



HAL
open science

Les facteurs influençant la réponse à la splénectomie dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant

Claire Dichamp

► **To cite this version:**

Claire Dichamp. Les facteurs influençant la réponse à la splénectomie dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant. Pédiatrie. 2017. dumas-01927127

HAL Id: dumas-01927127

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01927127>

Submitted on 19 Nov 2018

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS
ANNEE 2017

Numéro de Thèse : 2017 – 122

**LES FACTEURS INFLUENCANT LA
REPONSE A LA SPLENECTOMIE DANS
LES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE
L'ENFANT**

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE
SPECIALITE PEDIATRIQUE

Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2017

Par

Claire DICHAMP

Interne des hôpitaux

Président du jury : M. Le Professeur P. Berquin
Directeur de thèse : Me. Le Docteur V. Li Thiao Te
Membres du jury : M. Le Professeur B. Boudailliez
M. Le Professeur J-P. Marolleau
Me. Le Docteur B. Gruson

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)
Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"
Chef du Pôle "Femme - Couple - enfant"

A Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)
Pôle "Femme - Couple - Enfant"
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hématologie, transfusion)
Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire
Chef du Pôle « Oncopôle »

A Madame le Docteur Berengère GRUSON
Hématologue
Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

A Madame le Docteur Valérie LI THIAO TE
Hématologue pédiatrique
Service d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique

Merci à vous tous de me faire l'honneur de siéger au sein de mon jury.

A Valérie, ma directrice de thèse. Merci pour ton aide, ta patience, ta disponibilité. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris tant en pratique durant mes stages, qu'en théorie grâce à ton encadrement sur mes projets de diplôme. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi et j'espère que nous aurons d'autres occasions de collaborer ensemble dans l'avenir.

Merci au Dr Catherine Devoldère, au Dr Anne Lutun, et au Dr Antoine Gourmel, pour m'avoir également transmis la passion de l'héματο-oncologie pédiatrique et pour tous ce que vous m'avez appris. Merci de m'accueillir dans votre équipe, je sais que j'apprendrai encore énormément en travaillant auprès de vous tous.

Merci au Dr Aladjidi, pour m'avoir guidé dans le choix de mon sujet, et pour son aide précieuse. Ce fut pour moi une collaboration des plus enrichissante.

Merci aux équipes d'hématologie adulte du CHU d'Amiens et d'hématologie pédiatriques du CHU de Lille, pour votre chaleureux accueil et pour toutes les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir.

Merci à toutes les équipes des différents services de pédiatrie du CHU d'Amiens et à tous mes co internes auprès desquels j'ai eu le plaisir de me former à la plus belle spécialité pendant ces quatre années.

A mes parents, Christine et Jean-Pierre, qui m'ont appris à aller au bout de mes rêves. Merci pour votre soutien et votre amour tout au long de ses années.

A mes grandes sœurs, Jessy et Alexandra. Merci d'avoir été les modèles qui m'ont permis de devenir celle que je suis ! Merci d'avoir toujours veillé sur moi et de m'avoir soutenu et épaulé en toutes circonstances.

A ma petite sœur Lilou, qui est aussi ma confidente et ma meilleure amie. Merci pour la fantaisie et la touche de folie que tu mets dans ma vie.

A mes grands-parents, Albert et Annette, qui ont toujours cru en moi. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

A mon « tonton » Gilles et ma « tata » Flo. Merci d'être toujours là pour moi et merci pour votre joie de vivre ! et à Vincent et Léonie mes cousins cousines préférés, merci d'avoir été mes premiers « cobayes » familiaux 😊 !

A Rémi et Gonca, les colloc de mon cœur, pour les soirées, les fous rires et tous les trop bons souvenirs...Merci pour votre amitié et pour avoir été là pour moi toutes ces années.

A mes coups de foudre amicaux, Claire et Cécile. Merci pour votre amitié et tous les bons moments partagés ensemble. Et merci de rendre divertissantes les soirées foot ! 😊

A ma Juju, mon soutien depuis les premières années !

A ma Chica (et sa petite famille), merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Marine, mon amie d'enfance ! ni la distance ni les années n'ont pu nous séparer.

Aux anciens habitués de la place de Lattre de Tassigny, merci de m'avoir écouté vous parler de médecine !

A mes amis francs-comtois, merci de ne pas m'avoir oublié après ma migration dans les terres du nord !

A mes amis picards, merci de m'avoir adopté et donné envie de rester !

Enfin, un énorme merci à Benoit, qui partage ma vie. Merci pour ton amour inconditionnel, ta patience inégalable et ton soutien infailible. Mais surtout merci de rendre ma vie si merveilleuse ! ❤️

Table des matières

I. INTRODUCTION :	5
A. Les types de cytopénies auto-immunes :	6
1. Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) :	6
2. L'Anémie Hémolytique Auto-immune (AHAI) :	18
3. Le Syndrome d'Evans (SE) :	28
4. Les neutropénies auto-immunes (NAI) :	29
B. La splénectomie et ses complications :	29
1. Rappel sur la rate :	29
2. Rate et cytopénies auto-immunes :	30
3. Complications infectieuses :	30
4. Complications thromboemboliques :	31
5. Complications per/post-opératoires :	31
II. POPULATION ET METHODE :	32
A. Population :	32
B. Déroulement de l'étude :	33
C. Critère de jugement :	34
D. Analyse statistique :	35
III. RESULTATS :	35
A. Analyse descriptive de la cohorte :	35
B. Les complications thrombotiques et infectieuses post-splénectomie :	39
1. Complications thrombotiques :	39
2. Complications infectieuses :	40
C. Description des caractéristiques des patients décédés :	41
D. Description des cytopénies auto-immunes secondaires :	42
E. Facteurs influençant la réponse à la splénectomie :	42
F. Courbes de survie sans événement / d'EFS (Event Free Survival) :	44
G. Facteurs prédictifs de succès de la splénectomie dans le sous-groupe PTI	45
IV. DISCUSSION :	45
V. CONCLUSION :	51

I. INTRODUCTION :

Les cytopénies auto-immunes sont une cause rare de cytopénie de l'enfant. Elles regroupent le purpura thrombopénique immunologique (PTI), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), et les neutropénies auto-immunes (NAI). Elles peuvent également être associées comme c'est le cas dans le syndrome d'Evans qui correspond à la présence, chez un même patient, d'une AHAH et d'un PTI. Elles peuvent être primitives ou secondaires (pathologies auto-immunes, déficits immunitaires, infections...).

Elles correspondent à la destruction (le plus souvent intra-splénique) d'une ou de plusieurs lignées sanguines par le biais d'un phénomène immunologique : production d'auto-anticorps par des clones lymphocytaires B auto-réactifs.

Dans les formes sévères, le pronostic vital peut être engagé (hémorragies cérébrales dans les PTI, anémie aiguë et profonde dans les AHAI) [1]. Le recours à des traitements d'urgence (dit de « première ligne ») tel que les corticoïdes, des injections intra-veineuses (IV) d'immunoglobulines voire des transfusions de produits sanguins labiles est alors nécessaire. Chez un certain nombre de patients, la cytopénie auto-immune va évoluer vers la chronicité avec un retentissement clinique plus ou moins important. Il est alors discuté l'instauration de traitements dits de « seconde ligne ».

La splénectomie est le traitement historique des cytopénies auto-immunes, et encore aujourd'hui le seul traitement curatif existant dans les formes chroniques. Cependant du fait du risque non négligeable de complications post-splénectomie à court et long terme (complications post-chirurgicales, infections à germes encapsulés, complications thrombotiques...) et du développement récent, depuis le début des années 2000, de nouvelles thérapeutiques de seconde ligne tel que les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab), les immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine A, mycophénolate mofetil) ou les agonistes de la thrombopoïétine (dans le PTI), sa place dans la prise en charge de ces pathologies est actuellement plus discutée [2-3-4-5-6].

De plus, contrairement aux cytopénies auto-immunes de l'adulte, celles de l'enfant ont un fort potentiel résolutif (seul 20% d'évolution vers la chronicité) et des manifestations cliniques souvent minimales, n'engageant que très rarement le pronostic vital [7-8].

Les indications des traitements d'urgence mais également des traitements de secondes lignes sont donc différentes (plus abstentionnistes et conservatrices).

Cela inclut les indications de la splénectomie qui, larges chez l'adultes, sont très restreintes en population pédiatriques (traitement de dernier recours dans les recommandations HAS actuelles) [9-10]. Les complications post-splénectomie (notamment infectieuses) sont également plus fréquentes chez l'enfant confortant les réticences à cette procédure [11].

De ce fait, il nous semble intéressant de déterminer les facteurs influençant la réponse à la splénectomie dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'enfant, afin d'en préciser les indications et d'améliorer les pratiques cliniques.

A. Les types de cytopénies auto-immunes :

1. Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) :

a) Définition :

Le PTI (anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique ») est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes $< 100 \times 10^9/L$) due à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent une destruction de la lignée plaquettaire par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate, et à un défaut de sa production médullaire d'origine immunologique. [12-13-14]

L'incidence de la maladie est estimée entre 2,2 à 5/100000 et la prévalence à 1/10000. [15]

b) Physiopathologie :

Bien, que le mécanisme initial responsable de l'apparition d'un PTI soit encore mal connu, on sait que différents mécanismes vont influencer la destruction mais également la production plaquettaire pour aboutir à la thrombopénie.

Tout d'abord, le premier mécanisme qui a été mis en évidence est l'excès de destruction des plaquettes lié à la présence d'auto-anticorps ayant pour cibles les glycoprotéines (GP) membranaires plaquettaires, avec principalement la GPIIb/IIIa mais également la GPIb/IX ou la GPIa/IIa. La fixation de ces auto-anticorps sur les Fc γ récepteurs de type activateurs des

cellules présentatrices d'antigènes, et en particulier les macrophages, entraîne la destruction des plaquettes, le plus souvent au niveau de la rate.

Ces auto-anticorps sont produits par des clones lymphocytaires B auto-réactifs ayant subi une mutation somatique. Actuellement, on sait que les lymphocytes T jouent également un rôle important dans la genèse de ces anticorps par les voies de costimulation au sein des organes lymphoïdes (interaction CD40-CD154 notamment).

Plus récemment, il a également été démontré qu'il existe une production médullaire inadaptée chez la majorité des patients atteints de PTI, aggravant le phénomène de thrombopénie. Celle-ci pourrait être expliquée par la présence de récepteurs cibles à la surface des mégacaryocytes, qui seraient reconnus par les auto-anticorps, ainsi que par une cytotoxicité directe des lymphocytes T cytotoxiques sur ces derniers, responsable d'une apoptose accrue de ces précurseurs et donc d'un défaut de production médullaire des plaquettes.

Ces différentes étapes de la physiopathologie du PTI sont schématisées dans la figure 1.

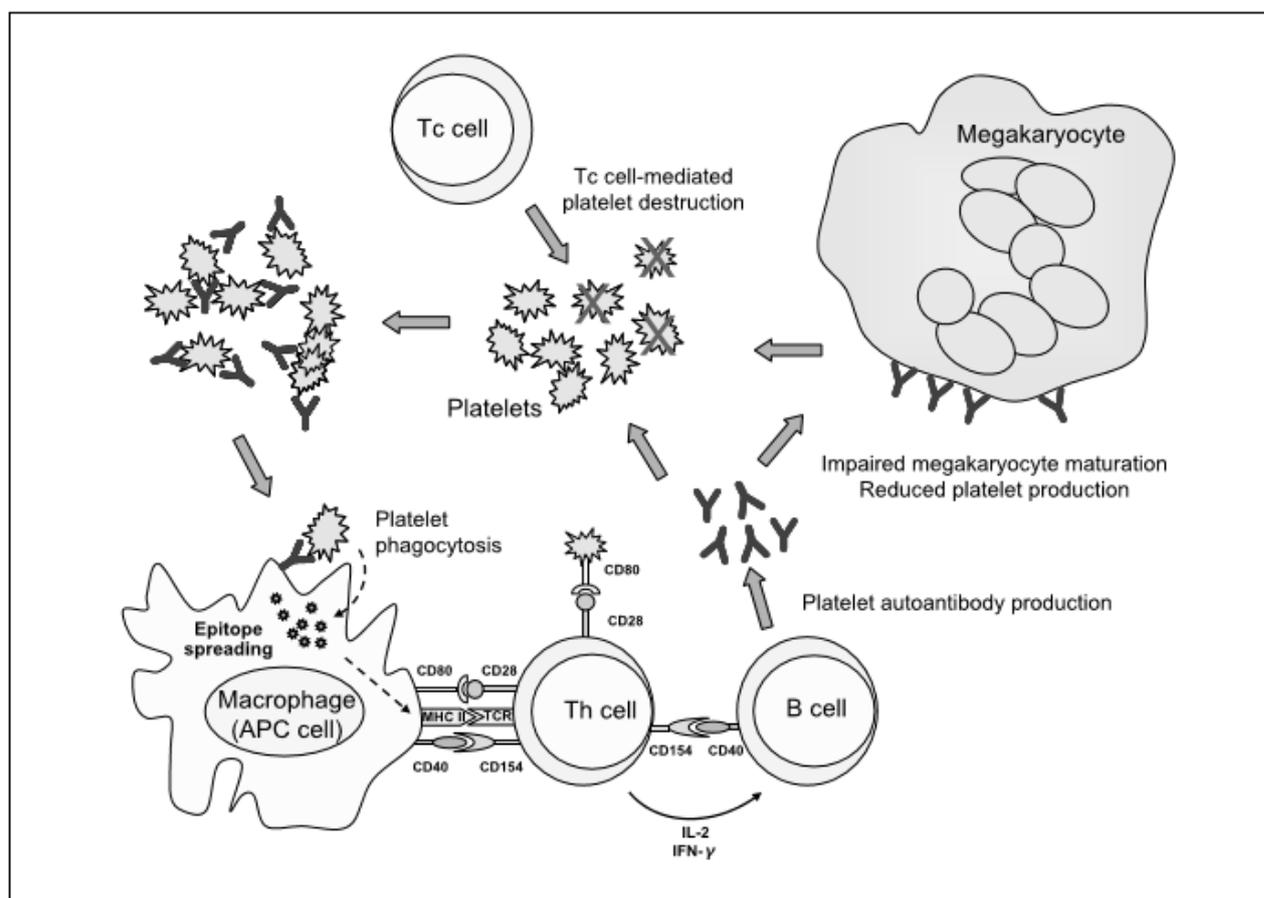


Figure 1 : Schéma des différents mécanismes intervenant dans la physiopathologie du PTI [14].

c) Clinique :

Les signes cliniques du PTI sont les signes hémorragiques secondaires à la thrombopénie.

Il s'agit donc, comme pour tout trouble de l'hémostase primaire, principalement de saignements muqueux (pétéchies, ecchymoses, bulles hémorragiques intra-buccales, épistaxis...)

Cependant, il peut plus rarement se révéler par des complications hémorragiques graves (hémorragies cérébrales, digestives...).

La sévérité clinique est évaluée par un score hémorragique spécifique à l'enfant, appelé score de Buchanan (cf figure 2). Ce score est déterminant dans la suite de la prise en charge (surveillance seule <3 ; traitement ≥ 3) [9-16].

	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
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 minutes	Epistaxis répétées	-
Buccal	-	Pétéchies du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

Figure 2 : Score de Buchanan [16]

d) Para-clinique :

Il n'existe pas de test biologique sensible et fiable permettant d'affirmer le diagnostic de PTI. Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, ainsi que sur l'élimination des autres causes de thrombopénie.

La NFS retrouve une thrombopénie isolée, sans anomalie des autres lignées (sauf dans le cas du syndrome d'Evans) avec un VPM normal ou légèrement augmenté. Le frottis sanguin et le reste du bilan de coagulation sont normaux.

L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111, peut s'avérer parfois utile s'il existe un doute diagnostique puisque la durée de vie diminuée (inférieure à 2-3 jours) est un argument fort en faveur du PTI.

Cet examen est également utile lorsqu'une splénectomie est envisagée, puisqu'il renseigne sur le lieu de destruction préférentiel des plaquettes (intra ou extra splénique).

