

Thrombopénie immunologique

L. TERRIOU¹, M. KHELLAF², J.-F. VIALARD³, S. AUDIA⁴,
M. MICHEL², B. GODEAU²,
pour le Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte

RÉSUMÉ

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTI), actuellement rebaptisé thrombopénie immunologique, est une maladie hématologique fréquente caractérisée par une thrombopénie isolée (plaquettes $< 100 \times 10^9/L$) en l'absence de toute cause sous-jacente. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination. Le PTI peut être primitif ou secondaire à une maladie dysimmunitaire, une infection, un médicament ou un déficit immunitaire primitif, ou encore à un syndrome lymphoprolifératif. Il touche toutes les tranches d'âge, avec un pic dans l'enfance et chez les sujets âgés. La symptomatologie hémorragique est au premier plan de la présentation clinique, avec un risque qui augmente chez les sujets âgés et/ou présentant plusieurs comorbidités. La physiopathologie est complexe, impliquant une dérégulation immunitaire humorale et cellulaire. Les cibles antigéniques des auto-anticorps sont des glycoprotéines exprimées à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes, notamment les complexes GPIIb/IIIa, GPIb/IX et GPIa/IIa, causant une destruction des plaquettes et un défaut de production centrale. Une réponse cellulaire cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8 participe également à la destruction périphérique des plaquettes. La corticothérapie reste la thérapeutique de référence lors de la phase aiguë, parfois en association avec des immunoglobulines polyvalentes selon l'intensité de la symptomatologie hémorragique. Ces traitements ne permettent pas un contrôle à long terme du PTI, qui évolue vers la chronicité chez la plupart des patients adultes et nécessite alors des traitements de seconde ligne à choisir parmi la splénectomie, le rituximab et les agonistes de la thrombopoïétine.

MOTS-CLÉS : thrombopénie immunologique ; physiopathologie ; corticothérapie ; immunoglobulines intraveineuses ; rituximab ; splénectomie ; agonistes de la thrombopoïétine.

I. - INTRODUCTION

À l'ancien nom de « purpura thrombopénique auto-immun » (PTI), on préfère désormais le terme de « thrombopénie immunologique » (*immune thrombocytopenia*, ITP), afin de mettre en avant le mécanisme immunologique responsable de cette pathologie et pour rendre compte du fait que beaucoup de patients ne présenteront pas de manifestations hémorragiques ou de purpura au cours de leur suivi (1). Cette nouvelle terminologie a par ailleurs permis de standardiser la classification.

Le PTI primaire est défini comme une thrombopénie isolée (plaquettes $< 100 \times 10^9/L$) en l'absence de cause ou de pathologie pouvant être associée à une thrombopénie.

Les PTI secondaires se définissent comme des thrombopénies immunologiques associées à une maladie de système (lupus érythémateux disséminé), à une infection (hépatite C), un médicament, un déficit immunitaire ou un syndrome lymphoprolifératif.

¹ Service de médecine interne, unité d'immunologie clinique, Hôpital Claude Huriez, Lille, France.

² Service de médecine interne, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France.

³ Service de médecine interne et maladies infectieuses, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France.

⁴ Service de médecine interne, Complexe Hospitalier du Bocage, Dijon, France.

Une fois le diagnostic de PTI retenu, il convient de préciser son ancienneté et donc de s'attacher à rechercher des antécédents hémorragiques et des numérations plaquettaires antérieures. On définit ainsi le PTI nouvellement diagnostiqué (< 3 mois), persistant (entre 3 et 12 mois), et chronique (> 12 mois). Cette distinction a un intérêt pronostique et thérapeutique. En effet, si avant 12 mois, il est impossible de prédire l'évolution du PTI, une rémission spontanée au-delà est rare. Ainsi, une escalade thérapeutique en l'absence de critères de gravité, ne semble pas justifiée avant un an d'évolution. Le terme de PTI sévère définit une thrombopénie symptomatique quel que soit le chiffre de la numération plaquettaire. Le terme de PTI réfractaire définit une absence de réponse ou une rechute symptomatique après splénectomie.

