cas de contexte évocateur de la maladie recherchée, faisant discuter la réalisation systématique de ces examens. En revanche, les ANA, dont la positivité peut faire prescrire de l'hydroxychloroquine, avaient des fréquences similaires dans les deux groupes, suggérant l'intérêt de leur recherche systématique. Les infections par le VIH, le VHB et le VHC révélées par un PTI semblent très rares en France.

3. Intérêt d'initier la corticothérapie à dose conventionnelle par méthylprednisolone intraveineuse au diagnostic de PTI de l'adulte. (Essilini A *et al.* Interest in Initiating Corticosteroids By Intravenous Methylprednisolone at Standard Dose in Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia Adults: Results of the Prospective Carmen Registry. *Blood* 2016;128:3736).

Contexte : Le traitement de première ligne du purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la corticothérapie par voie orale (CVO) à une dose conventionnelle de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines. En cas de score hémorragique de Khellaf >8, les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) sont ajoutées. Dans la pratique courante, les corticoïdes sont souvent initiés sous forme de méthylprednisolone par voie intraveineuse (MIV) à dose conventionnelle (1 mg/kg/jour) pendant quelques jours suivis des corticoïdes par voie orale pour une durée totale de 3 semaines. Cette attitude est empirique. Il existe cependant un rationnel pharmacologique pour penser que cette attitude raccourcit le délai de réponse. L'hypothèse de ce travail était qu'initier la corticothérapie par MIV à dose conventionnelle permet de réduire d'un jour le délai de réponse.

Objectif : Vérifier cette hypothèse.

Méthode : La population d'étude était les patients inclus dans le registre CARMEN (voir résumé précédent) entre juin 2013 et décembre 2015, hospitalisés à l'initiation du traitement avec une numération plaquettaire < 30 x 10⁹/L et traités par CVO ou MIV à dose conventionnelle (1 mg/kg/j). Le critère de jugement principal était le délai de réponse (temps entre l'initiation du traitement et la réponse - numération plaquettaire > 30 x 10⁹/L et absence de saignement). Les critères de jugement secondaires étaient : le délai de réponse complète (numération plaquettaire > 100 x 10⁹/L et absence de saignement), les fréquences de réponse et de réponse complète et la survenue d'effets indésirables. Des modèles de Cox ont été réalisés, ajustés sur l'exposition aux IgIV et un score de propension représentant la probabilité d'être traité par MIV (incluant : l'âge, le genre, le score de comorbidité de Charlson, le caractère secondaire du PTI, le score hémorragique et la numération plaquettaire avant l'initiation du traitement). La date de censure correspondait à la survenue du critère de jugement, l'exposition à un autre traitement, le décès ou la date de dernier suivi.

Résultats : 87 patients ont été inclus (groupe CVO, n=63 ; groupe MIV, n=24). L'âge moyen était de 67 ± 22 ans et 48% étaient des femmes. La numération plaquettaire moyenne était 9,7 x 10⁹/L et 73 patients présentaient des saignements avant l'initiation du traitement. L'exposition médiane à la méthylprednisolone était de 3 jours (extrêmes : 1 – 10). Le suivi moyen était de 9,4 mois (± 8,5). La fréquence de réponse et de réponse complète était respectivement de 88,5% et 67%. Le délai de réponse médian était 3 jours dans le groupe MIV et 4 jours dans le groupe CVO. En modèle de Cox ajusté, il y avait une tendance à une diminution du délai de réponse dans le groupe MIV (Figure 1). Les médianes du délai de réponse complète étaient de 6,5 et 17 jours pour les traitements MIV et

CVO respectivement (HRa : 2,29 ; IC95% : [1,20 – 4,36], $p < 0,02$) ; les fréquences de réponse étaient de 87,5 % dans le groupe MIV et 89% dans le groupe CVO ($p=1$) et celles de réponse complète de 71% et 65% respectivement ($p=0,6$) ; 29 (33%) patients ont présenté des effets indésirables liés à la corticothérapie, principalement des infections et des diabètes, sans différence entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de corrélation entre le délai de réponse et la durée du traitement IV.

Points forts : C'est la première évaluation de cette attitude thérapeutique.

Limites : L'absence de significativité des résultats sur le critère de jugement principal s'explique probablement par manque de puissance statistique. Une étude prospective randomisée est essentielle pour confirmer ces résultats.

A retenir : Cette étude suggère que chez les patients hospitalisés, initier la corticothérapie par méthylprednisolone par voie IV pourrait diminuer le délai de réponse et donc la durée d'hospitalisation. En pratique, cette stratégie pourrait être mise en œuvre pour les patients ayant un score hémorragique élevé mais sans saignement mettant en jeu le pronostic vital (nécessitant de fortes doses de méthylprednisolone).