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

Les techniques d'immunocapture et, en particulier, le MAIPA (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens Essay) sont plus spécifiques mais ne sont utiles qu'en cas de difficulté diagnostique et quand elles mettent en évidence une spécificité reconnue anti-glycoprotéine plaquettaire.

e) Diagnostic différentiel :

Comme mentionné ci-dessus, le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination. Il nécessite donc d'avoir éliminé :

- **Une fausse thrombopénie** par contrôle de la numération plaquettaire sur tube citraté, notamment en cas de thrombopénie sévère sans signes cliniques hémorragiques.
- **Une thrombopénie centrale** (syndrome myélodysplasique, hémopathie maligne...). Bien que la réalisation systématique d'un myélogramme ne soit pas indiquée dans le PTAI, elle est discutée devant des signes cliniques ou biologiques associés (altération de l'état général, organomégalies, douleurs osseuses, atteintes des autres lignées...) ou si échec des thérapies usuelles.
- **Une séquestration splénique** en rapport avec une splénomégalie (hypertension portale, maladie de surcharge)
- **Une coagulopathie de consommation** (coagulation intravasculaire disséminée ou une microangiopathie thrombotique). Un bilan de coagulation, ainsi qu'une recherche de schizocytes doivent être systématiquement réalisés initialement.
- **Une cause infectieuse** : une infection virale (VIH, VHC) ou bactérienne (*Helicobacter pylori*)

- **Une maladie auto-immune** (lupus érythémateux disséminé...). Un bilan immunologique (anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-ECT, test de Coombs érythrocytaire direct...) est systématiquement réalisé. Il est adapté en fonction des données cliniques.
- **Une thrombopénie constitutionnelle** (syndrome de Wiscott Aldrich, maladie de Willebrand de type IIb, maladie de Fanconi...), notamment si le début est précoce (avant 18 mois de vie), ou s'il existe un contexte syndromique ou des antécédents familiaux. L'élément clé du diagnostic biologique est alors l'analyse cytologique au frottis sanguin de la taille et de l'aspect des plaquettes (plaquettes géantes). Inversement, un antécédent de geste invasif non compliqué ou la connaissance de NFS ultérieures normales écartent ce diagnostic.
- **Un déficit immunitaire** (déficit immunitaire commun variable, syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité...). Un bilan immunitaire de dépistage, adapté au contexte clinique (formule sanguine, dosage pondéral des immunoglobulines, sérologies vaccinales, phénotypage lymphocytaire, recherche de lymphocytes T doubles négatifs...) est systématiquement réalisé.
- **Une cause médicamenteuse** (Thrombopénie induite par l'héparine...), facilement éliminable par l'interrogatoire.

f) Evolution :

On peut identifier 3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie [12] :

- **Le PTI nouvellement diagnostiqué**, c'est-à-dire évoluant depuis moins de 3 mois. L'évolution la plus fréquente est alors vers la rémission chez l'enfant (dans 80% des cas), contrairement au PTI de l'adulte qui se chronicise dans 60% des cas [13].
- **Le PTI persistant**, c'est-à-dire évoluant depuis 3 à 12 mois. Pendant cette période une rémission spontanée peut survenir, mais il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie. L'attitude thérapeutique varie en fonction de la sévérité clinique. Les traitements radicaux tel que la splénectomie sont cependant à éviter durant cette période.
- **Le PTI chronique**, c'est-à-dire évoluant depuis plus de 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible. Un traitement de seconde ligne doit donc être envisagé.

Chez l'enfant, l'élément déclencheur peut être une infection virale ou une vaccination (perte de la tolérance immunologique) [14].

En pratique, on différencie le PTI primaire (sans étiologie sous-jacente retrouvée) du PTI secondaire (à une infection, à un déficit immunitaire, un lupus érythémateux disséminé (LED)...))

g) Prise en charge :

Plusieurs attitudes thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction de l'évolution et de la sévérité clinique du PTI [9].

• **Devant un PTI nouvellement diagnostiqué (< 3mois) :**

L'évolution est dans 80% des cas vers la rémission spontanée.

Il est donc possible à ce stade d'opter pour une abstention thérapeutique s'il n'y a pas de signe de gravité clinique et en l'absence de thrombopénie profonde. En pratique, il sera possible d'instaurer une surveillance seule de la numération plaquettaire chez les enfants ayant un score de Buchanan < 3 et un taux de plaquettes > 10G/L.

Dans les autres cas, il sera instauré un traitement de première ligne ou traitement d'urgence. Il s'agit de traitements aigus, qui n'influencent pas sur l'évolution naturelle de la maladie mais qui ont pour but d'obtenir une élévation transitoire du taux de plaquettes pour passer la période critique, ou pour permettre la réalisation d'un geste invasif.

Il existe alors deux options thérapeutiques :

- Perfusion d'immunoglobulines par voie intra-veineuse lente à la posologie de 1g/kg, pouvant être renouvelée à 3 jours.
- Corticothérapie par Prednisone per os, 4mg/kg/J pendant 4 jours en 2 prises ou Dexaméthasone per os, 10 mg/m² x 2/J pendant 4 jours.

La réalisation de transfusions de culots plaquettaires n'est pas indiquée, en dehors d'un contexte d'hémorragie active engageant le pronostic vital, puisqu'elles entretiennent le phénomène de destruction plaquettaire.

- **Devant un PTI persistant :**

L'attitude thérapeutique se discute au cas par cas. A ce stade, une rémission spontanée est toujours possible même si elles sont moins fréquentes (environ 10% des cas) [17]. Ainsi, la prise en charge sera fonction de la gravité clinique :

- Si le taux de plaquette est stable sans signe hémorragique clinique, on poursuit une surveillance simple.
- Si le patient nécessite des traitements d'urgence de manière répétée ou a des antécédents d'hémorragies graves, un traitement de seconde ligne sera discuté.

- **Devant un PTI chronique :**

A ce stade, un traitement de seconde ligne doit être discuté selon les mêmes critères que pour le PTI persistant. Si l'indication d'un traitement de 2eme ligne est retenue, celui-ci a pour but, non pas d'obtenir une numération plaquettaire normale (>150G/l), mais d'obtenir un taux de plaquettes suffisant pour permettre une régression totale des signes cliniques hémorragiques et permettre au patient de mener une vie normale.

Les principaux traitements de seconde ligne sont :

- La splénectomie :

Il s'agit du traitement historique du PTI chronique, et encore à l'heure actuelle du seul traitement curatif existant. Elle a été réalisée pour la première fois dans ce contexte en 1916 par Hermann Schloffer (chirurgien australien, 1868-1937), sur la suggestion de l'un de ses étudiants de l'époque, Paul Kaznelson (hématologiste tchèque, 1898-1959), devenu par la suite célèbre pour avoir également décrit le premier cas d'érythroblastopénie [18].

Son taux de succès à long terme est estimé à 50-60% chez l'adulte en fonction des études et à environ 70% chez l'enfant. [19-20-21]. Elle expose cependant à un risque de complications per et post-opératoires, un risque thrombotique et un risque infectieux non négligeable. Elle n'est pas indiquée avant 12 mois d'évolution, et elle est fortement déconseillée chez l'enfant de moins de 5 ans en raison du risque infectieux. La décision de splénectomie doit toujours être discutée au cas par cas, après évaluation du rapport bénéfice/risque. Elle tient une place plus discutée dans le traitement de seconde ligne du PTI depuis l'apparition au cours des dernières années de nouvelles molécules ayant montrées leur efficacité dans la prise en charge des PTI chroniques (voir ci-dessous).

➤ Le Rituximab (Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU)) :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD20, qui entraîne une destruction des lymphocytes B jouant un rôle dans la réaction auto-immune.

Il permet d'obtenir de bons résultats en traitement de seconde ligne avec un taux de réponse immédiate (RC et RP) à 68% dans les PTI de l'enfant et d'environ 40% dans le PTI de l'adulte. [2-22]. Cependant, son efficacité à long terme n'est pas démontrée. Dans la revue de la littérature de Yi Liang publiée en 2012, la durée médiane de réponse était de 12,8 mois [2].

De plus, bien qu'il semble avoir un bon profil de tolérance, il persiste des interrogations sur les effets indésirables à long terme de ce traitement.

Les principaux effets indésirables connus sont le risque de réaction allergique au cours de l'administration, une hypogammaglobulinémie et une neutropénie prolongée, dont le risque infectieux à long terme est actuellement mal connu [22].

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés lors de l'utilisation du rituximab dans le traitement d'autres maladies auto-immunes (LED, PR, vascularites). Il a également été rapporté des cas mortels d'infections du système nerveux central à JC virus, mais étant survenues chez des patients traités ultérieurement par un traitement immunosuppresseur lourd et prolongé. [23].

La décision d'introduction d'un traitement par Rituximab doit donc faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice risque et d'une surveillance à long terme.

➤ Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) (Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le eltrombopag chez l'enfant) :

Comme nous l'avons décrit plus tôt, le mécanisme physiopathologique du PTI ne repose pas uniquement sur une destruction périphérique des plaquettes par les macrophages spléniques, par le biais d'auto-anticorps mais également sur un défaut relatif de production médullaire des plaquettes.

Les agonistes du récepteur de la TPO, ont donc été essayés dans cette indication et ont prouvé une efficacité dose dépendante au cours d'études randomisées prospectives chez l'adulte avec une augmentation significative du taux de plaquettes dans plus de 50% des cas. Les 2 molécules disponibles en France sont le Romiplostim (N Plate®) et le Eltrombopag (Revolade®) [5-24].

Leur effet est dose dépendante et ils n'entraînent pas de stimulation médullaire autonome à long terme, il est donc nécessaire de poursuivre ce traitement à long terme pour maintenir son efficacité. Cependant, le risque de l'utilisation prolongée de ces molécules est encore mal connu et doit faire l'objet d'études supplémentaires. Elles impliquent donc, comme pour les traitements précédents, une utilisation prudente, après évaluation du rapport bénéfice/risque et une surveillance à long terme [6].

➤ Les autres immunosuppresseurs :

L'Azathioprine (AMM), la Ciclosporine A (hors AMM), ou encore le mycophénolate mofétil (hors AMM) ont montré leur efficacité dans la prise en charge des PTI réfractaires [25-26-27]. Ils posent cependant la question du surrisque infectieux ajouté dans certains contextes prédisposant aux infections (déficit immunitaire sous-jacent, patients splénectomisés...).

➤ Autres molécules :

Le Dapsone (sulfamide antilépreux) et le Danazol (agoniste des androgènes) sont parfois utilisés comme traitement de fond dans l'attente d'une éventuelle splénectomie.

La vinblastine a également démontré son efficacité [28].

➤ Traitements d'exception :

Après échec des traitements de secondes lignes cités ci-dessus, il peut être envisagé, après discussion entre spécialistes, des traitements de dernière ligne. Ceux-ci représentent des risques majeurs (carcinogène, infectieux, stérilité...) et ne doivent donc être réservés qu'aux formes les plus sévères et réfractaires.

Il s'agit des agents alkylants (cyclophosphamide (hors AMM)) voire de polychimiothérapies ou d'autogreffe de cellules souches périphériques après conditionnement par cyclophosphamide haute dose.

Il peut également être envisagé un traitement par Alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52), qui agit contre les lymphocytes B et T, entraînant un important effet immunosuppresseur, mais également un risque infectieux majeur.

• **Devant un PTI secondaire :**

➤ A un LED :

Le traitement de première ligne consiste en l'association de l'hydroxychloroquine avec une corticothérapie par prednisone à très faible dose (0,15mg/kg/J) au long cours [29]. En cas d'échec, le Rituximab est le premier traitement de seconde ligne indiqué.

Les autres traitements immunosuppresseurs seront indiqués en troisième ligne. Les agonistes de la TPO et la splénectomie ne sont à utiliser qu'en dernier recours dans ce contexte où le risque thrombotique est déjà majoré (notamment s'il existe un Syndrome des Anti-Phospholipides (SAPL) associé). De plus, il est suspecté que la splénectomie pourrait augmenter le risque de poussées lupiques et de vascularites.

➤ A un SAPL :

Dans ce contexte, la thrombopénie est le plus souvent modérée (100G/L) et ne nécessite aucun traitement. Dans le cas contraire, les traitements anti-agrégants plaquettaires et anti-coagulants doivent être contre-indiqués lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50G/L et le schéma thérapeutique est le même que pour le LED.

➤ A un déficit immunitaire combiné variable (DICV) :

Les cytopénies auto-immunes sont les plus fréquentes des complications auto-immunes dans les DICV. Comme pour les PTI primitifs, les immunoglobulines IV et la corticothérapie sont les traitements de première ligne en cas d'urgence. Cependant, les immunoglobulines à dose substitutive (dans le cadre de la prise en charge du DICV) n'ont que peu d'effet sur la thrombopénie. Le Rituximab est très efficace dans ce contexte mais il doit être obligatoirement associé à un traitement substitutif en immunoglobuline du fait de l'aggravation de l'hypogammaglobulinémie qu'il induit. Les agonistes de TPO peuvent également être envisagés dans ce contexte. La splénectomie doit être évitée du fait d'une potentielle augmentation du risque de sepsis fulminant à germes encapsulés (même si cela n'a pas été prouvé dans la littérature).

➤ A un déficit immunitaire primitif :

Le traitement de la cytopénie auto-immune repose principalement sur les immunosuppresseurs ou sur une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si elle est indiquée comme traitement curatif du déficit immunitaire sous-jacent.

Le Rituximab est à éviter du fait d'une hypogammaglobulinémie résiduelle prolongée. La splénectomie dans ce contexte s'accompagne d'un risque infectieux majeur et doit donc être évité au maximum.

L'arbre décisionnel devant un PTI est résumé dans le figure 3.

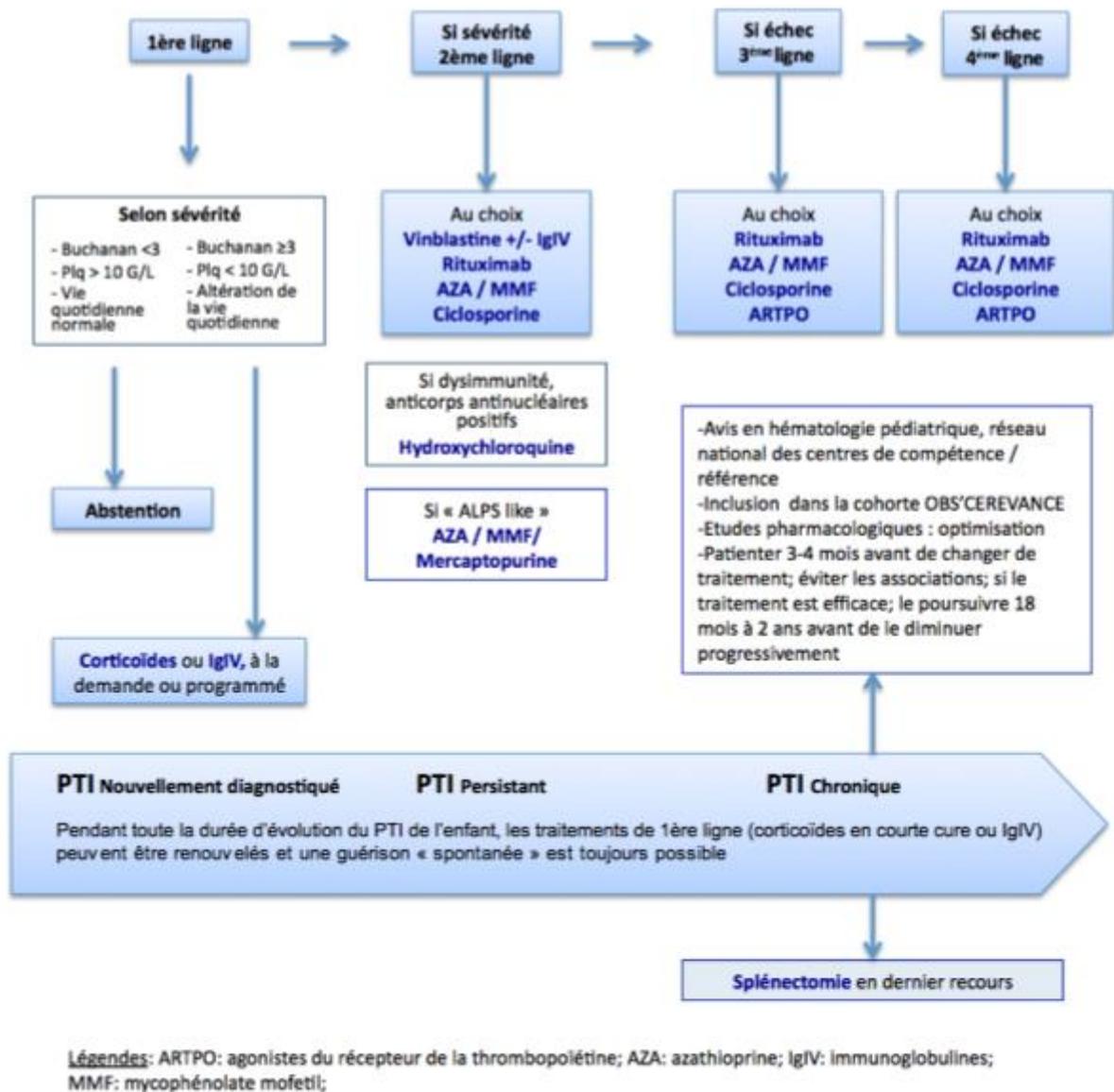


Figure 3 : Prise en charge thérapeutique du PTI (recommandations HAS) [9]

- **Dans tous les cas :**

- Mesures générales :

- Suspension des vaccinations (en dehors des rappels anti-pneumococciques chez les patients splénectomisés où le rapport bénéfice risque est en faveur de la vaccination)
 - Contre-indication des injections intra-musculaires
 - Contre-indications des AINS/Aspirine
 - Contre-indication des gestes invasifs/actes chirurgicaux non programmés (traitements aigus pré et post-opératoire pour assurer un taux de plaquettes suffisant)

- Education thérapeutique du patient et de son entourage :

- Savoir reconnaître et signaler les signes hémorragiques (bulles intra-buccales, pétéchies...).
 - Eviter les sports violents à fort risque traumatique.
 - Savoir prendre en charge les saignements locaux (compression, hémostatiques locaux, glace...).
 - Savoir signaler sa pathologie à tout nouveau médecin.