II. - PHYSIOPATHOLOGIE

Le PTI est une pathologie complexe résultant d'une dérégulation du système immunitaire qui amène à une perte de tolérance des auto-antigènes présents à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes. Les cibles antigéniques des auto-anticorps sont des glycoprotéines (GP) plaquettaires, notamment les complexes GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), GPIb/IX (récepteur du facteur von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène).

Un des modèles actuellement proposé implique les cellules présentatrices d'antigènes, qui ont pour fonction première d'internaliser et de dégrader les protéines antigéniques en peptides. Ceux-ci sont présentés aux lymphocytes T, qui sont à leur tour activés (2) avec pour conséquence, dans le cadre du PTI, un déséquilibre Th1/Th2 par diminution de la réponse Th2. Cela favorise l'émergence de clones T autoréactifs, qui vont participer à l'activation des lymphocytes B (3). Par ailleurs, les cellules T régulatrices (Treg) sanguines et spléniques sont quantitativement et fonctionnellement réduites chez les patients atteints de PTI, avec pour conséquence une perte de la tolérance au soi qui concourt à entretenir ces phénomènes auto-immuns (4).

Des données plus récentes sont également en faveur de l'implication d'une composante médullaire dans la physiopathologie du PTI, avec une production de plaquettes inadaptée face à la destruction périphérique de ces éléments. En effet, comme les plaquettes, les mégacaryocytes expriment les glycoprotéines membranaires GPIIb/IIIa et GPIb/IX, et sont donc aussi des cibles des auto-anticorps anti-plaquettaires. Deux études ont, par ailleurs, démontré une inhibition de la différenciation mégacaryocytaire

lorsque des cellules souches hématopoïétiques sont mises en culture avec du sérum de patients atteints de PTI (5, 6). Enfin, 70 % des patients atteints de PTI ont des taux anormalement bas de thrombopoïétine (TPO), de l'ordre de 1,9 fmol/ml contre 0,8 fmol/ml chez des sujets sains et 12 fmol/ml chez des sujets atteints d'aplasie médullaire idiopathique. Ces constatations ont conduit à l'utilisation des traitements par agonistes de la TPO au cours du PTI (voir plus loin).

III. - ÉPIDÉMIOLOGIE

Actuellement, l'incidence des PTI chez l'adulte aux États-Unis et en Europe est comprise entre 1,9 et 3,9 pour 100 000 adultes/an (8). L'incidence est plus importante chez l'enfant avec des taux compris entre 1,9 et 6,4 pour 100 000 enfants/an (9). L'âge médian au diagnostic est de 56,4 ans, sensiblement identique selon les études. Il existe, par contre, une augmentation de l'incidence avec l'âge, comme cela a pu être montré dans une étude récente japonaise avec une incidence maximale observée entre 75 et 89 ans. Dans cette même étude, on retrouve une inversion du ratio femme/homme en fonction de l'âge (10). Ce ratio est de 2,62 dans la tranche d'âge 15-49 ans et de 1,39 après 50 ans ; les hommes représentent 62 % des patients entre 50 et 85 ans (Figure 1). Si l'on transpose les données épidémiologiques actuelles à la population française, et compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, il est probable que la prévalence du PTI augmente chez les sujets de plus de 75 ans. Du fait des comorbidités associées et de la nécessité de manipuler des traitements antiagrégants ou anticoagulants, une attention toute particulière sera nécessaire pour ce sous-groupe de patients.