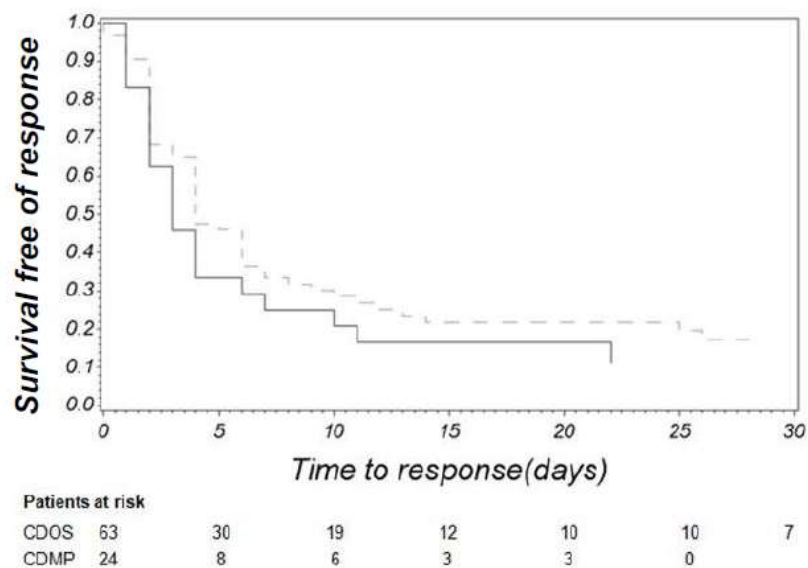


Figure 1. Délai de réponse dans le groupe MIV (ou CDMP, trait plein) et dans le groupe CVO (ou CDOS, traits en pointillés). HRa 1,35 IC95% [0,76-2,41], $p < 0,3$.

4. Rechutes de PTI au cours de la grossesse chez des patientes considérées comme guéries.

(Comont T *et al.* Effect of Pregnancy in Women with a History of Primary Immune Thrombocytopenia Considered As Cured. Blood 2016;128:2552).

Contexte : La grossesse est un facteur de risque bien connu de déclenchement de PTI et de poussée de PTI chez les patientes ayant un PTI chronique. Cependant on ne sait pas si la grossesse peut entraîner des rechutes de PTI chez des patientes ayant un antécédent de PTI considéré comme guéri.

Objectifs : Répondre à cette question.

Méthodes : Toutes les patientes ayant accouché au CHU de Toulouse entre 2010 et 2015 avec un code diagnostique de PTI dans le séjour PMSI (diagnostic de PTI primaire confirmé par relecture du dossier médical par 2 investigateurs) ont été sélectionnées. La définition d'un antécédent de PTI correspondait à un PTI (définition internationale : numération plaquettaire < 100 Giga/L et exclusion des autres causes) en rémission complète sans traitement depuis au moins 5 ans. La rechute de PTI pendant la grossesse était définie par une numération plaquettaire < 80 Giga/L (afin d'éliminer une thrombopénie gestationnelle) et l'exclusion des autres causes de thrombopénie.

Résultats : Parmi 50 grossesses chez 39 patientes ayant un antécédent ou un contexte de PTI primaire, 11 grossesses (10 patientes) sont survenues chez des patientes ayant un antécédent de PTI considéré comme guéri au moment du début de grossesse. Les caractéristiques de ces 10 patientes étaient : âge médian au diagnostic : 21 ans (extrêmes : 4-29), saignement chez 4 patientes, exposition à un traitement du PTI chez 8, dont 4 splénectomisées. Parmi elles, une rechute de PTI pendant la grossesse était observée chez 2 patientes. La rémission complète sans traitement datait de 6 et 10 ans avant le début de grossesse. La première a présenté un nadir de numération plaquettaire à 3 Giga/L pendant le premier trimestre avec un saignement de grade 3, et a présenté une réponse complète à l'association corticoïdes + immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) permettant une anesthésie péridurale. La deuxième patiente a présenté un nadir de numération plaquettaire à 39 Giga/L pendant le deuxième trimestre, sans saignement, a été traitée en vue de l'accouchement par IgIV sans succès et n'a pu bénéficier d'anesthésie péridurale (numération plaquettaire : 38 Giga/L). Les deux accouchements ont eu lieu par voie basse sans complication. Aucune thrombopénie n'a été observée chez les deux nouveau-nés.

Points forts : Cette étude démontre qu'une rechute de PTI peut survenir chez des patientes ayant un antécédent de PTI considéré comme guéri.

Limites : Cependant, cette étude ne permet pas de quantifier le pourcentage de patientes chez qui la rechute peut survenir en raison du caractère rétrospectif et du mode de sélection des patientes. Les facteurs de risques de rechutes doivent également être étudiés dans les études prospectives.

A retenir : Devant tout antécédent de PTI chez la femme jeune, une rechute lors d'une grossesse ultérieure est toujours possible, même si le PTI est considéré comme guéri depuis plusieurs années.