- Traitements associés :

- Acide tranexamique (si règles abondantes chez les jeunes filles, épistaxis à répétition...)
 - Desmopressine (si saignement muqueux répétés)

h) Critères de réponse aux traitements (selon la société américaine d'hématologie) [30] :

- **Réponse complète (RC) :** plaquettes $> 100 \times 10^9/L$
- **Réponse partielle (RP) :** chiffre plaquettaire compris entre 50 et $100 \times 10^9/L$ ou multiplié au moins par deux après traitement si celui-ci était initialement $< 50 \times 10^9/L$
- **Non réponse (NR) :** plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ et augmentation du taux de plaquettes inférieur à 2 fois la valeur initiale.

2. L'Anémie Hémolytique Auto-immune (AHAI) :

a) Définition :

Les AHAI correspondent à une destruction prématurée des hématies (diminution de leur durée de vie), liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes de la membrane érythrocytaire. Il s'agit d'un événement rare dont la prévalence est estimée à 17/100 000 et l'incidence annuelle est estimée de 1 à 3/100000 en population générale [31].

Elles peuvent être primitives mais on note une prédominance des AHAI secondaires dans la littérature (environ 60 à 70% des cas) [32]. Une pathologie sous-jacente doit donc être recherchée systématiquement.

Il existe 3 types d'AHAI en fonction du type d'auto-anticorps rencontré [31] :

- **Les AHAI à « anticorps chauds »** (= anticorps qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures proches de 37°C). Ce sont les plus fréquentes (75% des cas). Le test de Coombs direct (= test direct à l'antiglobuline) est le plus souvent positif de type IgG ou IgG + complément (C3).

Elles doivent faire rechercher systématiquement une cause sous-jacente puisqu'elles peuvent être secondaires à :

- Une maladie auto-immune (LED, rectocolite hémorragique...)
 - Un déficit immunitaire primitif ou acquis (DICV, syndrome de Wiskott-Aldrich, ALPS...)
 - Une cause tumorale ou une hémopathie maligne (tumeur solide, lymphomes de Hodgkin, lymphomes B non Hodgkiniens, lymphomes T)
 - Une cause médicamenteuse (ceftriaxone, AINS, sulfamides, levodopa, fludarabine...)
 - Hépatite à cellules géantes (uniquement chez l'enfant de moins de 2 ans)
- **Les AHAI à « anticorps froids »** (= anticorps dont l'activité hémolytique s'exerce pour des températures < 37°C et est maximale à + 4°C). Le test de Coombs direct est le plus souvent positif de type complément (C3d) isolé.

Chez l'enfant, elles sont le plus souvent post-infectieuses et transitoires (mycoplasme, EBV, CMV...). Il faut cependant s'assurer de l'absence d'une hémopathie lymphoïde sous-jacente.

- **Les AHAI dites « mixtes »** (=anticorps agglutinant à froid (< 37°C) et hémolysant à chaud (37°C)). Le test de Coombs direct est le plus souvent positif de type IgG + complément. Elles sont également le plus souvent post-infectieuses et d'évolution spontanément favorable.

b) Physiopathologie [33] :

L'AHAI est liée à la **présence d'Auto-Anticorps (AAc) dirigés contre un antigène de la surface des globules rouges** : après fixation des anticorps, les globules rouges sont « sensibilisés » et détruits :

- Soit par phagocytose dans les tissus (rate notamment), **c'est l'hémolyse intra tissulaire.**
- Soit par lyse en présence de complément dans la circulation sanguine, **c'est l'hémolyse intravasculaire.**

Dans les deux cas, la durée de vie des globules rouges est diminuée, conduisant à une anémie d'origine périphérique, régénérative (la moelle osseuse tente de compenser le phénomène par une hyperproduction centrale).

- **AHAI à « anticorps chauds » :**

Les « anticorps chauds », le plus souvent de type IgG, actifs à une température de 37°, sont dirigés contre des auto-antigènes non polymorphiques du système rhésus, présents à la surface des globules rouges. Les principaux Auto-Anticorps (AAc) décrits sont les AAc chauds anti-normal, les AAc chauds anti-délétion partielle et les AAc chauds anti-délétion totale. Une fois sensibilisés, ces derniers sont phagocytés par les PNN et les macrophages, qui portent en surface des récepteurs pour le récepteur Fc γ des IgG, et détruit majoritairement dans la rate.

- **AHAI à « anticorps froids »**

Les « anticorps froids » principalement de type IgM, font intervenir le complément (absence de récepteur pour le récepteur Fc γ des IgM sur les cellules phagocytaires). Ils ont un optimum de

fixation de 0 à 4° et une amplitude thermique allant jusqu'à 30°. Ils sont dirigés contre un polysaccharide, soit l'antigène i (anti-i de type IgM), soit l'antigène I (anti-I de type IgM), soit l'antigène P (anti-P de type IgG ou IgA). Le refroidissement permet l'agglutination des hématies par les anticorps froids. Le complexe immun active la voie classique du complément. Les globules rouges sensibilisés par le C3b subissent une phagocytose par le système réticulo-endothélial principalement hépatique via les récepteurs du complément (CR).

Dans les formes graves, on note une hémolyse intra-vasculaire, par activation du complexe d'attaque membranaire.

Le plus souvent les anticorps froids IgM ont pour origine des lymphocytes B utilisant le segment génique VH-34. Dans le sang normal, environ 10% des lymphocytes B utilisent le gène VH34 et sont probablement responsables de l'existence à l'état normal de très faibles titres d'agglutinines froides (<1/10). **La rupture du mécanisme de tolérance immune** (probablement par inhibition de la molécule CTLA-4 en surface des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+), pourrait entraîner l'activation polyclonale de cellules B auto-réactives produisant ces auto-anticorps.

Ceci explique la présence d'anticorps oligoclonaux à titre élevé mais en général peu hémolysants retrouvés dans la mononucléose infectieuse (anti-i), l'infection à Mycoplasma (anti-I), et plus rarement d'autres infections (CMV). **Leur origine est une réaction croisée entre un antigène infectieux et un antigène du globule rouge** (antigène i, antigène I)

- **Cas particuliers :**

Dans les AHAI d'origine médicamenteuse : on évoque le démasquage ou la modification d'un antigène cryptique, ou l'élimination de lymphocytes auto-réactifs (lymphopénie T post traitement par fludarabine et cladribine).

Parfois il s'agit d'anticorps monoclonaux (surtout IgM), signant un contexte tumoral soit bénin (gammopathie monoclonale bénigne) soit malin (lymphome).

Une prédisposition génétique est retrouvée dans quelques cas : déficits immunitaires combinés variables, syndrome lymphoprolifératif auto-immun ALPS (conséquence de mutations autosomiques récessives ou dominantes portant sur l'activation de FAS).

c) Clinique :

Les signes cliniques sont inconstants et variables d'un patient à l'autre, allant de formes asymptomatiques découvertes de manière fortuite au décours d'un bilan sanguin, aux formes cliniques graves engageant le pronostic vital (choc, défaillance multiviscérale...) [10].

On retrouve souvent des signes d'anémie, plus ou moins marqués :

- Pâleur / Asthénie
- Difficulté de la prise alimentaire (notamment chez les jeunes enfants)
- Tachycardie / Dyspnée / Souffle cardiaque fonctionnel
- Douleurs abdominales / vomissements (fréquents en population pédiatrique)

Ainsi que des signes cliniques d'hémolyse :

- Intra-vasculaire : début brutal, altération de l'état général, fièvre, frissons, ictère, hémoglobinurie, douleurs lombaires
- Extra-vasculaire : début plus progressif, subictère cutané et conjonctival, splénomégalie.

d) Examens paracliniques :

- **A visée diagnostique :**

La NFS retrouve une anémie normochrome, régénérative (réticulocytes $> 120\ 000/\text{mm}^3$), le plus souvent discrètement macrocytaire.

Sur le frottis sanguin, il est habituel d'observer une polychromatophilie, une anisocytose et une poïkilocytose.

La présence de sphérocytes s'observe dans 30 % à 40 % des AHAI (diagnostic différentiel avec la sphérocytose héréditaire). Ils témoignent d'une phagocytose incomplète de fragments de membrane des hématies par les macrophages spléniques.

On retrouve bien sur des marqueurs d'hémolyse : élévation des LDH et de la bilirubine libre, haptoglobine effondrée, +/- hémoglobinémie et hémoglobinurie (hémolyse intravasculaire)

Le diagnostic positif repose sur **le test de Coombs direct (=test direct à l'antiglobuline)** dont la positivité signe la présence d'auto-anticorps et/ou de complément fixés à la surface des globules rouges : anti-IgG et/ou complément (C3d). (figure 4)

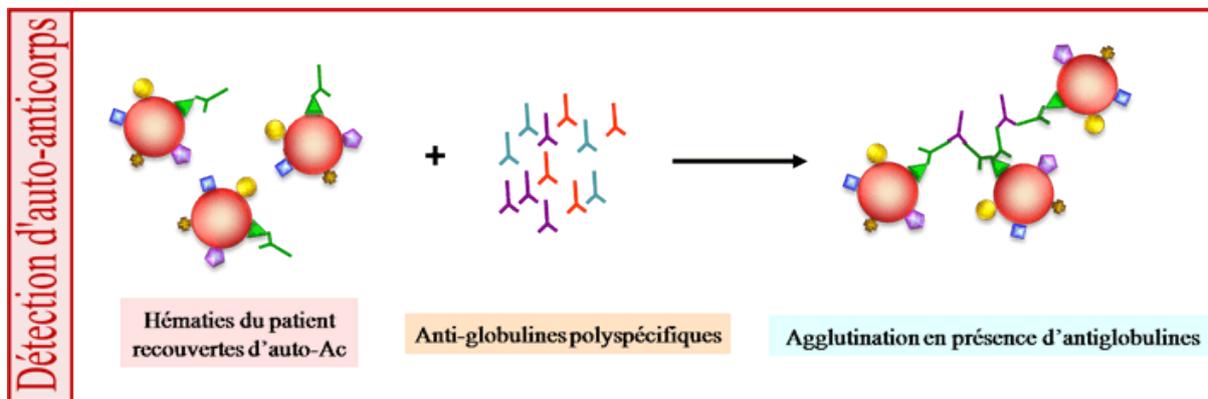


Figure 4 : Test de Coombs direct

Cependant, il existe des AHAI à test de Coombs direct négatif (anticorps de type IgA, anticorps non quantifiables). Sa négativité ne permet donc pas d'exclure le diagnostic d'AHAI et des examens complémentaires doivent être réalisés en cas de forte suspicion clinique (recherche d'Ac anti-IgA...).

Enfin, l'éluion peut permettre de définir la spécificité des anticorps vis-à-vis des antigènes de groupes sanguins, mais ce test n'est pas indispensable au diagnostic.

- **A visée étiologique** :

Une cause secondaire doit systématiquement être recherchée. Il convient donc devant tout diagnostic d'AHAI de réaliser le bilan complémentaire suivant :

- **Bilan immunologique** : Anticorps Anti-Nucléaires (AAN), anticorps anti-DNA-natif, Facteur Rhumatoïde (FR)...
Recherche d'une maladie auto-immune sous-jacente (LED, vascularite...)
- **Bilan infectieux** : Sérologie CMV, EBV, VIH, VHC, VHB, mycoplasme...
Recherche d'une cause infectieuse sous-jacente (AHAI à anticorps froids notamment)
- **Bilan immunitaire** : électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines, sérologies vaccinales, typage lymphocytaire...
Recherche d'un déficit immunitaire congénital ou acquis sous-jacent (DICV, Di George, Wiskott Aldrich, ALPS, post-allogreffe...)
- +/- **Scanner TAP**
Recherche d'une tumeur solide sous-jacente
- +/- **Myélogramme**
Recherche d'une hémopathie maligne sous-jacente (si arguments en faveur : atteinte de plusieurs lignées sanguines, signes cliniques...)

Nb : une cause médicamenteuse doit également être systématiquement recherchée à l'interrogatoire.

e) Diagnostics différentiels :

Ce sont les autres causes d'anémie hémolytique :

- Hémoglobinopathies (électrophorèse de l'hémoglobine au moindre doute)
- Membranopathie (test EMA, éktacytomtrie)
- Anémies hémolytiques mécaniques : MAT/SHU (recherche de schizocytes au frottis sanguin)
- Accès palustre (frottis/goutte épaisse)

f) Evolution et prise en charge :

Les AHAI primitives évoluent souvent de manière chronique et bien que la réponse aux corticoïdes soit bonne, elles aboutissent généralement à une corticodépendance et font discuter un traitement de seconde ligne.

Les AHAI secondaires ont un pronostic dépendant de la maladie sous-jacente :

- **Les AHAI médicamenteuses** régressent dans la grande majorité des cas avec l'arrêt du médicament, mais peuvent parfois nécessiter une courte corticothérapie. Il est fréquent que le test de Coombs reste positif de manière prolongée.
- **Les AHAI secondaires aux infections** régressent spontanément en quelques semaines et une corticothérapie de courte durée n'est indiquée que dans les formes sévères. Une antibiothérapie peut être nécessaire en cas d'infections bactériennes (mycoplasme).
- **Les AHAI secondaires à une maladie auto-immune ou à un déficit immunitaire** sous-jacent ont une évolution incertaine, pas forcément corrélée à l'évolution de la pathologie causale. Elles sont le plus souvent à anticorps chauds et bénéficient de la même prise en charge, associée au traitement spécifique de la maladie sous-jacente.
- **Les AHAI secondaires à des hémopathies malignes** ont également une évolution incertaine, elles peuvent persister malgré une rémission complète de l'hémopathie. Leur prise en charge de première ligne est également celle des AHAI à anticorps chauds,

alors que le traitement de seconde ligne fait plus souvent appel à une immunochimiothérapie (Rituximab + Cyclophosphamide + Dexaméthasone).

- **Prise en charge des AHAI à « anticorps chauds » [10] :**

Elles sont secondaires dans plus de 60% des cas. [32]

- Traitement d'urgence / de première ligne :

Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie à 2mg/kg/J pendant 2 à 4 semaines avec décroissance progressive secondaire en cas de bonne réponse.

Dans les formes sévères, elle peut être débutée à 4mg/kg/J pendant 4 jours au maximum. En l'absence de réponse à la corticothérapie ou en cas de récurrence à l'arrêt de celle-ci, un traitement de seconde ligne doit être envisagé.

A noter que contrairement au PTI, les immunoglobulines IV n'ont pas montré d'efficacité dans ce contexte et ne sont donc pas indiquées.

Les transfusions de CGR ne sont réservées qu'aux formes sévères avec mauvaise tolérance hémodynamique initiale. Comme dans le PTI, les PSL transfusés sont rapidement détruits et entretiennent le mécanisme auto-immun.