IV. - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Il n'y a pas de test biologique fiable permettant d'affirmer le diagnostic de PTI, qui repose sur un faisceau

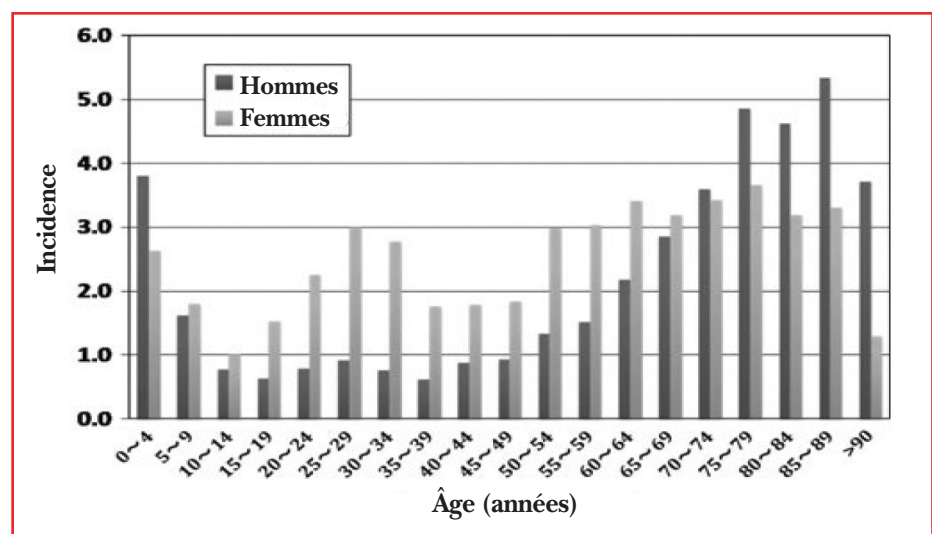


Fig. 1 - Incidence du PTI pour 100 000 habitants, en fonction de l'âge et du sexe (adapté de (10)).

Tableau I - Les examens biologiques au cours du PTI (12).

Examens systématiques	Examens selon le contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citraté si doute sur thrombopénie à l'EDTA	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	Temps de saignement
Frottis sanguin analysé par le biologiste	Myélogramme +/- caryotype	Dosage du complément
TP, TCA, fibrinogène	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Créatininémie	Anticorps antiplaquettes	
Bilan hépatique	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des immunoglobulines	Anticorps anti-cardiolipides	
Sérologies VIH, VHB et VHC	Recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (« breath-test » à l'uréase)	
Anticorps antinucléaires	Recherche d'un anticoagulant circulant	
	TSH et anticorps anti-thyroïde	
	Échographie abdominale	

d'arguments cliniques et biologiques. Le **tableau I**, issu du « Protocole national de diagnostic et de soins » publié en 2009 (12), résume les différents examens utiles au diagnostic de PTI.

A) Examens systématiques

L'hémogramme montre une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées, sans macrocytose sur les constantes érythrocytaires. Les plaquettes sont de morphologie normale et de volume normal ou légèrement augmenté (macroplaquettes, à distinguer des plaquettes géantes). En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, le biologiste devra éliminer une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire en effectuant une analyse du frottis et un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sur tube citraté. L'examen du frottis automatisé ne doit pas se substituer à l'examen du frottis sanguin sur lame par un biologiste, qui est fondamental. Cet examen permet de vérifier l'absence de cellules anormales (schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux), de mesurer la taille des plaquettes et de décrire leur aspect. Il permet également de rechercher des corps de Döhle, qui orientent vers une thrombopénie constitutionnelle.

La normalité du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline avec activateur (TCA) et du taux de fibrinogène permet d'éliminer une coagulation intravasculaire disséminée et les thrombopénies associées à la maladie de Willebrand de type IIb. Le temps de saignement ou le temps d'occlusion plaquettaire (PFA 100) n'ont pas d'intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie car ils sont anormaux en dessous de $50 \times 10^9/L$ plaquettes.

La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique au cours d'un PTI typique.

Les indications retenues pour effectuer un myélogramme sont :

- un patient âgé de plus de 60 ans,
- une anomalie des autres lignées, la présence d'une anomalie sur le frottis,
- une organomégalie,
- l'absence de réponse à un traitement de première ligne,
- avant une splénectomie.

