



HAL
open science

Caractéristiques du Purpura Thrombopénique Immunologique selon l'âge

Tarik Chaara

► **To cite this version:**

Tarik Chaara. Caractéristiques du Purpura Thrombopénique Immunologique selon l'âge. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01649823

HAL Id: dumas-01649823

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649823>

Submitted on 27 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Médicales

Année 2017

N° 3157

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 23 octobre 2017

Par Tarik CHAARA
Née le 04 novembre 1985 à Tétouan (MAROC)

Interne des Hôpitaux des Armées
Elève de l'Ecole du Val de Grâce
Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron

**Caractéristiques du Purpura Thrombopénique
Immunologique selon l'âge**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François VIALARD

Rapporteur :

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN Président

Monsieur le Professeur Patrick MERCIE Juge

Monsieur le Professeur Jean-François MOREAU Juge

Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI Juge

Monsieur le Professeur Jean-François VIALARD Directeur

Remerciements

A Monsieur le médecin général inspecteur Jean-Didier Cavallo

Directeur de l'Ecole du Val-De-Grâce

Professeur agrégé du Val-De-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Commandeur dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin général Humbert Boisseaux

Directeur Adjoint de l'Ecole du Val-De-Grâce

Professeur Agrégé du Val-De-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

À mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Pellegrin,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, j'en suis touché et reconnaissant.

Monsieur le Professeur Moreau,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté au sujet et vos précieux conseils. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Mercié,

Merci d'avoir accepté de participer au jury et de m'avoir accueilli dans votre service alors que je faisais mes premiers pas d'interne. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

Madame le Docteur Aladjidi,

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

À mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Viillard,

Votre présence et votre disponibilité m'ont été précieuses, votre exigence et votre souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À mon rapporteur,

Madame le Professeur Lazaro,

Je vous remercie d'avoir accepté de relire ce travail.

Un grand merci pour votre enseignement clinique et vos conseils avisés.

A Monsieur le Général Morand,

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service. Vos conseils et votre bienveillance m'ont permis de m'épanouir dans mon métier.

A ma femme, Meryem,

Je te remercie pour ton aide précieuse. Sans toi, ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour ta patience, ton dévouement. Avec tout mon amour.

Au petit Samy,

Ton arrivée dans ce monde nous a bouleversés. Mes oreilles te remercient également pour toutes ces nuits passées en ta bruyante compagnie. Nous t'aimons très fort !

A ma famille, merci pour votre soutien tout au long de ces études. Nénée, tu nous manques beaucoup.

A l'équipe de médecine A de l'HIA Robert Picqué, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre professionnalisme.

A l'équipe du G2 (Carine, Irène, Marion et tous les autres), je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion pour la médecine interne, ces mois passés à vos côtés ont été très formateurs.

Au Dr Hé, je te remercie de m'avoir transmis ta rigueur de travail et pour ton amitié.

Au Dr Hugo, tes femmes enceintes vont beaucoup me manquer ! Merci pour m'avoir beaucoup appris sur ton métier. Merci pour ton amitié.

Au jeune service de Médecine Interne et d'Endocrinologie de l'Hôpital Bagatelle : merci pour cette année atypique. C'est avec grand regret que je vous quitte.

A tous mes co-internes, merci pour cette aventure.

A tous mes amis santards, merci pour toutes ces années passées ensemble à la boîte.

Sommaire

1. INTRODUCTION	8
2. LE PTI	8
2.1 DEFINITIONS	8
2.1.1 EPIDEMIOLOGIE	9
2.1.2 PTI PRIMAIRE	9
2.1.3 PTI SECONDAIRE	9
2.2 PHASES EVOLUTIVES DU PTI : 3 PHASES	9
2.2.1 PTI NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUE	9
2.2.2 PTI PERSISTANT	9
2.2.3 PTI CHRONIQUE	9
2.3 PTI SEVERE	10
2.4 CRITERES DE REPONSE AU TRAITEMENT	10
2.4.1 REPONSE COMPLETE	10
2.4.2 REPONSE	10
2.4.3 ABSENCE DE REPONSE	10
2.4.4 PTI REFRACTAIRE	10
2.5 DIAGNOSTIC POSITIF	11
2.5.1 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	11
2.5.2 EXAMEN CLINIQUE	11
2.5.3 LES EXAMENS BIOLOGIQUES DE PREMIERE INTENTION	11
2.5.4 EXAMENS BIOLOGIQUES A LA RECHERCHE D'UN PTI SECONDAIRE	13
2.5.5 EXAMENS BIOLOGIQUES A REALISER EN FONCTION DU CONTEXTE	13
2.5.6 BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE	15
2.5.7 ECHOGRAPHIE ABDOMINALE	15
2.5.8 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	15
2.5.9 ETUDE DE LA DUREE DE VIE DES PLAQUETTES	15
2.6 EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE	16
2.7 PHYSIOPATHOLOGIE	16
2.7.1 FACTEURS GENETIQUES	17
2.7.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	17
2.7.3 FACTEURS IMMUNOLOGIQUES, DANS LE CADRE DU PTI PRIMAIRE	17

2.8	TRAITEMENTS	20
2.8.1	EDUCATION	20
2.8.2	TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE	21
2.8.3	TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE	23
2.8.4	TRAITEMENTS EN CAS D'URGENCE VITALE.....	30
2.9	LES PTI SECONDAIRES	31
2.9.1	PTI ASSOCIE AUX CONNECTIVITES	31
2.9.2	PTI ASSOCIE AUX ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES	32
2.9.3	SYNDROME D'EVANS.....	32
2.9.4	PTI ASSOCIE AUX DYSTHYROÏDIES.....	33
2.9.5	PTI ASSOCIE AUX DEFICITS IMMUNITAIRES.....	33
2.9.6	PTI ASSOCIES AUX INFECTIONS	34
2.9.7	PTI ASSOCIE AUX VACCINATIONS	36
2.9.8	PTI ASSOCIE AUX HEMOPATHIES.....	37
3.	<u>HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	<u>39</u>
4.	<u>PATIENTS ET METHODES</u>	<u>40</u>
4.1	OBJECTIFS DE L'ETUDE	40
4.2	TYPE D'ETUDE	40
4.3	TAILLE D'ECHANTILLON	40
4.4	POPULATION DE L'ETUDE	41
4.5	VARIABLES ETUDIEES.....	41
4.6	RECUEIL DES DONNEES.....	42
4.7	ANALYSE STATISTIQUE	42
5.	<u>RESULTATS</u>	<u>43</u>
5.1	CARACTERISTIQUES GENERALES	44
5.2	TYPE DE PTI.....	48
5.3	DIAGNOSTIC	48
5.4	DONNEES BIOLOGIQUES.....	51
5.5	DONNEES DU MYELOGRAMME.....	55
5.6	IMMUNOPHENOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE	56
5.7	SCINTIGRAPHIE PLAQUETTAIRE	62
5.8	TRAITEMENT PTI NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUE.....	64

5.9	RECHUTE.....	68
5.10	TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE.....	74
5.11	RESUME : TRAITEMENTS	80
6.	<u>DISCUSSION.....</u>	81
6.1	CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	81
6.2	CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES.....	83
6.3	RESULTATS DU MYELOGRAMME	84
6.4	INTERPRETATION DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES	84
6.5	DONNEES SCINTIGRAPHIQUES.....	85
6.6	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	85
6.6.1	TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE	85
6.6.2	TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE.....	86
6.7	COMPLICATIONS	87
6.8	LIMITES DE L'ETUDE	87
7.	<u>CONCLUSION</u>	88
8.	<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	89
9.	<u>ANNEXES</u>	104

Liste des abréviations

6MMP : 6 Méthylmercaptopurine
6MP : 6 Mercaptopurine
6TGN : 6- Thioguanines nucléotides
AAP : Antiagrégant plaquettaire
ACAN : Anticorps anti-nucléaires
ALPS : Auto-Immune Lymphoproliferative Syndrome
Anticorps anti-TPO : Anticorps anti-Thyropéroxydase
APRIL : A proliferation-inducing ligand
AVK : Anti vitaminique K
BAFF : B-cell activating factor
CARMEN : Cytopénies Auto-Immunes : registre midi-pyrénéEN
CHU : Centre hospitalier universitaire
CMV : Cytomégalovirus
CRP : C-Réactive Protéine
DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable
EBV : Epstein barr virus
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENA : Extractible Nuclear Antigens
EPS : Electrophorèse des protéines sériques
Fc : Fragment Cristalisable
FcRn : neonatal Fc Receptor
FcyR : Récepteur du fragment Gamma Cristallisable
Foxp3 : Forkhead winged helix protein 3
Gp : Glycoprotéine
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HLA : Human Leukocyte Antigen
HPA : Human Platelet Antigen
HSV : Herpes Simplex virus
IDO : Indolamine 2.3-Dioxygenase
IgIV : Immunoglobulines polyvalentes
IL : Interleukine
ILBS : ITP Bleeding Scale
I κ B α : NF κ B inhibiteur
JAK : Janus Kinase
LA : Lupus anticoagulant
Lymphome T LAI : Lymphome T Angio-Immunoblastique
MAIPA : Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigen
MAV : malformation artério-veineuse
MHC : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
MICA : MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A
NF κ B : Nuclear Factor-Kappa B
ORL : Oto-Rhino-Laryngé
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTI ND : Purpura thrombopénique idiopathique nouvellement diagnostiqué
PTI : Purpura thrombopénique idiopathique
RAI : Recherche d'Agglutinine Irrégulière
ROR : Vaccin Rougeole oreillons rubéole

STAT : Signal Transducer and Activators of Transcription
TCA : Temps de céphalné activée
Th : T helper
TNF : Tumor Necrosis Factor
TP : Taux de Prothrombine
TPMT : Thiopurine 5-Méthyltransférase
TPO : Thrombopoiétine
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
VHB : Virus Hépatite B
VHC : Virus Hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des tableaux

Tableau 1 Caractéristiques des patients du groupe 1.....	44
Tableau 2 Caractéristiques des patients du groupe 2.....	45
Tableau 3 Caractéristiques des patients du groupe 3.....	46
Tableau 4 Caractéristiques des patients du groupe 4.....	47
Tableau 5 Taux de monocytes et lymphocytes en fonction des groupes	51
Tableau 6 Dosage d'anticorps antinucléaires au diagnostic (1)	52
Tableau 7 Dosage d'anticorps antinucléaires au diagnostic (2)	52
Tableau 8 Synthèse examens biologiques : antiphospholipides, EPS, anticorps antiplaquettes.....	53
Tableau 9 Principales anomalies du myélogramme.....	55
Tableau 10 Taux des sous-populations lymphocytaires.....	57
Tableau 11 Valeurs normales des sous-populations lymphocytaires chez l'enfant et l'adulte	59
Tableau 12 Taux des sous-populations lymphocytaires activées.....	60
Tableau 13 Réponse au traitement du PTI ND en fonction des groupes	66
Tableau 14 Effectifs et pourcentages de rechutes en fonction des groupes	68
Tableau 15 Réponse au traitement de la première rechute en fonction des groupes	72
Tableau 16 Médiane en jours du temps de réponse en fonction des groupes.....	72
Tableau 17 Réponse au premier traitement de deuxième ligne en fonction des groupes.....	77
Tableau 18 Médiane en jours du temps de réponse au premier traitement de deuxième ligne	78

Table des figures

Figure 1 Schéma de l'étude	43
Figure 2 Type de PTI en fonction des groupes	48
Figure 3 Sévérité du score hémorragique de Khellaf en fonction des groupes	50
Figure 4 Corrélation entre le taux de plaquettes à l'inclusion et le score hémorragique de Khellaf....	54
Figure 5 Anomalie du myélogramme	55
Figure 6 Valeurs absolues des sous-populations lymphocytaires (/mm ³)	56
Figure 7 Pourcentages de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés en fonction des groupes	61
Figure 8 Fréquence du lieu de séquestration.....	63
Figure 9 Traitements des PTI ND.....	64
Figure 10 Traitements de la première rechute	69
Figure 11 Traitements de deuxième ligne (premier traitement)	74

1. Introduction

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI), désormais appelé thrombopénie auto-immune, est une maladie rare. L'incidence est estimée à 3 à 4 pour 10^5 habitants par an, avec une légère prédominance féminine. Il existe deux pics d'incidence : chez les enfants et les sujets de plus de 60 ans. L'incidence chez les hommes de plus de 75 ans est estimée à 9 pour 10^5 par an (1). Elle est la cytopénie auto-immune la plus fréquente. Le risque hémorragique constitue la gravité de cette pathologie et donc l'enjeu de la prise en charge.

Le PTI est classé selon la durée d'évolution de la thrombopénie. Le PTI peut être aigu (durée inférieure à 3 mois), persistant (entre 3 et 12 mois) ou chronique (durée supérieure à 12 mois) (2).

La physiopathologie du PTI est complexe. Elle fait intervenir des facteurs environnementaux (infections virales, vaccinations), des dérèglements immunitaires et des anomalies de la mégacaryopoïèse.

C'est une maladie pouvant survenir à tout âge. Toutefois, le profil évolutif est différent selon l'âge. Ainsi, chez l'enfant, il s'agit plus volontiers de pathologies aiguës, post infectieuses, alors que chez l'adulte, la maladie est davantage chronique.

Les données concernant les sujets âgés sont limitées. De plus, peu d'études ont comparé entre eux les profils cliniques, biologiques, évolutifs et thérapeutiques du PTI selon différentes classes d'âge.

De ce constat, nous réalisons, au sein d'un même hôpital, une étude rétrospective dans le but de comparer les profils cliniques, les prises en charge, l'évolution et les profils immunologiques selon quatre tranches d'âge de patients.

2. Le PTI

2.1 Définitions

Le PTI est défini par une diminution du taux des plaquettes dans le sang en dessous de $100\,000/\text{mm}^3$, secondaire à un mécanisme auto-immun. Il peut être primaire ou secondaire. Les terminologies actuellement utilisées ont été définies par un groupe d'experts internationaux en 2009 (2). Elles définissent les notions de PTI primaire, secondaire, les phases évolutives, la sévérité et les critères de réponse au traitement.

2.1.1 Epidémiologie

Deux études récentes, l'une britannique (3), l'autre française (4), réalisées à partir de données issues des systèmes de santé respectifs de ces deux pays, ont permis une estimation globale de l'incidence du PTI. Ainsi, elle était estimée entre 3 et 4 pour 100000 habitants/an (1), avec une légère prédominance féminine. Cette prédominance féminine n'était pas retrouvée pour les enfants (5). Deux pics d'incidence étaient observés : chez les enfants de 1 à 5 ans et chez les sujets de plus de 60 ans. Par ailleurs, les présentations cliniques et les profils évolutifs sont différents selon l'âge. En effet, chez l'enfant, le PTI est le plus souvent aigu, satellite d'un épisode infectieux, tandis que chez l'adulte, en particulier chez les plus âgés, l'évolution est davantage chronique et associée à un risque plus important de saignement (1).

2.1.2 PTI primaire

Le PTI primaire se définit en opposition au PTI secondaire, c'est-à-dire lorsque aucune étiologie n'est retrouvée. Il n'existe alors ni facteur déclenchant ni pathologie sous-jacente (2).

2.1.3 PTI secondaire

Le PTI est qualifié de secondaire lorsqu'un facteur déclenchant ou une pathologie sous-jacente sont retrouvés (2). Cette distinction est intéressante d'un point de vue évolutif et thérapeutique. En effet, le traitement de la cause ou la soustraction du facteur déclenchant peut permettre une guérison parfois rapide. Le PTI peut ainsi être secondaire à des infections, notamment virales telles que les infections à EBV, CMV, VIH, VHB, à des maladies de système telles que le lupus érythémateux systémique, des hémopathies malignes ou encore certains médicaments.

2.2 Phases évolutives du PTI : 3 phases

2.2.1 PTI nouvellement diagnostiqué

Le PTI est dit « nouvellement diagnostiqué » lorsque son évolution dure depuis moins de moins de 3 mois.

2.2.2 PTI persistant

Le PTI est dit « persistant » lorsque sa durée d'évolution est comprise entre 3 et 12 mois.

2.2.3 PTI chronique

Le PTI est dit « chronique » lorsque sa durée d'évolution est supérieure à 12 mois.

2.3 PTI sévère

La sévérité est définie par la présence de symptômes hémorragiques requérant l'initiation d'un traitement, ou bien par l'apparition de nouveaux symptômes hémorragiques requérant une majoration de dose ou un changement de traitement (2). La sévérité est donc définie sur un critère clinique et non biologique.

2.4 Critères de réponse au traitement

2.4.1 Réponse complète

La réponse au traitement est complète lorsque le taux de plaquettes est supérieur à $100\ 000/\text{mm}^3$ en l'absence de saignement.

2.4.2 Réponse

La réponse au traitement est définie par un taux de plaquettes compris entre $30\ 000/\text{mm}^3$ et $100\ 000/\text{mm}^3$ en l'absence de saignement, avec au moins un doublement du chiffre plaquettaire initial.

2.4.3 Absence de réponse

L'absence de réponse au traitement est définie par la persistance d'un taux de plaquettes inférieur à $30\ 000/\text{mm}^3$, ou par l'absence de doublement du taux de plaquettes initial ou par la persistance de signes hémorragiques.

2.4.4 PTI réfractaire

Le PTI réfractaire est défini comme un PTI primaire résistant à la splénectomie ou rechutant après splénectomie et requérant un traitement (PTI sévère ou à risque de saignement) (2). La réponse au traitement est alors définie par l'obtention d'un taux de plaquettes suffisant pour prévenir la survenue d'un saignement.

2.5 Diagnostic positif

2.5.1 Circonstances de découverte

La découverte de la thrombopénie peut être fortuite à l'occasion d'un hémogramme réalisé de manière systématique, le patient étant alors asymptomatique. Elle peut aussi être révélée par une hémorragie, le plus souvent cutanéomuqueuse. La démarche diagnostique initiale vise à affirmer cette thrombopénie puis à rechercher les causes non immunologiques. Leur exclusion permettra de porter le diagnostic positif de PTI. Puis, il faudra rechercher les causes secondaires de PTI. Leur exclusion permettra de poser le diagnostic de PTI primaire. Ce diagnostic est un diagnostic d'exclusion.

La prise en charge initiale vise également à évaluer le risque hémorragique afin de guider la stratégie thérapeutique. Elle est aujourd'hui bien établie (5) (6) (7).

2.5.2 Examen clinique

L'interrogatoire permet de préciser l'ancienneté de la thrombopénie par la présence d'antécédents hémorragiques (spontanés ou post-opératoires). Les antécédents familiaux de situations similaires nous orientent vers une étiologie constitutionnelle (8). La présence de certains symptômes tels qu'une altération de l'état général, de la fièvre et des sueurs nocturnes, nous orientent vers des PTI secondaires. L'anamnèse permet d'établir les traitements en cours et la notion de virose récente. Enfin, nous consulterons les anciens hémogrammes à la recherche d'une thrombopénie pour en établir l'ancienneté.

L'examen physique est généralement pauvre. Il s'agit de rechercher des saignements, cutanés, muqueux, digestifs, urologiques, gynécologiques et plus rarement profonds (cérébraux). Un groupe international de travail a proposé en 2013 une standardisation de cette évaluation clinique. Il s'agit du score SMOG (*skin (S), visible mucosae (M), and organs (O), with gradation of severity(G)*) (9).

Il faut également rechercher la présence d'un syndrome tumoral, d'adénopathies périphériques et d'arguments pour une connectivité.

2.5.3 Les examens biologiques de première intention

Les examens biologiques recommandés pour le diagnostic du PTI ont été listés dans le protocole national de soins datant d'octobre 2009 (PNDS), réactualisé en 2017, établi par le Centre de Référence National des Cytopénies Auto-Immunes. Cette liste est disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) (7).

Hémogramme :

Il met en évidence une thrombopénie isolée. La taille des plaquettes est normale ou légèrement augmentée. S'il existe un doute sur la présence d'agrégats plaquettaire, un contrôle sur tube citraté et une lecture du frottis par un biologiste sont nécessaires. Un dosage des réticulocytes est systématique. Une élévation du compte des réticulocytes peut orienter vers une hémolyse et faire évoquer un syndrome d'Evans ou micro-angiopathie thrombotique.

Frottis sanguin :

Il est normal. Il permet de décrire l'aspect des plaquettes. Il recherche également la présence d'éléments anormaux orientant vers des diagnostics différentiels : schizocytes, blastes, corps de Döhle...

Bilan de coagulation :

La normalité du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activée (TCA) et du fibrinogène permet d'exclure une thrombopénie de consommation (coagulation intra-vasculaire disséminée). Ces examens peuvent être complétés par un dosage des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine.

Un TCA allongé de manière isolé doit faire rechercher la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique.

Groupe sanguin, rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) :

Ces examens sont d'autant plus indispensables qu'il existe un syndrome hémorragique requérant un soutien transfusionnel urgent.

Biochimie :

- Fonction rénale : une insuffisance rénale associée à la présence de schizocytes doit faire rechercher une micro-angiopathie thrombotique.
- Bilan hépatique : une anomalie du bilan hépatique doit faire évoquer une hépatopathie chronique, notamment virale.
- C réactive protéine (CRP) : l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique oriente vers une cause secondaire, avec un bilan et un traitement étiologique propre.

2.5.4 Examens biologiques à la recherche d'un PTI secondaire

Bilan auto-immun :

- Dosage des anticorps anti nucléaires et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) pouvant orienter vers un lupus.
- Test de Coombs direct dont la positivité associée à une réticulocytose évoque une hémolyse auto-immune.
- Dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des anticorps anti-TPO (anti-thyropéroxydase), anti-récepteur de la TSH.

Sérologies virales :

- Sérologies VHC (Virus de l'hépatite C), VHB (Virus de l'hépatite B), VIH (Virus de l'immunodéficience humaine).
- Sérologies CMV (Cytomégalovirus) et EBV (Epstein Barr Virus).

Electrophorèse des protéines sériques :

L'existence d'un pic monoclonal peut orienter vers une hémopathie lymphoïde, tandis qu'une hypogammaglobulinémie oriente vers un déficit immunitaire commun variable (DICV).

2.5.5 Examens biologiques à réaliser en fonction du contexte

Test à l'uréase, recherche d'antigène d'helicobacter pylori dans les selles :

Il pourrait exister un lien entre une infection évolutive à helicobacter pylori et la survenue du PTI (10).

Les mécanismes physiopathologiques font intervenir des facteurs de virulence propres à certaines souches d'helicobacter pylori. Ces dernières sont retrouvées essentiellement en Asie (11). Plusieurs études asiatiques et italiennes mettent en évidence une corrélation entre l'éradication d'helicobacter pylori et une élévation du chiffre plaquettaire (12). Ces résultats sont moins francs aux Etats-Unis et en Europe (13).

Le test à l'uréase et la recherche d'antigènes d'helicobacter pylori dans les selles font partie des examens utiles en première intention au regard du PNDS, tandis que les recommandations américaines (5) ne suggèrent ces explorations qu'en fonction de l'origine géographique du patient. Enfin, la recherche et l'éradication d'helicobacter pylori font partie des recommandations japonaises et d'autres pays d'Asie en raison de sa prévalence élevée et de son caractère particulièrement pathogène dans cette région (10).

Recherche d'anticorps anti-plaquettes :

Certaines glycoprotéines de la surface membranaire plaquettaire présentent des sites antigéniques reconnus par les anticorps anti plaquettes, en particulier les glycoprotéines IbIX et IIbIIIa. Il existe plusieurs techniques de mise en évidence et d'identification de ces anticorps. Les tests ELISA présentent une sensibilité de 34% et spécificité de 77% (14). La cytométrie en flux présente également une faible sensibilité. La recherche de ces anticorps par immunocapture, MAIPA (*Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens Essay*) est plus spécifique, mais peu sensible (15). Certaines études retrouvent une corrélation entre la présence d'anticorps anti-plaquettes et un risque de chronicisation du PTI, mais également une corrélation avec un risque hémorragique plus important (16). La recherche d'anticorps anti plaquettes n'est pas indiquée en routine pour établir un diagnostic de PTI.

Myélogramme :

Le myélogramme permet de ne pas méconnaître une cause centrale. Il retrouve une moelle d'une densité normale ou augmentée. Les mégacaryocytes sont en nombre normal ou augmenté. Dans les thrombopénies centrales, les mégacaryocytes sont abaissés, parfois absents. Il peut s'y associer une dysmorphie ou la présence de cellules anormales (blastés, infiltrat de cellules tumorales métastatiques).

Les indications retenues pour la réalisation d'un myélogramme sont les suivantes (5) (6) (7) :

Chez l'adulte :

- Chez le sujet de plus de 60 ans
- Anomalies des autres lignées sur l'hémogramme.
- Anomalies à l'examen clinique : splénomégalie, adénopathies.
- Absence de réponse aux traitements de première ligne.
- Avant splénectomie (non consensuel).

Chez l'enfant, il est recommandé d'effectuer un myélogramme dans les circonstances suivantes :

- Anomalie des autres lignées sur l'hémogramme.
- Organomégalie, adénopathies, douleurs osseuses, altérations de l'état général à l'examen clinique.
- Absence de réponse après traitements de première ligne.
- Signes évoquant une maladie de Fanconi
- Avant corticothérapie et avant splénectomie (non consensuel)

2.5.6 Biopsie ostéo-médullaire

Cet examen n'est pas indiqué dans le cadre d'un bilan initial de PTI typique nouvellement diagnostiqué. Il peut être utile si un diagnostic de lymphome sous-jacent est suspecté.

2.5.7 Echographie abdominale

Elle permet la recherche d'une splénomégalie, d'une hypertension portale. Leur présence évoque un hypersplénisme. Sur l'hémogramme la thrombopénie est généralement modérée et souvent associée à une anémie macrocytaire.

2.5.8 Diagnostics différentiels

A l'issue de ces examens les principaux diagnostics différentiels ont été écartés (17) :

- Thrombopénies d'origine centrale : leucémies, aplasie médullaire, envahissement médullaire métastatique, myélodysplasies, aplasie toxique, carences vitaminiques.
- Thrombopénies par consommation : CIVD, microangiopathies thrombotiques
- Thrombopénies par anomalies de la répartition : hypersplénisme
- Thrombopénies constitutionnelles, tout en sachant qu'il est difficile d'éliminer formellement un tel diagnostic puisque certaines d'entre elles prennent le masque d'un PTI.

2.5.9 Etude de la durée de vie des plaquettes

La scintigraphie aux plaquettes marquées permet l'étude de la durée de vie des plaquettes et des sites de séquestration : splénique, hépatique, splénique et hépatique ou diffuse. Elle permet de prédire la réponse à une splénectomie (18). En effet, lorsqu'une séquestration splénique isolée est mise en évidence, le taux de réponse complète est de 78% (19). Lorsque la séquestration est splénique et hépatique, le taux d'échec est de 40% (20). Lorsque la séquestration est hépatique ou diffuse, les patients ne répondent habituellement pas à la splénectomie.

Cet examen peut donc être utile afin d'argumenter une éventuelle splénectomie, mais est non consensuel.

2.6 Evaluation du risque hémorragique

Le risque hémorragique constitue l'enjeu principal de la prise en charge du PTI. Son impact sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie est considérable.

Une étude américaine rétrospective de 2016 analysant 6651 adultes atteints de PTI entre 2008 et 2012 (21) retrouvait au moins un épisode de saignement chez 57% des patients. Il s'agissait le plus souvent d'ecchymoses spontanées, d'épistaxis, d'une hématurie ou d'un saignement digestif. Le taux de saignement intracrânien était de 1% (21).

Une revue de littérature de 2015 retrouvait que les adultes étaient plus souvent atteints de saignement intracrânien que les enfants. La recherche de facteurs prédictifs de saignement est donc nécessaire afin de guider la prise en charge thérapeutique.

Ces complications survenaient d'avantage lors de PTI chroniques (22) et s'aggravaient avec l'âge.

Un taux bas de plaquettes constitue un facteur de risque de saignement (23). Les seuils ne sont pas clairement établis car il existe une variabilité individuelle. Les recommandations s'accordent pour une prise en charge en-dessous de 30 000/mm³ (5) (7). En pratique entre 10 000 et 30 000/mm³, la décision de traiter se fait au cas par cas (24). En dessous de 10 000/mm³, l'initiation d'un traitement fait consensus.