- Traitements de seconde ligne :

Le traitement de seconde ligne de première intention est le Rituximab avec un schéma de 4 injections de 375mg/m² à une semaine d'intervalle [33].

En cas d'échec, il est discuté un traitement immunosuppresseur (azathioprine, mycophénolate mofetil, Ciclosporine A...).

La splénectomie n'est envisagée qu'en dernier recours, et comme pour le PTI, elle doit être réservée aux enfants de plus de 5 ans, étant donné le risque majeur d'infection à germes encapsulés [10-11]. Elle semble cependant donner de moins bons résultats pour les AHAI que pour les PTI. [34].

Comme pour le PTI, des molécules tel que le dapsone (sulfamide antilépreux) et le danazol (agoniste des androgènes) sont parfois utilisées comme traitement de fond dans l'attente d'une éventuelle splénectomie.

Les traitements exceptionnels de dernière ligne tel que des agents alkylants (cyclophosphamide) voire des polychimiothérapies ou une autogreffe de cellules souches périphériques après

conditionnement par cyclophosphamide haute dose peuvent également être envisagés dans les formes sévères réfractaires.

Contrairement à ce qui est noté dans le PTI avec les agonistes de la thrombopoïétine, la stimulation médullaire par érythropoïétine (EPO) ne donne pas de résultats satisfaisants et n'est quasiment pas utilisée en pédiatrie.

L'arbre décisionnel devant une AHAI est représenté dans la figure 5.

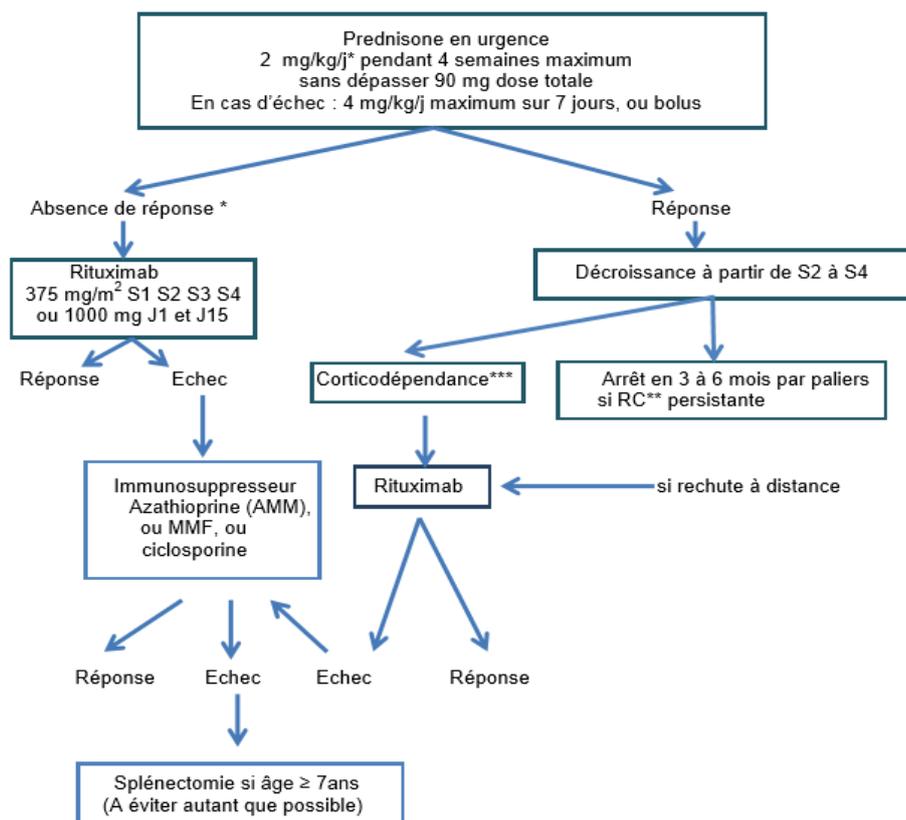


Figure 5 : Prise en charge des AHAI à anticorps chauds (recommandation HAS) [10].

- **Prise en charge des AHAI à « anticorps froids » :**

Chez l'enfant, elles sont le plus souvent secondaires à une infection virale ou bactérienne. Une antibiothérapie par macrolide est mise en place devant une infection à mycoplasme. Sinon, l'attitude peut être soit l'abstention thérapeutique dans les formes non sévères, soit une corticothérapie de courte durée (quelques semaines, avec diminution rapide des posologies). A noter que l'apparition de l'anémie hémolytique étant très rapide dans cette situation, il est

parfois nécessaire d'avoir initialement recours à une transfusion de CGR en cas de mauvaise tolérance hémodynamique de l'anémie.

- **Prise en charge des AHAI secondaires :**

- A un LED :

L'hydroxychloroquine semble moins efficace sur les AHAI (ou le syndrome d'Evans) que sur les PTI secondaires à un LED. Cependant, chez l'enfant, l'introduction d'un traitement par hydroxychloroquine semble (sur la base de données non publiées du centre de référence pédiatrique) être parfois efficace et permettre de limiter le recours à la corticothérapie (qui sera envisagée en cas d'échec). Chez l'adulte, un traitement par hydroxychloroquine étant la plupart du temps déjà instauré, le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie.

Le premier traitement de seconde ligne à envisager est le Rituximab (hors AMM, ATU) puis les autres immunosuppresseurs (Azathioprine, Mycophénolate mofetil, Ciclosporine A...).

La splénectomie n'est indiquée qu'en dernier recours et ce d'autant plus qu'il existe un SAPL associée ou une triple positivité des anticorps (présence d'un anticoagulant circulant lupique + Ac. anticardiolipides et Ac. anti bêta2 GP1 positif). En effet, dans ce contexte le risque thrombotique post-splénectomie est majoré et la décision doit être prise après évaluation du rapport bénéfice/risque par des médecins spécialistes.

- A un DICV :

La prise en charge d'une AHAI dans ce contexte est similaire à celle d'une AHAI primitive, même s'il existe un risque accru d'infections. Le Rituximab reste le traitement de seconde ligne de première intention mais il doit être associé à un traitement substitutif par immunoglobulines.

- A un déficit immunitaire primitif :

Le traitement de la cytopénie auto-immune repose principalement sur les immunosuppresseurs ou sur une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si elle est indiquée comme traitement curatif du déficit immunitaire sous-jacent. Le Rituximab est à éviter du fait d'une hypogammaglobulinémie résiduelle prolongée. La splénectomie dans ce contexte s'accompagne d'un risque infectieux majeur et doit donc être évitée au maximum.

- **Dans tous les cas :**

- Mesures générales :

- Suspension des vaccinations (en dehors des rappels anti-pneumococciques chez les patients splénectomisés où le rapport bénéfice risque est en faveur de la vaccination) ;
- Contre-indications des AINS/Aspirine.
- Eviction des médicaments favorisants.

- Education thérapeutique du patient et de son entourage :

- Savoir reconnaître et signaler les signes d'anémie et d'hémolyse (asthénie, pâleur, dyspnée, palpitations, ictère cutanéomuqueux, coloration anormale des urines, douleurs abdominales...).
- Savoir signaler sa pathologie à tout nouveau médecin.
- Règles hygiéno-diététiques sous corticothérapie.

- Traitements associés :

- Supplémentation en acide folique.
- +/- Prophylaxie antipneumocystose à discuter en cas de corticothérapie prolongée ou de traitement immunosuppresseur à long terme.

g) Critères de réponse au traitement chez l'enfant selon la Société Américaine d'Hématologie [9-35] :

Réponse partielle (RP) : Hb \geq 9g/dl chez l'enfant (ou \geq 10 g/dl chez l'adolescent pubère) avec gain de plus de 2g par rapport au taux initial avant traitement et à distance d'une transfusion.

Réponse complète (RC) : Hb \geq 11 g/dL (ou \geq 12 g/dl chez l'adolescent pubère) et taux de réticulocytes normal ($<$ 120 G/L) à distance (\geq 7j) d'une transfusion.

Non réponse (NR) : Hb $<$ 9 g/dl (10g/dl chez l'adolescent) ou \geq 9g/dl mais avec un gain $<$ 2 g/dl par rapport au taux avant traitement et ce après un délai suffisant tenant compte du mécanisme d'action du médicament (2 semaines pour les corticoïdes, 2 mois pour le rituximab...).

3. Le Syndrome d'Evans (SE) :

Le syndrome d'Evans correspond à l'association chez un même patient, d'un PTI et d'une AHAI. Il s'agit d'une entité rare, décrite pour la première fois en 1951, dont l'incidence serait de 1/500-800 PTI et de 1/30-50 AHAI. Les deux cytopénies peuvent être soit de révélation simultanée, soit le diagnostic de l'une peut précéder celui de l'autre. Il survient dans un contexte de consanguinité ou d'antécédent familiaux d'auto-immunité dans 40% des cas et une cause secondaire (confirmée ou suspectée) est retrouvée chez 68% des patients pédiatriques. La présentation clinique est souvent plus sévère que dans les cytopénies isolées, avec un risque hémorragique et une mortalité plus importante (environ 10% dont 3% secondaires aux effets indésirables des traitements) [36].

Les traitements de première ligne reposent sur la corticothérapie et les immunoglobulines IV mais le recours à un traitement de seconde ligne (due à une absence de réponse initiale ou à une rechute) est nécessaire dans environ 70 % des cas [36].

Le principal traitement de seconde ligne utilisé est le Rituximab (38%, Bader Meunier 2007). Les immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine A, mycophénolate mofétil...) peuvent également être efficaces. Les recommandations thérapeutiques sont cependant moins codifiées que dans les cytopénies auto-immunes isolées [37-38].

Comme pour les cytopénies isolées, les traitements de dernière ligne comprenant des agents alkylants, polychimiothérapie et greffes sont exceptionnels et réservés aux cas les plus sévères et réfractaires.

La splénectomie peut également être proposée dans ce contexte mais elle est comme pour les cytopénies auto-immunes un traitement de dernier recours et ce d'autant plus qu'elle semble avoir de moins bons résultats dans ce contexte [34].

Dans les cas où le syndrome d'Evans est secondaire, le traitement de la maladie sous-jacente peut s'avérer parfois efficace sur les cytopénies, même si leur évolution reste le plus souvent indépendante de celle-ci (ex : Hydroxychloroquine dans les cytopénies auto-immunes secondaires à un LED ou un SAPL).

4. Les neutropénies auto-immunes (NAI) :

Les NAI peuvent parfois être associées aux autres cytopénies auto-immunes mais elles restent le plus souvent une entité à part, avec des mécanismes physiopathologiques et une prise en charge propre. Elles ne seront donc pas traitées ici.

B. La splénectomie et ses complications :

1. Rappel sur la rate :

La rate est un organe lymphoïde périphérique situé dans l'hypochondre gauche, sous le diaphragme. Elle mesure en moyenne 12cm x 7 cm x 4 cm et pèse environ 200g.

Elle possède un système vasculaire très développé, riche en macrophages fixes, et drainé dans le système veineux porte.

Son rôle dans l'hématopoïèse finit à la naissance et n'est effectif qu'à titre compensateur chez l'adulte dans les hémolyses chroniques.

Ses principaux rôles sont :

- Rôle dans l'immunité : notamment vis-à-vis des germes encapsulés, par synthèse rapide des anticorps, notamment des immunoglobulines M.
- Rôle dans la phagocytose de particules étrangères et des hématies anormales / vieillissantes.
- Rôle dans l'élimination de débris cellulaires contenant du fer : corps de Jolly, corps de Heinz (retrouvés dans le sang après splénectomie ou asplénie fonctionnelle).
- Rôle de stockage : environ 30% des plaquettes y sont stockées en permanence.

A l'état physiologique, elle est non palpable. Sa palpation signe une splénomégalie, toujours pathologique.

2. Rate et cytopénies auto-immunes :

Le lieu préférentiel de destruction des lignées sanguines par les cellules phagocytaires au cours des cytopénies auto-immunes est le plus souvent la rate.

De plus, des études récentes semblent démontrer un rôle de réservoir d'auto-anticorps par cette dernière, qui amplifierait le phénomène auto-immun et expliquerait l'échec des traitements médicamenteux chez certains patients. [39]

Il est donc aisé de comprendre qu'une exérèse chirurgicale de la rate puisse entraîner une amélioration de ces cytopénies auto-immunes.

Elle permet d'obtenir une réponse prolongée chez environ deux tiers des patients (adultes et pédiatriques) [17-19-20-40].

Elle peut être pratiquée soit par laparotomie, soit par voie laparoscopique. Cette dernière est actuellement préférée dans la mesure du possible puisqu'elle réduit la durée d'hospitalisation et diminue le risque de complications post-opératoires à court terme. [41]

La splénectomie expose cependant un risque de complications non négligeables, que nous allons détailler dans ce paragraphe.

3. Complications infectieuses :

Décrites pour la première fois en 1952 par King et Al. [42] les complications infectieuses sont les plus fréquentes complications post-splénectomie à long terme avec plus de 500 cas décrits dans la littérature. L'incidence exacte est difficile à évaluer puisqu'elle varie en fonction de l'âge mais également de l'indication de la splénectomie.

En effet, une étude publiée en 1991 dans le *British Journal of Surgery*, montrait une différence statistiquement significative du taux d'infection post-splénectomie avant et après 16 ans. La période où ce risque est le plus important est avant l'âge de 5 ans (taux d'infections de 15% chez les moins de 5 ans versus 10% chez les 5-15 ans) [43]

Il semble également que l'indication de la splénectomie ait une incidence sur la survenue d'infections à moyen et long terme post-splénectomie. En effet, celui-ci serait de 1 à 2% en cas de splénectomie post-traumatisme ou secondaire à une tumeur maligne de la rate ou du pancréas, de 3 à 5 % dans les sphérocytose héréditaires et de 15% à 20% dans un contexte d'hémopathie maligne ou de thalassémie. [44].

Le délai de survenue des infections après la splénectomie est variable. Chez l'enfant, elles surviennent dans la majorité des cas dans les deux premières années après la splénectomie, mais des infections sévères à beaucoup plus long terme sont possibles. [45]

Les infections les plus souvent rencontrées dans ce contexte sont les infections à germes encapsulés (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) responsables principalement chez l'enfant, des méningites à meningocoque et des streptococcies malignes, souvent fatales.

Des mesures préventives chez les patients splénectomisés permettent de prévenir en partie ce risque infectieux. Elles reposent sur les vaccinations (anti-meningococcique, anti-pneumococcique), une antibioprophylaxie par pénicilline V orale les premières années post-splénectomie et sur l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage.

A noter que les vaccinations ont montré une meilleure efficacité lorsqu'elles sont réalisées en pré-opératoire. Il est donc recommandé notamment lorsque la splénectomie n'est pas réalisée en urgence, de s'assurer de la bonne couverture vaccinale du patient avant l'intervention [46].

4. Complications thromboemboliques :

Le risque de complications thrombo-emboliques post-splénectomie varie en fonction des études de 3 à 10%. Il est principalement décrit la survenue d'embolie pulmonaire ou de thrombose de la veine mésentérique supérieure ou de la veine portale survenant dans les 2 premiers mois post-splénectomie. Des cas d'événements thrombo-emboliques plus à distance sont cependant décrits [47].

Il semble que ce risque thrombo-embolique soit également étroitement lié à la pathologie causale ayant fait poser l'indication de la splénectomie et au terrain du patient. Par exemple, ce risque semble maximal lorsqu'il existe un syndrome myéloprolifératif sous-jacent (avec indication d'une anticoagulation prophylactique en post-opératoire).

Il n'a par contre pas été démontré de corrélation entre l'existence d'une thrombocytose post-splénectomie et la survenue d'un événement thrombo-embolique. [44]

5. Complications per/post-opératoires :

Actuellement, la splénectomie est réalisée majoritairement par voie laparoscopique. En effet, il a été démontré dans une étude publiée en 2000 dans les annales de chirurgie, que cette technique permet des suites opératoires plus simples avec une morbidité plus faible, une durée d'hospitalisation plus courte et une reprise d'activité plus précoce. [41]

Les principales complications per-opératoires comprennent la survenue d'un saignement per-opératoire (hémorragie du pédicule splénique, des vaisseaux courts gastriques, plaie de la rate) et une extraction de la rate difficile. Dans les deux cas, une laparotomie secondaire est le plus souvent nécessaire.