Le myélogramme est destiné à ne pas méconnaître une autre cause et en particulier un syndrome myélodysplasique. Le résultat attendu du myélogramme est une moelle le plus souvent riche en mégacaryocytes non dystrophiques.

Ce bilan sera complété par le dosage de la créatininémie et par un bilan hépatique complet afin d'éliminer une insuffisance rénale aiguë dans un contexte de microangiopathie thrombotique ou une hépatopathie.

Une fois le diagnostic de PTI retenu, il faudra réaliser des sérologies virales (VIH, VHB, VHC) et des tests de détection d'anticorps antinucléaires dans le cadre de la recherche d'une cause secondaire à cette thrombopénie immunologique.

B) Autres examens potentiellement utiles mais non systématiques

Une échographie abdominale peut être réalisée à la recherche d'une splénomégalie et de signes d'hypertension portale en cas de doute sur une hépatopathie.

La recherche d'anticorps antiplaquettes n'est, ni nécessaire, ni suffisante pour le diagnostic. Les techniques sérologiques (test de Dixon) sont sensibles, mais inutiles en raison d'une très mauvaise spécificité. Les techniques d'immunocapture, en particulier le « MAIPA » (*monoclonal*

antibody-specific immobilization of platelet antigens assay), sont plus spécifiques, mais ne sont utiles qu'en cas de difficulté diagnostique.

L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes n'est pas consensuelle. Lorsque cette analyse est disponible, certains proposent sa réalisation en cas de difficulté diagnostique ou lorsqu'une splénectomie est envisagée. En effet, l'efficacité attendue de la splénectomie est plus élevée dans les séquestrations spléniques pures que dans les séquestrations mixtes hépatospléniques et hépatiques pures. Par ailleurs, la probabilité de succès de la splénectomie est très faible dans les rares cas de destruction uniquement intravasculaire.

Un dosage de la TSH et une recherche d'anticorps antithyroïde peuvent être utiles, en particulier s'il existe des signes évocateurs de dysthyroïdie.

C) Examens non indiqués

Sauf en cas de contexte clinique évocateur, temps de saignement, dosage du complément et sérologies virales (en dehors des sérologies VIH, VHB et VHC) ne sont pas utiles au diagnostic, ni au bilan étiologique. Le dosage de TPO et la recherche de plaquettes réticulées sont des tests non validés réservés à la recherche.

V. - TRAITEMENT DE LA THROMBOPÉNIE IMMUNOLOGIQUE EN URGENCE

Les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie $< 30 \times 10^9/L$ avec saignement ou risque de

saignement. Ce seuil pourra être augmenté à $50 \times 10^9/L$ sur un terrain à risque (patient âgé, comorbidités, prise d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant). La plupart du temps, les symptômes hémorragiques sont très limités, même pour des thrombopénies $< 30 \times 10^9/L$. Il est donc important d'apprécier plutôt le syndrome hémorragique clinique que la profondeur de la thrombopénie, notamment les signes muqueux d'alerte (bulles hémorragiques endobuccales ou saignements extériorisés). Un score hémorragique simple peut aider le clinicien à poser l'indication du traitement (Tableau II). Les deux moyens thérapeutiques sont les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Ces traitements ont un effet limité dans le temps, et n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle au long cours du PTI.

A) Corticothérapie

Les corticoïdes sont le traitement de première ligne (12). Chez l'adulte, on utilise la **prednisone** à 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines, que l'on peut arrêter en quelques jours. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70 % de réussite en moyenne), mais ils le sont de manière transitoire et n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc à éviter, car elle est grevée d'un risque élevé d'effets secondaires sans bénéfice sur le pronostic à long terme. Les corticoïdes sont ainsi très rarement indiqués au cours du PTI chronique, sauf pour faire augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes en cas de thrombopénie symptomatique. La prise au long cours de corticoïdes doit être réservée aux seules formes hémorragiques réfractaires à tous les autres traitements avec recherche de la dose minimale efficace. La **dexaméthasone per os** 40 mg/j pendant 4 jours est une

Tableau II - Score hémorragique (adapté de (11)).