Par ailleurs, la prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement. Dans ce contexte, un seuil de 50 000/mm³ est souhaitable.

Le PNDS établit également des recommandations du nombre de plaquettes nécessaire pour les actes de chirurgie (Annexe 1) (7).

Sur le plan clinique, le score de Khellaf est élaboré afin de guider le choix des thérapeutiques de première ligne en fonction de la sévérité du tableau hémorragique, chez les patients présentant moins de 20 000 plaquettes/mm³ (25).

Chez l'enfant, le chiffre plaquettaire est également corrélé au risque hémorragique. La sévérité de la présentation clinique peut être évaluée par le score de Buchanan (26).

2.7 Physiopathologie

La physiopathologie du PTI est complexe. Historiquement, le premier mécanisme mis en évidence fut une augmentation de la destruction des plaquettes d'origine auto-immune. Aujourd'hui, la physiopathologie est mieux connue. Elle fait intervenir des facteurs environnementaux, des dérèglements du système immunitaire et une inadaptation de la production médullaire de plaquettes à la thrombopénie périphérique.

2.7.1 Facteurs génétiques

Quelques observations font état de jumeaux homozygotes présentant des PTI primaires ou secondaires (27). Cela suggère l'existence de déterminants génétiques. A cet égard, diverses études ont été menées et ont mis en évidence des associations entre certains polymorphismes génétiques (28) et la survenue d'un PTI, ainsi qu'une association avec certaines caractéristiques cliniques. Ces prédispositions concernent les systèmes HLA (*Human Leucocyte Antigen*), MICA (*MHC class I polypeptide-related sequence A*), HPA (*Human Platelet Antigen*), les gènes codant pour les fragments Fc des immunoglobulines et diverses cytokines (29). Les résultats de ces études restent à confirmer.

2.7.2 Facteurs environnementaux

Les PTI secondaires sont, par définition, associés à d'autres pathologies. En particulier, les infections, virales ou bactériennes, constituent des facteurs exogènes déclenchant ou associés au PTI. Chez l'enfant, au cours de l'anamnèse d'un PTI nouvellement diagnostiqué, il est fréquemment retrouvé une notion de virose dans les jours ou semaines précédents (30). Enfin, les vaccinations constituent également des facteurs déclenchants. Les PTI associés à d'autres pathologies seront abordés ultérieurement. Il est également décrit des variations saisonnières sur l'incidence de survenue des PTI à la fois chez l'enfant et l'adulte (31), avec une prédominance hivernale en rapport avec la survenue de viroses.

2.7.3 Facteurs immunologiques, dans le cadre du PTI primaire

Immunité humorale :

En 1951, Harrington s'était auto-transfusé du sérum d'un patient présentant un PTI et avait alors observé une chute de son propre chiffre plaquettaire (32). Cette expérience permit de démontrer la présence d'un facteur thrombocytopéniant dans le sang des patients atteints de PTI. Par la suite, il fut découvert qu'il s'agissait d'une IgG.

Aujourd'hui, la recherche d'anticorps anti-plaquettes peut être effectuée par diverses techniques, la plus spécifique étant la MAIPA. Ces anticorps sont généralement des IgG et sont dirigés contre divers épitopes dont les glycoprotéines de surface des plaquettes, en particulier les GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), GPIb-IX (récepteur du facteur Von Willebrand) et GplIa (récepteur du collagène) (33).

Les mécanismes induisant la production de ces auto-anticorps sont variés. Les plaquettes recouvertes par ces anticorps vont être phagocytées, en particulier par les macrophages spléniques, par fixation sur leur Fc gamma-récepteur (FcγR). Leur dégradation va générer de

nouveaux épitopes qui seront présentés aux lymphocytes T. Cela permet la synthèse de nouveaux anticorps et contribue ainsi à leur diversité. En particulier, cela contribue à expliquer l'existence d'anticorps ciblant des épitopes cytoplasmiques.

Après présentation de l'antigène aux lymphocytes T, ceux-ci s'activent et augmentent l'expression de CD40 ligand. L'interaction CD40-CD40 ligand, entraîne une prolifération des lymphocytes B.

Par ailleurs, la génèse de ces anticorps fait également appel à des mutations somatiques, des phénomènes de mimétisme moléculaire et un défaut d'élimination des lymphocytes B auto-réactifs (34).

L'action de ces anticorps, en plus de favoriser la destruction des plaquettes par le système réticulo-endothélial, induit également une lyse plaquettaire, secondaire à une activation du complément par les auto-anticorps et par une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (35).

BAFF (*B Cell Activating Factor of the TNF family*) joue un rôle important dans la prolifération, la survie et la maturation des lymphocytes B. Ces concentrations sont plus élevées chez les patients présentant diverses pathologies auto-immunes dont le PTI (36). De plus, l'expression de BAFF-R est très augmentée au sein des cellules mononuclées de la rate. Cela participe à la stimulation lymphocytaire B au cours du PTI.

Immunité cellulaire :

Perturbation du ratio Th1/Th2 :

Au cours du PTI, la réponse prédominante Th1 a été démontrée par l'augmentation des taux sériques d'IFN-gamma et d'IL-2. Cela s'accompagne également d'une diminution de la réponse Th2, avec une baisse des sécrétions de d'IL-4, IL-5 et IL-10 (37) (38). L'augmentation du ratio Th1/Th2 contribue à la stimulation de l'immunité cellulaire (39).

Il est également observé une hausse des taux d'IL 22 corrélé à une augmentation du nombre de lymphocytes Th 22 (40). Cela contribue à la polarisation des lymphocytes Th1 et ainsi à la stimulation des macrophages et de la phagocytose.

Rôle des lymphocytes TCD8⁺ :

Les lymphocytes T CD8⁺ jouent un rôle important dans la physiopathologie du PTI par la destruction des plaquettes en périphérie et des mégacaryocytes. En effet, l'expression de protéines responsables des capacités de lyse cellulaire telles que les granzymes et la perforine y est augmentée à la surface des lymphocytes TCD8⁺ (41) (42).

Rôle des lymphocytes T Helper CD4⁺ folliculaires :

Les lymphocytes T Helper CD4⁺ folliculaires jouent un rôle important en soutenant la différenciation des lymphocytes B. En effet, ce sont les principaux producteurs d'IL 21 et expriment le CD 40 Ligand. En présence d'IL 21 et d'une stimulation CD40, les cellules B spléniques se différencient en plasmocytes sécréteurs des anticorps anti-GPIIb/IIIa (43).

Perturbations de la régulation immunologique :

Les lymphocytes T régulateurs sont une sous population de lymphocytes CD4⁺ de phénotype CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Ils ont une capacité immunomodulatrice en inhibant les lymphocytes T CD4, CD8 et les lymphocytes B. Au cours du PTI, leur nombre, leur fonction dans le sang et la rate ainsi que les sécrétions de cytokines immunomodulatrices négatives sont réduits (44).

Rôle des cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques peuvent réguler la réponse immunitaire en favorisant la conversion de cellules T naïves en cellules T régulatrices. Cette fonction est en partie supportée par une enzyme, l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). Chez les patients présentant un PTI, son expression réduite (45) est corrélée avec une baisse des cellules T régulatrices.

Les cellules dendritiques sont également capables de phagocyter les plaquettes apoptotiques et de stimuler les lymphocytes T spécifiques.

Anomalies de la mégacaryopoïèse :

Rôle de la TPO (thrombopoïétine) :

La TPO est produite par le foie. C'est le principal facteur de croissance des mégacaryocytes. Dans le PTI, ses concentrations sanguines ne semblent pas être corrélées à la profondeur de la thrombopénie. En effet, les taux de TPO sont à peine augmentés dans le PTI alors que dans d'autres pathologies telles que l'aplasie médullaire, ces taux sont à plus de dix fois la normale (46). L'efficacité des agonistes de la TPO est également un argument en faveur d'une anomalie de la régulation de la TPO.

La production de TPO est stimulée par la sénescence des plaquettes via leur liaison au récepteur hépatique Ashwell-Morel en activant une signalisation de type JAK2/STAT3 (47).

La TPO se lie alors à son récepteur, Mpl-c, se trouvant sur les mégacaryocytes et les plaquettes. Cette liaison entraîne l'endocytose de la TPO et de son récepteur, puis leur catabolisme. Les taux de TPO sont inversement proportionnels au niveau de production des plaquettes (48).

La synthèse non adaptée de TPO pourrait s'expliquer par le fait qu'au cours du PTI, les plaquettes sont jeunes, les mégacaryocytes et le flux de plaquettes rejoignant la circulation sont normaux.

Altération intrinsèque de la mégacaryopoïèse :

Il a été démontré que certains groupes de PTI persistants et chroniques présentaient des anomalies de la mégacaryopoïèse en rapport avec une altération de la formation des proplaquettes (49).

Atteinte immunologique des mégacaryocytes :

Les mégacaryocytes expriment les récepteurs GP IIb/IIIa et GP Ib/IX. Ainsi, ils peuvent être la cible d'anticorps anti-plaquettes. Leur action induit une diminution du nombre et de la croissance des mégacaryocytes (50).

Les mégacaryocytes peuvent également être la cible des lymphocytes T CD8⁺ (42).

2.8 Traitements

2.8.1 Education

L'éducation thérapeutique tient une place importante dans la stratégie thérapeutique. Elle a pour but d'informer le patient sur les situations à risque, les signes d'alerte tout en permettant une bonne qualité de vie.

Informations à propos des situations à risque :

La pratique sportive à risque de traumatismes est déconseillée. Toutefois, une pratique sportive plus douce, régulière est conseillée. Celle-ci peut être entravée par une surévaluation du risque traumatique par le patient ou par les parents d'enfants atteints de PTI. Il est alors nécessaire d'effectuer une bonne information auprès des patients et de leur famille (51).

Toute initiation de traitement doit s'effectuer en concertation avec le médecin, informé du diagnostic de PTI. Par ailleurs, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. Les injections intramusculaires sont contre-indiquées et les vaccinations sont à discuter avec le médecin spécialiste. En effet, en dehors de périodes d'activité du PTI les vaccinations sont recommandées (52).

La consommation d'alcool doit être évitée.

Informations au sujet des signes d'alerte

Les signes annonciateurs d'hémorragie grave doivent être connus du patient afin qu'il puisse rapidement en informer son médecin référent pour une prise en charge urgente. Il s'agit de la survenue d'un purpura extensif, d'épistaxis répétés, d'un saignement intrabuccal, d'un saignement extériorisé (urinaire, digestif ou gynécologique inhabituel), des céphalées ou un malaise.

2.8.2 Traitements de première ligne

Corticothérapie :

Mécanismes d'action :

Les corticoïdes sont liposolubles et peuvent ainsi traverser la membrane plasmique et se lier à leur récepteur cytosolique, qui se fixe ensuite dans le noyau en différents points de l'ADN. En général, il s'agit de promoteurs de gènes, qui va induire l'expression de différentes protéines dont I κ B α , qui est l'inhibiteur de NF κ B, facteur de transcription clé du phénomène inflammatoire. De plus, les corticoïdes agissent sur les mécanismes de destruction des ARNm, et diminuent leur demi-vie. Ainsi, ils diminuent la production des protéines codées dont les cytokines pro-inflammatoires (53). Ils peuvent également perturber certains transporteurs transmembranaires, notamment du sodium et du calcium. Cela perturbe le fonctionnement lymphocytaire et induit l'action immunosuppressive des corticoïdes (54). Au cours du PTI, l'action des corticoïdes se traduit par une restauration du ratio Th1/Th2, une normalisation des Th17 (55). L'action des corticoïdes permet également de moduler l'activation des lymphocytes B par une baisse de BAFF et d'augmenter le nombre de cellules T régulatrices (34) (56). De plus, la corticothérapie induit un état pro-coagulant (57) et diminue la fragilité capillaire des patients thrombopéniques (58) (59).

Posologies :

PREDNISONE : La corticothérapie est le traitement standard du PTI. Elle est initiée à la posologie de 1 mg/kg suivie d'une décroissance rapide pour une durée totale de traitement de quatre semaines. Cette courte durée de traitement a pour objectif de prévenir la survenue des complications induites par la corticothérapie. De plus, prolonger la corticothérapie n'a pas d'impact sur le taux de chronicisation.

DEXAMETHASONE : administrée à 40 mg par jour pendant quatre jours, elle constitue une alternative à la prednisone (60) (61).

METHYLPREDNISOLONE : elle peut être administrée à la dose de 15 mg/kg/jour pendant trois jours en cas de syndrome hémorragique important, et est relayée par une corticothérapie orale.

Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) :

Mécanisme d'action :

Leur mécanisme d'action au cours du PTI fait intervenir, entre autres mécanismes, le blocage, par les immunoglobulines perfusées, des récepteurs pour les fragments constants des IgG du système réticulo-endothélial (62). Par ailleurs, les immunoglobulines se fixent également sur le FcRn (neonatal Fc receptor) qui joue un rôle dans le catabolisme des immunoglobulines. Son action permet alors d'accélérer le catabolisme des auto-anticorps pathogènes (63). D'autres mécanismes interviennent : Il existe une action directe des IgIV sur les anticorps pathogènes, une action anti-BAFF, anti-APRIL. Les immunoglobulines perfusées interagissent également avec les cellules dendritiques (64). Les immunoglobulines normales exercent un effet de dilution sur les immunoglobulines pathogènes en entrant en compétition avec la fixation sur les FcRγ exprimés sur les cellules du système réticulo-endothélial.

Posologies :

Une posologie de 1g/kg est recommandée à J1, avec possibilité d'effectuer une autre injection à J3 si la remontée des plaquettes n'est pas satisfaisante ou s'il persiste un saignement. Chez les sujets âgés ou présentant diverses comorbidités (insuffisance rénale, diabète, prise de traitements néphrotoxiques), une posologie de 0.4 mg/kg/jour pendant 5 jours est préférable (7). Sauf contre-indication, une corticothérapie est en général associée pour une meilleure efficacité.

Ce traitement est aujourd'hui globalement bien toléré (65), avec un effet rapide sur la thrombopénie et les symptômes. Le taux de réponse est élevé de l'ordre de 80% en 24-48h, mais reste transitoire (66).

Place dans la stratégie thérapeutique :

En raison de son coût et des effets secondaires potentiels, ses indications sont limitées aux situations sévères. Ainsi, différents scores hémorragiques ont été proposés afin de guider une éventuelle indication à utilisation des immunoglobulines. Ces dernières sont indiquées chez l'enfant pour un score de Buchanan supérieur à 3 et chez l'adulte pour un score de Khellaf supérieur à 8 (7).

Perfusion d'anti-D :

Ce traitement peut être administré chez les patients Rhésus positifs non anémiques, non splénectomisés. Son mécanisme d'action est le blocage des FcR des macrophages spléniques par les globules rouges recouverts par les immunoglobulines anti-D (67). Cela entraîne une diminution de la séquestration splénique des plaquettes et ainsi une augmentation du taux de plaquettes dans le sang. Il est commun d'observer une baisse du

taux d'hémoglobine sous ce traitement, en rapport avec l'hémolyse intra-tissulaire. Toutefois des cas graves d'hémolyse intra-vasculaire compliqués de CIVD ont été décrits (68). Cela a entraîné une mise en quarantaine de ce traitement par la FDA (*Food and Drug Administration*). Aujourd'hui, en France, ce traitement n'est réservé qu'à des situations d'impasse thérapeutique, en raison de la survenue de cet effet secondaire grave. Son utilisation est hors AMM.

Son efficacité serait comparable à celle des immunoglobulines polyvalentes (69).

2.8.3 Traitements de seconde ligne

L'objectif des traitements de seconde ligne est l'obtention d'un taux de plaquettes durablement au-dessus de 30 G/l, voire au-dessus de 50 G/l chez les patients présentant des comorbidités et/ou prenant des anticoagulants anti-agrégants plaquettaires. Ces traitements peuvent être suspensifs ou curatifs. Ils constituent les traitements de fond du PTI.

Splénectomie :

La rate est le principal site de destruction des plaquettes. La splénectomie constitue le seul traitement curatif du PTI. En raison de complications potentiellement graves (notamment le syndrome septique post splénectomie, en anglais *Overwhelming Post-Splenectomy Infection*), celle-ci n'est indiquée qu'à partir de 12 mois d'évolution du PTI chez l'adulte. Chez l'enfant il est recommandé d'attendre l'âge de cinq ans.

Facteurs prédictifs de réponse, intérêt de la scintigraphie aux plaquettes marquées :

Diverses études ont eu pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs d'échec ou de réussite de la splénectomie dans le PTI. La scintigraphie aux plaquettes marquées à l'Indium¹¹¹ consiste à prélever des plaquettes du patient et à les réinjecter après marquage à l'Indium¹¹¹ (plaquettes autologues). L'étude scintigraphique s'effectue sur plusieurs jours et permet de déterminer un lieu de séquestration prédominant (splénique, hépatique, mixte ou diffus). Il apparaît ainsi qu'une séquestration splénique isolée s'accompagne d'un meilleur taux de réussite à la splénectomie. Il s'agissait toutefois d'études rétrospectives (18) (20) (70) (71). Ces résultats ne semblent pas être influencés par la technique chirurgicale employée (72).

Modalités :

Deux techniques chirurgicales sont possibles : la coelioscopie ou la laparotomie. La coelioscopie, moins invasive, constitue le gold standard actuellement. Elle est associée à moins de complications et moins de douleurs post opératoires (73). Les rates accessoires doivent également être retirées. Un traitement pré-opératoire est généralement proposé, pour permettre une remontée satisfaisante du taux de plaquettes en prévention du risque hémorragique opératoire.

Résultats :

Diverses études rétrospectives mettent en évidence un taux de réponse de 90% et de réponse complète de l'ordre de 70% (74) (75) (71) (76). Dans ces études, les rechutes sont proportionnelles aux durées de suivi. Elles sont évaluées à 15%.

L'intérêt d'une scintigraphie préopératoire semble discutable. En effet, les études, rétrospectives, sont contradictoires. Une étude menée par Sarpatwari publiée en 2010 retrouvait un taux de réponse complète de 87% après splénectomie chez les patients présentant une séquestration splénique isolée, contre 35% en l'absence de séquestration splénique isolée (18). A l'inverse, Navez, en 2014, ne retrouvait pas de corrélation entre le site de fixation et la réponse à la splénectomie (77).

Des études complémentaires semblent nécessaires.

Complications infectieuses :

La splénectomie est corrélée à un risque infectieux plus important que pour la population générale, en particulier à germes encapsulés. Par ailleurs, les infections bactériennes sont plus sévères chez les splénectomisés (78). Elles peuvent parfois survenir plusieurs années après la splénectomie (79). Ces complications sont actuellement moins fréquentes. Cela s'explique par l'existence de moyens de prévention efficaces.

- Prévention des complications infectieuses

Education du patient : En cas de fièvre, prise précoce d'antibiotiques per os actifs contre *S. pneumoniae* et *H. influenzae* et consultation en urgence pour prise en charge spécialisée.

Vaccination : Au moins 14 jours avant la splénectomie, contre *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae type b*. Pour la vaccination anti-pneumococcique, il est recommandé d'effectuer une première vaccination par le PREVENAR 13 suivie du PNEUMO 23 au moins 8 semaines plus tard (80). Cette association entraîne un « effet boost » améliorant l'efficacité de la vaccination.

Antibiothérapie prophylactique : Par la phénoxy-méthylpénicilline (Oracilline®), pour une durée minimale de deux ans.

Complications thrombo-emboliques :

Elles sont corrélées au terrain sous-jacent (néoplasie, syndrome myéloprolifératif, présence d'anticorps anti-phospholipides...) et à l'alitement post opératoire. Il n'existe pas de mesure prophylactique spécifique. Certains auteurs recommandent toutefois un traitement anti-agrégant en cas de thrombocytose importante (81).

Il existe également un risque d'hypertension artérielle pulmonaire, à plus long terme (82).

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique murin/humain développé il y a vingt ans à visée antitumorale dans les lymphomes non-hodgkiniens. Ses indications ont par la suite été étendues à plusieurs pathologies auto-immunes.

Mode d'action :

La liaison entre l'anticorps au CD20 membranaire exprimé par les lymphocytes B, provoque leur déplétion grâce à une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, à une cytotoxicité médiée par le complément et l'induction d'une apoptose directement (83). Ainsi, dans le PTI, il résulte de cette déplétion en lymphocytes B, une diminution des taux d'anticorps anti-plaquettes et plus particulièrement d'anticorps anti Gp IIb/IIIa (84). Par ailleurs, divers travaux ont également mis en évidence une correction des anomalies des lymphocytes T associées au PTI (85).

Posologies :

La première étude publiée évaluant l'efficacité du rituximab dans le PTI utilisait une posologie de 375 mg/m² une fois par semaine pendant quatre semaines (86). D'autres schémas ont été proposés. Actuellement, pour des raisons économiques, un schéma en deux injections de 1000 mg à J1 et J15 est préconisé (87) avec la même efficacité.

Efficacité :

La réponse globale observée est de 60 %, avec des rechutes par la suite pour atteindre 40% après un an de suivi (88), puis 20 à 30% à 5 ans (89). En cas d'échec à une première cure de rituximab, il n'est pas recommandé de nouvelle injection. En cas de rechute après une première réponse favorable, une nouvelle injection peut être proposée avec un taux de réussite de 70%.

Il n'existe pas de facteur prédictif de réponse favorable. Il est à noter qu'une étude rétrospective menée par Feng en 2017 qui retrouvait une corrélation entre la présence d'anticorps anti-Gp IIb/IIIa et une réponse favorable au rituximab (90). A l'inverse, la présence d'anticorps anti-Gp Ib/IX était corrélée à une moindre réponse au rituximab.

Tolérance et effets secondaires :

La tolérance est globalement bonne (88). La principale complication redoutée est la survenue d'une réaction allergique. Elle se produit pendant l'injection de rituximab, en particulier pendant la première injection. En prévention de cet évènement, une corticothérapie par 100 mg de méthyl prednisolone est administrée en prémédication. L'intolérance au rituximab est l'effet indésirable le plus fréquent. Cela inclut la survenue d'un rash cutané, troubles digestifs, fièvre, paresthésies, céphalées, tachycardie. Le risque infectieux est jugé acceptable avec une

incidence de 2,3 infections par 100 patients-année. Par ailleurs, le rituximab peut induire une hypogammaglobulinémie parfois prolongée exposant à des risques infectieux (91).

Chez les patients non splénectomisés une vaccination contre *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae type b* est recommandée avant la première injection de rituximab, les vaccinations étant inefficaces dans l'année suivant l'initiation du traitement.

Le taux de lymphocytes B circulants estimé par cytométrie en flux, permet de juger de la déplétion en lymphocytes B. Elle est totale en quelques heures, leur restauration pouvant demander plusieurs mois selon le schéma thérapeutique et l'âge du malade permettant un effet de latence prolongé à l'efficacité du traitement.

Agonistes de la TPO

La TPO est le principal régulateur de la production de plaquettes. Sa liaison avec son récepteur active les voies JAK et STAT stimulant la mégacariopoïèse et la production de plaquettes. Sa découverte fut tardive. A partir de 1994, deux TPO recombinantes furent mises au point. Malheureusement, au cours des essais cliniques, ces molécules furent la cible d'anticorps neutralisant leur activité. Ces anticorps interagissaient également avec la TPO endogène induisant des thrombopénies chez les volontaires sains (92). Par la suite, deux autres agonistes de la TPO, non immunogéniques, furent développés. Il s'agit du romiplostim et de l'eltrombopag.

Romiplostim

Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante, constituée d'un homodimère de deux chaînes peptidiques consistant en une région Fc d'IgG1 humaine, fusionnée à un peptide sans analogie avec la TPO mais se liant au récepteur de la TPO (93).

- Posologie

Ce traitement s'administre par voie sous cutanée à une posologie de 1 à 10 µg/kg. Certains auteurs recommandent d'initier le traitement à 3 µg/kg, puis d'effectuer un changement de dose de 2 µg/kg chaque semaine jusqu'à atteindre le taux cible de plaquettes. La dose moyenne efficace se situe entre 4 et 5 µg/kg (94).

- Efficacité

L'effet du traitement n'est visible qu'à partir de cinq jours, avant d'atteindre un pic à J12-J14, suivi d'un déclin pour un retour au niveau initial en 28 jours (95).

En 2010, lors d'un essai de phase III, un traitement par romiplostim permettait l'obtention d'un taux de réponse 2,3 fois supérieur par rapport au traitement standard, avec moins de rechutes. Le meilleur taux de réponse était observé dès la deuxième semaine de traitement (96). A plus long terme, l'efficacité à cinq ans persiste avec un taux de réponse sur le chiffre plaquettaire

de 95%. Les patients présentaient également moins de saignements et nécessitaient moins de traitement de secours (97).

- Tolérance

Le romiplostim est globalement bien toléré et permet une amélioration de la qualité de vie des patients (98). En 2013, une méta-analyse de 13 études cliniques évaluant le romiplostim dans le PTI a analysé la survenue d'effets indésirables (99). Ainsi, la plupart des patients ont présenté des effets secondaires, généralement bénins tels que des céphalées, une asthénie ou une pharyngite. Les décès liés au traitement étaient très rares (0,4 évènements pour 100 patients-année). Les complications thrombotiques survenaient surtout lorsque les taux de plaquettes étaient supérieurs à 400 G/l, elles étaient estimées à 7,5 évènements pour 100 patients-années. La survenue d'autres complications était relevée, mais indépendamment du traitement, notamment la survenue de fibrose médullaire. Il peut y avoir une modification de la moelle osseuse, avec augmentation de la réticuline sur biopsie de moelle osseuse, mais toujours réversible à l'arrêt du traitement, sans développement de fibrose collagénique ni de myélofibrose (100).

Eltrombopag

Il s'agit d'une petite molécule se liant au récepteur de la TPO dans une zone différente de la TPO endogène, et ayant la capacité à activer le récepteur de la TPO (96).

- Posologie :

Ce traitement s'administre per os, à jeun (à distance d'une prise d'anti-acides, de produits riches en calcium ou contenant des cations polyvalents), une heure avant et deux heures après un repas. La posologie initiale recommandée est de 50 mg par jour (25 mg chez les asiatiques), pouvant être augmentée à 75 mg par jour.

- Efficacité

L'étude EXTEND, en 2013, évaluait l'efficacité et la tolérance de l'eltrombopag sur une durée de trois ans. Ainsi, 62 % des patients eurent une réponse sur le taux de plaquettes, sans avoir recours à un traitement complémentaire ou à une majoration de traitement complémentaire. Ces réponses étaient durables, mais 4% seulement des patients maintenaient une réponse à l'arrêt du traitement. L'efficacité était aussi notée sur le nombre d'épisodes de saignement qui diminuaient tout au long du suivi long du suivi (102).

- Tolérance

Selon l'étude EXTEND, 88% des patients ont rapporté un effet secondaire dont 58% étaient de faible grade. Il s'agissait de céphalées, de pharyngites et autres infections des voies respiratoires supérieures. Les autres évènements indésirables relevés, mais restant rares étaient des évènements thrombotiques et des perturbations du bilan biologique hépatique. Un

traitement par eltrombopag n'est pas associé à une myélofibrose. Il peut y avoir une augmentation de la fibre de réticuline dans la moelle osseuse, mais celle-ci est réversible à l'arrêt du traitement (103).

Indications et place dans la stratégie thérapeutique

Les agonistes de la TPO ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance globale. Initialement, ils étaient réservés aux PTI en échec après splénectomie ou ayant des contre-indications à la splénectomie (5). Actuellement, il est possible de les utiliser chez l'adulte, l'enfant de plus de un an et les PTI secondaires, et ce, surtout en cas de PTI persistant ou chronique (104). Ils peuvent être utiles en cas de PTI nouvellement diagnostiqué sévère résistant aux traitement de première ligne (105).