Dans l'étude citée ci-dessus, les principales complications post-opératoires rapportées étaient la survenue d'une hémorragie secondaire, d'une collection sous-phrénique, d'une suppuration pariétale, d'accidents thrombo-embolique (embolie pulmonaire, thrombose de la veine splénique), de syndromes occlusifs, de pancréatites, et des pneumopathies secondaires. Dans cette étude, la mortalité per et post-opératoire était nulle. Dans 5 séries pédiatriques, le taux de mortalité était estimé à 0,74% [41].

II. Population et méthode :

A. Population :

Les patients atteints d'une cytopénie auto-immune avant l'âge de 18 ans sont inclus dans une cohorte nationale, observationnelle, prospective (OBS'CEREVANCE) en place depuis 2004. Les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de tous les patients des 30 centres d'hématologie pédiatrique de France sont disponibles depuis leur naissance et avec un suivi au long terme. Les consentements des personnes détentrices de l'autorité parentale pour participer aux différentes études concernant la prise en charge des cytopénies auto-immunes sont recueillis lors de l'inclusion du patient dans la cohorte nationale.

Le début du suivi des enfants dans la cohorte correspondait au J1 de la première cytopénie auto-immune, c'est-à-dire le jour du diagnostic initial.

La durée du suivi des patients correspondait au délai entre la date du diagnostic initial de la cytopénie jusqu'à celle des dernières nouvelles.

Les sources de données étaient les copies des courriers médicaux (diagnostic, hospitalisations, consultations de suivi) adressés au médecin responsable de la cohorte nationale et les documents du dossier source autant que nécessaire. Les données descriptives et de suivi ont été remises à jour en Juillet 2017.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient :

- Patients enregistrés dans la cohorte OBS'CEREVANCE
- Suivis pour une AHAI, un PTI ou un SE
- Ayant eu une splénectomie avant l'âge de 18 ans

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients majeurs (≥ 18 ans) au moment de la splénectomie
- Données du dossier incomplètes
- Durée de suivi post-splénectomie inférieure à 12 mois

B. Déroulement de l'étude :

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, nationale.

L'objectif de l'étude était d'analyser la cohorte pédiatrique nationale des patients atteints de cytopénie auto-immune ayant eu une splénectomie avant 18 ans et déterminer au sein de cette cohorte des facteurs influençant la réponse à la splénectomie parmi les caractéristiques suivantes :

- Le sexe du patient
- L'âge au diagnostic initial de la première cytopénie auto-immune
- L'existence d'antécédents dysimmunitaires familiaux (père, mère, fratrie)
- Le caractère primaire ou secondaire de la cytopénie auto-immune
- La cytopénie cible de la splénectomie (AHA/PTI/SE)
- L'âge du patient lors de la splénectomie
- Le délai entre le diagnostic initial de la 1^{ère} cytopénie et la splénectomie
- Le nombre de ligne(s) de traitements de seconde ligne pré-splénectomie
- L'utilisation ou non d'un traitement par rituximab avant splénectomie
- Le siège de destruction des plaquettes sur l'étude isotopique (rate exclusive ou prédominante/vs foie/vs diffus)

Les objectifs secondaires étaient :

- Identifier parmi les variables étudiées (en dehors de la cible) les facteurs influençant sur la réponse à la splénectomie dans le sous-groupe PTI isolé (n=124).
- Décrire les principales complications thrombotiques et infectieuses post-splénectomie survenues au sein de notre cohorte.
- Décrire les caractéristiques des patients décédés après splénectomie (n=7).

Pour ce faire, nous avons d'abord réalisé une analyse descriptive de notre cohorte puis nous l'avons divisé en 2 groupes : « succès » de la splénectomie versus « échec » de la splénectomie, et nous avons comparé les caractéristiques des 2 groupes à l'aide d'analyses statistiques comparatives univariées puis multivariées, afin de déterminer si certaines caractéristiques différaient significativement d'un groupe à l'autre.

C. Critère de jugement :

Nous avons choisi comme critère de jugement pour définir les groupes « succès » et « échec » de la splénectomie, le fait d'avoir nécessité ou non l'initiation d'un nouveau traitement de seconde ligne après splénectomie (hors corticothérapie et immunoglobulines utilisées en traitement d'urgence).

Ainsi, les patients n'ayant pas bénéficié d'un nouveau traitement de seconde ligne après la splénectomie étaient considérés comme appartenant au groupe « succès » alors que ceux en ayant bénéficié (anticorps monoclonaux, immunosuppresseurs, agonistes de la thrombopoïétine (TPO)...) étaient considérés comme appartenant au groupe « échec » et ce indépendamment des taux de plaquettes ou d'hémoglobine.

L'évènement était défini comme la date d'introduction d'un nouveau traitement de seconde ligne.

La décision de réintroduction d'une nouvelle seconde ligne de traitement post-splénectomie était à l'appréciation du médecin référent du centre hospitalier où était suivi le patient, en fonction de son évolution sur le plan clinique et biologique. (Poussées fréquentes nécessitant des hospitalisations à répétition pour réalisation de traitements de première ligne (immunoglobulines ou corticoïdes), signes cliniques hémorragiques, taux plaquettaire $< 10000/mm^3$, poussées d'hémolyse aiguës avec instabilité hémodynamique, anémie sévère chronique avec retentissement clinique, impact sur la qualité de vie du patient...).

Pour les patients classés en succès, les nombres de poussées et d'utilisation de pulses d'immunoglobulines ou de corticoïdes avaient été comptabilisés, afin d'isoler le sous-groupe favorable des patients en rémission complète continue, qui n'avaient plus présenté de poussée après la splénectomie.

Afin de définir les statuts aux dernières nouvelles des patients au sein des deux groupes, nous avons par la suite utilisé les statuts Rémission Complète (RC), Rémission Partielle (RP) et Non

réponse (NR) définis selon les critères de l’American Society of Hematology (ASH) (Cf. Annexe 3).

D. Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l’écart type ou par la médiane et l’intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l’intermédiaire du test de Shapiro-Wilk.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

La survie sans événement a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. L’événement correspondait à l’échec de la splénectomie, caractérisé par l’initiation d’une nouvelle ligne de traitement.

La sélection des facteurs associés à la survenue d’un échec de la splénectomie a été réalisée par l’intermédiaire de modèles de Cox. Un modèle de Cox multivarié a enfin été lancé en intégrant simultanément les facteurs significativement associés à la survenue d’un échec de la splénectomie.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05.

Les analyses ont été réalisées à l’aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

III. RESULTATS :

A. Analyse descriptive de la cohorte :

La requête a été faite au 1^{er} Juillet 2017.

A ce moment, la cohorte OBS’CEREVANCE comptait 1345 patients atteints de cytopénies auto-immunes. Parmi eux, 196 avaient bénéficié d’une splénectomie et 156 étaient incluables dans notre étude (cf figure 6).

Les dates de diagnostic initial étaient comprises entre Mars 1981 et Août 2014 et les dates de la splénectomie entre Juin 1986 et Juin 2016.

L'évolution du nombre annuel de splénectomies au fil des années dans la cohorte OBS'CEREVANCE est représentée dans la figure 7.

La figure 8 montre la répartition globale du nombre de splénectomies en fonction de l'âge des patients dans cette même cohorte.

La moitié des patients avaient bénéficié de la splénectomie en première seconde ligne de traitement. La répartition au cours des années du nombre de splénectomies en première seconde ligne de traitement est représentée dans la figure 9.

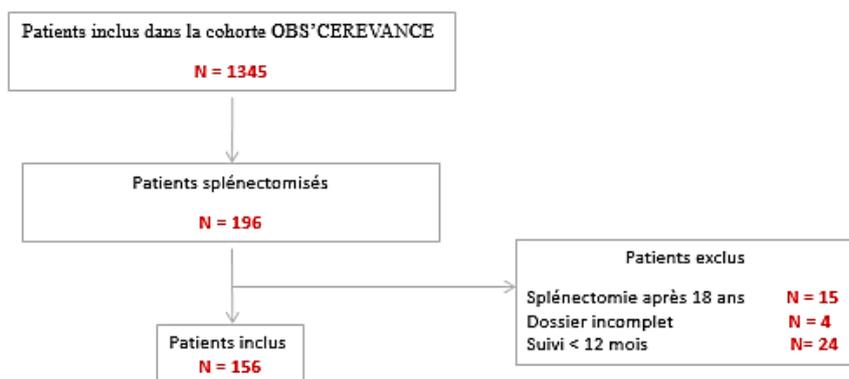


Figure 6 : Sélection des patients selon la base de données OBS'CEREVANCE au 1 juillet 2017.

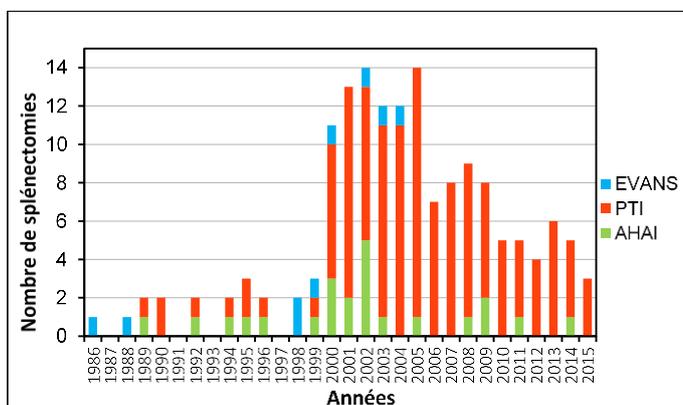


Figure 7 : Répartition annuelle des splénectomies en fonction de la cible (n=156).

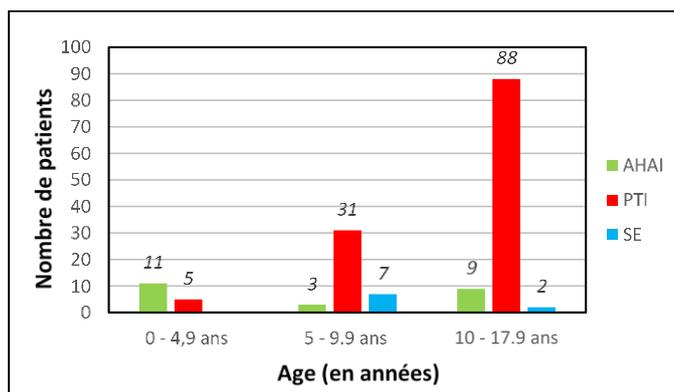


Figure 8 : Nombre de splénectomies en fonction de l'âge et de la cible dans la cohorte OBS'CEREVANCE (n=156)

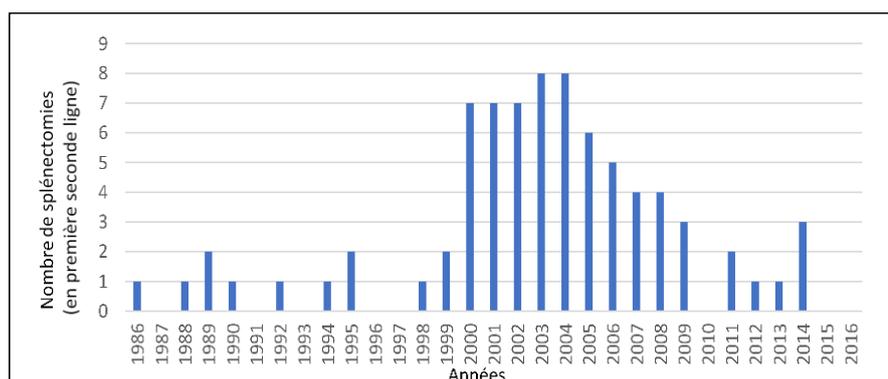


Figure 9 : Répartition par année du nombre de splénectomie en première seconde ligne de traitement

Notre cohorte était composée d'autant de garçons (n=78) que de filles (n=78).

Des antécédents familiaux dysimmunitaires n'ont été retrouvés chez aucun patient mais cette donnée était manquante chez 42 patients (27%).

La cible de la splénectomie, c'est-à-dire la cytopénie ayant motivé celle-ci, était un PTI chez 114 patients (80%), une AHAI chez 23 patients (14,8%) et un SE chez 9 patients (5,2%).

L'indication de la splénectomie était une non réponse selon les critères de l'ASH ou la persistance de la symptomatologie malgré les traitements médicamenteux disponibles au moment de sa réalisation.

La cytopénie était primaire, c'est-à-dire non associée à une autre pathologie chez 75 patients (54,3%). Chez 10 patients (7,2%) elle était secondaire confirmée, c'est-à-dire associée à un Lupus érythémateux disséminé (LED) (n=3), à un déficit immunitaire génétiquement identifié (n=4) ou à une allogreffe de moelle / une transplantation d'organe (n=3). Elle était secondaire suspectée, c'est-à-dire associée à une autre maladie auto-immune (MICI, thyroïdite d'Hashimoto...), des anticorps anti-nucléaires positifs ou à une hypogammaglobulinémie, chez 53 patients (38,5%). Cette donnée était manquante chez 18 patients.

L'âge moyen au diagnostic de la cytopénie était de 7,6 ans (0,6-17,4) et l'âge moyen à la splénectomie de 11 ans (0,8-17,7). Le délai moyen entre le diagnostic et la splénectomie était de 27 mois (0,9-162,2) avec un nombre moyen de deuxièmes lignes pré-splénectomie pour l'ensemble de la cohorte de 1,1 (0-11). Elle fut réalisée en premier traitement de seconde ligne chez 78 patients (50%), après échec des immunoglobulines IV ou de la corticothérapie.

Le rituximab avait été utilisé en pré-splénectomie chez 35 patients (22,4%). Les autres traitements de seconde ligne pré-splénectomie comprenaient principalement les agonistes de la

TPO (pour les PTI), les immunosuppresseurs, l'hydroxychloroquine (si signes d'auto-immunité), et la vinblastine.

L'étude de durée de vie des plaquettes marquées à l'Indium 111 n'avait été réalisée que chez 37 patients. La destruction plaquettaire était intra-splénique chez 31 patients (83,8%) et extra-splénique ou mixte chez 6 patients (16,2%).

La splénectomie avait été réalisée par coelioscopie chez 72 patients (71,3%), par laparotomie initiale chez 19 patients (18,8%) et par coelioscopie secondairement convertie en laparotomie chez 10 patients (9,9%). Cette donnée était manquante chez 55 patients.

Le suivi médian post-splénectomie de la cohorte totale était de 4,9 ans (1-24,7).

La splénectomie a été un succès chez 103 patients (66%) qui n'ont plus nécessité de traitement de seconde ligne post-splénectomie après un suivi médian de 3,9 ans (1-23,8). Les 53 autres patients (34%) ont nécessité la reprise d'un traitement de seconde ligne post-splénectomie dans un délai médian de 1,5 ans (0.01-19). Le suivi médian post-splénectomie de ces 53 patients était de 8 ans (1,7-24,7).

Parmi les 53 patients du groupe « échec », le premier nouveau traitement de seconde ligne utilisé était le rituximab chez 17 patients (32,1%), les agonistes de la TPO chez 3 patients (5,7%), les immunosuppresseurs chez 23 patients (43,4%) (azathioprine : n=13 ; ciclosporine A : n=7 ; MMF : n=2 ; sirolimus : n=1) l'hydroxychloroquine chez 3 patients (5,7%), le dapsonne chez 1 patient (1,9) et les agents alkylants ou polychimiothérapie (avec plus moins autogreffe de CSH) chez 2 patients (3,8%). Cette donnée était manquante chez 3 patients.

En moyenne, ces 53 patients ont bénéficié de 2,8 (1-13) traitements de seconde ligne post-splénectomie. Ils ont permis une réponse complète (RC) chez 32 patients (60,4%), une réponse partielle (RP) chez 6 patients (11,3%), 8 patients (15,1%) sont toujours non répondeurs (NR) aux dernières nouvelles et 7 patients (13,2%) sont décédés soit un taux de mortalité global de 4,5% dans notre étude.

Parmi les 103 patients du groupe succès, seuls 20 patients (19,4%) ont présenté des nouvelles poussées aiguës de leurs cytopénies auto-immunes après un suivi médian 3,9 ans (1-23,8). Parmi ces poussées, 8 ont nécessité une corticothérapie, 5 des pulses d'immunoglobulines IV et 7 n'ont pas nécessité de traitement d'urgence. L'évolution a été chaque fois favorable puisqu'aucun des patients du groupe succès n'est en NR à la date des dernières nouvelles.

Les 83 autres patients (80,6%) du groupe succès n'ont plus eu de poussées ni nécessité aucun traitement après splénectomie. Parmi eux, on retrouvait 76 (91,5%) PTI isolés, 7 (8,5%) AHAI et aucun syndrome d'Evans.