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

alternative. Aucune étude ne permet d'en affirmer la supériorité sur la prednisone.

La **méthylprednisolone par voie veineuse** est utilisée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour à J1 et éventuellement J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais avec un effet très transitoire, ce qui invite à prescrire à son décours une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours.

B) Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses

Chez l'adulte, les IgIV sont uniquement indiquées en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes : saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie *de novo*, traitement des accidents hémorragiques aigus graves des formes chroniques chez un patient connu comme étant corticorésistant, préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient corticorésistant, contre-indication aux corticoïdes (diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection en cours). Ce traitement a une efficacité toujours transitoire et doit donc être réservé aux situations où le syndrome hémorragique est important. Il n'est pas justifié lorsque le syndrome hémorragique est intermédiaire, en particulier chez un sujet jeune lorsqu'il n'existe pas de tare viscérale associée.

Un score hémorragique peut être utilisé afin de réserver l'emploi des IgIV aux patients ayant un score hémorragique élevé (> 8) (Tableau II). La dose habituelle est de 1 g/kg/jour chez l'adulte à J1. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance. Cette seconde injection doit être effectuée dès J2 dans les formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Ce schéma thérapeutique permet une ascension plus rapide des plaquettes que le schéma à 0,4 g/kg pendant 5 jours, qui mérite d'être réservé aux patients à risque d'insuffisance rénale (patients âgés ou ayant un des facteurs de risque suivants : fonction rénale perturbée, diabète, obésité, insuffisance cardiaque, prise de médicaments néphro-toxiques). Le traitement par IgIV est habituellement efficace pendant 2 à 3 semaines ; il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1 mg/kg/j pendant les 18 jours suivant les perfusions d'IgIV augmente significativement la durée de la réponse (13). Cependant, à l'instar de la corticothérapie, les IgIV n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI.

Les transfusions de plaquettes sont habituellement inefficaces et n'ont pas leur place dans le traitement du PTI sauf dans des situations avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Elles doivent être dans ce cas associées à une corticothérapie et aux IgIV de façon à permettre de restaurer rapidement un chiffre de plaquettes minimal (objectif de $100 \times 10^9/L$ en cas de saignement intracrânien ou d'acte de neurochirurgie). En cas d'urgence, il faut arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie, suspendre dans la mesure du possible les traitements antiagrégants ou anticoagulants, contrôler la pression artérielle, et éviter les traumatismes et les gestes

à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, injection intra-musculaire, etc.).

VI. - TRAITEMENT DU PTI CHRONIQUE

Le PTI chronique se définit comme une thrombopénie immunologique évoluant depuis plus de 12 mois (1). Au-delà de cette période d'un an, une rémission spontanée de la thrombopénie devient très rare et on peut considérer cette situation comme pérenne.

L'objectif des traitements du PTI chronique est de maintenir une numération des plaquettes $> 30 \times 10^9/L$, voire $> 50 \times 10^9/L$ en cas de traitements antiagrégants ou anticoagulants concomitants et chez le sujet âgé, en particulier en cas de tare viscérale associée. Un chiffre de plaquettes plus bas peut parfois être toléré en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur à la corticothérapie, ce qui permet alors d'augmenter rapidement et transitoirement le chiffre de plaquettes en cas de survenue d'un saignement ou si le contexte l'exige (intervention chirurgicale programmée par exemple).

Si un traitement est nécessaire, celui-ci peut être, soit suspensif, soit curatif. En 2014, malgré de meilleures données de sécurité d'utilisation du rituximab et la commercialisation des agonistes de la TPO, la splénectomie a encore une place de choix dans l'arsenal thérapeutique.