Par ailleurs, l'échec de l'un des traitements n'est pas prédictif d'un échec de l'autre. Ainsi, il est possible de relayer les agonistes de la TPO entre eux en cas d'échec ou d'intolérance à l'un des traitements (106). Leur utilisation reste à discuter au cas par cas. La survenue d'accidents thrombotiques chez certains patients, sans corrélation avec le taux de plaquettes recommande une prescription mesurée et argumentée de ces médicaments (probablement à contre-indiquer, sauf cas de force majeure, dans les états de thrombophilie comme le SAPL) (107).

Azathioprine

L'azathioprine peut être administrée à la dose de 100 à 200 mg par jour. Il s'agit d'une prodrogue métabolisée par le foie pour donner un inhibiteur de la synthèse des purines, la 6MP. Il est utilisé dans le PTI depuis les années 1970. Il était essentiellement utilisé à visée immunosuppressive chez l'enfant et l'adulte présentant un PTI chronique (108). Sa tolérance et son efficacité sont relativement bonnes (109). Ce traitement requiert une surveillance de certains paramètres biologiques (polymorphisme de la TPMT, 6MMP, 6TGN pouvant amener des effets toxiques). Sa toxicité est surtout hépatique et médullaire.

Cyclophosphamide

Il s'agit d'un puissant immunosuppresseur alkylant. Ce traitement est leucémogène et carcinogène sur la vessie. Son emploi est limité aux situations de PTI réfractaire (110).

Ciclosporine

C'est un inhibiteur de la calcineurine. Il peut être utilisé à la posologie de 2,5 à 4 mg/kg/jour. Ce traitement est caractérisé par un index thérapeutique étroit requérant un dosage rapproché de la ciclosporinémie. Ses effets secondaires sont nombreux et potentiellement graves, notamment l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale aigue ou chronique (111). Il permet

l'obtention d'une réponse dans 40 à 50% des cas chez les patients présentant un PTI réfractaire (112). En raison des effets secondaires potentiels, son usage est limité chez l'adulte et l'enfant présentant un PTI réfractaire.

Danazol

C'est une substance ayant une activité androgénique et anabolisante. En 2004, une étude prospective retrouvait une efficacité chez les adultes présentant un PTI chronique ou persistant, en traitement de seconde ligne. Il était associé à un taux de réponse de 65%. A plus long terme, la réponse était durable, y compris à l'arrêt du traitement avec un taux de réponse à 10 ans de 40%. Son efficacité est tardive et requiert la poursuite du traitement pendant plusieurs mois avant de conclure à un échec (113). Les effets indésirables étaient bénins, avec toutefois des cas d'hépatite cholestatique et des effets androgéniques peu raisonnables chez les femmes. Le traitement est globalement bien toléré (114). Il est contre-indiqué en cas d'adénome de la prostate et de cancer de la prostate.

Dapsone

Il s'agit d'un traitement antilépreux. Son efficacité au cours du PTI a été démontrée chez les patients infectés par le VIH. Son mode d'action est complexe. L'hémolyse induite par la dapsonne entraîne une phagocytose des globules rouges par le système réticulo-endothélial permettant de diminuer la séquestration et destruction des plaquettes. La dapsonne entraîne également un effet immunomodulateur (115).

Son délai d'action est de quelques semaines et son taux de réponse est évalué à 40 à 50%. La posologie usuelle chez l'adulte est de 75 à 100 mg/jour. Les effets indésirables hématologiques sont une anémie hémolytique et la méthémoglobinémie. La survenue d'une hémolyse est évaluée à 20%, et peut être particulièrement sévère chez les patients ayant un déficit en G6PD. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité associant rash cutané et fièvre peut être grave et contre-indique ce traitement (116).

Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse ayant des propriétés immunomodulatrices (117). Dans le PTI, il est indiqué dans le cadre d'une association à un lupus ou en présence d'une dysimmunité avec anticorps anti-nucléaires à un titre supérieur à 1/160. Dans le premier cas, il permet une rémission prolongée dans 83% des cas et dans le second dans 50% des cas (118).

Ce traitement n'atteint son maximum d'activité qu'au bout de cinq mois.

Mycophénolate mofetil

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur. C'est une prodrogue de l'acide mycophénolique, un inhibiteur non compétitif de l'inosine 5'-monophosphate deshydrogénase (IMPDH), qui est une enzyme clé impliquée dans la synthèse des purines des lymphocytes et un agent déplétant le guanosine monophosphate, induisant l'apoptose des lymphocytes (119). Ce traitement est surtout utilisé pour réduire les risques de rejet chez les transplantés.

Dans le PTI, diverses études ont montré son intérêt dans le cadre de la prise en charge du PTI réfractaire (119) (120) (121), mais aussi en seconde ligne du PTI chronique primaire ou secondaire de l'adulte et de l'enfant (122) (123).

Les taux de réponse sont très variables selon les études et se situent entre 40 et 80% (121). Chez l'adulte, la posologie initiale est de 250 mg deux fois par jour, progressivement croissante jusqu'à 1000 mg deux fois par jour. Chez l'enfant il peut être utilisé à la posologie de 600 mg deux fois par jour.

Ce traitement est globalement bien toléré. Toutefois, il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et pendant l'allaitement.

2.8.4 Traitements en cas d'urgence vitale

En cas d'urgence vitale (saignement abondant, saignement intracrânien...), les traitements de première ligne sont indiqués en combinaison : corticothérapie sous forme d'assauts de 15mg/kg/j sur 3 jours et immunoglobulines intra-veineuses de par leur rapidité d'action.

En fonction de la sévérité du tableau clinique, d'autres traitements de sauvetage peuvent se discuter.

Transfusion de plaquettes

En raison de la physiopathologie du PTI les transfusions de plaquettes ont peu d'efficacité sur les chiffres plaquettaires, les plaquettes étant détruites.

Les transfusions de plaquettes sont limitées aux situations hémorragiques graves et en particulier en vue d'une chirurgie hémostatique (6) (5) (124), leur efficacité sur le syndrome hémorragique est liée à leur effet hémostatique immédiat. Elles peuvent être répétées tant que le saignement persiste.

Alcaloïdes de la pervenche :

Le traitement par vincristine ou vinblastine est réservé aux situations d'échec thérapeutique, dans le cadre de PTI réfractaires.

Les alcaloïdes de la pervenche se lient aux microtubules et sont particulièrement concentrés dans les plaquettes. Lorsque ces-dernières sont phagocytées, les macrophages sont détruits par les alcaloïdes (125).

La vinblastine est utilisée à la posologie de 5 à 10 mg chez l'adulte et 6mg/m² chez l'enfant. La posologie de vincristine chez l'adulte est de 1.4 mg/m² chez l'adulte et de 1 mg/m² chez l'enfant. Une deuxième injection peut être effectuée dix jours plus tard.

Son efficacité à court terme est bonne avec un taux de réponse de 50 à 90 % mais les rechutes sont fréquentes.

Les effets secondaires sont liés à la neuropathie périphérique qui survient dans près de 20% des cas (126).

Facteur VII activé

Plusieurs cas rapportés ont décrit l'efficacité de ce traitement dans le cadre de syndromes hémorragiques sévères, notamment d'hémorragie intracrânienne (127). Il est administré à visée hémostatique en association avec des transfusions de plaquettes et des autres traitements du PTI aigu. Cela reste un traitement d'exception et de sauvetage face à des situations critiques.

Autres traitements :

A visée hémostatique, l'utilisation d'acide tranexamique peut être envisagée. L'utilisation d'acétate de desmopressine requiert d'avoir éliminé au préalable une maladie de Willebrand de type IIb.

2.9 Les PTI secondaires

2.9.1 PTI associé aux connectivites

La présence d'anticorps anti-nucléaires est fréquente au cours du PTI, mais peu de patients développent un lupus (128) ou un syndrome de Goujerot Sjögren. Elle est associée à d'avantage d'évolution vers la chronicité (129). Près d'un quart des patients lupiques présentent une thrombopénie (130).

Les mécanismes de cette thrombopénie sont multiples et comprennent la présence d'anticorps anti-plaquettes, mégacaryocytes, antiphospholipides, et des altérations médullaires (131).

Sur le plan thérapeutique, l'administration d'hydroxychloroquine est indiquée en deuxième ligne pour les PTI associés aux anticorps anti-nucléaires (118).

2.9.2 PTI associé aux anticorps anti-phospholipides

Le syndrome des anti-phospholipides associe la présence d'anticorps anti-phospholipides (anti-cardiolipides, lupus anticoagulant et/ou bêta-2Gplb) à des événements thrombotiques et des fausses couches.

Les anticorps anti-phospholipides sont fréquemment retrouvés au cours des PTI. Toutefois, leur signification est controversée et peu de patients développent un syndrome des anti-phospholipides (132). De plus le profil des anti-phospholipides est différent entre les patients atteints de PTI et ceux atteints de syndrome des anti-phospholipides. En effet, selon Bidot, il était plus fréquemment retrouvé des anticorps antibêta-2Gplb et de lupus anticoagulant chez les patients présentant syndrome des anti-phospholipides que chez les patients atteints de PTI (133).

Leur présence n'influe pas sur la prise en charge thérapeutique, mais certaines études suggèrent un risque thrombotique accru après réponse au traitement. Concernant le risque de thrombose, une méta-analyse par Moulis retrouvait une forte association entre la survenue de thromboses à la fois artérielles et veineuses et la présence de lupus anticoagulant chez les patients présentant un PTI primaire (134).

Enfin, les thrombopénies sévères au cours du syndrome des anti-phospholipides sont d'avantage corrélées à la présence d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires qu'à la présence d'anti-phospholipides (135).

2.9.3 Syndrome d'Evans

Le syndrome d'Evans associe une anémie hémolytique auto-immune et une thrombopénie auto-immune de manière classique, mais peut également concerner les neutrophiles (136). Il peut être primitif ou secondaire à une maladie auto-immune, un déficit immunitaire, une infection ou à une néoplasie.

Le mécanisme principal de cette pathologie fait intervenir une destruction à la fois des globules rouges et des plaquettes par des auto-anticorps. Il s'agit la plupart du temps d'une IgG. L'hémolyse et la thrombopénie ne sont pas synchrones dans la moitié des cas.

Sur le plan thérapeutique, la réponse aux traitements de première ligne est généralement moins bonne que dans le PTI primaire. Dans l'étude de cohorte d'Aladjidi et al., près de 70% des enfants inclus avaient besoin d'un traitement de seconde ligne. Il s'agissait surtout de rituximab et d'azathioprine (137).

La gravité de ce syndrome se traduit par des taux de mortalité élevés de l'ordre de 10%. Il s'agit surtout de complications hémorragiques.

2.9.4 PTI associé aux dysthyroïdies

Les dysthyroïdies sont plus fréquentes chez les patients atteints de PTI que dans la population générale (138). Une thrombopénie modérée est fréquemment observée dans les dysthyroïdies.

Dans le cadre des hyperthyroïdies, les hormones thyroïdiennes induisent une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages du système réticulo-endothélial entraînant ainsi la thrombopénie. Dans ce cas, la thrombopénie est modérée et se corrige lorsque l'euthyroïdie est obtenue.

A côté de cet effet hormonal, il existe également un effet immunologique (139). En effet, il existe une réaction croisée entre les anticorps anti-récepteurs de la TSH et certains épitopes plaquettaires. La thrombopénie est alors plus profonde.

Au cours de l'hypothyroïdie, le mécanisme de la thrombopénie serait d'avantage lié à un défaut de production des plaquettes (131). La supplémentation en L-thyroxine contribue à la normalisation du taux de plaquettes (140).

2.9.5 PTI associé aux déficits immunitaires

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Il est caractérisé par un déficit primaire en lymphocytes B responsable d'une hypogammaglobulinémie globale. Outre les complications infectieuses inhérentes au déficit immunitaire, le DICV s'accompagne également de pathologies auto-immunes dont le PTI.

Dans la cohorte danoise de DICV, 14,5% des patients présentaient un PTI, et il s'agissait de la manifestation auto-immune la plus fréquente (141).

Chez les patients atteints de DICV, la présence de cytopénies auto-immunes était corrélée à un profil immunologique particulier. En effet, Warnatz et al. retrouvaient chez ces patients une réduction de la proportion de lymphocytes B switchés et une augmentation de la proportion de lymphocytes B CD21⁻ (142).

Leur évolution est d'avantage chronique, mais la fréquence des rechutes est diminuée par la mise en place de la substitution en immunoglobulines (143).

PTI associé à l'ALPS (Auto-immune Lymphoproliferative Syndrome)

L'ALPS, en français, syndrome lymphoprolifératif auto-immun, est un déficit immunitaire d'origine génétique responsable d'une anomalie de l'apoptose des lymphocytes liée au système Fas/FasLigand. Cela entraîne une accumulation des lymphocytes T double-négatifs, exprimant un TCR de type alpha/béta, associée à des adénopathies, une splénomégalie, des cytopénies auto-immunes et un risque accru de lymphome B (144).

L'évolution de la thrombopénie est alors davantage chronique. Les patients requièrent souvent des traitements de secondes lignes. Le mycophénolate mofétil permet d'obtenir des taux de réponse de l'ordre de 80%. La splénectomie et l'administration de rituximab sont à éviter en raison d'un risque septique léthal lié au pneumocoque en particulier et plus généralement aux bactéries encapsulées (145).

2.9.6 PTI associés aux infections

PTI associé au VIH

La thrombopénie associée au VIH est décrite depuis le début des années 1980 et concerne de 5 à 30% des sujets infectés par le VIH. Les thrombopénies sont plus fréquentes dans les stades avancés de la maladie, et sont corrélées au taux de CD4, mais elles sont plus profondes lors des stades précoces (146) (147).

Ces différences s'expliquent par les mécanismes de ces thrombopénies.

En effet, lors de la phase précoce de l'infection par le VIH, le mécanisme prédominant est immunologique et s'apparente à celui d'un PTI primaire. Il existe ainsi une action des anticorps anti-GpIIIa et un phénomène de mimétisme moléculaire mettant en cause des anticorps dirigés contre le VIH qui interagissent avec les glycoprotéines de la membrane des plaquettes (148). Pour les stades plus avancés, il s'agit d'avantage d'une atteinte directe par le VIH des mégacaryocytes, responsable d'un défaut de production.

Lors des stades les plus précoces, le traitement standard du PTI (corticothérapie, immunoglobulines polyvalentes...) est efficace. Pour les formes tardives, c'est le traitement antirétroviral et éventuellement les agonistes de la TPO qui seront davantage efficaces (149).

PTI associé au VHC

La thrombopénie associée au VHC est fréquente. Ainsi, sur la cohorte de Nagamine et al., 40% des patients positifs pour le VHC présentaient un taux de plaquettes inférieur à 150G/l (150).

Ces thrombopénies sont multifactorielles. Chez les patients cirrhotiques une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme d'hypertension portale peut être évoquée. Il peut également exister une baisse de la production de la TPO par le foie.

Toutefois, il existe également des mécanismes immunologiques. Dans la cohorte de Nagamine, il était retrouvé chez plus de 88% des patients thrombopéniques la présence d'anticorps anti plaquettes. Par ailleurs, il existe une action directe du VHC sur les plaquettes et les mégacaryocytes. La liaison du VHC à la membrane plaquettaire entraîne la présence d'antigènes du VHC à la surface des plaquettes puis la liaison ultérieure d'anticorps dirigés contre le VHC à la surface des plaquettes. Celles-ci sont alors phagocytées (151).

Enfin, l'action du VHC sur les mégacaryocytes entraîne un défaut de fabrication des plaquettes (152).

Sur le plan thérapeutique, outre la mise en place d'un traitement antiviral spécifique, les agonistes de la TPO ont montré leur efficacité dans la prise en charge du PTI associé au VHC (153).

PTI associé au CMV

Il existe plusieurs cas rapportés de PTI associé au CMV. DiMaggio et al rapportent quatre cas et une revue de littérature permettant de retenir quelques éléments communs. Tout d'abord, le tableau clinique associe un syndrome pseudo grippal en plus du syndrome hémorragique. Sur le plan biologique, il est également observé des perturbations du bilan hépatique, des lymphocytes T CD8+ grands et basophiles témoins de l'amplification clonale induite par le virus pour son contrôle et une hyperplasie mégacaryocytaire au myélogramme. Ces patients répondent en général très mal aux traitements de première intention et notamment aux corticoïdes qui aggraveraient la situation de par leur effet immunosuppresseur. Leur prise en charge requiert l'instauration d'un traitement spécifique par antiviral et de privilégier l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes.

Ces patients ont une évolution davantage réfractaire que les PTI primaires (154).

PTI associé à l'EBV

Il s'agit d'une cause secondaire classique du PTI de l'enfant. Le tableau clinique associe outre le syndrome hémorragique, une fièvre, une polyadénopathie et parfois une splénomégalie. L'évolution est caractérisée par une réponse plus lente à la corticothérapie (155) (156).

PTI associé aux autres viroses

Chez l'enfant, il est fréquemment observé une symptomatologie évocatrice d'infection virale précédent ou survenant de manière concomitante au PTI nouvellement diagnostiqué. L'étiologie est rarement identifiée. Des infections aux virus de la grippe, EBV, VHB, VZV et parvovirus B19 ont également été décrites (157).

PTI associés à H. pylori

Il existe un faisceau d'arguments suggérant une corrélation entre PTI et infection à H. pylori (10). En effet, des séries italiennes et asiatiques ont mis en évidence une guérison du PTI après traitement de l'infection à Helicobacter pylori. A l'opposé, d'autres études occidentales ne retrouvent pas cette corrélation (13). Ces différences s'expliquent par l'existence de facteurs de virulence propres à H. pylori selon l'origine géographique du patient. Ainsi, certaines souches asiatiques exprimant le gène Cag A (Cytotoxic-associated gene A) sont plus virulentes et sont notamment associées aux carcinomes gastriques. Dans l'étude de

Cheng, les PTI infectés par *H. pylori* porteurs de CagA étaient associés à davantage d'anticorps anti-GpIIb/IIIa (158), suggérant que la présence de cette souche induisait la synthèse de ces anticorps. De plus, les anticorps anti-CagA pourraient interagir, par un phénomène de mimétisme moléculaire, avec des protéines exprimées à la surface des plaquettes. Enfin, certaines souches d'*H. pylori* pourraient se lier au facteur de Von Willebrand et entraîner une activation plaquettaire favorisant leur élimination (159).

Les PTI associés à *H. pylori* sont généralement d'évolution chronique. L'éradication d'*H. pylori* permet alors une rémission durable (13).

Dans certains pays asiatiques, la recherche et l'éradication d'*H. pylori* est recommandée lors de la prise en charge des PTI. Son éradication permet l'obtention d'une rémission dans 40 à 50% des cas.

2.9.7 PTI associé aux vaccinations

Les vaccins peuvent induire un PTI par un mécanisme immunologique. Il s'agit surtout d'un phénomène de mimétisme moléculaire entre les antigènes viraux injectés et certains antigènes présents naturellement à la surface des plaquettes. Cela peut également concerner d'autres constituants des vaccins tels que les adjuvants ou les conservateurs (160).

Dans la série de Yong et al, 8,6% des patients pédiatriques présentaient un antécédent d'immunisation dans les six semaines précédant le diagnostic de PTI (30). Chez l'adulte, l'étude cas-témoins de Grimaldi et al. ne retrouvait pas de corrélation entre vaccination et la survenue d'un PTI (52). Il existe donc une controverse à ce sujet.

Les cas rapportés de PTI associés aux vaccinations sont nombreux et concernent principalement les vaccinations contre la rougeole-oreillons-rubéole (ROR), la grippe, la diphtérie-tétanos-polyomyélite. Dans une moindre mesure, des cas ont été rapportés de PTI secondaires aux vaccinations par le VHB, le VHA, le VZV (160).

Le lien entre la vaccination par le ROR et la survenue d'un PTI est bien établi. Ainsi, dans la série décrite par Rajantie 24 enfants étaient vaccinés par le ROR dans les semaines précédant le diagnostic de PTI, sur les 35 enfants ayant rapporté une histoire vaccinale récente (7% des patients inclus), ce qui représente une prédominance notable, qui n'est pas due au hasard (161). Les mécanismes physiopathologiques font intervenir un phénomène de mimétisme moléculaire décrit par Okazaki (162).

Ces PTI se caractérisent par une évolution favorable, avec peu de risque hémorragique, une baisse modérée du taux de plaquettes et une réponse favorable aux traitements de première ligne (160).

Il est recommandé de ne pas faire de rappel vaccinal pendant la phase d'évolution du PTI, mais d'attendre sa résolution. Pour les patients ayant présenté un PTI sévère, il est préférable

d'effectuer une sérologie préalable au rappel vaccinal. En effet, si le titre est suffisant, il est recommandé de ne pas effectuer de rappel (5).

Chez l'adulte, les cas rapportés de PTI après une vaccination récente sont plus rares et la vaccination semble offrir une protection (52).

L'imputabilité de la vaccination en général fait toutefois débat, les enfants en bas âge étant théoriquement tous vaccinés, avec un calendrier vaccinal chargé durant les premières années de vie, ce qui pourrait biaiser les éventuelles corrélations entre la survenue d'un PTI et d'une vaccination récente. Seule l'association avec le ROR est établie (163). Le risque de développer un PTI est estimé à 1 pour 25000 vaccinations (164).

2.9.8 PTI associé aux hémopathies

Divers cas ont été rapportés de PTI associés à des néoplasies en général et plus particulièrement satellites d'hémopathies, notamment les lymphomes malins non hodgkiniens. Ainsi, il peut précéder, survenir de manière concomitante ou après l'installation du lymphome.

PTI associé à la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Les cytopénies auto-immunes, et notamment les PTI dans 1 à 5% des cas, compliquent souvent les LLC.

Les mécanismes induisant la thrombopénie sont variés. Il s'agit le plus souvent d'un mécanisme auto-immun médié par une IgG dirigée contre l'un des constituant de la membrane plaquettaire. Ces immunoglobulines sont produites par des clones lymphocytaires B non malins, présentant des caractéristiques particulières de leur BCR. Ces caractéristiques sont acquises par des mutations somatiques des gènes codant pour le domaine variable des chaînes lourdes d'immunoglobulines. De plus, il existe également un défaut de régulation du système immunitaire. En effet, les cellules de la LLC peuvent agir en tant que cellules présentatrices d'antigène et favoriser l'émergence de cellules T helper et de lymphocytes T régulateurs non fonctionnels.

La prise en charge thérapeutique de première ligne ne diffère pas du PTI primaire mais les réponses thérapeutiques sont moins bonnes que dans le PTI primaire.

En deuxième ligne, l'utilisation de rituximab en combinaison ou non à des agents cytotoxiques est souhaitable. La splénectomie est déconseillée en raisons de risques infectieux importants (165). Il est à noter que l'exposition à l'ibrutinib, un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé dans la LLC, est associé à une moindre survenue de cytopénies auto-immunes (166).

PTI associé aux autres hémopathies malignes

L'étude de cohorte de Fallah en 2014 retrouvait une association significative entre le risque de développer un lymphome non hodgkinien en étant atteint de pathologie auto-immune en général et de PTI en particulier. Le rapport standardisé d'incidence était de 7,5 dans cette étude (167).

La revue de littérature de Hauswirth de 2008 dresse une description des PTI associés aux autres hémopathies. Ainsi, il apparaît divers cas rapportés de PTI associés aux syndromes lymphoprolifératifs. Ces PTI évoluent vers la chronicité, présentent une moins bonne réponse aux traitements de première ligne. Le traitement du lymphome sous-jacent constitue le traitement étiologique et permet souvent une rémission du PTI (168). Enfin, les PTI associés aux myélomes sont sensibles aux corticoïdes et moins aux chimiothérapies (169).

3. Hypothèses et objectifs de l'étude

Les caractéristiques épidémiologiques du PTI de l'enfant et de l'adulte commencent à faire l'objet d'études, notamment grâce aux travaux initiés par les Centres de Référence des Cytopénies Auto-Immunes (adultes et enfants), alors qu'elles étaient jusqu'à présent mal connues. En France, il existe des registres épidémiologiques tels que le registre CARMEN (Cytopénies Auto-immunes : registre Midi-pyrénéEN), qui permet d'enregistrer de manière prospective tous les nouveaux cas de PTI de l'adulte, dans la région Midi-Pyrénées depuis juin 2013 (170). De même, chez l'enfant, il existe depuis 2004 le registre OBS'CEREVANCE relevant les cas de syndrome d'Evans chez l'enfant (137). Ces registres visent à mieux décrire les caractéristiques des cytopénies auto-immunes.

La standardisation de la nomenclature par Rodeghiero en 2009 a permis aussi une harmonisation des définitions et des critères de réponse aux traitements, et ainsi une meilleure description des patients (2).

Les études épidémiologiques mettent en évidence des différences cliniques, évolutives, de prise en charge et biologiques entre les enfants et les adultes atteints de PTI. En revanche, chez l'adulte, il n'existe que peu de descriptions de sujets âgés atteints de PTI. En effet, l'âge gériatrique, en pratique, est supérieur à 75 ans. Or les études actuellement disponibles à propos des sujets dits âgés concernent généralement des sujets plus jeunes (à partir de 60 ou 65 ans) (171) (172) (173).

Mahevas et al suggèrent également des prises en charge adaptées aux sujets âgés (174).

De ce constat, il semble intéressant d'étudier le PTI selon différentes tranches d'âge afin d'en dégager des informations permettant d'adapter la prise en charge des patients en fonction de leur âge. Nous avons donc mené une étude rétrospective au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux avec pour objectifs de décrire et de comparer les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et évolutives des PTI survenus chez les enfants, les adultes et les sujets âgés de plus de 75 ans. Ce travail est en fait le prolongement d'un projet de recherche intitulé IMMUNOTI (référence EN-RCL 609), initié en 2010 entre le Service de Pédiatrie du Pr Yves PEREL (Centre de Référence des Cytopénies auto-Immunes de l'enfant) d'une part et le Service de Médecine Interne de l'Hôpital Haut-Lévêque d'autre part, et qui avait obtenu un financement du CHU pour comparer les PTI de 20 enfants et de 20 adultes.

4. Patients et Méthodes

4.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de comparer les profils cliniques, biologiques, immunologiques ainsi que les prises en charge et l'évolution des PTI en fonction de l'âge.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer la réponse aux différents traitements.
- D'évaluer la réponse à la splénectomie en fonction des résultats de la scintigraphie aux plaquettes marquées.

4.2 Type d'étude

Ce travail est une étude rétrospective observationnelle, descriptive réalisée sur des patients diagnostiqués PTI dans l'ensemble du CHU de Bordeaux.

4.3 Taille d'échantillon

Nous n'avons pas calculé de taille d'échantillon. Nous disposions d'une base de données partielle concernant un groupe de patients âgés de plus de 75 ans inclus entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2015. Ce groupe était constitué de 47 patients. Nous disposions également de données issues de l'étude IMMUNOTI menée au CHU de Bordeaux. Nous avons choisi de constituer 4 groupes de patients âgés de 0 à 16 ans, de 16 à 50 ans, de 50 à 75 ans et de plus de 75 ans. Nous avons choisi la limite de 16 ans pour le premier groupe, car au-delà de cet âge, les patients n'étaient plus pris en charge en pédiatrie mais en médecine adulte où leur prise en charge était effectuée selon les recommandations pour les PTI adultes. La limite d'âge entre les deuxième et troisième groupe était de 50 ans, car à partir de cet âge apparaissent les modifications physiologiques en rapport avec la ménopause chez la femme. Enfin, le groupe des sujets âgés est défini à partir de 75 ans, ce qui correspond à la définition de la société française de gériatrie et selon l'OMS aux groupes de patients dit « old-old » et « oldest-old » (175).

Ces patients ont été inclus du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013, en rétrospectif, au diagnostic, afin d'avoir un nombre de patients équivalent au groupe « sujets de plus de 75 ans ». La date de début d'inclusion (2010) a été choisie arbitrairement afin d'avoir un recul suffisant tout en ayant suffisamment de données dans les dossiers informatiques.

4.4 Population de l'étude

Critères d'inclusion :

Patients diagnostiqués PTI primaire selon les critères de Rodeghiero (2009), entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013, après avoir atteint l'effectif fixé. Les patients adultes ont été pris en charge dans l'ensemble des services de Médecine Interne et d'Infectiologie du CHU (Services des Professeurs Mercier, Morlat, Constant, Neau et Dupont) et de manière prépondérante dans le service du Pr Viillard, centre de référence associé pour les cytopénies auto-immunes. Les patients pédiatriques étaient pris en charge par le service de pédiatrie du Pr Perel.