Ainsi, 53,2% des patients de la cohorte étaient en rémission complète continue depuis la splénectomie aux dernières nouvelles.

Les caractéristiques de notre cohorte sont détaillées dans le tableau 1 avec leur répartition en fonction de la cible à la splénectomie.

	Cohorte totale	PTI	AHAI	SE
Nombre de patients	N=156	N=124 (80.0%)	N=23 (14.8%)	N=9 (5.2%)
Sexe ratio (M/F)	1 (78/78)	0,94 (60/64)	0,76 (10/13)	8 (8/1)
Age moyen au diagnostic en années (min-max)	7.6 (0.6-17.4)	8,2 (0,7-14,7)	5,4 (0,6-17,4)	5 (1,7-12)
Type de cytopénie N (%)				
Primaire	75 (48,1%)	65 (53,2%)	9 (39,1%)	0 (0,0%)
Secondaire suspectée	53 (34%)	35 (28,2%)	12 (52,2%)	6 (66,7%)
Secondaire confirmée	10 (6,4%)	5 (4,1%)	2 (8,7%)	3 (33,3%)
Donnée manquante	18 (11,5%)	18 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Age moyen à la SPX en années (min-max)	11 (0,8-17,7)	11,7 (2-17,7)	7,8 (0,8-17,6)	8,9 (5,5-17,3)
Délai médian diagnostic-SPX en mois (min-max)	27 (0,2-162,2)	28,7 (1,4-162,2)	11,6 (0,9-118,5)	43,7 (19-98,8)
Succès de la SPX N(%)				
Oui	103 (66%)	92 (74,2%)	11 (47,8%)	0 (0,0%)
Non	53 (34%)	32 (25,8%)	12 (52,2%)	9 (100%)
Décès N(%)	7 (4,5%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	3 (42,8%)
Nombre moyen de 2e lignes pré-SPX (min-max)	1,1 (0-11)	1,02 (0-11)	1,35 (0-5)	1,33 (0-4)
Utilisation du rituximab en pré-SPX N(%)				
Non	121 (77,6%)	101 (81,5%)	14 (60,9%)	6 (66,4%)
Oui	35 (22,4%)	23 (18,5%)	9 (39,1%)	3 (36,3%)
Modalités opératoires N(%)				
Coelioscopie	72 (46,2%)	68 (54,8%)	4 (17,4%)	0 (0,0%)
Laparotomie	19 (12,2%)	11 (8,9%)	8 (35,8%)	0 (0,0%)
Coelioscopie convertie en laparoscopie	10 (6,4%)	9 (7,3%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)
Donnée manquante	55 (35,2%)	38 (29%)	10 (43,5%)	9 (100%)
Lieu de destruction N(%)				
Rate (exclusive /prédominante)		31 (25%)		
Foie/diffus/mixte		6 (4,8%)		
Donnée manquante		87 (70,2%)		

Tableau 1 : Analyse descriptive de la cohorte. (ATCD : antécédents ; SPX : splénectomie ; DDN : date des dernières nouvelles ;

CL : coelioscopie secondairement convertie en laparotomie)

B. Les complications thrombotiques et infectieuses post-splénectomie :

1. Complications thrombotiques :

Des complications thrombotiques post-splénectomie sont survenues chez 9 patients (5,8%) dans un délai moyen de 4,2 ans (0-11,5) avec un suivi médian de 2,1 ans.

Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 2.

Cible SPX	Type cytopénie	Type de thrombose	Délai post-SPX (années)	Terrain favorisant	Contexte
PTI	Secondaire	Thrombophlébite surale droite	9,1	Hyperprotidémie 71g/l Antécédent d'HTA cortico-induite	Post-exérèse d'un lipome tibiale droit
SE	Secondaire	Thrombose veineuse fémoro- poplitée gauche	2,4	HyperIgM Antécédent d'HTA cortico-induite	Spontanée
AHAI	Primaire	Thrombose veineuse du tronc brachio-céphalique gauche	2,1	Antécédent d'HTA Antécédent de syndrome cave supérieur	Spontanée
SE	Secondaire	Thrombose portale	0,0	Aucun	Post-SPX immédiate
SE	Secondaire	Thrombose veineuse multiples (SNC, VJ, VR, VCI, EP)	8,0	SAPL	Spontanée
AHAI	Secondaire	Thrombose veine radiale	1,4	Aucun	Spontanée
AHAI	Secondaire	Thrombose veineuse VBC VJI	0,3	Thrombocytose post-SPX	PAC
		Thrombose veine saphène gauche	2,7	Hémochromatose secondaire	Spontanée
SE	Secondaire	Phlébite soléaire gauche et embolie pulmonaire	11,5	Aucun	Maladie de Basedow
AHAI	Secondaire	Thrombose porte	0,0	Antécédent de thrombophlébite cérébrale pré-SPX	Post-SPX immédiate

Tableau 2 : Description des patients avec complications thrombotiques.

(HTA : Hypertension Artérielle ; SNC : Système Nerveux Central ; VJ : Veine Jugulaire ; VR : Veine Radiale ; VCI : Veine Cave Inférieure ; EP : Embolie Pulmonaire ; VBC : Veine Brachio-Céphalique ; VJI : Veine Jugulaire Interne ; SAPL : Syndrome des Antisphospholipides ; SPX : splénectomie ; PAC : Port A Cath)

2. Complications infectieuses :

Dans notre cohorte, 19 patients (12,5%) ont présenté des complications infectieuses sévères (parfois multiples).

Parmi eux, 3 patients (15,8%) étaient dans le groupe succès et 16 (84,2%) dans le groupe échec. Parmi ces infections on retrouvait 15 pneumopathies, 11 septicémies, 2 méningites à méningocoque et 1 toxoplasmose cérébrale.

L'âge moyen à la splénectomie chez ces patients était de 8,3 ans (2-16) avec 4 enfants (22,2%) splénectomisés avant 5 ans. L'âge moyen au premier épisode infectieux était de 13,5 ans (7,9-22,8). Le délai moyen de survenue de l'infection après la splénectomie était de 5,9 ans (0-13,7) avec un suivi médian de 5,3 ans. Ces infections sont survenues sur un terrain favorisant chez 12 patients (66,6%) : 3 (16,6%) avaient un déficit immunitaire génétiquement identifié, 5 (27,7%) une neutropénie associée, 3(16,6%) une hypogammaglobulinémie associée et 1 (5,5%) était en post-transplantation hépatique.

C. Description des caractéristiques des patients décédés :

Les caractéristiques des 7 patients décédés sont représentées dans le tableau 3. Ils appartenaient tous au groupe « échec » de la splénectomie et avaient bénéficié de plusieurs secondes lignes de traitement (pré et/ou post-splénectomie) avec un nombre moyen de 4,4 (2-7).

Ils présentaient tous une cytopénie auto-immune secondaire et la cible de la splénectomie était ou avait secondairement évolué vers un syndrome d'Evans dans 6 cas sur 7 (85,7%). Le décès est survenu dans un délai moyen de 11,6 ans (4,4-21,2) après la splénectomie. Il était lié à une cause infectieuse chez 4 patients, à une cause hémorragique chez 1 patient et à une pathologie secondaire chez 2 patients (LMMJ secondaire à la maladie leucoproliférative auto-immune associée à Ras, sarcome secondaire à une allogreffe de CSH). Tous les patients décédés d'une cause infectieuse présentaient un déficit immunitaire primitif associé

Patient	Cible SPX (Evolution)	Age au diagnostic (années)	Contexte	Années de la SPX	Age à la SPX	Séquence des 2e lignes de traitement	Année de décès	Délai décès/SPX (Années)	Cause
1	SE	6,7	Secondaire : DIP non identifié	1988	8,6	<u>SPX</u> , Ci	1995	7,0	Pneumopathie
2	AHAI (SE)	3,9	Secondaire : DIP non identifié, allogreffe	1989	4,9	<u>SPX</u> , Cy, HCO, AZT, RTX, Ci, Allogreffe	2002	13,7	Réactivation CMV et toxoplasmose post-allogreffe
3	SE	4,6	Associé à NAI	1990	8,3	Ci, <u>SPX</u> , Vbe	1995	4,4	Hémorragie cérébrale
4	PTI (SE)	3,8	Secondaire : DIP (DICV)	1990	6,9	<u>SPX</u> , AZT, HCO, MMF	2011	21,2	Sepsis, CIVD
5	SE	1,8	Secondaire : DIP (DICV)	1999	7,0	AZT, <u>SPX</u> , MMF, RTX	2010	11,2	Sepsis, CIVD
6	AHAI	4,2	Secondaire : post allogreffe	2001	6,0	Ci, AZT, RTX, <u>SPX</u> , MMF, Vcr, Ci	2011	10,0	Sarcome mandibulaire secondaire
7	SE	4,9	Secondaire : DIP (RALD)	2002	8,5	Ci, <u>SPX</u> , RTX, 6-MP	2013	11,6	LMMJ (RALD)

Tableau 3 : Description des caractéristiques des 7 patients décédés dans notre cohorte.

(RALD : maladie leucoproliférative auto-immune associée à Ras ; SPX : splénectomie ; Cy : cyclophosphamide ; HCO : hydroxychloroquine ; AZT : azathioprine ; RTX : rituximab ; Ci : ciclosporine ; Vbe : vinblastine ; MMF : mycophénolate mofetil ; DZ : danazol ; Vcr : vincristine ; 6-MP : 6-mercaptopurine, LMMJ : Leucémie Myelo-Monocytaire Juvenile)

D. Description des cytopénies auto-immunes secondaires :

	Nombre de patients (n=63)	Pourcentage
Cytopénies secondaires suspectées :	53	84,10%
- Dysimmunité non caractérisée	36	57,10%
- FAN+ isolée	6	9,50%
- Maladie auto-immune	9	14,30%
➢ RCH (n=1)		
➢ Thyroïdite d'Hashimoto (n=1)		
➢ Maladie de Basedow (n=1)		
➢ SEP (n=1)		
➢ Hépatite/cholangite auto-immunes (n=1)		
➢ NAI (n=1)		
➢ Signes cliniques/biologiques d'auto-immunité non caractérisée (n=1)		
- Syndrome lymphoprolifératif	1	1,60%
- Myélodysplasie	1	1,60%
Cytopénies secondaires confirmées :	10	15,90%
- Déficit immunitaire	4	6,30%
➢ Déficit en IgA (n=1)		
➢ ALPS (n=1)		
➢ Mutation KRAS (n=1)		
➢ Déficit en CTLA 4 (n=1)		
- Post-greffe	3	4,80%
➢ Transplantation hépatique (cholangite sclérosante néonatale) (n=1)		
➢ Allogreffe de CSH (aplasie médullaire et LHF) (n=2)		
- LED	3	4,80%

Tableau 4 : Descriptions des principales pathologies associées aux cytopénies auto-immunes secondaires dans notre étude.

(FAN : Facteur Anti-Nucléaires ; RCH : Rectocolite hémorragique ; SEP : Sclérose En Plaque ; NAI : Neutropénie Auto-Immune ; ALPS : Auto-immune Lymphoproliférative Syndrome ; CSH : cellules souches Hématopoïétiques ; LHF : Lymphohistiocytose familiale ; LED : Lupus Erythémateux Disséminé)

E. Recherche de facteurs influençant la réponse à la splénectomie :

Les facteurs favorisant de manière significative en analyse univariée la survenue d'un échec de la splénectomie dans le traitement des cytopénies auto-immunes sont :

- Le caractère secondaire de la cytopénie : OR (IC 95%) : 2,99 (1,65 ; 5,43) avec $p=0,0003$.
- L'existence d'une AHAI (isolée ou dans le cadre d'un syndrome d'Evans) : OR (IC 95%) : 2,14 (1,20 ; 3,81) avec $p=0,0102$.

Le sexe, l'âge au diagnostic de la cytopénie, l'âge lors de la splénectomie et le délai entre le diagnostic et la splénectomie ne ressortent pas comme des facteurs influençant l'évolution post-splénectomie. Le nombre de seconde ligne de traitements ultérieurs, et le fait d'avoir bénéficié

ou non d'un traitement par Rituximab au préalable n'influencent pas non plus la réponse à la splénectomie (Cf. Tableau 5).

La présence d'antécédents familiaux dysimmunitaires et le lieu de destruction préférentiel des plaquettes n'ont pu être évalués en raison du manque de données et des effectifs trop faibles dans les groupes.

Probabilité modélisée = **Echec de la splénectomie**

Variable	Groupe "succès" (N=103)	Groupe "échec" (N=53)	Odds ratio (IC 95%)	p
Sexe :				
Ratio (Homme/Femme)	1,02 (52/51)	0,96 (26/27)	1.01 (0.58 ; 1.75)	0.9670
Type de cytopénie :				
Secondaire vs primaire N(%)	28 (32,2%) vs 59 (67,8%)	35 (68,6%) vs 16 (31,4%)	2,99 (1,65 ; 5,43)	0,0003
Donnée manquante	16	2		
Cible splénectomie : AHAI (isolée ou SE)				
Oui N(%) vs non N(%)	11 (10,7%) vs 92 (89,3%)	21 (39,6%) vs 32 (60,4%)	2,14 (1,20 ; 3,81)	0,0102
Age moyen au diagnostic en années (min-max) :	8,1 (0,8-17,4)	6,6 (0,6-15,7)	0,96 (0,90 ; 1,02)	0.2218
Age moyen à la splénectomie en années (min-max) :	11,6 (1-17,7)	9,8 (0,8-17,4)	0,96 (0,90 ; 1,02)	0,2009
Délai médian diagnostic/splénectomie en mois (min-max)	28,8 (1,4-162,2)	22,5 (0,9-118,5)	1,00 (0,99 ; 1,01)	0,9053
Nombre moyen de 2e lignes avant splénectomie (min-max)	1,1 (0-8)	1,1 (0-11)	1,07 (0,91 ; 1,28)	0,3832
Utilisation de Rituximab pré-SPX N (%)	22 (21,4%)	13 (24,5%)	1,29 (0,69 ; 2,43)	0,4252
Lieu de destruction plaquettaire				
Foie/mixte/diffus N(%) vs rate N(%)	5 (4,8%) vs 25 (24,3%)	1 (1,9%) vs 6 (11,3%)	NA	NA
Donnée manquante	73	46		
Antécédents dysimmunitaires				
oui (N%) vs non (N%)	0 (0,0%) vs 65 (63,1%)	0 (0,0%) vs 49 (92,4%)	NA	NA
Donnée manquante	38	4		

Tableau 5 : Description des groupes « succès » et « échec » et analyse comparative univariée de la survie sans événement post-splénectomie en fonction des variables analysées.

Après analyse multivariée, seul le caractère secondaire de la cytopénie ressort comme prédictif d'échec de la SPX (OR (IC 95%) : 2,99 (1,59 ; 5,67) avec p=0,0007) (Cf. Tableau 6).

Variable	Odds ratio (IC 95%)	p
Type de cytopénie :		
Secondaire versus primaire	2,99 (1,59 ; 5,67)	0,0007
Cible splénectomie : AHAI (isolée ou SE)		
- Oui vs non	1,38 (0,74 ; 2,56)	0,3079

Tableau 6 : Analyse comparative multivariée de la survie sans événement post-splénectomie en fonction des variables significatives en univariée.