A) Splénectomie

Il s'agit du traitement de référence des formes chroniques, avec un taux de succès attendu de 72 % à 5 ans (14). Le principe de la splénectomie dans le PTI est de prolonger la survie des plaquettes recouvertes d'anticorps en éliminant le site principal de leur phagocytose par les macrophages et peut-être également en diminuant la production des anticorps. Chez l'adulte, il est souhaitable d'attendre au moins 12 mois d'évolution car une guérison peut survenir pendant cette période. L'intérêt prédictif de l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes sur l'efficacité de la splénectomie est discuté (voir plus haut).

Lorsque les conditions anatomiques le permettent, la splénectomie est réalisée par cœlioscopie. Cette technique apparaît moins traumatisante, engendre moins de douleurs post-opératoires, et est associée à moins de complications (infections du site opératoire, etc.). En cas de présence d'une rate accessoire, celle-ci devra également être retirée afin d'éviter une rechute. Cependant, la splénectomie est associée à d'autres risques qui doivent être discutés avec le patient. La mortalité est non nulle, estimée à 0,2 % en cas de cœlioscopie et à 1 % en cas de laparotomie. Il persiste *ad vitam aeternam* un risque d'infection fulminante à germes encapsulés, en particulier à pneumocoque, nécessitant impérativement le respect de mesures de prévention adaptées. Enfin, il existe après splénectomie un état d'hypercoagulabilité qui majore le risque d'accident thromboembolique, notamment la première année.