Critères de non inclusion :

- Diagnostic erroné.
- PTI secondaires au VIH, VHB, VHC, maladies de système et hémopathies malignes
- Diagnostic antérieur au 1^{er} janvier 2010.
- Suivi hors du CHU de Bordeaux

4.5 Variables étudiées

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient sous une forme standardisée.

L'âge, le sexe, la date de diagnostic, la date d'inclusion, la durée d'hospitalisation initiale, le type de PTI (nouvellement diagnostiqué, chronique ou persistant), la présence d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant, une histoire récente de vaccination ou d'infection, les symptômes au diagnostic (saignements cutanés, cutanéomuqueux, hémorragies extériorisées), la durée de suivi (en mois) et la cause du décès s'il y avait lieu.

Nous avons relevé le nombre de lignes thérapeutiques, le type de traitement, la réponse aux traitements (complète, partielle ou nulle), le temps de réponse aux traitements (en jours), les complications liées aux traitements, le nombre de rechutes ainsi que le passage à la chronicité.

Le score de comorbidités de Charlson (Annexe 4 et 5) ainsi que le score hémorragique (Khellaf pour adulte, Annexe 3 ou Buchanan pour l'enfant, Annexe 2) ont été calculés en fonction de l'âge des patients.

Les données d'imagerie concernaient les scintigraphies plaquettaires (durée de vie des plaquettes, grade, index de captation splénique et lieu de séquestration).

Les données biologiques concernaient le taux de plaquettes à l'inclusion, le nadir des plaquettes, le titre des ACAN, la présence d'anticoagulant circulant de type lupique (LA), d'anticorps anti β_2 GP1, anticardiolipines et antiplaquettes, l'analyse des sous populations lymphocytaires au moment du diagnostic, les caractéristiques morphologiques du myélogramme, les sérologies virales à l'inclusion (EBV, CMV, VIH, VHB, VHC), les données de l'électrophorèse des protéines sériques et de l'hémogramme.

4.6 Recueil des données

Toutes les données ont été récupérées rétrospectivement à partir d'un support informatique : le logiciel Dx CARE du CHU de Bordeaux. La sélection des patients a été réalisée via le codage du *Programme de médicalisation des systèmes d'information* (PMSI) avec le diagnostic principal suivant : « Purpura thrombopénique idiopathique », code D693. La base de données a été consultée manuellement pour chacun des patients des 4 groupes afin de confirmer le diagnostic de PTI.

4.7 Analyse statistique

Les données ont été saisies via le logiciel Excel®. Elles ont été traitées anonymement.

Nous avons réalisé l'analyse statistique avec le logiciel XLSTAT®, version 19.4.45382.

Nous avons tout d'abord vérifié la normalité de nos valeurs avec les tests de Shapiro-Wilk, Anderson-Darling, Lilliefors et Jarque-Bera.

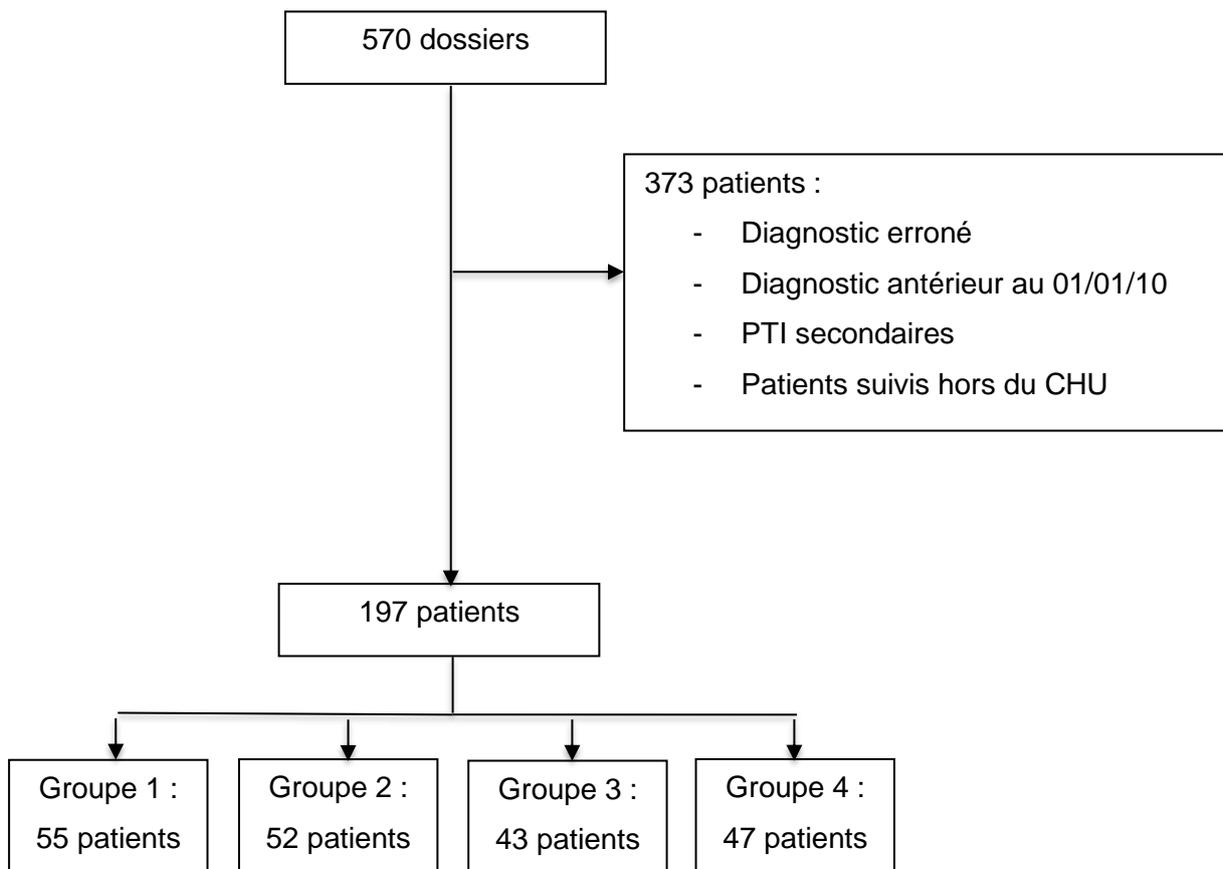
Pour chaque groupe, nous avons calculé des fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes assorties de leurs écarts-types ainsi que des médianes accompagnées de leurs quartiles 25 et 75 pour les variables quantitatives.

Nous avons utilisé le test du Chi carré pour comparer les variables qualitatives. Lorsque les effectifs étaient trop faibles (inférieurs à 5), nous avons utilisé le test exact de Fisher. Pour comparer les variables quantitatives nous avons réalisé un test ANOVA. La plupart de nos variables n'ayant pas une distribution normale, nous avons confirmé les résultats à l'aide d'un test non paramétrique : le test de Kruskal-Wallis. Un test bilatéral : des comparaisons multiples par paires suivant la procédure de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner, a été réalisé pour mettre en évidence l'échantillon dont la différence était statistiquement significative. Nous vous présenterons ici les résultats de ces deux derniers tests. Le seuil de significativité était défini par un risque alpha de 5% soit une *p-value* inférieure à 0,05.

5. Résultats

570 dossiers ont été examinés, 197 patients ont été inclus. Les patients exclus correspondaient à ceux qui ne présentaient pas de PTI primaire (diagnostic erroné ou PTI secondaire), ceux dont le diagnostic était antérieur au 1^{er} janvier 2010 (sauf pour les sujets âgés de plus de 75 ans) ainsi que ceux dont le suivi était effectué hors du CHU de Bordeaux.

Figure 1 Schéma de l'étude



Le groupe 1 était constitué de patients âgés de 0 à 16 ans.

Le groupe 2 était constitué de patients âgés de 16 à 50 ans.

Le groupe 3 était constitué de patients âgés de 50 à 75 ans.

Le groupe 4 était constitué de patients âgés de plus de 75 ans.

5.1 Caractéristiques générales

Groupe 1 :

Tableau 1 Caractéristiques des patients du groupe 1

Caractéristiques	Résultats
Age (ans)	4 (2 ; 9)
Sexe	H=26 / F=29
Traitement anticoagulant ou antiagrégant	Aucun
Comorbidités :	
- Pathologies inflammatoires / auto-immunes	4% (n=2)
- Maladies génétiques (Drépanocytose)	2% (n=1)
- Déficits immunitaires (ALPS)	2% (n=1)
Facteurs déclenchants :	
- Infection ORL	24% (n=13)
- Infection pulmonaire	9% (n=5)
- Infection digestive	7% (n=4)
- Fièvre sans point d'appel	6% (n=2)
- Eruption cutanée aspécifique	4% (n=2)
- Adénite	2% (n=1)
- Vaccination ROR	9% (n=5)
- Varicelle	4% (n=2)
- Vaccination Méningite	2% (n=1)

Le groupe 1 était constitué de 55 patients. La médiane d'âge était de 4 ans (2 ; 9).

Il y avait une faible majorité de filles (52%, n=29). Les patients présentaient peu de comorbidités (n=4). Deux patients présentaient un syndrome d'Evans. Une infection ou vaccination récente étaient fréquemment rapportées (64%, n=35). Pour 24% des patients il s'agissait d'une infection ORL. Dans 11% des cas une vaccination récente était rapportée (Tableau 1).

Groupe 2 :

Tableau 2 Caractéristiques des patients du groupe 2

Caractéristiques	Résultats
Age (ans)	33 (23 ; 40)
Sexe	H=18 / F=34
Traitement anticoagulant ou antiagrégant :	
- AVK	2% n=1
Comorbidités :	
- Pathologies auto-immunes/inflammatoires	15% (n=8)
- Maladies génétiques	6% (n=3)
- DICV	4% (n=2)
- Maladies hématologiques malignes	4% (n=2)
- Grossesse	2% (n=1)
Facteurs déclenchants :	
- Infection ORL	13% (n=7)
- Infection digestive	6% (n=3)
- Infection pulmonaire	2% (n=1)

Le groupe 2 était constitué de 52 patients avec une prédominance féminine (65%, n=34). La médiane d'âge était de 33 ans (23 ; 40). Seize patients présentaient des comorbidités et une patiente était en cours de gestation (premier trimestre). Les patients atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires présentaient des thyroidites d'Hashimoto (pour deux patients), une recto-colite hémorragique, une spondylarthrite, une polyarthrite rhumatoïde, un syndrome d'Evans, une cryoglobulinémie de type 1, une dermatomyosite. Les trois patients atteints de maladies génétiques présentaient un syndrome de Cornelia de Lange, une HTAP génétique et malformation artério-veineuse (MAV) cérébrale. Deux patients présentaient un lymphome de Hodgkin en rémission complète. Onze patients ont eu un épisode infectieux récent (Tableau 2).

Groupe 3 :

Tableau 3 Caractéristiques des patients du groupe 3

Caractéristiques	Résultats
Age (ans)	63 (58 ; 68)
Sexe	H=25 / F=18
Traitement anticoagulant ou antiagrégant :	
- AAP	9% (n=4)
- AVK	7% (n=3)
- Double AAP	2% (n=1)
Comorbidités :	
- Facteurs de risque cardio-vasculaires	26% (n=11)
- Pathologies inflammatoires / auto-immunes	21% (n=9)
- Ethylisme	7% (n=3)
- Cancers solides	7% (n=3)
- Pathologies psychiatriques	5% (n=2)
- Maladies hématologiques malignes	2% (n=1)
- Pathologies neurologiques	2% (n=1)
- Maladies génétiques (MAV cérébrale)	2% (n=1)
Facteurs déclenchants :	
- Prostatite/Infection urinaire	13% (n=6)
- Infection ORL	9% (n=4)
- Infection pulmonaire	2% (n=1)

Le groupe 3 était constitué de 43 patients avec une prédominance masculine (58%, n=25). La médiane d'âge était de 63 ans (58 ; 68). Huit patients étaient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant. Trente-et-un patients présentaient des comorbidités (72%). Il s'agissait le plus souvent de pathologies inflammatoires/auto-immunes ou de facteurs de risque cardio-vasculaires. Trois patients avaient des antécédents de cancers. Il s'agissait de cancers de la prostate pour deux patients et d'un carcinome thyroïdien pour le dernier patient. Onze patients ont eu un épisode infectieux récent (Tableau 3).

Groupe 4 :

Tableau 4 Caractéristiques des patients du groupe 4

Caractéristiques	Résultats
Age (ans)	82 (79 ; 87)
Sexe	H=24 / F=23
Traitement anticoagulant ou antiagrégant :	
- AVK	17% (n=8)
- HBPM	11% (n=5)
- AAP	4% (n=2)
- Double AAP	4% (n=2)
- AVK + AAP	2% (n=1)
Comorbidités (Score de Charlson)	7 (1 ; 13)
Facteurs déclenchants :	
- Infection ORL	2% (n=1)
- Angiocholite	2% (n=1)
- Dermo hypodermite	2% (n=1)

Le groupe 4 était constitué de 47 patients, dont environ autant d'hommes que de femmes. La médiane d'âge était de 82 ans (79 ; 87). 38% des patients (n=18) étaient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant. La médiane du score de comorbidités de Charlson était de 7 (1 ; 13). Trois patients ont eu un épisode infectieux récent (Tableau 4).

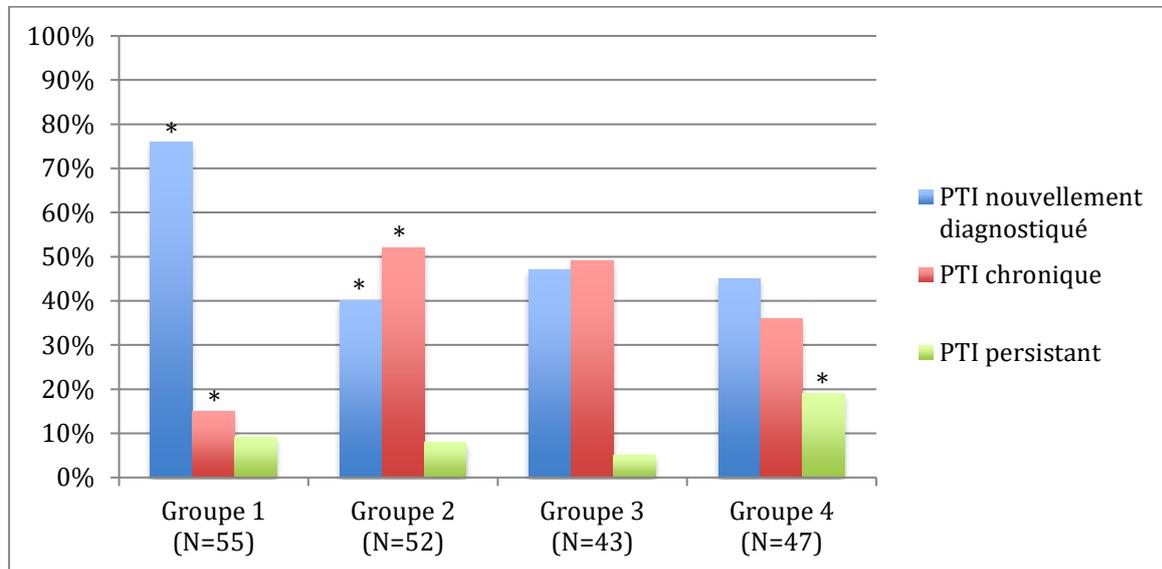
La médiane de la durée d'hospitalisation était similaire pour l'ensemble de la population d'étude : 2 à 3 jours d'hospitalisation.

La médiane de suivi était de 5 mois pour le groupe 1 (2 ; 18), de 22 mois (8 ; 44) pour le groupe 2, de 18 mois (4 ; 52) pour le groupe 3 et de 11 mois (5 ; 24) pour le groupe 4.

Sur l'ensemble de la population, cinq décès ont été rapportés : un patient dans le groupe 3 et quatre dans le dernier groupe. Trois décès étaient en lien avec le PTI (sepsis pour deux patients et un saignement intra-crânien pour un patient).

5.2 Type de PTI

Figure 2 Type de PTI en fonction des groupes



Comparaison de la fréquence de chaque type de PTI en fonction des groupes

Comparaisons effectuées à l'aide du test exact de Fisher (test non paramétrique)

* Résultat considéré comme significativement différent avec un risque alpha de 5% : $p < 0,0001$

Le pourcentage de PTI dit « nouvellement diagnostiqué » était plus élevé à la fois pour les groupes 1 (76%, $n=42$) et 4 (45%, $n=21$) (Figure 2). Les patients du groupe 2 étaient plus fréquemment atteints de PTI chronique (52%, $n=27$). Pour le groupe 3, nous avons constaté une atteinte équivalente (PTI ND 47%, $n=20$; PTI chronique 49%, $n=21$). Le taux de PTI persistant était le plus élevé chez les patients du groupe 4 (19%, $n=9$).

L'ensemble des différences constatées étaient statistiquement très significatives ($p < 0,0001$)

5.3 Diagnostic

Signes cliniques :

Pour le groupe 1 (N = 55 patients), des lésions cutanées isolées étaient décrites dans 50% des cas ($n=27$) et des lésions cutané-muqueuses dans 35% des cas ($n=19$). Une hémorragie extériorisée (urologique, génitale ou digestive) était constatée dans 11% des cas ($n=6$). Les données n'étaient pas disponibles pour un patient.

Concernant le groupe 2 (N = 52 patients), autant de lésions cutanées isolées que de lésions cutané-muqueuses étaient décrites (25%, $n=13$). Une hémorragie extériorisée était constatée dans 10% des cas ($n=5$).

Pour le troisième groupe (N = 43 patients), des lésions cutanées isolées étaient observées dans 19% des cas (n=8) et des lésions cutané-muqueuses dans 7% des cas (n=3). Une hémorragie extériorisée était constatée dans 14% des cas (n=6).

Enfin, concernant le groupe des patients les plus âgés (N = 47 patients), des lésions cutanées isolées étaient décrites dans 26% des cas (n=12) et des lésions cutané-muqueuses dans 30% des cas (n=14). Une hémorragie extériorisée était constatée dans 13% des cas (n=6).

Hémorragies graves :

L'hémorragie grave a été définie comme une hémorragie qui engage le pronostic vital de par la nécessité d'un transfert en unité de soins continus ou de réanimation, un soutien transfusionnel en globules rouges ou une hémorragie intracérébrale.

Dans le groupe 1, trois patients ont eu une hémorragie grave (5%). Il s'agissait de métrorragies dans deux cas et d'une hématurie pour un autre patient.

Dans le groupe 2, nous avons relevé trois cas de métrorragies (6%) pour lesquelles les patientes ont été transférées en unité de soins continus et ont requis des transfusions de culots globulaires.

Concernant le groupe 3, deux patients ont eu une hémorragie grave (5%). Il s'agissait de rectorragies et d'un hématome sous-dural.

Enfin, pour le groupe 4, trois patients ont eu une hémorragie grave (6%). Il s'agissait de rectorragies pour deux patients et d'une hémorragie intra-alvéolaire pour un patient.

Score hémorragique :

Concernant le groupe 1, le score hémorragique calculé était celui de Buchanan. Sa médiane était de 2 (1 ; 3). Nous l'avons calculé pour 54 patients (les données n'étaient pas disponibles pour un patient).

Pour les autres groupes de patients, le score hémorragique calculé était celui de Khellaf.

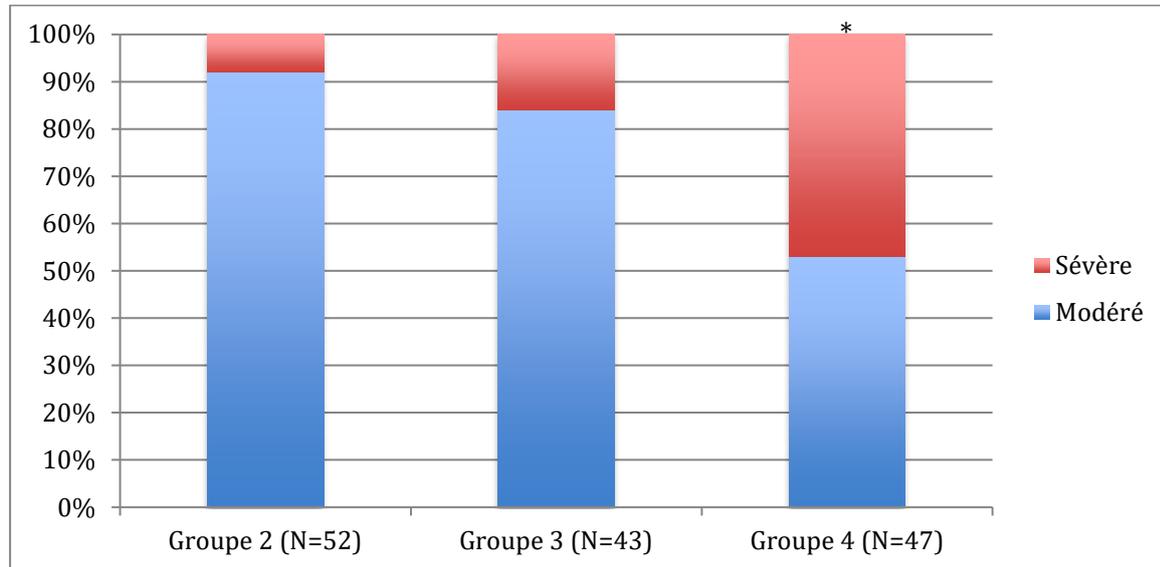
Ce score était moins élevé pour les groupes 2 et 3 que pour le groupe des sujets les plus âgés (Figure 3).

Le seuil de sévérité du score de Buchanan est défini par un score supérieur à 3 et celui du score de Khellaf par un score supérieur à 8. En dessous de ces seuils, ils étaient considérés comme modérés.

Trente-six patients du groupe 1 (67%) avaient un score hémorragique modéré et dix-huit patients (33%) avaient un score hémorragique sévère (N=54).

La sévérité du score de Khellaf est résumée ci-dessous.

Figure 3 Sévérité du score hémorragique de Khellaf en fonction des groupes



Comparaison des valeurs des scores entre les groupes effectués avec le test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivi d'un test bilatéral

* Résultat considéré comme significativement différent avec un risque alpha de 5% : $p < 0,0001$

Les patients les plus âgés avaient un score plus sévère. En effet, les médianes assorties des quartiles du score hémorragique de Khellaf étaient similaires dans les groupes 2 et 3 : 2 (0 ; 4). En revanche, le score était significativement plus élevé dans le groupe 4 par rapport aux deux autres groupes : 8 (5 ; 11) ($p < 0,0001$).

Influence de la prise d'AAP-anticoagulants :

Le seul patient du groupe 2 sous anticoagulant avait un score hémorragique modéré. Huit patients du groupe 3 étaient sous AAP ou AVK et sept avaient un score hémorragique modéré. Concernant le groupe 4, dix-huit patients étaient sous AVK ou AAP. Dix patients avaient un score hémorragique modéré et les huit autres patients avaient un score hémorragique sévère.

5.4 Données biologiques

Lors de l'inclusion, la médiane du taux de plaquettes était de 6 G/l (3 ; 10) pour le groupe 1, de 18 G/l (6 ; 37) pour le groupe 2, de 20 G/l (8 ; 63) pour le groupe 3 et de 15G/l (8 ; 32) pour le groupe 4. La médiane du nadir des plaquettes était de 5G/l (3 ; 10) pour le groupe 1, de 14G/l (6 ; 28) pour le groupe 2, de 12G/l (6 ; 24) pour le groupe 3 et de 9 G/l (3 ; 25) pour le groupe 4.

Tableau 5 Taux de PNN, monocytes et lymphocytes en fonction des groupes

	Normes	Groupe 1 N=55	Groupe 2 N=52	Groupe 3 N=43	Groupe 4 N=47	p
PNN (/mm³)	2000-7500	3530* (2550 ; 4950) [50 ; 41700]	4745 (3770 ; 5593) [1550 ; 9100]	4370 (3035 ; 5735) [740 ; 9560]	4530 (3990 ; 6195) [2170 ; 11820]	0,014
Monocytes (/mm³)	200-800	690 * (455 ; 955) [180 ; 9200]	440 (340 ; 543) [60 ; 2090]	500 (335 ; 630) [40 ; 1530]	560 (435 ; 680) [40 ; 1070]	<0,0001
Lymphocytes (/mm³)	1000-4500	4020 * (3015 ; 6535) [110 ; 18840]	1630 (1268 ; 2053) [570 ; 3310]	1500 (1015 ; 1770) [380 ; 3120]	1340 (915 ; 1770) [430 ; 5330]	<0,0001

Résultats exprimés en médianes, (25^e ; 75^e percentiles) et [valeurs extrêmes].

Comparaisons des taux en fonction des groupes effectuées avec le test non paramétrique de Kruskal-Wallis

* Résultat considéré comme significativement différent avec un risque alpha de 5%

Les taux de monocytes et de lymphocytes étaient plus élevés pour le groupe 1, ces différences étaient statistiquement très significatives ($p < 0,0001$).

Le taux de PNN du groupe 1 était significativement inférieur à celui des autres groupes.

Nous avons mis en évidence à l'aide d'un test bilatéral, une différence entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,023$) et entre les groupes 1 et 4 ($p = 0,020$).

Le titrage des ACAN n'a été réalisé que pour moins de la moitié des patients du groupe 1. Le seuil de positivité était fixé à 1/100 ou 1/160 selon la technique utilisée. Les résultats étaient majoritairement négatifs pour les groupes 1 et 3 tandis qu'ils étaient majoritairement positifs pour le groupe 4. Ils étaient comparables pour les patients du groupe 2. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :

Tableau 6 Dosage d'anticorps antinucléaires au diagnostic (1)

	Groupe 1 N=22		Groupe 2 N=48		Groupe 3 N=43		Groupe 4 N=45	
ACAN	n	%	n	%	n	%	n	%
Positif	7	32	25	52	18	42	32	71
Négatif	15	68	23	48	25	58	13	29

Dans le groupe 1, seul patient avait un titre supérieur ou égal à 500 (1/500). Dans le groupe 2, six patients avaient des titres supérieurs ou égaux à 500 (avec un maximum de 4000). Dans le groupe 3, trois patients avaient des titres supérieurs ou égaux à 500 (avec un maximum de 4000). Dans le groupe 4, six patients avaient des titres supérieurs ou égaux à 500 (avec un maximum de 8000).

La distribution du dosage des anticorps antinucléaires est présentée ci-dessous (Tableau 7) sous la forme de médianes suivies des 10^e et 90^e percentiles.

Tableau 7 Dosage d'anticorps antinucléaires au diagnostic (2)

	Groupe 1 N=22	Groupe 2 N=48	Groupe 3 N=43	Groupe 4 N=45
Médiane (10^e ; 90^e)	100 (85 ; 325)	250 (100 ; 1000)	250 (100 ; 800)	205 (100 ; 1928)

Résultats exprimés en médianes, (10^e; 90^e percentiles)

Dans le groupe 1, le dosage des antiphospholipides n'a été fait que pour quelques patients. Le résultat était négatif dans 100% des cas (Tableau 8). Ce dosage était plus souvent réalisé pour les groupes de patients plus âgés. Il était également négatif pour la quasi-totalité des patients.

Le dosage de lupus anticoagulant était positif pour six patients. Parmi eux, quatre étaient atteints de PTI chronique et deux de PTI nouvellement diagnostiqué.

L'électrophorèse des protéines sériques était majoritairement normale pour l'ensemble de la population d'étude (Tableau 8). L'hypogammaglobulinémie était définie par un taux de gammaglobulines inférieur à 8g/l. Seuls deux DICV ont été recrutés.