F. Courbes de survie sans événement / d'EFS (Event Free Survival) (méthode de méthode de Kaplan-Meier) :

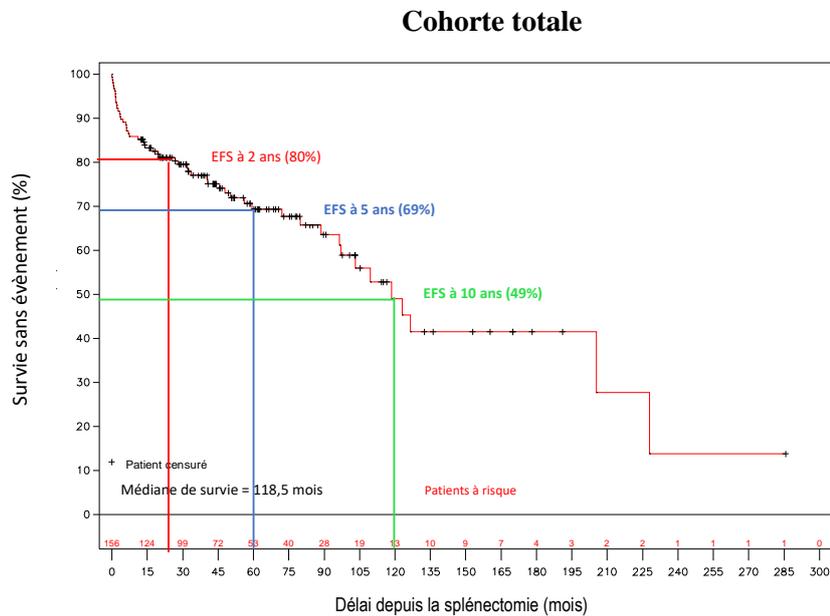


Figure 10 : Courbe de survie sans introduction d'une seconde ligne ultérieure de traitement de la cohorte totale

**En fonction de la cible de la splénectomie
(PTI isolé versus AHAI/SE)**

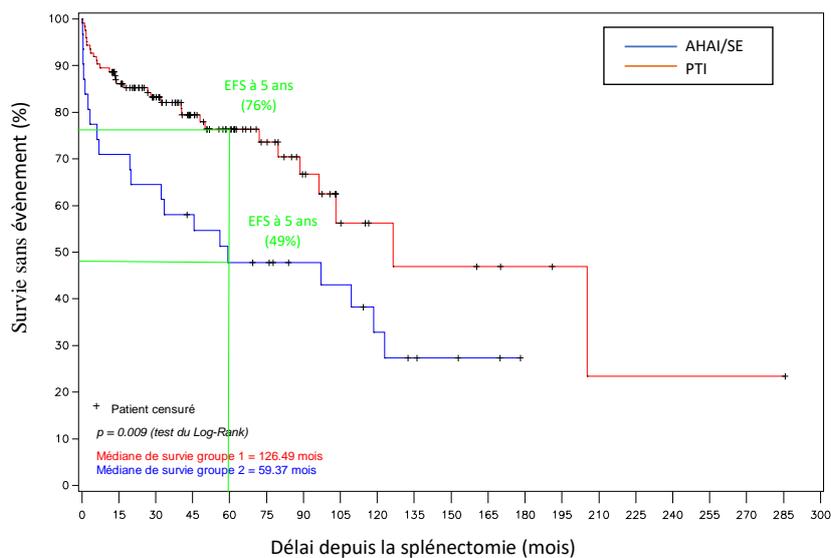


Figure 11 : Courbe de survie sans introduction d'une seconde ligne ultérieure de traitement en fonction de la cible de la splénectomie

En fonction du type de cytopénie (Primaire versus secondaire)

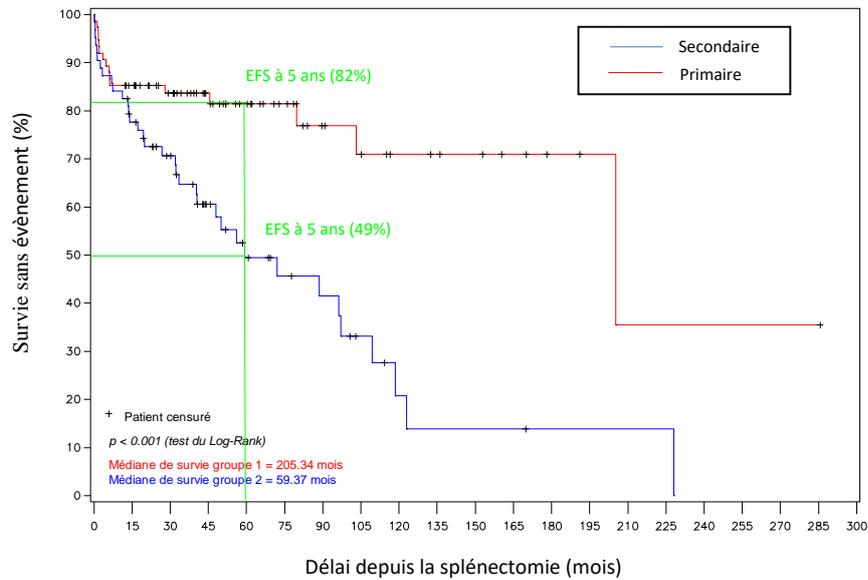


Figure 12 : Courbe de survie sans introduction d'une seconde ligne ultérieure de traitement en fonction du type de cytopénie.

G. Analyse des facteurs influençant sur la réponse à la splénectomie dans le sous-groupe : PTI isolé (n=124)

La même analyse statistique que celle réalisée ci-dessus pour la cohorte totale a été réalisée pour la sous-population des 124 patients présentant un PTI isolé. Aucune des caractéristiques précédentes n'est ressortie comme significativement prédictive du succès de la splénectomie avec ce critère. Il n'a donc pas été réalisé d'analyse en multivariée.

IV. DISCUSSION :

Du fait du potentiel résolutif des cytopénies auto-immunes de l'enfant, du risque d'infections à germes encapsulés post-splénectomie majoré dans la petite enfance, du développement de nouvelles thérapeutiques, et du caractère définitif de la splénectomie, la place de celle-ci dans le traitement des cytopénies auto-immunes en population pédiatrique est discutée.

Les recommandations actuelles placent les anticorps monoclonaux et les immunosuppresseurs comme les moyens thérapeutiques de première intention en seconde ligne de traitement [9-10].

Pourtant, la splénectomie reste le seul traitement potentiellement curatif des cytopénies auto-immunes multiréfractaires.

La détermination de facteurs influençant la réponse à celle-ci permet de préciser les patients pour lesquels il n'est pas licite de proposer une splénectomie dans le cadre de la prise en charge d'une cytopénie auto-immune réfractaire.

A notre connaissance, il s'agit de la plus grosse cohorte pédiatrique française regroupant les données des enfants et adolescents suivis pour cytopénies auto-immunes dans 30 centres hospitaliers français collaborant à la base de données OBS'CEREVANCE et ayant bénéficié d'une splénectomie avant l'âge de 18 ans. Le suivi médian de 4,9 ans (1-24,7), nous permet de décrire la réponse ainsi que les principales complications de la splénectomie à court, moyen et long terme.

Notre étude porte sur les trois cibles possibles de la splénectomie, à savoir PTI, AHAI et SE, alors que la majorité des études pédiatriques et adultes dans la littérature ne s'intéressent qu'au PTI seul [19-20-48]. Il s'agit donc d'une des premières études qui permet d'évaluer l'impact de la cytopénie causale sur la réponse à la splénectomie.

Notre critère de jugement « nécessité d'un nouveau traitement de seconde ligne post-splénectomie », pragmatique, diffère de ce qui est habituellement retrouvé dans la littérature, et a été choisi en raison du caractère observationnel multicentrique, prospectif de la cohorte. En effet, la majorité des essais prospectifs s'appuie sur les critères de réponse de l'ASH (American Society of Hematology) pour définir la réponse à la splénectomie, difficiles à interpréter dans des conditions de pratiques hétérogènes et d'un recueil non systématisé et rétrospectif des données [30].

De plus, ce critère renvoie directement au contrôle ou non de la cytopénie auto-immune, et notamment à l'impact clinique de celle-ci. En effet, les critères d'introduction d'un traitement de seconde ligne sont basés sur la sévérité des manifestations cliniques et sur les baisses extrêmes des lignées sanguines (Thrombopénie < 10G/L, anémies profondes). Ainsi un patient ne nécessitant plus de traitement de seconde ligne après splénectomie a une maladie contrôlée, n'engageant plus son pronostic vital et impactant peu sur sa vie quotidienne. Cela correspond mieux aux bénéfices attendus de la splénectomie dans ce contexte que le retour à une numération sanguine normale.

Le fait que 80,6% des patients du groupe « succès » n'aient plus présenté de poussées ni nécessité aucun traitement d'urgence après un suivi médian de 3,9 ans et qu'aucun patient du groupe succès ne soit non répondeur à la date des dernières nouvelles confirme le bénéfice de

la splénectomie pour ce groupe de patient comparativement aux critères plus classiques utilisés dans les essais thérapeutiques prospectifs.

La limite de notre critère de jugement est qu'il peut potentiellement exclure du groupe « échec » les patients les plus graves (par exemple les patients décédés sans qu'ils n'aient eu le temps de bénéficier d'un nouveau traitement de seconde ligne).

Nous avons décidé de n'inclure dans notre étude que les patients ayant un suivi d'au moins un an post-splénectomie afin d'éviter une surestimation du nombre de patients dans le groupe « succès » liée à un délai de suivi insuffisant. Cependant, ce choix inclut également la perte des données des patients les plus sévères décédés moins d'un an après la splénectomie.

La splénectomie a été un succès chez 66% des patients dans notre étude avec un suivi médian de 3,9 ans. Les survies sans évènement à 2 ans, 5 ans et 10 ans pour la cohorte totale étaient respectivement de 80%, 69% et 49%. Cela confirme les résultats satisfaisants de la splénectomie à long terme.

Dans notre sous-groupe PTI, le taux de succès était de 74,2%. Ce taux est supérieur aux taux de succès (défini généralement comme une RC ou RP selon les critères de l'ASH) retrouvés dans la littérature, variant de 49% (PTI de l'adulte) à 69% (PTI de l'enfant) en fonction des études avec des effectifs et délais de suivi semblables [19-20]. Cette différence pourrait être expliquée par notre critère de jugement. On peut en effet émettre l'hypothèse selon laquelle les critères de réponse de l'ASH, sous-estiment les bénéfices de la splénectomie en considérant comme des échecs des patients qui, bien que restant thrombopéniques, ont eu un vrai bénéfice clinique post-splénectomie.

Par ailleurs, la survie sans évènement à 5 ans pour les AHAI et les SE confondus dans notre étude était de 49%. Une étude nationale pédiatrique portant sur 37 patients splénectomisés pour syndrome d'Evans ou AHAI montrait une survie sans rechute à 5 ans de 0% pour les SE et de 56% pour les AHAI [34]. Cela semble confirmer les moins bons résultats obtenus lors des splénectomies pour AHAI ou SE. Paradoxalement dans notre cohorte, l'âge moyen à la splénectomie et le délai de la splénectomie par rapport au diagnostic de la cytopénie auto-immune sont inférieurs chez les patients avec AHAI que chez les patients avec PTI. Cela est probablement lié au fait que les poussées de PTI peuvent être améliorées avec des traitements « d'urgence » comme les immunoglobulines alors que les poussées d'AHAI impliquent la plupart du temps la reprise d'une corticothérapie à fortes doses, dont la toxicité au long cours incite à recourir plus rapidement à une 2^e ligne de traitement.

Outre la splénectomie, le rituximab permet de bons résultats en traitement de seconde ligne avec un taux de réponse immédiate (RC et RP) de 68% en seconde ligne de traitement des PTI de l'enfant et de 40% dans le PTI de l'adulte. [2-22]. Les traitements immunosuppresseurs ont également prouvé leur efficacité dans la prise en charge de ces pathologies [25-26-27]. Ces traitements médicamenteux ont en général un bon profil de tolérance mais des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les risques à long terme et leur effet cumulatif (sur le risque infectieux notamment). Enfin, les agonistes de la thrombopoïétine ont également montré leur efficacité dans la prise en charge des PTI chroniques avec un taux de réponse de 80% à 15 jours du début du traitement dans la littérature adulte [5-24]. Leur efficacité n'étant pas persistante à l'arrêt du traitement, ils impliquent cependant un traitement à long terme.

Le nombre important de patients ayant bénéficié de la splénectomie en premier traitement de seconde ligne (50%) s'explique en partie par l'ancienneté des dossiers analysés dans notre étude (de juin 1986 et juin 2016) et du faible nombre de molécules disponibles en 2eme ligne avant les années 2000. Il diminue considérablement à partir de 2006, ce qui est conforme aux données de la littérature [49-50].

Les tendances actuelles préconisent d'avoir recours aux traitements médicamenteux avant la splénectomie. Cependant ils peuvent également être efficaces après échec de celle-ci. En effet, dans notre étude, les nouveaux traitements de seconde ligne post-splénectomie ont permis d'obtenir une RC ou une RP selon les critères de l'ASH pour la majorité des patients du groupe « échec ».

Il est tout de même important de noter que l'efficacité à long terme de ces molécules (à 5 ou à 10 ans) est discutée. Notre étude montrant que les rechutes peuvent survenir tardivement (jusqu'à 19 ans après la splénectomie), une évaluation à long terme de ces thérapeutiques semble donc indispensable.

Les deux facteurs qui ressortaient comme prédictifs d'échec de la splénectomie en univarié étaient le caractère secondaire de la cytopénie auto-immune et le fait de présenter une AHAI (isolée ou SE). En multivarié, seul le caractère secondaire de la cytopénie-auto-immune apparaissait comme significativement prédictif d'échec. Le fait que la cible de la splénectomie, ne soit plus significative en multivarié peut s'expliquer par l'association fréquente des AHAI et des syndromes d'Evans à des pathologies sous-jacentes (Cf. Tableau 1).

Ainsi, ces résultats posent la question d'une physiopathologie différente des cytopénies auto-immunes survenant dans un contexte de dysimmunité sous-jacente qui expliquerait l'inefficacité de la splénectomie.

L'analyse univariée du sous-groupe des PTI isolés n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs prédictifs de succès de la splénectomie parmi les caractéristiques choisies dans notre étude. Cependant, nous n'avons pas analysé certaines caractéristiques reconnues comme significativement prédictives de succès de la splénectomie dans le traitement des PTI isolés tel que la réponse à la corticothérapie et aux immunoglobulines IV pré-splénectomie ou la numération plaquettaire au moment de la splénectomie et en post-splénectomie immédiate [40-51-52]. Les facteurs tel que le sexe, l'âge à la splénectomie, le délai entre le diagnostic et la splénectomie ne ressortent également pas comme des facteurs prédictifs de succès de la splénectomie chez l'enfant dans la littérature [20].

L'impact du lieu de destruction plaquettaire retrouvé comme facteur influençant la réponse à la splénectomie dans certaines études n'a pas pu être évalué ici par manque de données [53].

Dans notre étude, le mode opératoire le plus souvent choisi en première intention était la coelioscopie dans plus de 50% des cas (coelioscopie : 46,2% ; coelioscopie secondairement convertie : 6,4%). Cela est cohérent avec les résultats de la littérature qui démontrent que la méthode coelioscopique, en dehors des contre-indications, réduit le risque de complications per et post-opératoires immédiates [41-54].

La fréquence des splénectomies augmente avec l'âge ce qui est concordant avec les recommandations actuelles qui préconisent de retarder au maximum l'âge de réalisation du geste puisqu'il a été démontré que les complications infectieuses post-splénectomie (germes encapsulés) sont plus fréquentes chez les enfants et notamment les moins de 5 ans [42-43-45].

En effet, dans notre cohorte 16 patients (10,2%) ont été splénectomisés avant 5 ans et parmi eux, 25% ont présenté un épisode infectieux à distance (versus 12,5% pour la cohorte totale), ce qui semble confirmer un risque infectieux plus important pour cette tranche d'âge (mais effectif insuffisant pour être significatif).

Globalement les complications infectieuses sont pour la plupart survenues à distance de la splénectomie (moyenne : 5,9 ans) avec parfois un délai de plus de 10 ans post-splénectomie. Elles correspondaient à des infections à germes encapsulés dans environ 55% des cas. Elles sont survenues sur un terrain favorisant (déficit immunitaire associé, hypogammaglobulinémie, neutropénie...) dans 66,4% des cas. Elles ont été responsables de 4 des 7 décès (57%) rapportés dans notre cohorte. Ces résultats confirment la nécessité d'une antibioprophylaxie post-splénectomie à long terme (mais pas de consensus sur la durée actuellement), d'une vigilance particulière vis-à-vis des infections avec mise en place d'une antibiothérapie active sur les germes encapsulés dès les premiers signes infectieux, et l'importance des mesures complémentaires en fonction du terrain (substitution en immunoglobulines, antibioprophylaxie

par Bactrim...) [55]. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations précises sur les vaccinations anti-pneumococcique et anti-méningococcique pré-splénectomie dans le contexte de cytopénie auto-immune, celles-ci sont fortement conseillées [9-10-30]. Le manque de données sur la préparation de nos patients à la splénectomie et sur les mesures préventives post-splénectomie ne nous ont malheureusement pas permis d'évaluer leur impact.