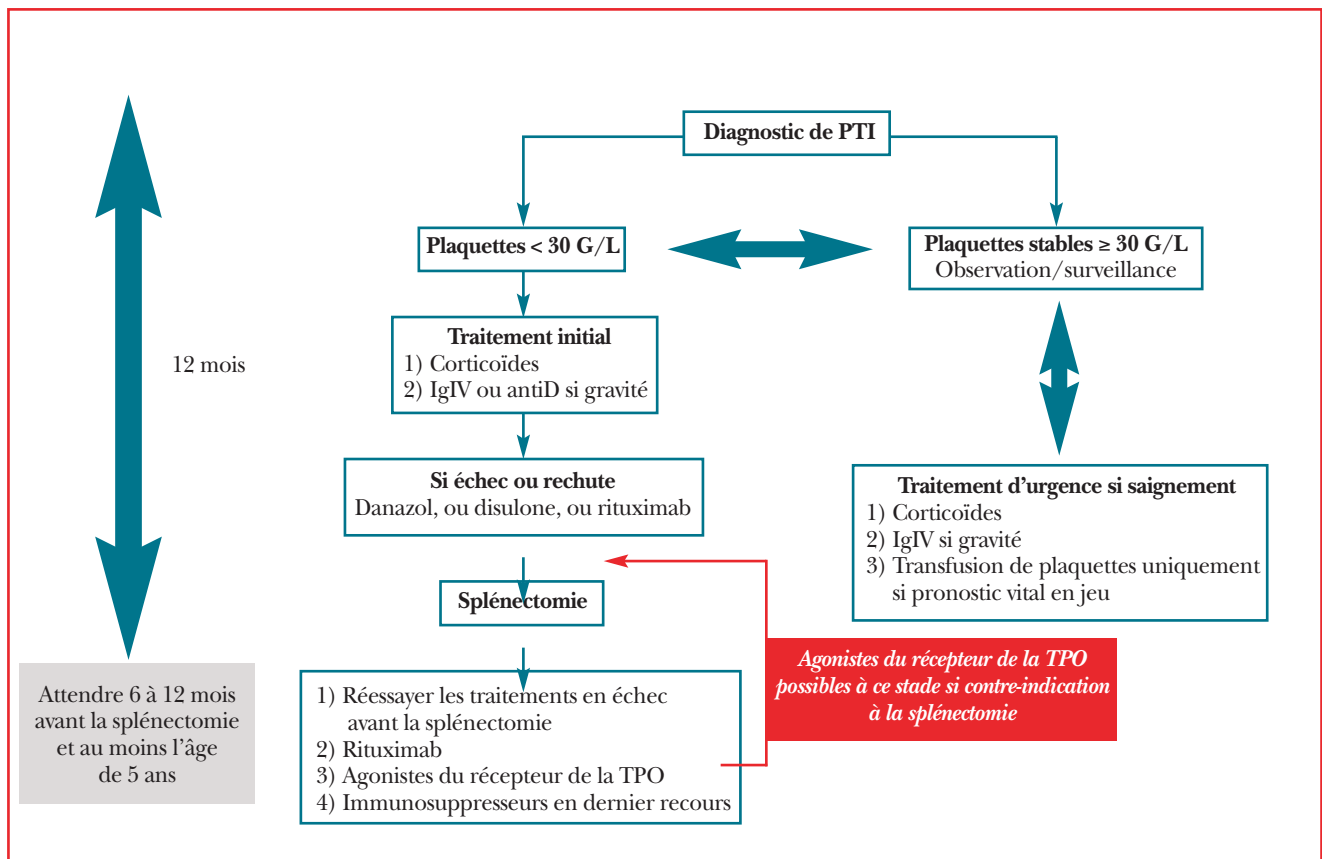


Fig. 2 - Options thérapeutiques au cours du PTI.

B) Rituximab

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal anti-CD20 dirigé contre le lymphocyte B. Ce traitement permet d'obtenir des réponses immédiates dans près de 50 % des PTI, même chez des patients en échec de splénectomie, et avec un profil de tolérance qui paraît satisfaisant. Cela explique que le rituximab ait été proposé en alternative à la splénectomie après échec d'un traitement de première ligne, avec un pourcentage de succès compris entre 30 et 40 % après 2 ans d'évolution. Il subsiste néanmoins des interrogations sur la tolérance et l'efficacité à long terme de ce produit.

Les effets secondaires potentiels du rituximab sont :

- pendant l'administration du produit, une réaction de type frisson/hyperthermie, rare et potentiellement grave, nécessitant une hospitalisation traditionnelle pour surveillance rapprochée lors de la première perfusion ;
- un risque infectieux difficilement quantifié, lié à un déficit de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale (hypogammaglobulinémie), nécessitant un suivi post-traitement prolongé.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être proposés : i) 4 perfusions de 375 mg/m² à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines ; ii) 2 perfusions de 1 g en dose totale à 2 semaines d'intervalle. Ces deux schémas

sont identiques en termes de tolérance et de résultats (15). Chez un patient non splénectomisé, il est recommandé de vacciner le patient 2 semaines avant l'administration du rituximab contre le pneumocoque et *Haemophilus influenzae b*, au cas où il serait nécessaire d'effectuer secondairement une splénectomie. Le rituximab est prescrit hors autorisation de mise sur le marché (AMM), mais a obtenu un protocole temporaire de traitement (PTT) auprès des autorités de santé (AFSSAPS, maintenant ANSM) pour les patients atteints d'un PTI chronique avec un chiffre de plaquettes < 30 x10⁹/L en échec de splénectomie ou avec une contre-indication à la splénectomie.

C) Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Il a longtemps été considéré que le mécanisme physiopathologique unique du PTI était une destruction périphérique des plaquettes par les macrophages spléniques, par le biais d'auto-anticorps. Il est maintenant établi qu'un défaut de production médullaire des plaquettes peut s'associer au mécanisme précédent.

Plusieurs molécules (romiplostim, Nplate® ; eltrombopag, Revolade®) dont le principe d'action est fondé sur une stimulation du récepteur de la TPO, sont à un stade très avancé de développement clinique. Au cours d'essais prospectifs randomisés, ces médicaments ont montré qu'ils pouvaient augmenter significativement le nombre de pla-

quettes chez 80 % des patients atteints d'un PTI chronique en échec d'un traitement de première ligne. Ces traitements pourraient bouleverser la stratégie de prise en charge du PTI. Cependant, leur mécanisme d'action étant fondé sur une augmentation de la production des plaquettes et non sur une immuno-modulation ou une immuno-suppression visant à faire disparaître le phénomène d'auto-immunité, ils n'ont qu'un effet suspensif contrairement à la splénectomie ou au rituximab.