Tableau 8 Synthèse examens biologiques : antiphospholipides, EPS, anticorps antiplaquettes

	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Groupe 4	
	%	n	%	n	%	n	%	n
LA	N=2		N=31		N= 36		N=25	
- Positif	0	0	10	3	3	1	8	2
- Négatif	100	2	90	28	97	35	92	23
Antiβ2GPI	N=1		N= 33		N=37		N=25	
- Positif	0	0	3	1	0	0	0	0
- Négatif	100	1	97	32	100	37	100	25
Anticardiolipines	N=3		N=35		N=36		N=31	
- Positif	0	0	6	2	0	0	6	2
- Négatif	100	3	94	3	100	36	94	29
EPS	N=44		N=48		N=39		N=43	
- Normal	87	41	90	43	100	39	86	37
- Hypogammaglobulinémie	13	6	10	5	0	0	14	6
Antiplaquettes	N=18		N= 38		N=38		N=25	
- Positif	67	12	42	16	32	12	48	12
- Négatif	33	6	58	22	68	26	52	13

Anticorps anti-plaquettes

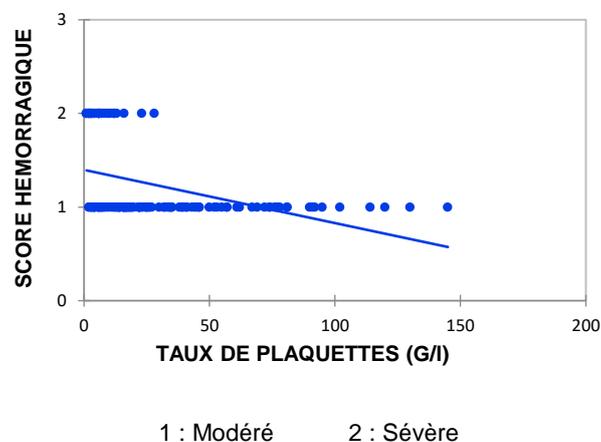
Nous avons recherché un lien entre les porteurs des anticorps antiplaquettes et la sévérité clinique de la maladie. Parmi les patients ayant un score hémorragique sévère, douze étaient porteurs des anticorps antiplaquettes et treize étaient non porteurs. Il ne semblait donc pas y avoir de lien.

Nous avons également recherché un lien entre la chronicisation et la présence d'anticorps antiplaquettes. Un nombre équivalent de patients porteurs d'anticorps antiplaquettes étaient autant atteints de PTI ND ou de PTI chronique (23 versus 24 patients). Il ne semblait donc également pas y avoir de lien.

Les sérologies virales VIH, VHC et VHB étaient négatives pour la totalité des patients du groupe 4. Les sérologies virales pour l'EBV et le CMV étaient négatives en IgM et positives en IgG pour l'ensemble des patients du groupe 4. Concernant le groupe 1, les sérologies étaient positives en IgM pour l'HSV (n=2), l'EBV (n=1) et le CMV (n=1). Un seul patient présentait une fausse sérologie VHB positive (recontrôlée négative). Dans le groupe 2, les sérologies étaient positives en IgM pour l'EBV (n=1) et l'HSV (n=1). Un patient présentait un profil sérologique d'hépatite B guérie. Enfin, pour le groupe 3, les sérologies étaient positives en IgM pour le CMV (n=2) et l'HSV (n=1).

Nous avons réalisé un test de corrélation de Spearman afin de rechercher une association entre le taux de plaquettes à l'inclusion et la valeur du score hémorragique.

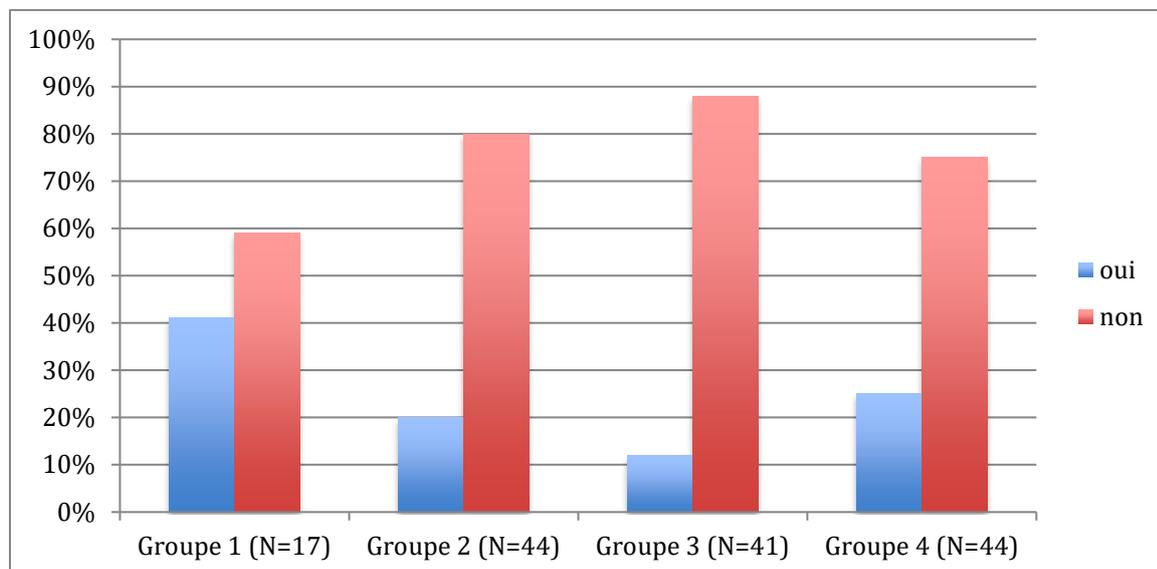
Figure 4 Corrélation entre le taux de plaquettes à l'inclusion et le score hémorragique de Khellaf



Il semblait y avoir une corrélation négative très forte entre la valeur du score hémorragique et le taux de plaquettes à l'inclusion. Plus le taux était élevé plus le score hémorragique était faible ($R = -0,539$; p-value (Spearman) $< 0,0001$).

5.5 Données du myélogramme

Figure 5 Anomalie du myélogramme



Les groupes 1 et 4 présentaient le plus d'anomalies (Figure 5). Les résultats détaillés pour l'ensemble des lignées sont disponibles en annexe. Voici un résumé des principaux résultats dans le tableau ci-dessous (Tableau 9).

Tableau 9 Principales anomalies du myélogramme

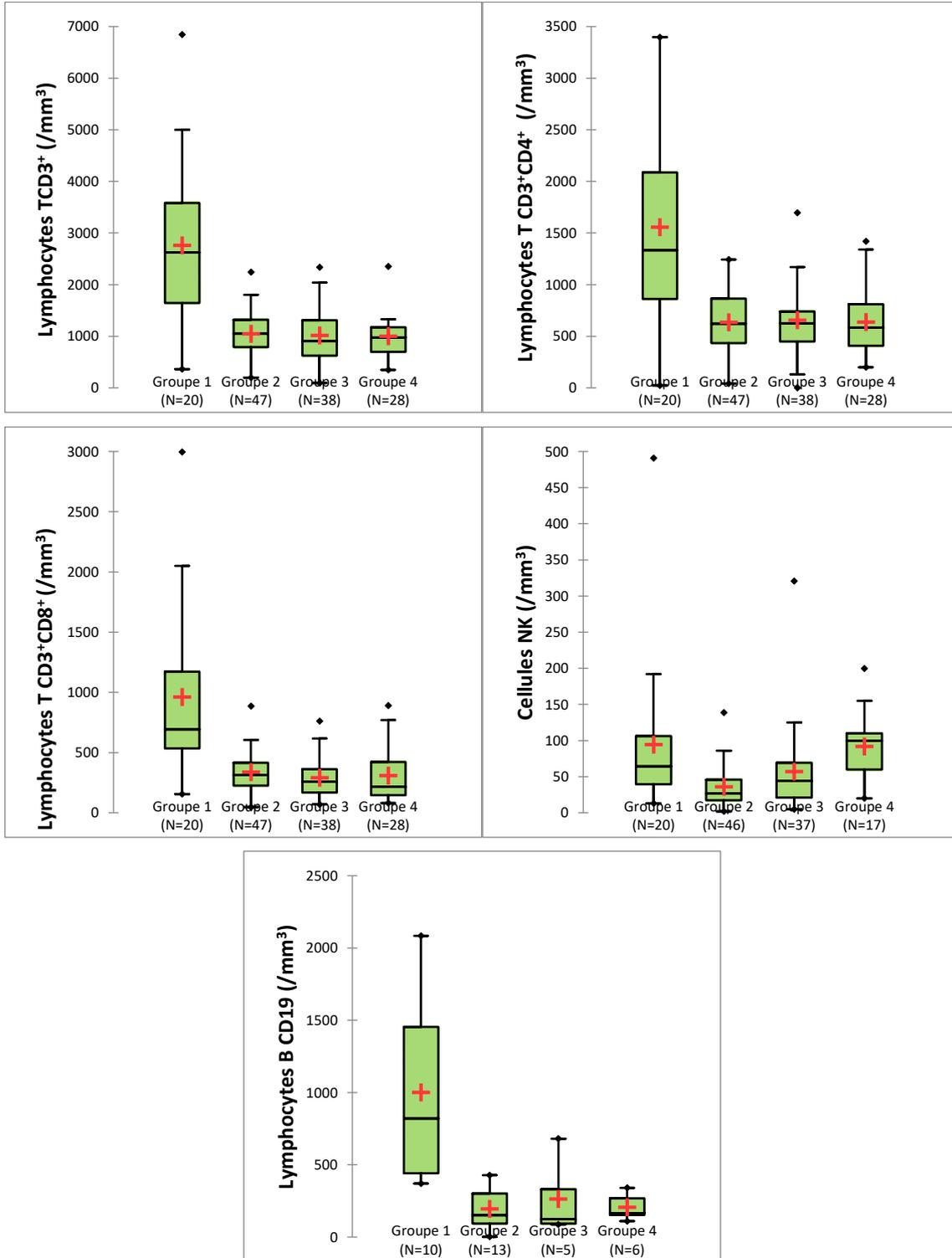
	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Groupe 4	
	N=17		N= 44		N= 41		N=44	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Densité normale ou augmentée	100	17	98	43	95	39	84	37
Densité diminuée	0	0	2	1	5	2	16	7
Dysmégacaryopoïèse modérée	0	0	0	0	2	1	16	7
Mégacaryocytes diminués	0	0	11	5	5	2	0	0
Dysgranulopoïèse	11	2	0	0	2	1	2	1
Dysérythroïèse	18	3	2	1	2	1	7	3

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées chez les enfants étaient une éosinophilie, une dysérythroïèse (souvent associée à une anémie) et une dysgranulopoïèse. Les sujets les plus âgés avaient des moelles plus pauvres et une dysmégacaryopoïèse (Tableau 9).

5.6 Immunophénotypage lymphocytaire

1/ Sous-populations lymphocytaires du sang circulant au diagnostic

Figure 6 Valeurs absolues des sous-populations lymphocytaires (/mm³)



* + Moyenne ♦ Minimum/Maximum

Tableau 10 Taux des sous-populations lymphocytaires

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	p-value
	N=20	N=47	N=38	N=28	
CD3+ (/mm³)	2625 (1645 ; 3583) [364 ; 6846]	1049 (791 ; 1321) [200 ; 2242]	903 (628 ; 1311) [94 ; 2339]	980 (698 ; 1173) [350 ; 2350]	-
CD3+ (%)	72 (68 ; 78) [56 ; 81]	77 (72 ; 83) [45 ; 97]	74 (65 ; 81) [43 ; 92]	75 (63 ; 78) [39 ; 98]	0,064
CD3+CD4+ (/mm³)	1334 (862 ; 2087) [23 ; 3398]	620 (436 ; 863) [42 ; 1243]	626 (450 ; 741) [1 ; 1697]	585 (408 ; 810) [200 ; 1420]	-
CD3+CD4+ (%)	41 (35 ; 46) [4 ; 57]	49 (38 ; 53) [9 ; 71]	51 (41 ; 55) [18 ; 70]	47 (36 ; 54) [24 ; 70]	0,071
CD3+CD8+ (/mm³)	692 (534 ; 1173) [156 ; 2297]	313 (226 ; 414) [47 ; 886]	258 (168 ; 361) [71 ; 763]	215 (146 ; 423) [81 ; 890]	-
CD3+CD8+ (%)	24 (20 ; 28) [12 ; 47]	23 (20 ; 27) [10 ; 48]	20 (13 ; 27) [8 ; 46]	20 (13 ; 26) [8 ; 46]	0,128
	N=20	N=46	N=37	N=17	
NK (/mm³)	65 (40 ; 106) [13 ; 491]	27 (17 ; 46) [2 ; 139]	44 (21 ; 69) [5 ; 321]	100 (60 ; 110) [20 ; 200]	-
NK (%)	2 (1 ; 3) [1 ; 14]	2 (1 ; 3) [0,2 ; 32]	4 (2 ; 6) [1 ; 51]	6* (4 ; 10) [1 ; 14]	0,0003
	N=10	N=13	N=5	N=6	
CD19 (/mm³)	820 (442 ; 1454) [370 ; 2084]	150 (93 ; 301) [1 ; 428]	125 (93 ; 331) [87 ; 680]	165 (153 ; 268) [110 ; 340]	-
CD19 (%)	21 (20 ; 24) [12 ; 35]	14 (11 ; 21) [0,04 ; 32]	9 (8 ; 17) [7 ; 21]	11 (7 ; 19) [7 ; 33]	0,109

Résultats exprimés en médianes, (25^e ; 75^e percentiles) et [valeurs extrêmes].

Comparaison de chaque taux de sous-population lymphocytaire entre les groupes

Comparaisons effectuées avec le test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivies d'un test bilatéral

* Résultat significativement différent avec un risque alpha de moins de 5% (p<0,05)

Nous avons constaté que les valeurs absolues des lymphocytes T et B sont plus importantes dans le groupe des patients les plus jeunes à l'exception des valeurs absolues des cellules NK. Globalement les valeurs absolues des cellules NK étaient inférieures aux valeurs normales.

Les pourcentages de lymphocytes T étaient normaux. Nous avons observé des valeurs inférieures à la normale pour les groupes 1 à 3 concernant le pourcentage de cellules NK. La différence constatée par rapport au groupe 4 était statistiquement significative ($p=0,0003$). Ce pourcentage semblait augmenter avec l'âge. Le test bilatéral a mis en évidence une différence entre les groupes 1 et 4 ($p=0.005$) et entre les groupes 2 et 4 ($p=0,0004$). Cependant les résultats sont à pondérer car les dosages étaient bien moins nombreux pour les patients les plus âgés. Les pourcentages de lymphocytes T CD3, CD8 et des lymphocytes B CD19 étaient comparables.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le pourcentage de cellules NK et la sévérité du score hémorragique.

Tableau 11 Valeurs normales des sous-populations lymphocytaires chez l'enfant et l'adulte

	0-3 mois	3-12 mois	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adultes	Plus de 80 ans
CD3+ (/mm ³)	4040 (3180-5401)	3833 (2284-4776)	3133 (2542-4933)	2580 (1578-3707)	1793 (1239-2611)	1629 (954-2332)	700-1200	1491 (SD : 907)
CD3+ (%)	72,0 (62,7-81,6)	66,8 (51,8-74,2)	67,5 (60,7-75,8)	68,6 (59,7-77,6)	71,7 (63,2-77,8)	73,0 (62,6-80,4)	59,9-84,9	72,8 (SD : 11)
CD3+CD4+ (/mm ³)	3079 (2330-3617)	2492 (1523-3472)	1866 (1573-2949)	1448 (870-2144)	1030 (646-1515)	887 (610-1446)	50-1300	819 (SD : 318)
CD3+CD4+ (%)	53,2 (42,8-65,7)	43,6 (34,9-53,1)	41,2 (35,0-51,9)	38,0 (31,1-47,4)	39,9 (31,7-47,0)	44,0 (32,6-51,5)	34,3-59	44,3 (SD : 10)
CD3+CD8+ (/mm ³)	1048 (712-1361)	976 (524-1583)	884 (656-1432)	804 (472-1107)	595 (365-945)	518 (282-749)	200-700	457 (SD : 215)
CD3+CD8+ (%)	8,2 (4,2-14,8)	7,9 (4,0-15,1)	6,8 (4,0-13,8)	8,0 (4,7-16,2)	9,8 (5,4-18,6)	11,7 (4,3-16,2)	11,6-34,1	23,9 (SD : 10)
NK (/mm ³)	408 (201-870)	381 (230-801)	296 (186-724)	299 (155-565)	262 (120-483)	230 (87-504)	100-400	53 (SD : 34)
NK (%)	8,2 (4,2-14,8)	7,9 (4,0-15,1)	6,8 (4,0-13,8)	8,0 (4,7-16,2)	9,8 (5,4-18,6)	11,7 (4,3-16,2)	4,7-24,3	1,4 (SD : 0,9)
CD19 (mm ³)	1032 (315-1383)	1123 (776-2238)	1152 (733-1338)	730 (434-1274)	403 (276-640)	321 (173-685)	102-480	287 (SD : 158)
CD19 (%)	17,0 (7,4-21,3)	23,4 (17,0-37,2)	24,0 (14,3-28,2)	22,0 (12,9-29,2)	15,6 (12,0-24,0)	14,0 (11,9-21,0)	7,22-21,83	12,6 (SD : 5)
CD3+DR (/mm ³)	-	-	-	-	-	-	30-266	41 (SD : 28)
CD3+DR (%CD3+)	1,1 (0,8-2,3)	2,4 (0,9-5,9)	1,9 (1,1-7,0)	3,1 (1,5-6,4)	4,0 (2,3-7,0)	6,1 (2,3-8,6)	2,06-13,77	2 (SD : 1)
CD3+CD4+DR (/mm ³)	-	-	-	-	-	-	1,7-79	22 (SD : 14)
CD3+CD4+DR (%CD3+)	-	-	-	-	-	-	1,01-4,36	0,6 (SD : 0,4)
CD3+CD8+DR (/mm ³)	-	-	-	-	-	-	8-169	-
CD3+CD8+DR (%CD3)	-	-	-	-	-	-	0,69-9,93	-

Pour la population pédiatrique : valeurs exprimées en médianes (10^eet 90^e) percentiles, données extraites de Tosato et al. (2015). Pour les adultes, données issues du laboratoire d'immunologie du CHU de Bordeaux. Pour les sujets âgés, données issues de Ginaldi et al. (2001), valeurs exprimées en moyennes assorties de leurs écarts-types.

2/ Activation lymphocytaire

Nous avons comparé les taux des sous-populations lymphocytaires activées en fonction des groupes. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 12).

Tableau 12 Taux des sous-populations lymphocytaires activées

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	p
	N=21	N=44	N=32	N=25	
CD3+ DR (/mm³)	204 (103 ; 346) [42 ; 3856]	100 (62 ; 167) [19 ; 831]	126 (66 ; 183) [35 ; 585]	140 (90 ; 450) [40 ; 750]	-
CD3+DR (%CD3+)	7 (5 ; 10) [1 ; 60]	9 (5 ; 12) [2 ; 43]	9 (6 ; 12) [2 ; 32]	10 (7 ; 25) [10 ; 38]	0,132
CD3+CD4+DR (/mm³)	78 (59 ; 122) [5 ; 168]	36 (29 ; 62) [9 ; 154]	51 (31 ; 77) [17 ; 245]	57 (44 ; 140) [20 ; 790]	-
CD3+CD4+DR (%CD3+)	2* (1 ; 3) [0,1 ; 6]	3 (2 ; 4) [1 ; 10]	4 (3 ; 6) [2 ; 14]	5* (4 ; 7) [1 ; 12]	<0,0001
CD3+CD4+DR (%CD3+CD4+)	5 (4 ; 7) [2 ; 21]	7 (4 ; 11) [2 ; 30]	8 (7 ; 12) [3 ; 34]	12* (6 ; 17) [4 ; 34]	0,002
CD3+CD8+DR (/mm³)	107 (48 ; 167) [22 ; 1666]	58 (26 ; 101) [10 ; 544]	59 (36 ; 101) [11 ; 427]	69 (33 ; 197) [12 ; 500]	-
CD3+CD8+DR (%CD3)	3 (2 ; 5) [1 ; 38]	5 (3 ; 8) [1 ; 28]	4 (3 ; 6) [1 ; 24]	6 (3 ; 16) [1 ; 28]	0,222
CD3+CD8+DR (%CD3+CD8+)	14 (11 ; 21) [3 ; 81]	20 (12 ; 30) [4 ; 73]	21 (16 ; 35) [5 ; 76]	35* (21 ; 56) [8 ; 83]	0,002

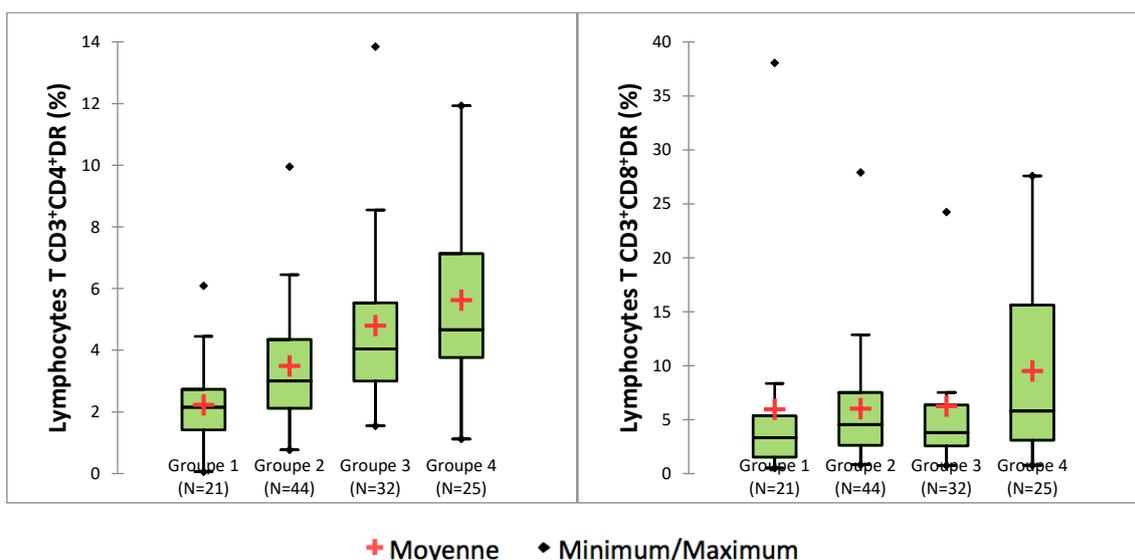
Résultats exprimés en médianes, (25^e ; 75^e percentiles) et [valeurs extrêmes].

Comparaisons effectuées avec le test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivies d'un test bilatéral

* Résultat considéré comme significativement différent avec un risque alpha de 5% (p<0,05)

Les médianes des valeurs absolues des lymphocytes T activés étaient normales mais à la limite de la normalité pour les patients du groupe 1 (Tableau 12).

Figure 7 Pourcentages de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés en fonction des groupes



Le pourcentage de lymphocytes T CD3 et T CD8 activés était comparable quel que soit le groupe.

Le pourcentage de lymphocytes T CD4 activés était supérieur à la normale pour les patients du groupe 4. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$). Ce pourcentage semblait augmenter avec l'âge. La comparaison par paires a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,028$), 1 et 3 ($p = 0,0002$), 1 et 4 ($p < 0,0001$) et 2 et 4 ($p < 0,006$).

Enfin, les pourcentages de lymphocytes T CD4 et T CD8 activés parmi les CD3 étaient normaux pour les groupes 1 à 3 mais supérieurs à la normale pour le groupe 4 (Test de Kruskal Wallis, p -value (unilatérale) = 0,002). Les pourcentages semblaient également augmenter avec l'âge. Concernant les pourcentages de lymphocytes T CD4 activés, la comparaison par paires suivant la procédure de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner a confirmé une différence statistiquement significative par rapport aux patients du groupe 4 avec les patients du groupe 1 ($p = 0,005$) et avec les patients du groupe 2 ($p = 0,033$). En ce qui concerne les pourcentages de lymphocytes T CD8 activés parmi les CD3, le test bilatéral a confirmé une différence statistiquement significative entre les patients du groupe 4 et ceux du groupe 1 ($p = 0,008$) ainsi qu'avec ceux du groupe 2 ($p = 0,013$).

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre le taux de plaquettes à l'inclusion ou le type de PTI et l'activation des T CD3+, T CD4+ et T CD8+.

En revanche, il semblait y avoir une corrélation positive entre le score hémorragique (Khellaf) et les lymphocytes T CD3 activés ($R=0,20$; $p=0,05$) ainsi qu'avec les lymphocytes T CD4 activés ($R=0,24$; $p=0,014$).

5.7 Scintigraphie plaquettaire

Seules vingt-sept scintigraphies ont été effectuées pour l'ensemble de la population. Deux scintigraphies ont été effectuées pour le groupe 1, quinze pour le groupe 2, neuf pour le groupe 3 et une seule pour le groupe 4. Nous avons choisi de regrouper les résultats des patients des quatre groupes ($N=27$).

Les données concernant l'index de captation splénique et le grade des plaquettes n'étaient pas disponibles pour deux patients, nous les avons exclus des calculs correspondants.

Durée de vie des plaquettes :

La médiane de durée de vie des plaquettes était de 4 jours (3 ; 5). Pour un sujet sain, la durée de vie moyenne est de 7,9 à 10,3 jours.

Index de captation splénique :

Il s'agit du ratio entre la radioactivité mesurée au niveau de la rate et au niveau du foie. Un ratio supérieur à 2 traduit une fixation au niveau splénique.

La médiane de l'index de captation splénique était de 6 (4 ; 16).

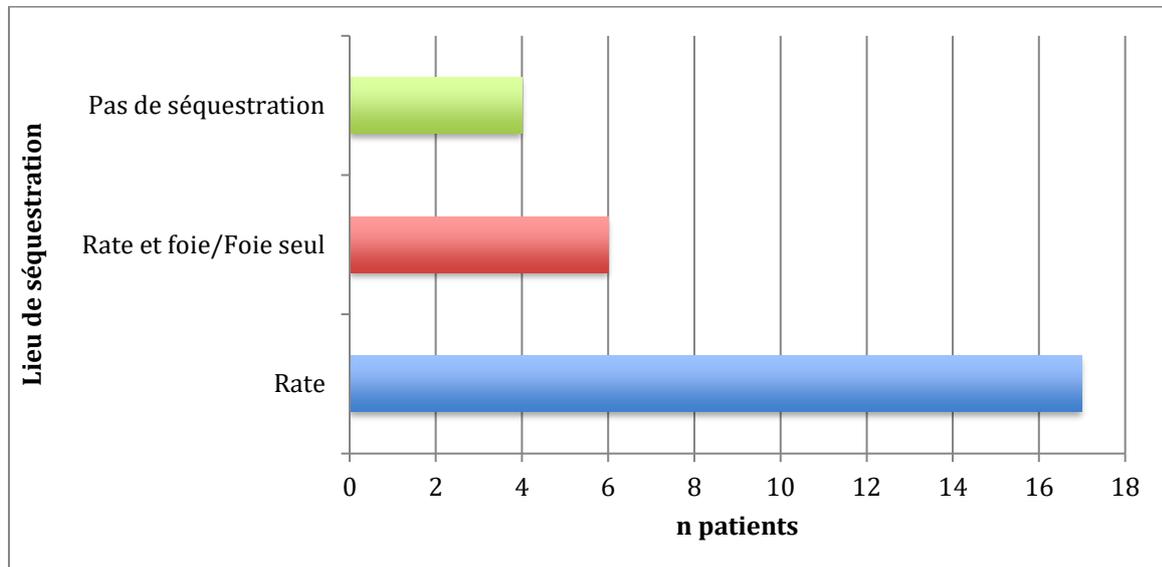
Grade de fixation :

Cette mesure est effectuée à 24h ou 48h après le début de l'examen. Il s'agit du ratio entre la mesure de radioactivité entre la rate et le foie à ces temps, par rapport à la mesure de la radioactivité de ces organes en début d'examen. Il s'exprime par cette formule : $(R/R_0) / (F/F_0)$ où R et F sont les mesures de radioactivité à 24 ou 48h, respectivement dans la rate et le foie, et R_0 et F_0 les mesures de radioactivité initiale au sein de ces organes. Un grade supérieur à 1,5 est en faveur d'une captation splénique.