Les complications thrombotiques semblent également être survenues sur des terrains particuliers (cf. tableau 4) malheureusement la présence ou non de facteurs de risque de thrombose associés n'est pas renseignée pour la plupart des patients. Le risque thrombotique à court et long terme des patients splénectomisés étant supérieur à la population générale [46-49], la recherche de facteurs de risque de thrombose devrait être discutée avant d'envisager une splénectomie.

Le taux de mortalité post-splénectomie au sein de notre cohorte était de 4,5% (7 décès). Les taux de décès post-splénectomie dans le PTI de l'enfant dans la littérature variaient de 0 à 3% en fonction des études [17-19-40-48]. Les décès sont tous survenus dans le cadre d'une cytopénie auto-immune secondaire et on remarque que la pathologie sous-jacente est en partie ou exclusivement responsable du décès dans 6 cas sur 7 (déficit immunitaire sous-jacent pour les 4 décès de causes infectieuses, sarcome mandibulaire post-allogreffe, Leucémie Myelo-Monocytaire Juvénile (LMMJ) secondaire à une maladie leucoproliférative auto-immune associée à Ras). Un seul décès est lié à la cytopénie auto-immune sous-jacente (hémorragie cérébrale dans un contexte de SE).

Le délai moyen de survenue du décès de 11,3 ans (4,4-21,2) confirme la nécessité d'une vigilance à long terme post-splénectomie. Ces résultats posent également la question de l'immunosuppression surajoutée des traitements de seconde ligne et des anticorps monoclonaux en pré et post-splénectomie. Il est donc important d'être particulièrement vigilant chez les patients présentant des cytopénies auto-immunes secondaires, multiréfractaires et multi-traitées et des études supplémentaires de pharmacovigilance seraient nécessaires dans ce contexte.

V. CONCLUSION :

La splénectomie montre d'excellents résultats dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes chroniques, primaires, réfractaires, même si, avec l'avènement de nouvelles thérapeutiques basées sur une meilleure compréhension de leur physiopathologie, elle n'est actuellement indiquée qu'en dernière ligne. Le risque d'échec est par contre significativement augmenté lorsque la cytopénie auto-immune est secondaire/associée à une pathologie sous-jacente. Les complications infectieuses et thrombotiques post-splénectomie, non négligeables, surviennent majoritairement sur des terrains favorisants.

Ainsi, l'indication de la splénectomie dans le cadre du traitement des cytopénies auto-immunes de l'enfant doit être discutée au cas par cas en tenant compte du caractère primaire ou secondaire de la cytopénie, des lignées sanguines atteintes (AHAI et SE plus souvent associés à une pathologie sous-jacente plus ou moins connue) et du terrain. Lorsqu'elle est indiquée, elle doit être encadrée par des mesures pré et post-splénectomie de prévention des complications.

REFERENCES

- [1] Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP) : study of 40 cases. *Blood* 2009 ; 114(23) : 4777-83.
- [2] Liang Y, Zhan L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia : a systematic review. *Plos One*. 2012 ; 7(5)e36698.
- [3] Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica*. 2007 ; 92(12) : 1691-4.
- [4] Quartier P. et Al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001 ; 358(9292) : 1511–1513.
- [5] Pasquet M, Aladjidi N, Guiton C, Courcoux MF, Munzer M, Auvrignon A, et al. Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French experience. *Br J Haematol*. 2014 ; 164(2) : 266-71.
- [6] Pasquet M, Aladjidi N, Guitton C, Leblanc T, Perel Y. Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Onc Hematol Pedia* 2015 ; 3(1).
- [7] Buchanan GR. et al. The nontreatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Pediatr*. 1987 ; 146(2) : 107-12.
- [8] Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic pupura. *British Journal of Haematology*, 1999, 105, 871–875.
- [9] Godeau B, Aladjidi N. Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte et de l'enfant. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Mai 2017.
- [10] Michel M, Aladjidi N. Anémie hémolytique auto-immune de l'adulte et de l'enfant. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Février 2017.
- [11] King H. et Al. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952 ; 136 : 239-42.
- [12] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children : report from an international working group. *Blood*, 2009,113, 2386-93.
- [13] Godeau B. Les thrombopénies immunologiques : physiopathologie et traitements. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, 197, n°2, 407-417.
- [14] Stasi R. et Al. Idiopathic thrombocytopenic purpura : Current concepts in pathophysiology and management. *ThrombHaemost.*, 2008 ; 99 : 4–13.
- [15] Moulis G et Al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014 ; 124 :3308-3315.
- [16] Buchanan G.R. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(Suppl 1) : 42-46.

- [17] Donato H. et Al. Splenectomy and Spontaneous Remission in Children With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 737–739.
- [18] Yataro Yoshida. Historical review. The light and shadow of Paul Kaznelson: his life and contribution to hematology. *Ann Hematol* (2008) 87:877–879.
- [19] Kühne T. Splenectomy in Children With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : A Prospective Study of 134 Children From the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 49 : 829– 834.
- [20] Srinivasan S et Al. Role of Splenectomy in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *JAPI*. Vol. 51. February 2003.
- [21] Rijcken E. et al. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP) : A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. *International Journal of Surgery* 2014 ; 12 : 1428-1433.
- [22] Godeau B. et Al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura:results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008 ; 112 : 999-1004.
- [23] Kenneth R. Carson, et Al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients : a report of 57casesfromtheResearchonAdverseDrug Events and Reports project. *Blood* 2009 ; 113 : 4834-4840.
- [24] Bussel JB. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29 ; 357(22) : 2237-47.
- [25] Poudyal BS. Safety and Efficacy of Azathioprine as a Second Line Therapy for Primary Immune Thrombocytopenic Purpura. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2016 ; 55(203):16-21.
- [26] Miano M 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 ; 175(3):490-495.
- [27] Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias : a single centre experience. *BJH* 2015 ; 171(2) : 247–253.
- [28] Fresneau B, Petit A, Courcoux MF, Tabone MD, Auvrignon A, Landman-Parker J, et al. Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia. *American journal of hematology*. 2011;86(9):785-7
- [29] Roche O, Aladjidi N, Rakotonjanahary J, Leverger G, Leblanc T, Thomas C, et al. Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP). *American journal of hematology* 2017.
- [30] Neunert C. et Al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011 ; 117 : 4190-4207.
- [31] Becheur M, Bouslama B, Slama H, Toumi N.E.H. Anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant. *Revue générale. Transfusion Clinique et Biologique* 2015 ; 22 : 291-298.

- [32] Aladjidi N, Leverger G et Al. Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques aiguës et chroniques de l'enfant. *Archives de pédiatrie* 13. 2006 ; 511–521.
- [33] Quartier P. et Al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001 ; 358(9292) : 1511–1513.
- [34] Bodet D, Aladjidi N. et Al. Splénectomie pour anémie hémolytique auto-immune et syndrome d'Evans de l'enfant en France : à propos de 37 observations. *Congrès SFH, Paris* 2013.
- [35] Rafael C. et al. Mabthera (Rituximab) in the Treatment of 34 Adult Patients with Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA). *Blood* 2004 104:1619.
- [36] 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. *Frontiers in pediatrics*. 2015 ; 3 : 79.
- [37] Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *British Journal of Haematology* dec.2015 ; 172(4) : 524-534.
- [38] Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica*. 2007 ; 92(12) : 1691-4.
- [39] Mahévas M. et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *The Journal of Clinical Investigation* 2013 ; 123(1) : 432-442
- [40] Ramenghi U et Al. Splenectomy in Children With Chronic ITP: Long-Term Efficacy and Relation Between its Outcome and Responses to Previous Treatments. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 742–745.
- [41] Delaitre B. Splénectomie laparoscopique pour maladies hématologiques. Etude de 275 cas. *Ann Chir* 2000 : 125 : 522-529.
- [42] King H. et Al. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952 ; 136 : 239-42.
- [43] Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate : actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 1301-8.
- [44] Benoist S. Les complications à moyen et long terme de la splénectomie. *Annales de chirurgie* 2000 ; 125(4) : 317-324.
- [45] Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD ; Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991; 78 : 716-21.
- [46] Likhite VV. Immunological impairment and susceptibility to infection after splenectomy. *JAMA* 1976 Sep 20 ; 236(12):1376-7.
- [47] Sigurdur Y. et Al. Long-term risks after splenectomy among 8149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. February 2014 ; 99 : 392-398.

- [48] Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of longterm efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Pædiatr* 2004 ; 93 : 638–642.
- [49] Rodeghiero F et al. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP ? *Am J Hematol* 2008 ; 83 (2) : 91.
- [50] Palandri F et Al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments ? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol*. 2016 ; 91(4) : 267-72.
- [51] Law C et Al. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1494-8.
- [52] Hitoshi Ojim et Al. Factors Predicting Long-term Responses to Splenctomy in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *World J Surg* (2006) 30: 553–559.
- [53] K. Scintigraphic prediction of therapeutic outcomes of splenectomy in patients with thrombocytopenia. *Annals of Nuclear Medicine* 2003 ; 17(2) : 161–164.
- [54] Friedman RL, Hiatt JR, Korman JL, et al. Laparoscopic or open splenectomy for hematologic disease : which approach is superior? *JAm Coll Surg*. 1997 ; 185 : 49-54.
- [55] Posey DL, Marks C. Overwhelming postsplenectomy sepsis in childhood. *Am J Surg* 1983 ; 145 : 318-21.

“Factors influencing the response to splenectomy in autoimmune cytopenia of children”

Background: Autoimmune cytopenias are a rare cause of cytopenia in children, including Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA), and Autoimmune Neutropenia (AIN). Evans Syndrome (ES) is characterized by simultaneous or sequential development of AIHA and ITP. They may be primitive or secondary to another disease (autoimmune disease, immune deficiency, post-transplant, infections...). They are defined by immune-mediated destruction of blood cells caused by autoantibodies. Splenectomy is the historical treatment of autoimmune cytopenias, and the only available therapy which may induce permanent remission. However, due to the development of new therapeutics, the increased risk of infections, particularly due to encapsulated bacteria, and the potential spontaneous remission of autoimmune cytopenias, the validity of performing splenectomy in children is discussed. Our study aimed to determine which factors could influence the response to splenectomy in a pediatric population with autoimmune cytopenias and to clarify its indications.

Patients and methods: Data from splenectomised children followed in 30 French Pediatric Hematology Units and included in the ongoing CEREVANCE national cohort of childhood auto-immune cytopenia were reviewed. Our cohort was divided in 2 subgroups 'success' versus 'failure' of the splenectomy, defined by the need to start a new second line treatment. Event free survival was assessed by the Kaplan-Meier method. The selection of factors associated to the occurrence of splenectomy's failure was done from the Cox Model.

Results: In our cohort, we identified 156 splenectomized patients with ITP (n =124), AIHA (n=23) and ES (n=9). The sex ratio was 1 (78/78). The cytopenia was primary in 75 patients (48.1%) and secondary to another disease in 63 patients (40.4%) (18 missing data). The median age at diagnosis was 7.6 years (0, 6-17, 4) and the median age at splenectomy was 11 years (0, 8-17, 7) with a median delay of 27 months (0,2-162, 2) between diagnosis and splenectomy. The median number of treatment before splenectomy was 1.1 (0-11). Rituximab was used in 35 patients (22.4%). Splenectomy was successful in 103 patients (66%) with a median follow-up of 4.9 years (0-24: 7). Among them, 83 (80.5%) remained in RC without relapse to the latest news. The 53 patients (34%) of the group “failure” required the initiation of a new second line of treatment in a median time of 1,5 years (0,01-19). Among the cohort, 18 patients (11,5%) presented an infection, 9 (5,8%) a thrombosis and 7 (4,5%) died. Predictive factor of splenectomy's failure in univariate analysis were the existence of an underlying disease (OR (95%): 2.99 (1.65 5.43); p: 0.003) and the type of autoimmune cytopenia (AIHA or ES) (OR: 2.14 (1.20 3.81); p: 0,0102). In multivariate analysis, only the secondary character of the cytopenia was significant (OR: 2.99 (1.59 5,67); p: 0.0007).

Conclusions: Splenectomy remained an effective therapeutic modality for children with primary, refractory, chronic auto-immune cytopenia. However, the benefit of this procedure was significantly altered in case of secondary auto-immune cytopenia (particularly in AHAI and ES). In addition, complications of splenectomy were more frequent in patients with associated others risk factors. Therefore, its indication should be discussed in reference centers considering these results and the patient's medical history.

Keywords: autoimmune cytopenia, children, ITP, AIHA, ES, splenectomy

« Les facteurs influençant la réponse à la splénectomie dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant »

Introduction : Les cytopénies auto-immunes sont une cause rare de cytopénie de l'enfant. Elles regroupent le purpura thrombopénique immunologique (PTI), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), et les neutropénies auto-immunes (NAI). Elles peuvent également être associées comme c'est le cas dans le Syndrome d'Evans (SE) qui correspond à la présence, chez un même patient, d'une AHAI et d'un PTI. Elles peuvent être primitives ou secondaires (pathologies auto-immunes, déficits immunitaires, post-greffe...). Elles correspondent à la destruction (le plus souvent intra-splénique) d'une ou de plusieurs lignées sanguines par le biais d'un phénomène immunologique (auto-anticorps). La splénectomie est le traitement historique des cytopénies auto-immunes, et encore aujourd'hui le seul traitement curatif existant. Cependant, du fait du développement de nouvelles thérapeutiques, du caractère définitif de la splénectomie, du risque majoré d'infections à germes encapsulés post-splénectomie ainsi que du potentiel résolutif des cytopénies auto-immunes chez l'enfant, sa place en population pédiatrique est discutée. L'objectif de notre étude était de rechercher des facteurs prédictifs de succès de la splénectomie dans le traitement des cytopénies auto-immunes de l'enfant afin d'en préciser les indications.

Population et méthode : Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, portant sur une cohorte pédiatrique nationale de patients atteints de cytopénie auto-immune, splénectomisés avant l'âge de 18 ans. Nous avons divisé notre cohorte en 2 sous-groupes « succès » versus « échec » de la splénectomie et avons cherché parmi des caractéristiques prédéfinies lesquelles différaient significativement d'un groupe à l'autre. La survie sans événement (échec de la splénectomie, caractérisée par l'initiation d'une nouvelle seconde ligne de traitement) a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La sélection des facteurs associés à la survenue d'un échec de la splénectomie a été réalisée par l'intermédiaire de modèles de Cox uni puis multivariés.

Résultats : Notre cohorte était composée de 156 patients (124 PTI (80%), 23 AHAI (14,8%) et 9 SE (5,2%)). Le sexe ratio était de 1 (78/78). La cytopénie était primaire chez 75 patients (48,1%) et secondaire chez 63 patients (40,4%) (18 données manquantes). L'âge moyen au diagnostic était de 7,6 ans (0,6-17,4) et l'âge moyen à la splénectomie était de 11 ans (0,8-17,7) avec un délai médian de 27 mois (0,2-162,2) entre le diagnostic et la splénectomie. Le nombre moyen de traitement pré-splénectomie était de 1,1 (0-11) dont rituximab chez 35 patients (22,4%). La splénectomie a été un succès chez 103 patients (66%) avec un délai médian de suivi de 4,9 ans (0-24,7). Parmi ces 103 patients 83 (80,5%) sont restés en RC sans poussées jusqu'aux dernières nouvelles. Les 53 patients (34%) du groupe échec ont nécessité l'initiation d'une nouvelle seconde ligne de traitement dans un délai médian de 1,5 ans (0,01-19). Au sein de la cohorte, 18 patients (11,5%) ont présenté des complications infectieuses, 9 (5,8%) un événement thrombotique et 7 (4,5%) sont décédés. Les facteurs prédictifs d'échec de la splénectomie en analyse univariée étaient le caractère secondaire de la cytopénie (OR (95%) : 2,99 (1,65 ; 5,43) ; p : 0,003) et le fait d'avoir été splénectomisé pour une AHAI ou un SE (OR : 2,14 (1,20 ; 3,81) ; p : 0,0102). En analyse multivariée, seul le caractère secondaire de la cytopénie était significatif (OR : 2,99 (1,59 ; 5,67) ; p : 0,0007).

Conclusion : La splénectomie montre d'excellents résultats dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes chroniques, primaires, réfractaires. Le risque d'échec est par contre significativement augmenté en cas de cytopénie auto-immune secondaire. Les complications post-splénectomie surviennent majoritairement sur des terrains favorisants. L'indication de la splénectomie doit donc être discutée au cas par cas en tenant compte de l'histoire médicale et du terrain du patient.

Mots clés : Cytopénies auto-immunes, enfant, PTI, AHAI, syndrome d'Evans, splénectomie