La sécurité à court terme et la tolérance des agonistes de la TPO ont été soigneusement documentées et surveillées dans plusieurs études. Seuls 5 % des patients ont arrêté la thérapie en raison d'effets secondaires. Une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse a été observée chez plusieurs patients, mais les données actuelles n'indiquent pas de progression vers la fibrose médullaire prolongée. Le N Plate® (injection sous-cutanée hebdomadaire) et le Revolad® (administration *per os* quotidienne) ont obtenu une AMM en France pour les patients atteints de PTI chronique en cas d'échec ou de contre-indication de la splénectomie. Ces traitements sont clairement indiqués au cours du PTI sévère réfractaire à la splénectomie.

D) Stratégie de traitement du PTI chronique

Le choix thérapeutique (Figure 2) se fera de façon personnalisée, en prenant en compte de nombreux paramètres : âge, comorbidités, profession ou loisirs, capacité d'observance, souhaits du patient. De façon schématique, la splénectomie semble l'option la plus pratique chez les

patients les plus jeunes, qui ont le meilleur taux de réponse et les taux les plus bas de complications. Chez les patients âgés ou fragilisés par des comorbidités, les alternatives à la splénectomie - rituximab ou agoniste de la TPO - seront privilégiées.

En cas d'échec ou de contre-indication à ces thérapeutiques, d'autres traitements sont disponibles, mais leur efficacité est aléatoire et ils n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées (12). Il s'agit de traitements suspensifs : i) le danazol et la dapson, utilisés plutôt comme traitements d'attente avant une éventuelle splénectomie ; ii) l'hydroxychloroquine, avec une efficacité proche de 50 % chez les patients porteurs d'anticorps antinucléaires ; iii) un immunosuppresseur comme l'azathioprine, qui nécessite une administration prolongée de 6 mois avant de conclure à un échec. L'arrivée des agonistes de la TPO a permis de diminuer le recours à ces thérapeutiques au cours des dernières années.

VII. - CONCLUSION

De nombreuses études en cours permettent une meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI et rendent compte de la grande hétérogénéité de cette pathologie. Ces avancées biologiques et cliniques devraient permettre à terme une meilleure prédiction de la réponse aux traitements et pourront aider le clinicien dans un choix thérapeutique personnalisé parmi un nombre croissant de nouveaux traitements.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009 ; **113** (11) : 2386-93.
- (2) Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011 ; **9** (3) : 262-73.
- (3) Stasi R, Del Poeta G. Response to B-cell depletion therapy with rituximab reverses the abnormalities of T-cell subsets in patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007 ; **110** (8) : 2924-30.
- (4) McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013 ; **163** (1) : 10-23.
- (5) Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytogenesis *in vitro*. *Blood* 2003 ; **102** : 887-95. [PubMed: 12676790].
- (6) McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004 ; **103** : 1364-9. [PubMed: 14576051].
- (7) Kosugi S, Kurata Y, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996 ; **93** (3) : 704-6.
- (8) Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia : epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009 ; **23** : 1213-21.
- (9) Zeller B, Rajantie J, Hedlung-Treutiger I, et al. Childhood thrombocytopenic purpura in the nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005 ; **94** : 178-84.
- (10) Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol* 2011 ; **93** (3) : 329-35.
- (11) Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, et al. Assessment of a therapeutic strategy for adult with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005 ; **90** : 829-32.
- (12) www.has-sante.fr. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins.
- (13) Godeau B, Chevret C, Varet B, 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* 2002 ; **359** : 23-9.
- (14) Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler K, et al. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients. A systematic review. *Am J Hematol* 2009 ; **84** : 743-8.
- (15) Mahevas M, Michel M, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2013 ; **88** : 858-61.
- (16) Bussel J, Kuter D, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009 ; **113** : 2161-71.