La médiane du grade des plaquettes était de 2 (1 ; 2).

Lieu de séquestration :

Figure 8 Fréquence du lieu de séquestration



La séquestration était localisée au niveau de la rate dans 63% des cas (n=17) et au niveau du foie ou de la rate et du foie dans 22% des cas. Il n'y avait pas de séquestration pour quatre patients (15%).

Le score hémorragique des 27 patients ayant eu une scintigraphie était modéré.

La réponse était complète dans 82% des cas (n=14) lorsque le lieu de séquestration était la rate, contre 50% (n=3) lorsque le lieu de séquestration était la rate et le foie ou le foie seul.

Profil des patients ayant bénéficié d'une scintigraphie plaquettaire :

Vingt-quatre patients (89%) étaient atteints de PTI chronique.

Vingt-deux patients (81%) ont eu un traitement de fond. Dix patients (37%) ont eu au moins deux lignes de traitement de fond. Quatre patients ont eu trois lignes de traitement de fond. En revanche, tous n'avaient eu qu'une seule ligne de traitement en phase aiguë.

5.8 Traitement PTI nouvellement diagnostiqué

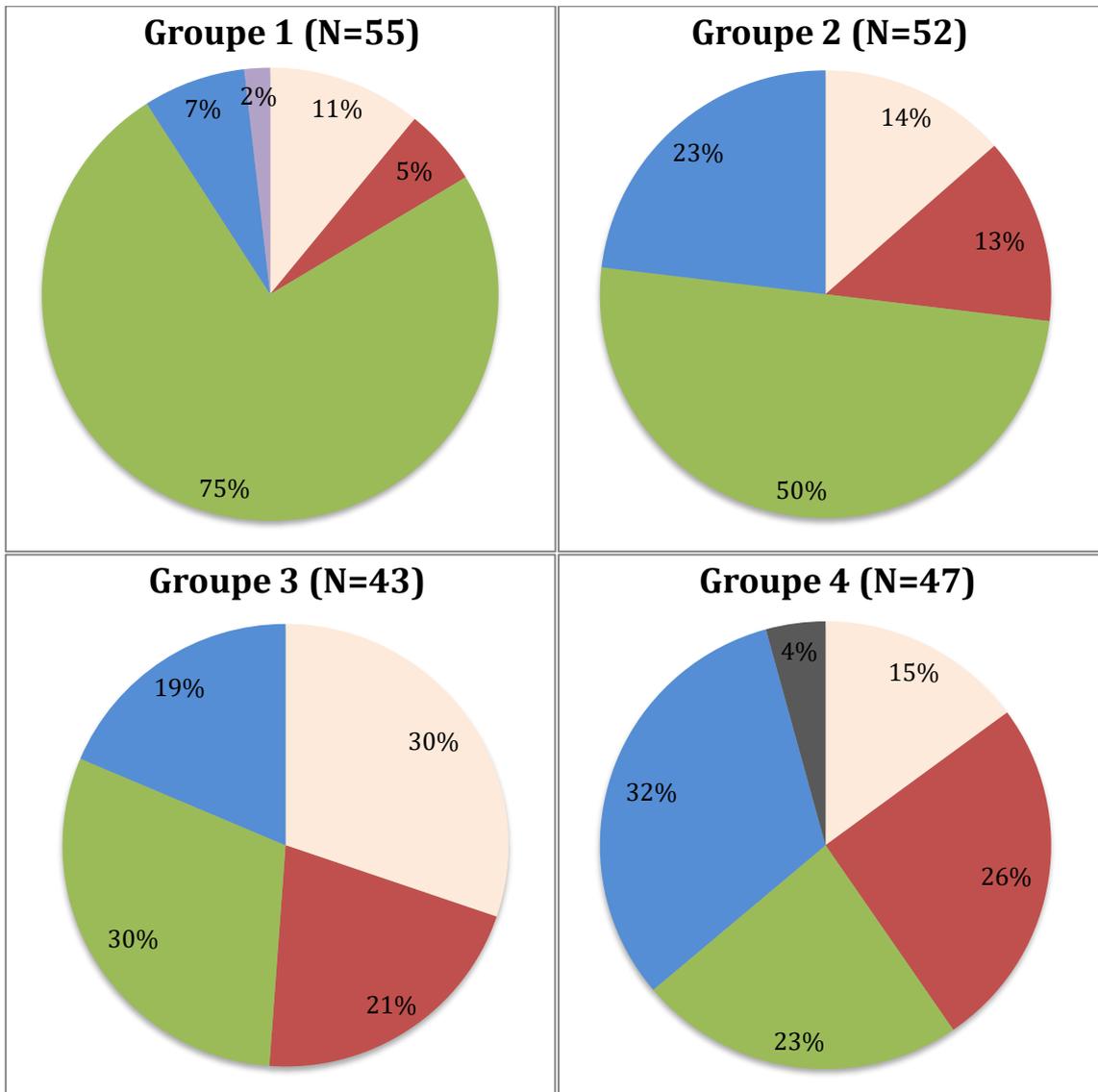
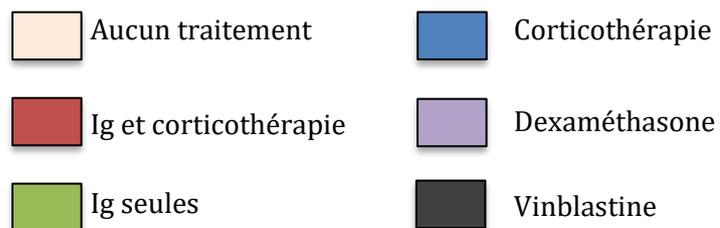


Figure 9 Traitements des PTI ND



Description des traitements :

Les patients du groupe 1 diagnostiqués PTI ND ont majoritairement reçu des immunoglobulines seules (n=41). Des immunoglobulines et une corticothérapie ont été associées pour trois patients. Quatre patients ont eu une corticothérapie seule dont un patient de la dexaméthasone. Six patients n'ont pas été traités.

Parmi ceux ayant reçu un traitement (N=49), la réponse était complète à 90% et partielle à 10%.

Concernant le groupe 2, vingt-six patients ont reçu des immunoglobulines seules (n=50%). Sept patients ont été traités par immunoglobulines associées à une corticothérapie. Douze patients ont été traités uniquement par corticothérapie.

Parmi ces quarante-cinq patients, la réponse était complète pour trente-et-un patients (69%) et la réponse était partielle pour quatorze patients, soit 31% (N=45).

Les patients âgés de 50 à 75 ans et atteints d'un PTI ND ont majoritairement été traités par immunoglobulines seules (n=14). Neuf patients (21%) ont reçu une association d'immunoglobulines et une corticothérapie. Huit patients (19%) ont été traités uniquement par corticothérapie. Enfin, douze patients (28%) n'ont pas été traités (N=43).

Dix-neuf patients ont eu une réponse complète (61%), neuf n'ont répondu que partiellement (29%) et trois patients n'ont pas répondu (N=31).

Enfin, les sujets âgés de plus de 75 ans et atteints d'un PTI nouvellement diagnostiqué ont été majoritairement traités par corticothérapie (n=15). Onze patients ont reçu des immunoglobulines seules et douze patients ont eu une association d'immunoglobulines et une corticothérapie. Deux patients ont été traités par vinblastine (Velbe®). Une patiente avait débuté un traitement par immunoglobulines polyvalentes, mal toléré et interrompu après 1h30. Nous avons considéré qu'elle n'avait pas été traitée.

Les 40 patients ayant reçu un traitement ont eu une réponse complète à 90% (n=36). Trois patients n'ont eu qu'une réponse partielle (8%) et un patient n'a pas répondu.

Nous avons constaté que tous les patients de notre population ont majoritairement été traités par immunoglobulines à l'exception des sujets âgés de plus de 75 ans qui ont été les plus nombreux à recevoir une corticothérapie. Ceci était d'autant plus vrai pour les patients du premier groupe.

Nous avons comparé l'utilisation des trois principaux types de traitements (association immunoglobulines et corticoïdes, immunoglobulines seules et corticoïdes seuls) à l'aide du test exact de Fisher. Nous avons constaté que les patients du groupe 1 étaient significativement plus traités par immunoglobulines seules et significativement moins par une association d'immunoglobulines et de corticothérapie ou de corticothérapie seule. De même, les patients du groupe 4 étaient significativement moins traités par immunoglobulines seules et significativement plus par corticothérapie. Les différences constatées ci-dessus étaient très significatives ($p < 0,0001$).

Le tableau ci-dessous résume les réponses des patients des quatre groupes en fonction des traitements :

Tableau 13 Réponse au traitement du PTI ND en fonction des groupes

		Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Groupe 4	
		N=49		N=45		N=31		N=40	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Immunoglobulines + corticothérapie	Réponse complète	3	6	5	11	7	23	10	25
	Réponse partielle	0	0	2	4	2	6	1	3
	Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	1	3
Immunoglobulines seules	Réponse complète	37	76	18	40	9	29	10	25
	Réponse partielle	4	8	8	18	4	13	1	3
	Pas de réponse	0	0	0	0	1	3	0	0
Corticothérapie	Réponse complète	3	6	8	18	3	10	14	35
	Réponse partielle	1	2	4	9	3	10	1	3
	Pas de réponse	0	0	0	0	2	6	0	0
Vinblastine	Réponse complète	-	-	-	-	-	-	2	5
	Réponse partielle	-	-	-	-	-	-	0	0
	Pas de réponse	-	-	-	-	-	-	0	0
Dexaméthasone	Réponse complète	1	2	-	-	-	-	-	-
	Réponse partielle	0	0	-	-	-	-	-	-
	Pas de réponse	0	0	-	-	-	-	-	-

Il apparaît que, tout traitements confondus, les groupes 1 et 4 répondaient mieux au traitement que les groupes 2 et 3 (Tableau 12). Notre analyse statistique a confirmé que le groupe 1 répondait complètement significativement plus que les autres groupes tandis que les groupes 2 et 3 répondaient significativement moins. La réponse partielle était également significativement supérieure chez les patients du groupe 2 et significativement inférieure chez les patients des groupes 1 et 4.

Enfin, l'absence de réponse était significativement inférieure pour les patients des groupes 1 et 2 tandis qu'elle était significativement supérieure pour les patients du groupe 3. Ces différences étaient statistiquement très significatives (Test exact de Fisher, $p=0,002$).

Durée de la phase aigüe avant stabilisation du taux de plaquettes

Nous avons calculé la médiane du temps de réponse au premier traitement de première ligne des patients du premier groupe (N=48). Les données n'étaient pas disponibles pour un patient. La médiane était de trois jours (2 ; 8). Le temps de réponse était au minimum d'une journée et au maximum de 7 mois.

Pour le deuxième groupe, nous avons calculé le temps de réponse au premier traitement de première ligne pour quarante-trois patients (les données n'étaient pas disponibles pour deux patients). La médiane du temps de réponse était de trois jours (2 ; 10), avec un minimum d'une journée et un maximum d'un mois.

Pour le troisième groupe, la médiane du temps de réponse était de 4 jours (3 ; 20). Le temps minimum de réponse était de 2 jours et le maximum de 42 jours (N=29).

Enfin pour le dernier groupe, nous avons calculé le temps de réponse au premier traitement pour 35 patients (les données n'étaient pas disponibles pour quatre patients). La médiane du temps de réponse était de 4 jours (3 ; 13). Il était au minimum de 2 jours et au maximum de 3 mois et demi.

Nous avons comparé l'ensemble des temps de réponse des quatre groupes à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les temps de réponse des groupes ($p=0,22$).

5.9 Rechute

Nombre de rechutes

Tableau 14 Effectifs et pourcentages de rechutes en fonction des groupes

	Groupe 1 N=49		Groupe 2 N= 45		Groupe 3 N= 31		Groupe 4 N=41		p
	%	n	%	n	%	n	%	n	
Rechute	27	13*	64	29*	61	19	54	22	0,001
Pas de rechute	73	36*	36	16*	39	12	46	19	

Comparaisons réalisées à l'aide du test de Chi²

Résultat significativement différent ($p < 0,05$)

Dans le premier groupe, trente-six patients n'ont pas eu de rechute. Dans le second groupe seize patients n'ont pas eu de rechute. Il y a eu au maximum six rechutes. Concernant le troisième groupe, seuls douze patients n'ont pas rechuté. Il y a eu au maximum trois rechutes. Dans le dernier groupe, dix-neuf patients n'ont pas rechuté.

Le groupe 2 apparaît comme ayant un nombre de rechutes plus élevé. Au contraire, les patients du groupe 1 semblent moins rechuter. Ces différences sont statistiquement significatives ($p=0,001$).

Temps entre le traitement de la phase aiguë et la rechute

Pour le premier groupe, la médiane du temps entre le traitement de la phase aiguë et la rechute était de 2 mois (1 ; 12), avec un minimum de quatre jours et un maximum de cinq années.

Pour le second groupe elle était de 1 mois (1 ; 2) avec un minimum de 7 jours et un maximum d'un an.

Dans le troisième groupe, la médiane était de 1 mois (0,4 ; 1) avec un minimum de 3 jours et un maximum de 17 mois.

Dans le dernier groupe, la médiane était de 1 mois (1 ; 4) avec un minimum d'une journée et un maximum de 4 ans. Les données n'étaient pas disponibles pour un patient.

Traitement de la première rechute :

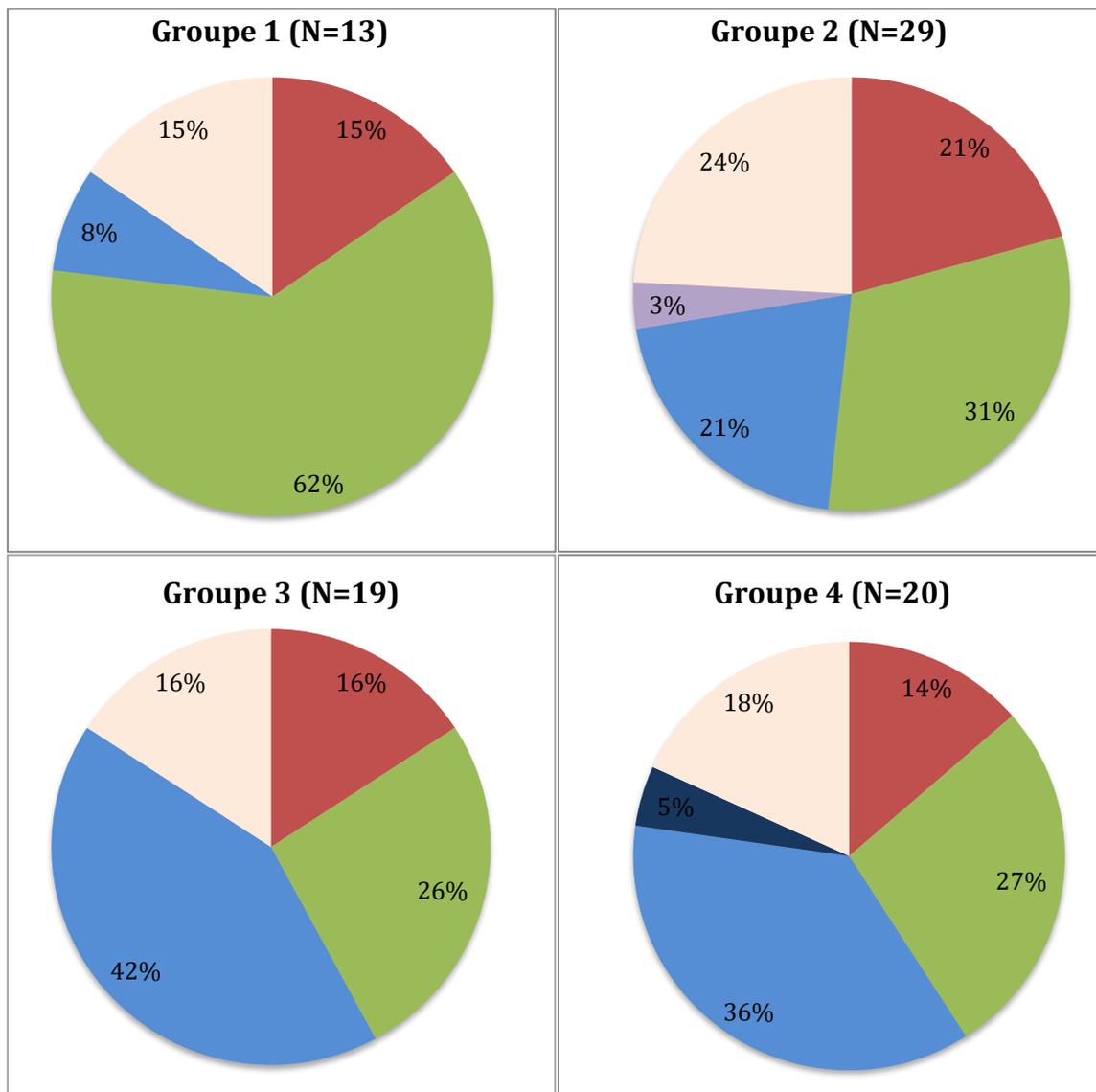
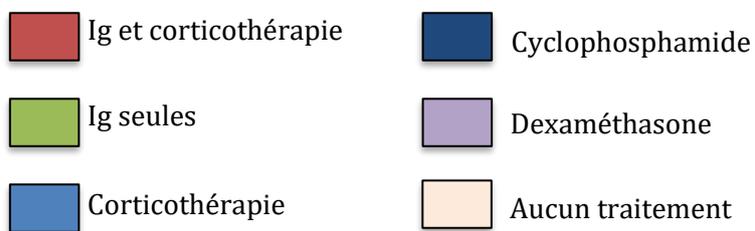


Figure 10 Traitements de la première rechute



Description des traitements :

Dans le premier groupe, parmi les treize patients ayant rechuté, huit patients ont été traités par cures d'immunoglobulines seules. Deux patients ont été traités par une association d'immunoglobulines et une corticothérapie. Un patient n'a eu qu'une corticothérapie. Deux patients ont rechuté, mais leur rechute n'a pas nécessité de traitement.

Cinq patients ont bénéficié d'un deuxième traitement de rechute (Immunoglobulines et corticothérapie (n=2), immunoglobulines seules (n=2), corticothérapie seule (n=2)). Un seul patient a bénéficié d'un troisième traitement de rechute, il s'agissait d'immunoglobulines.

Parmi les onze patients ayant été traités pour une première rechute, cinq ont eu une réponse complète et sept une réponse partielle. Parmi les six patients ayant bénéficié d'un deuxième traitement de rechute, quatre n'ont eu qu'une réponse partielle, un seul une réponse complète et un n'a pas répondu. Le patient ayant bénéficié d'un troisième traitement de rechute n'a eu qu'une réponse partielle.

Dans le second groupe, neuf patients (31%) ont été traités par immunoglobulines seules. Six patients (21%) ont eu une corticothérapie et six autres patients ont eu une association d'immunoglobulines et de corticothérapie. Un patient a été traité par dexaméthasone (N=29). Sept patients ont rechuté mais leur rechute n'a pas nécessité de traitement.

Neuf patients ont bénéficié d'un deuxième traitement de rechute. Il s'agissait d'immunoglobulines pour cinq d'entre eux, d'une corticothérapie pour trois patients et un patient avait eu une association de corticothérapie et d'immunoglobulines.

Six patients ont bénéficié d'un troisième traitement de rechute. Il s'agissait d'immunoglobulines seules pour cinq patients et d'une association d'immunoglobulines et d'une corticothérapie pour un seul patient.

Deux patients ont totalisé six rechutes. Concernant leurs trois dernières rechutes, le premier patient a été traité trois fois par immunoglobulines et le second par immunoglobulines puis par corticothérapie et enfin de nouveau par immunoglobulines.

Neuf patients (41%) ont eu une réponse complète au traitement de leur première rechute. Douze patients (55%) n'ont eu qu'une réponse partielle et un seul patient n'a pas répondu (N=22).

Concernant le troisième groupe, seize patients ont été traités pour une première rechute. Trois patients ont rechuté mais leur rechute n'a pas nécessité de traitement. Huit patients ont été traités par corticothérapie. Cinq patients ont reçu des immunoglobulines seules et trois patients une association d'immunoglobulines et une corticothérapie.

Parmi les patients traités, 63% (n=10) ont eu une réponse complète et 25% (n=4) n'ont eu qu'une réponse partielle. Deux patients n'ont pas répondu (N=16).

43% des patients du groupe 4 ont rechuté (n=20). Ils ont majoritairement eu une corticothérapie comme traitement de première rechute (n=8). Six patients ont reçu des immunoglobulines seules et trois patients ont reçu une association d'immunoglobulines et de corticothérapie. Un seul patient avait été traité par cyclophosphamide (Endoxan®). Quatre patients ont eu une rechute mais leur rechute n'a pas nécessité de traitement. Il y a eu, dans ce groupe, au maximum six rechutes pour un même patient.

Parmi les dix-huit patients ayant été traités, 78% ont eu une réponse complète (n=14) et 22% (n=4) une réponse partielle.

Le tableau ci-dessous résume les réponses des patients des quatre groupes en fonction des traitements :

Tableau 15 Réponse au traitement de la première rechute en fonction des groupes

		Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Groupe 4	
		N=11		N=22		N=16		N=18	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Immunoglobulines + corticothérapie	Réponse complète	1	9	4	18	3	19	2	11
	Réponse partielle	0	0	2	9	0	0	1	6
	Pas de réponse	1	9	0	0	0	0	0	0
Immunoglobulines seules	Réponse complète	3	27	4	18	2	13	6	33
	Réponse partielle	5	45	5	23	2	13	0	0
	Pas de réponse	0	0	0	0	1	6	0	0
Corticothérapie	Réponse complète	0	0	1	5	5	31	6	33
	Réponse partielle	1	9	4	18	2	13	2	11
	Pas de réponse	0	0	1	5	1	6	0	0
Cyclophosphamide	Réponse complète	-	-	-	-	-	-	0	0
	Réponse partielle	-	-	-	-	-	-	1	6
	Pas de réponse	-	-	-	-	-	-	0	0
Dexaméthasone	Réponse complète	-	-	0	0	-	-	-	-
	Réponse partielle	-	-	1	5	-	-	-	-
	Pas de réponse	-	-	0	0	-	-	-	-

Temps de réponse au traitement de la première rechute

Nous avons calculé la médiane du temps de réponse pour les patients ayant été traités pour une première rechute et ayant répondu de façon complète ou partielle au traitement.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16 Médiane en jours du temps de réponse en fonction des groupes

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
N=8	N=21	N=15	N=18
3 (2 ; 6)	3 (2 ; 11)	5 (3 ; 8)	4 (3 ; 6)

Résultats exprimés en médianes, (25^e; 75^e percentiles)

La médiane du temps de réponse au traitement de la première rechute était de 3 jours (2 ; 6) pour le premier groupe, avec un minimum de 2 jours et un maximum de 8 jours. Les données n'étaient pas disponibles pour deux patients.

Pour le second groupe, elle était de 3 jours (2 ; 11) avec un minimum d'une journée et un maximum de deux mois et demi.

Pour le troisième groupe, elle était de 5 jours (3 ; 8) avec un minimum de 2 jours et un maximum de 18 jours. Les données n'étaient pas disponibles pour un patient.

Dans le dernier groupe, la médiane du temps de réponse était de 4 jours (3 ; 6) avec un minimum de 2 jours et un maximum de 26 jours.

5.10 Traitements de deuxième ligne

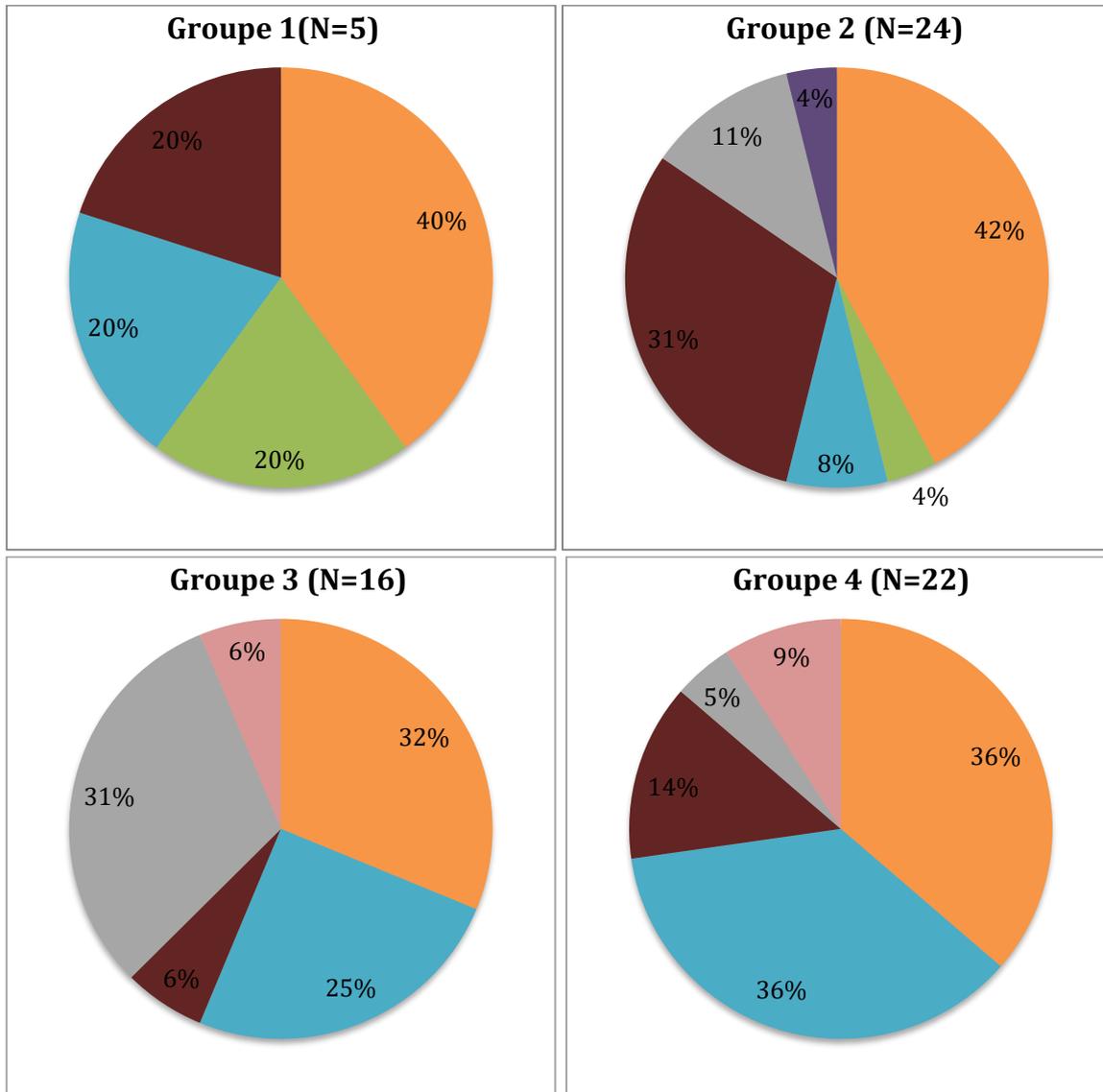
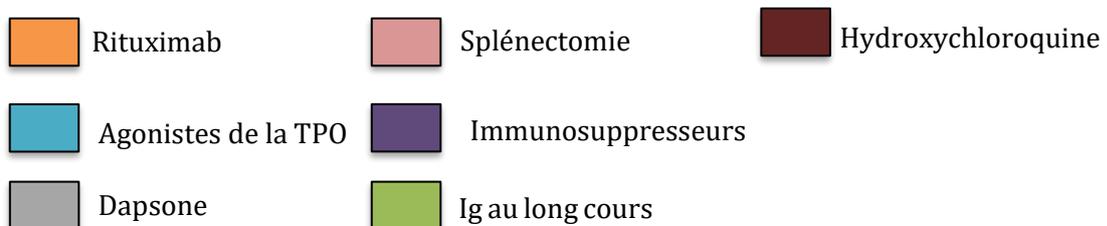


Figure 11 Traitements de deuxième ligne (premier traitement)



Description des traitements :

Cinquante patients du premier groupe (91%) n'ont eu aucun traitement de deuxième ligne.

Parmi les cinq patients ayant eu un traitement de deuxième ligne, deux ont été traités par rituximab et trois ont eu respectivement des immunoglobulines au long cours, un agoniste de la TPO (Nplate®) et de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®).

Trois patients ont eu une réponse complète, deux une réponse partielle.

Dans le second groupe, parmi les vingt-quatre patients ayant reçu un traitement de deuxième ligne, onze (42%) ont été traités par rituximab et six patients par de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®). Trois patients par de la dapsons (Disulone®). Deux autres patients par un agoniste de la TPO (Nplate®). Un patient avait reçu un immunosuppresseur (Imurel®) et un autre était sous immunoglobulines au long cours. Dix patients ont eu un deuxième traitement de deuxième ligne. Deux patients ont eu un troisième traitement de deuxième ligne, il s'agissait d'une splénectomie dans les deux cas.

Onze patients ont eu une réponse complète à leur premier traitement de deuxième ligne et treize patients n'ont pas répondu. Si l'on comptabilise les réponses à l'issue de tous les traitements de deuxième ligne, 83% des patients (n=20) ont eu une réponse complète, un seul patient n'a eu qu'une réponse partielle et trois patients n'ont pas répondu.

Concernant le troisième groupe, seize patients (37%) ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne. Trois traitements de fond ont été prescrits au maximum. Une proportion équivalente de patients (n=5, 31%) a reçu du rituximab ou de la dapsons. Quatre patients avaient reçu un agoniste de la TPO et un patient de l'hydroxychloroquine.

Si l'on considère les réponses au premier traitement de fond administré, 56% des patients (n=9) ont eu une réponse complète, 31% (n=5) n'ont pas répondu et deux patients n'ont eu qu'une réponse partielle. En cas d'échec des traitements de fond le rituximab a été administré dans 6 cas sur 7, la réponse obtenue était complète dans trois cas et partielle pour un patient. A l'issue de l'ensemble des traitements de fond administrés 94% des patients (n=15) ont eu une réponse complète et un patient n'a eu qu'une réponse partielle. Si l'on comptabilise l'ensemble des traitements de deuxième ligne, trois splénectomies ont été pratiquées avec un taux de réussite de 100%.

Dans le dernier groupe, vingt-deux patients ont eu un traitement de deuxième ligne (47%, N=47). Une proportion équivalente de patients (n=8, 36%, N=22) a reçu du rituximab ou un agoniste de la TPO. Deux traitements de deuxième ligne ont été administrés au maximum (pour n=4 patients).

A l'issue du premier traitement de fond, dix-sept patients ont eu une réponse complète (77%), un patient n'a eu qu'une réponse partielle et quatre patients n'ont pas répondu (18%). Si l'on comptabilise l'ensemble des traitements de deuxième ligne, la réponse au traitement était complète dans 100% des cas.

La variabilité des traitements et le faible effectif pour chacun d'eux ne nous ont pas permis de réaliser d'analyse multivariée. Néanmoins, le rituximab apparaissait comme étant le traitement de fond le plus prescrit quel que soit le groupe de patients.

Le tableau ci-dessous résume la réponse des patients au premier traitement de deuxième ligne :

Tableau 17 Réponse au premier traitement de deuxième ligne en fonction des groupes

		Groupe 1 N=5		Groupe 2 N=21		Groupe 3 N=16		Groupe 4 N=17	
		n	%	n	%	n	%	n	%
		Splénectomie	Réponse complète	-	-	-	-	1	6
	Réponse partielle	-	-	-	-	0	0	0	0
	Pas de réponse	-	-	-	-	0	0	0	0
Rituximab	Réponse complète	1	20	4	19	4	25	4	23
	Réponse partielle	1	20	0	0	0	0	1	6
	Pas de réponse	0	0	7	33	1	6	3	18
Dapsone	Réponse complète	-	-	2	9.5	1	6	1	6
	Réponse partielle	-	-	0	0	1	6	0	0
	Pas de réponse	-	-	1	5	3	19	0	0
Immunoglobulines au long cours	Réponse complète	1	20	1	5	-	-	-	-
	Réponse partielle	0	0	0	0	-	-	-	-
	Pas de réponse	0	0	0	0	-	-	-	-
Agonistes de la TPO	Réponse complète	1	20	1	5	3	19	3	18
	Réponse partielle	0	0	0	0	1	6	0	0
	Pas de réponse	0	0	1	5	0	0	0	0
Hydroxychloroquine	Réponse complète	0	0	3	14	0	0	3	18
	Réponse partielle	1	20	0	0	0	0	0	0
	Pas de réponse	0	0	3	14	1	6	0	0
Immunosuppresseurs	Réponse complète	-	-	0	0	-	-	-	-
	Réponse partielle	-	-	0	0	-	-	-	-
	Pas de réponse	-	-	1	5	-	-	-	-

Nous avons comparé les réponses aux traitements en excluant le groupe 1 (N=5). Nous avons constaté une moins bonne réponse aux traitements de fond pour les patients du deuxième groupe. En effet, les réponses (complètes ou partielles) étaient significativement inférieures à celles des autres groupes et l'absence de réponse au traitement est significativement supérieure ($p=0,037$).

Traitement de deuxième ligne des patients atteints de PTI persistant :

Nous avons analysé les traitements de deuxième ligne des patients atteints de PTI persistant afin de mettre en évidence un éventuel biais par rapport aux patients atteints de PTI chronique. Parmi les vingt patients atteints de PTI persistant, quatorze n'ont pas reçu de traitement de deuxième ligne. Quatre patients avaient reçu du rituximab, un patient a eu une association d'immunoglobulines et de corticothérapie et un autre patient de l'hydroxychloroquine.

Temps de réponse au traitement de deuxième ligne :

Nous avons calculé le temps de réponse des patients ayant répondu de façon complète ou partielle, au premier traitement de fond administré (Tableau 18).

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 18 Médiane en jours du temps de réponse au premier traitement de deuxième ligne

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
N=4	N=14	N=12	N=20
55 (17 ; 105)	90 (51 ; 120)	35 (19 ; 56)	30 (0 ; 60)

Résultats exprimés en médianes, (25^e ; 75^e percentiles)

La médiane du temps de réponse était de 55 jours (17 ; 105) pour le premier groupe, avec un minimum de 7 jours et un maximum de 5 mois.

Pour le second groupe, elle était de 90 jours (51 ; 120) avec un maximum de 5 mois.

Pour le troisième groupe, la médiane était de 35 jours (1 ; 2) avec un maximum de 11 mois.

Dans le dernier groupe, la médiane était de 30 jours (0 ; 60) avec un maximum de 10 mois.

Efficacité de la splénectomie comme traitement de deuxième ligne :

Huit patients ont eu une splénectomie comme traitement de deuxième ligne. La réponse était complète dans 100% des cas. Pour six patients, le lieu de séquestration était la rate. Aucune scintigraphie n'avait été effectuée pour les deux derniers patients.

Complications liées aux traitements :

Dans le premier groupe, cinquante-un patients (93%) n'ont eu aucune complication. Trois patients ont développé un syndrome pseudo-grippal aux immunoglobulines et un patient une méningite aux immunoglobulines.

Dans le second groupe, cinq patients ont eu des complications liées à leurs traitements. Il s'agissait d'un syndrome pseudo-grippal aux immunoglobulines (n=3), d'une méningite aux immunoglobulines (n=1) et d'une phlébite (n=1).

Dans le troisième groupe, treize patients ont eu une complication liée à leur traitement. Il s'agissait d'un diabète (n=4), d'un syndrome pseudo-grippal aux immunoglobulines (n=2), d'une méningite liée aux immunoglobulines (n=2), d'infections (n=2), d'une neutropénie sous immunoglobulines (n=1) de troubles psychiques liés aux corticoïdes (n=1). Enfin, un patient a présenté une toxidermie sous romiplostim (Nplate®).

Dans le dernier groupe, seize patients ont eu des complications liées à leur traitement. Les complications retrouvées étaient des infections (n=8), un syndrome pseudo-grippal aux immunoglobulines (n=3), des troubles psychiques liés aux corticoïdes (n=3), une thrombocytose (n=1) et une neutropénie sous immunoglobulines (n=1).

Patients réfractaires :

Aucun patient n'était réfractaire dans les trois premiers groupes. Dans le groupe des patients les plus âgés, deux patients étaient réfractaires, mais tous deux ont eu une rémission complète (taux de plaquettes supérieur à 100000) après un traitement par agoniste de la TPO.

5.11 Résumé : traitements

Groupe 1 (N = 55 patients) :

Quarante-deux patients n'ont eu qu'une seule ligne de traitement. Onze patients (20%) ont évolué vers la chronicité. Six patients n'ont pas été traités et ont eu une rémission complète (taux de plaquettes supérieur à 100000). A l'issue du suivi, 89% des patients étaient en rémission complète (n=49).

Groupe 2 (N = 52 patients) :

Dix-neuf patients n'ont eu qu'une seule ligne de traitement avec un maximum de six lignes. Une moyenne de 2 lignes (écart-type=1) a été constatée. Un peu plus de la moitié des patients ont évolué vers la chronicité (n=27). Aucune rémission spontanée n'a été relevée pour ce groupe de patients. A l'issue du suivi, 77% des patients (n=40) avaient un taux de plaquettes supérieures à 100 000.

Groupe 3 (N = 43 patients) :

Quinze patients n'ont eu qu'une seule ligne de traitement. Un peu plus de la moitié des patients ont évolué vers la chronicité (n=22). Quatre patients n'ont eu aucun traitement et ont eu une rémission complète. A l'issue du suivi le taux de patients ayant plus de 100 000 plaquettes était de 81% (n=35).

Groupe 4 (N = 47 patients) :

Dix-huit patients n'ont eu qu'une seule ligne de traitement et 40% ont évolué vers la chronicité (n=19). Aucune rémission spontanée n'a été observée pour ce groupe de patients. A l'issue du suivi, le taux de patients ayant plus de 100 000 plaquettes était de 74% (n=35).

Suivi à un an : évolution du taux de lymphocytes T CD4+ activés et TCD8+ activés

Nous disposons du suivi à un an pour 25 patients. Quinze patients ont vu leur taux de lymphocytes T CD4+ activés diminuer. Le taux de lymphocytes T CD8+ activés a diminué pour seize patients.

Nous avons recherché un lien entre l'évolution de l'activation des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ et le type de PTI, la réponse aux traitements ou le passage à la chronicité.

Il ne semblait pas y avoir de lien statistiquement significatif entre l'évolution des taux de lymphocytes T activés et les variables testées.

6. Discussion

6.1 Caractéristiques cliniques

Concernant les populations pédiatriques, les caractéristiques démographiques relevées dans notre étude étaient comparables aux données de la littérature. En effet, l'étude prospective de Grimaldi-Bensouda de 2016 mettait en évidence un âge médian de 4,6 ans, tandis que notre étude retrouvait un âge médian légèrement plus jeune à 4 ans (176). Cela correspond aux pics d'incidence observés dans l'étude épidémiologique de Moulis et al. (170).

Nous avons observé une légère prédominance féminine chez les enfants (53%) alors qu'une prédominance masculine est décrite dans les études dédiées au PTI de l'enfant (176) (30). Dans la série de Yong et al., il était retrouvé une prédominance masculine chez les sujets pédiatriques particulièrement marquée entre 2 et 5 ans avec un ratio de taux d'incidence de 2,1 contre 0,8 après 5 ans (30).

Le PTI aigu de l'enfant, tel que classiquement décrit, est précédé d'une infection ou d'une vaccination récente (177). Dans notre étude cela concernait 67 % des enfants. Il s'agissait surtout d'infection ORL, tel que décrit par Yong et al. (30), et de vaccinations par le ROR. Cette dernière est la seule vaccination dont l'association avec le PTI a été démontrée (178) (164).

Chez l'adulte une prédominance féminine est retrouvée (170) (3). Le groupe 2 était conforme aux données de la littérature (64% de femmes), tandis que le groupe 3 retrouvait une prédominance masculine (56%). Pour le groupe 4, la proportion d'hommes et de femmes était équilibrée.

Nous avons choisi d'utiliser le score de Charlson (179) pour évaluer les comorbidités chez les sujets âgés, ce score ayant été validé chez les sujets gériatriques institutionnalisés pour prédire la morbi-mortalité à court terme (180). Le score médian était de 7, ce qui est un score élevé, qui constitue un facteur de risque de mortalité à court terme. De plus, 38% de ces patients étaient sous anti-agrégants plaquettaire ou anticoagulants traduisant des comorbidités cardiovasculaires.

Nous avons choisi une limite d'âge de 16 ans entre le groupe 1 et 2 car au-dessus de cet âge, les patients étaient pris en charge dans des unités de médecine adulte, qui appliquaient les recommandations de prise en charge des patients adultes, alors que la définition des sujets pédiatriques s'étend jusqu'à l'âge de 18 ans. Les patients entre 16 et 18 ans inclus dans le groupe 2 étaient au nombre de six, trois femmes et trois hommes. Quatre d'entre eux ont évolué vers la chronicité tandis que pour les deux autres, le PTI était résolutif en moins de trois mois.

Nous avons classé les types de PTI selon leurs phases évolutives. Dans le groupe 1, 76% des enfants présentaient une évolution favorable à trois mois. Chez l'adulte l'évolution du PTI est chronique. L'évolution des groupes 2 et 3, était conforme aux données de la littérature (16). En revanche, dans notre étude, 45% des patients du groupe 4 présentaient un PTI aigu et moins de 40% un PTI chronique. Ces différences peuvent s'expliquer par deux principaux facteurs. Tout d'abord, dans notre étude, la durée de suivi des patients âgés était en moyenne de onze mois, plus faible que dans les autres groupes adultes. Cela peut traduire un biais de suivi. En effet, compte tenu de leur grand âge et de leurs comorbidités, nous pouvons supposer qu'en cas de rechute ne requérant pas de traitement, certains patients n'étaient pas adressés au CHU. Le deuxième facteur est lié aux données disponibles dans littérature (Annexe 7). En effet, à notre connaissance, aucune étude ne décrit de sujets de plus de 75 ans affectés de PTI. Par ailleurs, les études antérieures à 2009 présentaient des différences de définitions, de diagnostic de PTI et de critère de rémission, ce qui rend toute comparaison difficile. Un diagnostic de PTI était posé lorsque le taux de plaquettes était inférieur à 150 G/l, et elles ne considéraient un patient en rémission complète que lorsque son taux de plaquettes était supérieur à ce seuil. Ainsi, Bizzoni et al., en 2006, a inclus de manière rétrospective 178 patients âgés de plus de 65 ans. Les patients étaient inclus à partir d'un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l. 101 patients n'avaient jamais requis de traitement et 81% maintenaient au cours du suivi un taux de plaquettes entre 50 et 150 G/l. Dans ce groupe, seuls 5.5% de ces patients présentaient une rémission complète spontanée (181).

Nous avons choisi, pour définir la sévérité de la présentation clinique initiale, d'utiliser les scores hémorragiques de Buchanan chez l'enfant et de Khellaf chez l'adulte. L'utilisation de ces scores en pratique courante est recommandée en France afin de guider la prise en charge thérapeutique. En effet, chez l'enfant, en-dessous d'un score de Buchanan de trois, une abstention thérapeutique est recommandée. Pour un score de Khellaf supérieur à huit, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes est recommandée. Nous avons choisi de définir la sévérité des patients en fonction de ces scores : supérieur à 8 pour les adultes (score de Khellaf) et supérieur à 3 (Buchanan) pour les enfants. Cela est également cohérent avec la

définition de la sévérité selon Rodeghiero (2). Toutefois, la comparaison de ces scores hémorragiques entre les populations pédiatriques et adultes est plus délicate et moins pertinente, leur signification étant différente.

Page et al (182) a inclus quelques patients pédiatriques lors de l'élaboration du score ILBS (ITP Bleeding Scale). Il s'agissait d'une gradation de la sévérité hémorragique selon l'atteinte de différents sites anatomiques. Ce score est descriptif et ne présage pas d'une sévérité globale. Plus récemment, le score SMOG, élaboré par un groupe d'expert en 2013, permet une gradation du syndrome hémorragique au niveau de la peau, muqueuses et organes. Des études sont en cours pour sa validation. Il permettrait d'uniformiser la description des syndromes hémorragiques et la gradation de leur sévérité (9). La sévérité du score hémorragique était inversement corrélée au taux de plaquettes au diagnostic. Page suggérait d'inclure le taux de plaquettes dans la gradation du risque hémorragique (182).

Dans notre étude, la présentation initiale des sujets pédiatriques était bénigne avec un faible score de Buchanan au diagnostic. A l'inverse, les sujets âgés présentaient un score de Khellaf significativement plus élevé que les autres adultes traduisant un risque hémorragique plus élevé. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans la littérature (22) (183). De plus, il est à noter que nous ne mettons pas en évidence de lien entre la sévérité de la présentation initiale et la prise d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants. De même, une étude récente, rétrospective, par Tsuda, ne retrouvait pas d'association entre la sévérité du PTI et la prise d'anticoagulant (183).

6.2 Caractéristiques biologiques

Au diagnostic, le taux de plaquettes dans le groupe 1 est sensiblement plus faible que dans les autres groupes. De plus, il était observé un taux de lymphocytes plus élevé chez les enfants que chez les adultes, pouvant traduire une différence physiologique. De même, la légère lymphopénie retrouvée dans le groupe quatre est également physiologique chez les sujets âgés.

Une étude menée par Altintas en 2007 sur 365 enfants et 108 adultes retrouvait une positivité des anticorps anti-nucléaire pour 9.04% des enfants et 33.3% des adultes (128). Une étude plus ancienne par Kurata, de 1994, retrouvait un dosage des antinucléaires positifs chez 44% (n=29) des adultes atteints de PTI chronique (184). Dans notre étude, le dosage des anticorps anti-nucléaires était fréquemment positif, notamment pour le groupe des sujets âgés (69%, n=31).

Dans le cadre des DICV, les PTI survenaient en début de maladie sans être inauguraux. L'évolution était favorable après la mise sous immunoglobulines polyvalentes à visée substitutive.

6.3 Résultats du myélogramme

Les myélogrammes étaient peu réalisés dans le groupe 1 et concernaient les patients ne répondant pas au traitement initial ou présentant d'autres anomalies à la NFS que la thrombopénie. La densité médullaire était normale pour tous. Les anomalies retrouvées étaient réactionnelles aux viroses et/ou à l'anémie.

Chez les adultes, le groupe 4 s'est distingué par une moëlle plus pauvre, dans un contexte de vieillissement, et par une dysmégacaryopoïese.

6.4 Interprétation des sous-populations lymphocytaires

Le nombre de lymphocytes T et B était plus élevé dans le groupe 1 que chez les adultes. Ces différences peuvent être considérées comme physiologiques (185). Toutefois, Talaat (186) a constaté une élévation des lymphocytes T et B, en comparaison aux sujets contrôles de même âge, mais cette différence n'était pas jugée statistiquement significative.

De plus, la diminution de lymphocytes NK telle qu'observée dans notre étude a été précédemment décrite (186).

Au contraire, chez le sujet âgé, les lymphocytes NK étaient plus élevés que dans les autres groupes. Garcia-Suarez a retrouvé une corrélation entre l'accroissement des lymphocytes NK et la sévérité de la maladie, en particulier la résistance aux traitements de première ligne et ayant requis un traitement de deuxième ligne (splénectomie et Danazol dans cette étude) (187). De plus, chez les patients présentant un PTI chronique, l'activité des lymphocytes NK est également inversement corrélée à la durée du traitement par corticoïde (188). Dans notre étude, l'augmentation des lymphocytes NK n'était pas corrélée à la sévérité de la présentation clinique des sujets âgés.

Il était également observé une plus grande activation lymphocytaire T CD3+CD4+ et CD3+CD8+ les sujets âgés. Chez le sujet âgé, Sansoni (189) a décrit, de manière physiologique une nette augmentation de l'activation lymphocytaire T avec l'âge. L'activation lymphocytaire T CD8+ fait également partie des altérations immunologiques liées à l'âge (190) (191) (192). Par ailleurs, les sujets âgés sont très fréquemment infectés par le CMV et l'EBV, l'activation lymphocytaire TCD8+ peut également traduire une réactivation virale, qui n'a pas été recherchée dans notre étude (193). Les différences que nous observons pour les sujets âgés par rapport aux sujets adultes doivent donc être comparées avec des sujets témoins sains de même âge pour en confirmer leur caractère pathologique.

6.5 Données scintigraphiques

Les scintigraphies plaquettaires ont été effectuées chez les patients pour lesquels une splénectomie était envisagée du fait du caractère chronique de leur pathologie.

Dans 63 % des cas, la séquestration était splénique isolée. Parmi ces patients, six ont été splénectomisés, avec une réponse complète dans 100 % des cas.

Les données de la littérature concernant la pertinence de la scintigraphie aux plaquettes marquées dans le PTI sont contradictoires. Ainsi, dans la série de Najean (194) de 1997, 578 adultes et enfants présentant un PTI chronique avaient bénéficié d'une scintigraphie aux plaquettes marquées. Parmi eux, 75% avaient une fixation splénique prédominante ou exclusive, qui était associé à une réponse à la splénectomie de 91 à 96%. Nous pouvons conclure qu'au CHU de Bordeaux, une fixation splénique à la scintigraphie plaquettaire est fortement prédictive de réponse favorable à la splénectomie.

6.6 Prise en charge thérapeutique

6.6.1 Traitements de première ligne

Les prises en charge des PTI nouvellement diagnostiqués différaient fortement selon les groupes. Ainsi, dans le groupe 1, seuls 11% des patients n'étaient pas traités au diagnostic, contre 19% dans la cohorte de Grimaldi-Bensouda (176). Chez les sujets âgés, 15% n'étaient pas traités contre 27% dans la série de Zhou (195), 10% dans la série de Zulficar (173) et 63 % dans la série de Bizzoni (181). Dans cette dernière, les patients étaient inclus à partir d'un taux de plaquettes en-dessous de 150 G/l, pouvant expliquer cette importante différence. De même, dans le registre CARMEN (170), 40% des patients ne recevaient pas de traitement, mais dans cette étude, les patients étaient également inclus à partir de 150 G/l, et cela concernait 8 patients sur 113 qui présentaient un taux de plaquettes à l'inclusion entre 100 et 150 G/l. De plus, cette étude était multicentrique et incluait des patients provenant d'autres centres que le CHU, avec probablement des patients moins sévères que ceux recrutés au CHU et notamment à Bordeaux, où se trouve un centre de compétence pour les cytopénies auto-immunes.

Le recours aux immunoglobulines polyvalentes est particulièrement marqué dans le groupe 1 contrairement aux publications : 25% dans l'étude de Bennett et al. (196) contre 75% dans notre série.

Chez les adultes, l'utilisation des immunoglobulines restait majoritaire, associée ou non à une corticothérapie, dans une proportion plus élevée que dans le registre CARMEN (170).

Chez les sujets âgés, la corticothérapie était utilisée de manière préférentielle en première intention, suivie par les immunoglobulines polyvalentes.

Dans les quelques études portant sur les âgés atteints de PTI, la corticothérapie était également le traitement de première intention, mais dans des proportions plus importantes (171) (181) (172) (173).

Lors de la première rechute, nous constatons une plus grande utilisation de la corticothérapie, mais qui reste en-dessous des données de la littérature.

Les réponses et temps de réponse aux traitements de première ligne sont conformes aux attentes (2).

6.6.2 Traitements de deuxième ligne

Dans le premier groupe, seuls cinq patients ont requis un traitement de deuxième ligne dont trois ont été pris en charge par immunoglobulines au long cours et deux par du rituximab. Compte tenu du faible effectif, les comparaisons avec d'autres études étaient peu pertinentes.

Concernant le groupe 2, le rituximab était le traitement le plus employé (43%). Cette proportion est plus importante que précédemment décrite par Michel et al. au sein de la population française entre 2009 et 2012 qui retrouvait une proportion de 20% à l'échelle nationale (197). L'hydroxychloroquine constituait le deuxième traitement le plus prescrit. La réponse était moins bonne dans ce groupe, qui présentait, par ailleurs, plus de rechutes que les patients des autres groupes. Enfin, ce groupe se distinguait par davantage d'association à des pathologies auto-immunes, des déficits immunitaires. Une étude complémentaire pourrait être menée afin de rechercher une éventuelle corrélation entre cette évolution et ces comorbidités.

Au sein des groupes 3 et 4, les deux thérapeutiques privilégiées en deuxième ligne étaient le rituximab et les agonistes de la TPO pour respectivement 53 et 72 %. Peu d'études ont été menées sur le sujet. Le danazol semble être le traitement de deuxième ligne privilégié chez les sujets âgés en raison de sa bonne tolérance. Dans la série de Daou, 32 % des patients ont bénéficié de ce traitement avec une réponse favorable dans 60% des cas (171). La place des agonistes chez les sujets âgés pourrait croître dans les années à venir

Les réponses et temps de réponse sont conformes aux données de la littérature (5).

La splénectomie reste le traitement de deuxième ligne le plus efficace, d'autant plus si elle est précédée d'une scintigraphie plaquettaire.

Enfin, plus de la moitié des patients des groupes 2 et 3 ont évolués vers la chronicité, contre moins de 40% des patients les plus âgés. Ces résultats semblent plus faibles que ceux retrouvés dans la littérature. Il est à noter que dans notre étude, la totalité des patients du groupe 4 (n = 8) avait reçu du rituximab de manière précoce, dès la phase persistante

(entre 3 et 12 mois d'évolution). Cette prise en charge thérapeutique, plus agressive, a probablement contribué à avoir moins de passage à la chronicité.

6.7 Complications

Conformément aux données de la littérature, les patients âgés présentaient davantage de complications liées aux traitements que les patients plus jeunes.

La mortalité était faible et un seul patient avait présenté un saignement intra-cranien, soit moins de 0.5%, contre 1% rapporté par Altomare, soit 74 patients pour 6651 inclus (21).

6.8 Limites de l'étude

Notre étude était une étude rétrospective. Les données sont susceptibles d'être incomplètes. Certains patients ont probablement été perdus de vue.

Le nombre de patients inclus dans le groupe des sujets âgés n'étant pas modifiable, notre choix des limites d'âge avait créé des groupes disproportionnés difficiles à comparer.

Par ailleurs, les examens paracliniques n'ont pas été effectués dans les mêmes proportions dans tous les groupes ce qui rend le poids de leur comparaison incertain.

Nous avons également mis en évidence des différences très significatives entre certains groupes, mais dont le caractère pathologique est incertain. Il existe en effet des variations physiologiques limitant l'interprétation des résultats.

Enfin, nos tests statistiques ont été nombreux, leur multiplicité a peut-être augmenté le risque alpha. C'est pourquoi ces résultats n'expriment que des tendances et ne nous permettent pas de conclure avec certitude. Cela dit, la plupart de nos résultats sont très significatifs (p très inférieur à 0.05) et le risque alpha semble donc maîtrisé. Une régression logistique nous permettrait de limiter les facteurs de confusion.

7. Conclusion

Cette étude a permis de décrire la population de PTI prise en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2013. La comparaison de cette population selon quatre tranches d'âge et par rapport aux données de la littérature a mis en évidence quelques spécificités. Ainsi, nous avons observé une plus importante utilisation des immunoglobulines polyvalentes en première ligne surtout chez l'enfant et une utilisation préférentielle du rituximab et des agonistes de la TPO chez les sujets âgés. Les adultes plus jeunes présentaient une moins bonne réponse thérapeutique. Les sujets les plus âgés avaient un score hémorragique plus élevé, ont des moëllles plus pauvres et présentaient plus souvent une dysmégacaryopoïèse. Par ailleurs, leurs taux de lymphocytes NK et de lymphocytes TCD4+ et de lymphocytes T CD8+ activés étaient plus élevés. Enfin, ils évoluaient moins vers la chronicité que les autres groupes d'adultes.

L'originalité de cette étude fut la constitution de ce groupe de sujets âgés de plus de 75 ans. Ce groupe présentait des particularités cliniques et biologiques méritant d'être rapportées, d'autant plus que le vieillissement de la population nous amènera en prendre en charge d'avantage de ces patients.

Ainsi, nous avons observé que ces patients présentaient des tableaux plus sévères que dans les autres groupes, leur profil évolutif et leur prise en charge est différente par rapport autres groupes. Il semble nécessaire de mener des études complémentaires centrées sur ces sujets afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique. Enfin, le caractère pathologique de leur profil immunologique doit être confirmé en comparaison avec des sujets sains de même âge.

8. Bibliographie

1. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatarevues02488663unassignS0248866316310554](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/data/revues/02488663/unassign/S0248866316310554) [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2017 Jun 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1102312/resultatrecherche/1>
2. 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 Mar 12;113(11):2386–93.
3. Marieke Schoonen W, 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 Apr 1;145(2):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 Nov 20;124(22):3308–15.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.
7. Haute Autorité de Santé - ALD n° 2 - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_896095/fr/ald-n-2-purpura-thrombopénique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte
8. Fiore M, Pillois X, Lorrain S, Bernard M-A, Moore N, Sié P, et al. A diagnostic approach that may help to discriminate inherited thrombocytopenia from chronic immune thrombocytopenia in adult patients. *Platelets*. 2016 Sep;27(6):555–62.
9. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596–606.
10. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. *Helicobacter*. 2015 Aug;20(4):239–51.
11. Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, Uhr M, Stamer C, Vauterin M, et al. A global overview of the genetic and functional diversity in the Helicobacter pylori cag pathogenicity island. *PLoS Genet*. 2010 Aug 19;6(8):e1001069.
12. Sheema K, Ikramdin U, Arshi N, Farah N, Imran S. Role of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Platelet Recovery in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:9529752.

13. Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 21;20(3):714–23.
14. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood.* 1996 Jul 1;88(1):194–201.
15. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Müller-Eckhardt C. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood.* 1987 Dec;70(6):1722–6.
16. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard 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 Sep;101(9):1039–45.
17. Godeau B. Purpura thrombopénique immunologique. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatatraitessa13-68194](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/984556/resultatrecherche/4) [Internet]. 2015 Jun 17 [cited 2017 Jun 8]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/984556/resultatrecherche/4>
18. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol.* 2010 Dec;151(5):477–87.
19. Gugliotta L, Isacchi G, Guarini A, Ciccone F, Motta MR, Lattarini C, et al. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Site of Platelet Sequestration and Results of Splenectomy. *Scand J Haematol.* 1981 May 1;26(5):407–12.
20. Najean Y, Ardaillou N. The Sequestration Site of Platelets in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: its Correlation with the Results of Splenectomy. *Br J Haematol.* 1971 Aug 1;21(2):153–64.
21. 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 Jun 20;8:231–9.
22. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost JTH.* 2015 Mar;13(3):457–64.
23. Arnold DM. Platelet count or bleeding as the outcome in ITP trials? *Am J Hematol.* 2012 Oct 1;87(10):945–6.
24. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017 Apr;177(1):39–54.
25. 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 Jun;90(6):829–32.
26. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):683–8.

27. Huang W-C, Lien S-H, Chang D-M, Lu J-J, Cheng S-N. Monozygotic twins concordant for idiopathic thrombocytopenic purpura and discordant for systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Eur J Pediatr*. 2007 May 1;166(5):497–500.
28. Bergmann AK, Grace RF, Neufeld EJ. Genetic studies in pediatric ITP: outlook, feasibility and requirements. *Ann Hematol*. 2010 Jul;89(Suppl 1):S95-103.
29. Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatarevues02488663v32i6S0248866310007496](http://www.em-premium.com/docelec-u-bordeaux/fr/data/revues/02488663v32i6S0248866310007496) [Internet]. 2011 May 20 [cited 2017 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/292290/resultatrecherche/1>
30. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2010 Jun 1;149(6):855–64.
31. Moulis G, Guénin S, Limal N, Michel M, Bierling P, Godeau B, et al. Seasonal variations of incident primary immune thrombocytopenia in adults: An ecological study. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan 1;37:e26–8.
32. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci*. 1998 Sep;19(3):231–6.
33. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Extracellular epitopes of platelet glycoprotein Ib alpha reactive with serum antibodies from patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995 Nov 15;86(10):3789–96.
34. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* [Internet]. 2017 Feb 9;6(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5332920/>
35. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(6):585–96.
36. Zhu X, Shi Y, Peng J, Guo C, Shan N, Qin P, et al. The effects of BAFF and BAFF-R-Fc fusion protein in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2009 Dec 17;114(26):5362–7.
37. Wang T, Zhao H, Ren H, Guo J, Xu M, Yang R, et al. Type 1 and type 2 T-cell profiles in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2005 Jan 1;90(7):914–23.
38. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2645–7.
39. Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2003 Jun;28(3):237–42.
40. Hu Y, Li H, Zhang L, Shan B, Xu X, Li H, et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol*. 2012 Jun;73(6):629–35.

41. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2006 May 1;76(5):427–31.
42. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LMS, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1123–4.
43. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2858–66.
44. Nishimoto T, Kuwana M. CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells in the Pathophysiology of Immune Thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2013 Jan 1;50:S43–9.
45. Catani L, Sollazzo D, TrabANELLI S, Curti A, Evangelisti C, Polverelli N, et al. Decreased expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in dendritic cells contributes to impaired regulatory T cell development in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2013 Jan 1;92(1):67–78.
46. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4068–71.
47. Hoffmeister KM, Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res*. 2016 May;141 Suppl 2:S68-72.
48. Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol*. 2014 Apr 1;165(2):248–58.
49. Rivière É, Viallard J-F, Guy A, Kilani B, Vieira-Dias J, Pons AC, et al. Intrinsically impaired platelet production in some patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015 Aug 1;170(3):408–15.
50. 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 Feb 15;103(4):1364–9.
51. Génolini F, Rochard C, Ducassou S, Perel Y, Aladjidi N. Sport et maladie rare : le purpura thrombopénique immunologique (PTI). *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique*. 2015 Sep 1;3(3):134–8.
52. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viallard J-F, Adoue D, et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood*. 2012 Dec 13;120(25):4938–44.
53. Buttgerit F, Wehling M, Burmester G-R. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum*. 1998 May 1;41(5):761–7.
54. Chambrun MP de, Wechsler B, Saadoun D. Corticothérapie. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec.u-Bordeauxfrdatatraitestmtm-49792](http://www.em-premium.com/docelec.u-bordeaux.fr/article/760938/resultatrecherche/51) [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2017 Jul 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/760938/resultatrecherche/51>

55. Li J, Wang Z, Hu S, Zhao X, Cao L. Correction of abnormal T cell subsets by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Immunol Lett.* 2013 Jul 1;154(1):42–8.
56. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Mar 15;335(1):2–13.
57. Majoor CJ, Sneebouwer MMS, de Kievit A, Meijers JCM, van der Poll T, Lutter R, et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr 1;14(4):716–23.
58. Freund LG, Berild D, Hainau B. Haemostatic Effect of Prednisolone in Thrombocytopenia. *Scand J Haematol.* 1983 Nov 1;31(5):485–7.
59. Kitchens CS, Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood.* 1975 Oct 1;46(4):567–78.
60. Godeau B, Bierling P. High-dose dexamethasone as initial treatment for immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2003 Dec 4;349(23):2267-2268; author reply 2267-2268.
61. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, Chui CH, Lau FY, Chan NPH, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):831–6.
62. Bussel JB, Pham LC. Intravenous Treatment with Gammaglobulin in Adults with Immune Thrombocytopenic Purpura: Review of the Literature¹. *Vox Sang.* 1987 Apr 1;52(3):206–11.
63. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2017 Jun 28;
64. Mouthon L, Bussone G, Kaveri S. Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-bordeaux/fr/data/revues/02488663v30i12sS1S0248866309731686](http://www.em-premium.com/docelec-u-bordeaux/fr/data/revues/02488663v30i12sS1S0248866309731686) [Internet]. 2009 Jul 12 [cited 2017 Jul 3]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/236361/resultatrecherche/7>
65. Mayer B, Depré F, Ringel F, Salama A. New aspects on the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2017 Jan 1;112(1):64–9.
66. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol.* 2005 Apr;66(4):387–94.
67. Lazarus AH, Freedman J, Semple JW. Intravenous immunoglobulin and Anti-D in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Mechanisms of Action. *Transfus Sci.* 1998 Sep 1;19(3):289–94.
68. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2005 Sep 1;106(5):1532–7.

69. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr*. 2006 Apr 1;148(4):489–94.
70. Cuker A, Cines DB. Evidence-Based Mini-Review: Is Indium-Labeled Autologous Platelet Scanning Predictive of Response to Splenectomy in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia? *ASH Educ Program Book*. 2010 Dec 4;2010(1):385–6.
71. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2623–34.
72. Chater C, Terriou L, Duhamel A, Launay D, Chambon JP, Pruvot FR, et al. Reemergence of Splenectomy for ITP Second-line Treatment? *Ann Surg*. 2016 Nov;264(5):772–7.
73. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):960–9.
74. Guan Y, Wang S, Xue F, Liu X, Zhang L, Li H, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2017 Mar 1;98(3):235–41.
75. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children : Splenectomy in ITP. *Ann Hematol*. 2016 Sep;95(9):1429–34.
76. Akwari OE, Itani KM, Coleman RE, Rosse WF. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP). Current criteria for patient selection and results. *Ann Surg*. 1987 Oct;206(4):529–41.
77. Navez J, Hubert C, Gigot J-F, Navez B, Lambert C, Jamar F, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? *Platelets*. 2015;26(6):573–6.
78. Thai L-H, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(48):e5098.
79. Meriglier E, Puyade M, Carretier M, Roblot F, Roblot P. Complications infectieuses à long terme des patients splénectomisés : cohorte rétrospective avec un suivi de plus de 10 ans. *Rev Médecine Interne*. 2017 Jul;38(7):436–43.
80. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. [cited 2017 Sep 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm>
81. Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Complications médicales des splénectomies. *J Chir Viscérale*. 2016 Aug 1;153(4):289–99.
82. Rørholt M, Ghanima W, Farkas DK, Nørgaard M. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy — a Danish population-based cohort study from 1996–2012. *Haematologica*. 2017 Aug 1;102(8):1333–41.

83. Redman JM, Hill EM, AlDeghaither D, Weiner LM. Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. *Mol Immunol*. 2015 Oct 1;67(2):28–45.
84. Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, Smith JW, Liu Y, Ivetic N, et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017 Jul 1;178(2):302–7.
85. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2007 Oct 15;110(8):2924–30.
86. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):952–7.
87. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand J-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 Oct;88(10):858–61.
88. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viillard J-F, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3228–36.
89. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5989–95.
90. Feng R, Liu X, Zhao Y, Zhu Y, Peng J, Hou M, et al. GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP. *Br J Haematol*. 2017 May 23;
91. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan 1;58(1):5–14.
92. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol*. 2013 Jul;98(1):10–23.
93. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Hematol*. 2017 Mar 8;
94. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395–403.
95. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76(6):628–38.
96. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889–99.
97. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May 1;161(3):411–23.

98. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol*. 2012 May 1;87(5):558–61.
99. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard J-F, Godeau B, Pabinger I, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol*. 2013 Nov 1;91(5):423–36.
100. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009 Oct 29;114(18):3748–56.
101. Garnock-Jones KP. Eltrombopag. *Drugs*. 2011 Jul 1;71(10):1333–53.
102. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):537–45.
103. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, Burgess P, Bailey CK, Thein MM, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol*. 2015 Jul 1;90(7):598–601.
104. Ehrlich LA, Kwitkowski VE, Reaman G, Ko C-W, Nie L, Pazdur R, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Eltrombopag for the treatment of pediatric patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. :n/a-n/a.
105. Contis A, Lazaro E, Greib C, Pellegrin J-L, Viallard J-F. Romiplostim as early treatment for refractory primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2013 Nov;98(5):520–4.
106. Khellaf M, Viallard J-F, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):881–7.
107. Weber E, Moulis G, Mahévas M, Guy C, Lioger B, Durieu I, et al. [Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study]. *Rev Med Interne*. 2016 Oct 25;
108. Hilgartner MW, Lanzkowsky P, Smith CH. The Use of Azathioprine in Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Acta Pædiatrica*. 1970 Jul 1;59(4):409–15.
109. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol*. 1990 Feb 1;74(2):223–8.
110. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [see comments]. *Blood*. 1995 Jan 15;85(2):351–8.
111. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-bordeauxfrdatarevues17697255v7i7S1769725510002609](http://www.em-premium.com/docelec-u-bordeaux/fr/data/revues/17697255v7i7S1769725510002609) [Internet]. 2011 Nov 25 [cited 2017 Jul 16]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/674975/resultatrecherche/37>

112. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008 Oct 1;93(10):e61–2.
113. Liu W, Gu X, Fu R, Li Y, Lv M, Sun T, et al. The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2016 Nov;22(8):727–33.
114. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004 May 1;116(9):590–4.
115. Hill QA. How does dapsone work in immune thrombocytopenia? Implications for dosing. *Blood*. 2015 Jun 4;125(23):3666–8.
116. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost JTH*. 2013 Nov;11(11):1946–53.
117. Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J*. 2012 Sep 1;42(9):968–78.
118. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):194–8.
119. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006 Jan 1;81(1):19–25.
120. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2003 Jun 1;70(6):353–7.
121. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(4):625–30.
122. Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, et al. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. *Br J Haematol*. 2015 Oct 1;171(2):247–53.
123. Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol*. 2016 Nov 1;175(3):490–5.
124. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AAR. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1470–6.
125. Fresneau B, Petit A, Courcoux M-F, Tabone M-D, Auvrignon A, Landman-Parker J, et al. Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2011 Sep 1;86(9):785–7.

126. Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, Morin A-S, Prendki V, Michel M, et al. Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *Eur J Haematol*. 2016 Mar;96(3):269–75.
127. Barnes C, Blanchette V, Canning P, Carcao M. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus Med Oxf Engl*. 2005 Apr;15(2):145–50.
128. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Oct 1;24(2):163–8.
129. Zimmerman SA, Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997 Aug;19(4):297–303.
130. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1991 Jul;80(291):605–12.
131. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14.
132. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4203–8.
133. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Jimenez JJ, Yaniz M, et al. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(3):366–72.
134. Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, Luxembourger C, Montastruc F, Gaman AM, et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016 Mar;15(3):203–9.
135. Godeau B, Piette J-C, Fromont P, Intrator L, Schaeffer A, Bierling P. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 1997 Sep 1;98(4):873–9.
136. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016 Feb 1;172(4):524–34.
137. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr*. 2015;3:79.
138. Loachimescu AG, Makdissi A, Lichtin A, Zimmerman RS. Thyroid Disease in Patients with Idiopathic Thrombocytopenia : A Cohort Study. *Thyroid*. 2007;17(11):1137–42.
139. Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA, Soini B, Girolami A, Fabris F. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? *Clin Exp Immunol*. 1998 Sep;113(3):373–8.
140. Tahir H, Sheraz F, Sagi J, Daruwalla V. Immune Thrombocytopenia (ITP) Secondary to Subclinical Hashimoto's Thyroiditis: Role of Levothyroxine in Improving the Clinical

Outcome of ITP. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016 Jun;4(2):2324709616647085.

141. Westh L, Mogensen TH, Dalgaard LS, Bernth Jensen JM, Katzenstein T, Hansen A-BE, et al. Identification and Characterization of a Nationwide Danish Adult Common Variable Immunodeficiency Cohort. *Scand J Immunol.* 2017 Jun 1;85(6):450–61.
142. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27⁺IgM⁻IgD⁻) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1544–51.
143. Wang L, Li Y, Hou M. Idiopathic thrombocytopenic purpura and dysmegakaryocytopoiesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Nov;64(2):83–9.
144. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood.* 2010 Oct 7;116(14):e35–40.
145. Price V. Auto-immune lymphoproliferative disorder and other secondary immune thrombocytopenias in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60 Suppl 1:S12-14.
146. Landonio G, Cirasino L, Prete A, Nosari A, Imbriani M. Thrombocytopenia (TP) in HIV infection. *Eur J Haematol.* 1993 Apr 1;50(4):239–40.
147. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Vareldzis B, Merritt S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol.* 1992 Mar 1;48(3):168–72.
148. Hohmann AW, Booth K, Peters V, Comacchio RM, Gordon DL. Common epitope on HIV p24 and human platelets. *The Lancet.* 1993 Nov 20;342(8882):1274–5.
149. Viroit E, Duclos A, Adelaide L, Mialhes P, Hot A, Ferry T, et al. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(4):e5769.
150. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol.* 1996 Feb 1;24(2):135–40.
151. Liebman HA. Viral-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura. *ASH Educ Program Book.* 2008 Jan 1;2008(1):212–8.
152. Bordin G, Ballaré M, Zigrossi P, Bertocelli MC, Paccagnino L, Baroli A, et al. A laboratory and thrombokinetic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13 Suppl 13:S39-43.
153. Burness CB. Eltrombopag: a review of its use in the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C. *Drugs.* 2014 Oct;74(16):1961–71.
154. DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol.* 2009 Jun;146(1):104–12.
155. Hsiao C-C. Epstein–Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: A retrospective study. *J Paediatr Child Health.* 2000 Oct 1;36(5):445–8.

156. Steeper TA, Horwitz CA, Moore SB, Henle W, Henle G, Ellis R, et al. Severe thrombocytopenia in Epstein-Barr virus-induced mononucleosis. *West J Med.* 1989 Feb;150(2):170–3.
157. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci.* 1998 Sep;19(3):253–9.
158. Cheng Y-S, Kuang L-P, Zhuang C-L, Jiang J-D, Shi M. Effects of cytotoxin-associated gene A (CagA) positive *Helicobacter pylori* infection on anti-platelet glycoprotein antibody producing B cells in patients with primary idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pak J Med Sci.* 2015;31(1):121–6.
159. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;206–11.
160. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res.* 2014 Dec 1;60(2–3):226–35.
161. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine.* 2007 Feb 26;25(10):1838–40.
162. Okazaki N, Takeguchi M, Sonoda K, Handa Y, Kakiuchi T, Miyahara H, et al. Detection of platelet-binding anti-measles and anti-rubella virus IgG antibodies in infants with vaccine-induced thrombocytopenic purpura. *Vaccine.* 2011 Jul 12;29(31):4878–80.
163. O’Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, et al. The Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura After Vaccination in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2012 Feb 1;129(2):248–55.
164. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):107–11.
165. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2014 Nov 1;89(11):1055–62.
166. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and Description of Autoimmune Cytopenias During Treatment with Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia Autoimmune Cytopenias During Ibrutinib Treatment. *Leukemia.* 2016 Feb;30(2):346–50.
167. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014 Oct;25(10):2025–30.
168. Hauswirth AW, Skrabbs C, Schützing C, Raderer M, Chott A, Valent P, et al. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin’s lymphomas. *Haematologica.* 2008 Mar 1;93(3):447–50.
169. Faller E, Chapman L, Enright H, Browne P, McHugh J, Desmond R. Immune thrombocytopenia purpura associated with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2016 Aug;95(8):1371–2.
170. 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 Jun;92(6):493–500.
171. Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloisel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: A study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med.* 2008 Oct 1;19(6):447–51.
 172. Rieu V, Ruivard M, Chaletex C, Tournilhac O, Philippe P. Purpura thrombopénique immunologique chez les patients âgés. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatareviews02488663002900S308009752](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/data/reviews/02488663002900S308009752) [Internet]. 2008 Nov 27 [cited 2017 Jul 27]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/192119/resultatrecherche/270>
 173. Zulfiqar A-A, Novella J-L, Mahmoudi R, Pennaforte J-L, Andres E. Treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly: about a retrospective study. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016 Jun 1;14(2):151–7.
 174. Mahévas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol.* 2016 Jun;173(6):844–56.
 175. WHO Centre for Health Development Ageing and health Technical Report A glossary of terms for community health care and services for older persons [Internet]. World Health Organization; 2004. Report No.: Volume 5. Available from: http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf
 176. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, Abenhaim L, Allali S, Armari-Alla C, et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jul 1;64(7):n/a-n/a.
 177. Kühne T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1997 Jan;130(1):17–24.
 178. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother.* 2013 May 1;9(5):1158–62.
 179. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan 1;40(5):373–83.
 180. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Akker MV den. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol.* 2002 Nov 1;55(11):1144–7.
 181. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol.* 2006 Mar;76(3):210–6.
 182. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol.* 2007 Jul 1;138(2):245–8.
 183. Tsuda H, Tsuji T, Tsuji M, Yamasaki H. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients. *Ann Hematol.* 2017 Aug 14;1–6.

184. Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Mizutani H, et al. High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 1994 Feb;71(2):184–7.
185. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* 2015 Jan;87(1):81–5.
186. Talaat RM, Elmaghraby AM, Barakat SS, El-Shahat M. Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Clin Exp Immunol.* 2014 May;176(2):291–300.
187. Garcia-Suarez J, Prieto A, Reyes E, Manzano L, Merino JL, Alvarez-Mon M. Severe chronic autoimmune thrombocytopenic purpura is associated with an expansion of CD56+ CD3- natural killer cells subset [see comments]. *Blood.* 1993 Sep 1;82(5):1538–45.
188. Ebbo M, Audonnet S, Grados A, Benarous L, Mahevas M, Godeau B, et al. NK cell compartment in the peripheral blood and spleen in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2017 Apr;177:18–28.
189. Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, Fagnoni F, Snelli G, Monti D, et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians [see comments]. *Blood.* 1993 Nov 1;82(9):2767–73.
190. Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, Marini L, Loreto F, Modesti M, et al. Changes in the expression of surface receptors on lymphocyte subsets in the elderly: Quantitative flow cytometric analysis. *Am J Hematol.* 2001 Jun 1;67(2):63–72.
191. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008 Feb;43(2):61–5.
192. Faria AMC, de Moraes SM, de Freitas LHF, Speziali E, Soares TF, Figueiredo-Neves SP, et al. Variation rhythms of lymphocyte subsets during healthy aging. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(4–6):365–79.
193. Weinberger B, Lazuardi L, Weiskirchner I, Keller M, Neuner C, Fischer K-H, et al. Healthy Aging and Latent Infection with CMV Lead to Distinct Changes in CD8+ and CD4+ T-Cell Subsets in the Elderly. *Hum Immunol.* 2007 Feb 1;68(2):86–90.
194. Najean Y, Rain J-D, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol.* 1997 Jun 1;97(3):547–50.
195. Zhou H, Fu R, Wang H, Zhou F, Li H, Zhou Z, et al. Immune thrombocytopenia in the elderly: clinical course in 525 patients from a single center in China. *Ann Hematol.* 2013 Jan;92(1):79–87.
196. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Aug 9;
197. Michel M, Suzan F, Adoue D, Bordessoule D, Marolleau J-P, Viallard J-F, et al. Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the

French hospital discharge database from 2009 to 2012. Br J Haematol. 2015 Jul 1;170(2):218–22.

9. ANNEXES

Annexe 1 : Objectifs de taux de plaquettes lors de gestes invasifs :

Détartrage dentaire	≥ 20-30x10 ⁹ /L
Extractions dentaires	≥ 30x10 ⁹ /L
Anesthésie dentaire régionale	≥ 30x10 ⁹ /L
Chirurgie mineure	≥ 50x10 ⁹ /L
Chirurgie majeure	≥ 80x10 ⁹ /L
Neurochirurgie majeure	≥ 100x10 ⁹ /L

Annexe 2 : Score de Buchanan :

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5
Peau		Rares pétéchies ou ecchymoses	Pétéchies ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	
Epistaxis		Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis > 15 min	Epistaxis répétées	
Buccal		Pétéchies du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	
Global		Quelques lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement actif continu ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

Annexe 3 : Score de Khellaf :

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

Annexe 4 : Score de Charlson :

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
	Lymphome
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Annexe 5 : Score de Charlson, pondération selon l'âge :

Age	Pondération
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-89 ans	4
90-99 ans	5

Annexe 6 : Myélogramme :

	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Groupe 4	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Densité	N=17		N= 44		N= 41		N=44	
Normale ou augmentée	100	17	98	43	95	39	84	37
Diminuée	0	0	2	1	5	2	16	7
Mégacaryocytes	N=17		N= 44		N=41		N=44	
Normaux ou augmentés	100	17	89	39	93	38	84	37
Dysmégacaryopoïèse modérée	0	0	0	0	2	1	16	7
Pauvres	0	0	11	5	5	2	0	0
Lignée granuleuse	N=17		N=44		N=41		N=44	
Normale	71	12	93	41	95	39	89	39
Eosinophilie	12	2	5	2	0	0	2	1
Hémophagocytose	6	1	0	0	0	0	0	0
PNN hypersegmentée	0	0	2	1	0	0	0	0
Retard de maturation	0	0	0	0	2	1	5	2
Dysgranulopoïèse	11	2	0	0	2	1	2	1
Lignée granuleuse hypoplasique	0	0	0	0	0	0	2	1
Autres lignées	N=17		N=44		N=41		N=44	
Normales ou augmentées	82	14	93	41	95	39	82	36
Lymphocytes atypiques	0	0	2	1	0	0	7	3
Hyperplasie érythroblastique	0	0	2	1	2	1	2	1
Dysérythropoïèse	18	3	2	1	2	1	7	3
Petits lymphocytes matures	0	0	0	0	0	0	2	1

Annexe 7 : PTI et sujets âgés : Revue de la littérature

Etude	Patients inclus (N)	Age pour être inclu(ans)	Moy. d'âge (ans)	Ratio H/F	Taux de plaquettes pour être inclus (/mm ³)	Taux de plaquettes pour réponse complète (/mm ³)	Taux de plaquettes pour la réponse partielle (/mm ³)	Pourcentage de patients ayant requis un traitement de première ligne (%)	Traitement de première ligne le plus utilisé	Posologie	Réponse (partielle ou complète) (%)	Taux de rechute (%)	Pourcentage de patients ayant requis un traitement de deuxième ligne (%)	Traitement de deuxième ligne le plus utilisé	Réponse au traitement de deuxième ligne
Bizzoni et al. (2006)	178	65	72	0,85	150 000	150 000	50 000	43	prednisone (pour tous)	0,43 mg/kg	63,6	28,6	0	0	0
Daou et al. (2008)	47	60	66	0,52	150 000	150 000	50 000	89	prednisone (n=34), IgIV (n=8)	0,25 à 2 mg/kg	61% (n=21) pour prednisone	81% (n=17) pour prednisone	53	Danazol (n=15, 32%), splénectomie (n=10, 21%)	Danazol (60%), Splénectomie (50%)
Martinez et al. (2014)	44	65	77 (médiane)	0,91	Non précisé	Non précisé	Non précisé	75	prednisone (n=13, 29,5%), IgIV (15,9%), Ig+P (18,2%)	0,5-1mg/kg	75,60%	-	16	1 splénectomie, 4 ATPO, 1 rituximab, 1 Imurel	RC : 84,1%
Rieu et al. (2008)	33	70	77 (médiane)	0,65	150 000	Non précisé	50	79	prednisone (96%), IgIV(58%)	non précisé	prednisone (48%), IgIV (60%)	non précisé	non précisé	danatrol (19%), dizulone (19%)	danatrol (60%), disulone (80%)
Zhou et al (2012)	525	60	non précisé	0,61	100 000	100 000	30 000	73	corticoides (33,7%, n=177), IgIV (8,6%, n=45), corticoides et IgIV (14,7%, n=77)	non précisé	corticoides (63,5%), IgIV (71,9%), corticoides et IgIV (70,2%)	31,3% (n=52)	non précisé	danazol (2,8 %, n=15), rituximab (0,6 %, n=3), immunosuppresseurs (8,2 %, n=43), autres (4 %, n=21)	non précisé
Zulfiqar et al. (2014)	41	65	76,75 (médiane)	0,52	non précisé	Non précisé	Non précisé	90	corticoides (56%, n=23)	-	corticoides (91%)	non précisé	non précisé	danazol (n=5), splénectomie (n=8), Rituximab (n=4)	Danazol (60%), Splénectomie (50%), Rituximab (75%)

