



HAL
open science

Re-traitement par Rituximab au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : étude rétrospective multicentrique de 50 cas

Matthieu Patient

► **To cite this version:**

Matthieu Patient. Re-traitement par Rituximab au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : étude rétrospective multicentrique de 50 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02092568

HAL Id: dumas-02092568

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02092568v1>

Submitted on 8 Apr 2019

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.



**Re-traitement par rituximab au cours du purpura thrombopénique
immunologique de l'adulte:**

étude rétrospective multicentrique de 50 cas

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 31 Octobre 2018

Par Monsieur Matthieu PATIENT

Né le 20 juin 1989 à Metz (57)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Président
Monsieur le Professeur DURAND Jean-Marc	Assesseur
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) EBBO Mikaël	Assesseur
Monsieur le Docteur BLADÉ Jean-Sébastien	Assesseur



**Re-traitement par rituximab au cours du purpura thrombopénique
immunologique de l'adulte:**

étude rétrospective multicentrique de 50 cas

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 31 Octobre 2018

Par Monsieur Matthieu PATIENT

Né le 20 juin 1989 à Metz (57)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Président
Monsieur le Professeur DURAND Jean-Marc	Assesseur
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) EBBO Mikaël	Assesseur
Monsieur le Docteur BLADÉ Jean-Sébastien	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

École Du Val-de-Grâce

À Monsieur le Médecin Général Humbert BOISSEAUX

Directeur de l'École du Val-de-Grâce
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

À Madame le Médecin Chef des Services Hors Classe Catherine CRÉACH nom d'usage THIOLET

Directrice-adjointe de l'École du Val-de-Grâce
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite

Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

À Monsieur le Médecin Général Inspecteur Yves AUROY

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille de la Défense Nationale – OR

À Monsieur le Médecin en Chef (TA) Mehdi OULD-AHMED

Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

À Monsieur le Médecin Chef des Services de Classe Normale (TA) Philippe REY

Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef du service de pathologie digestive

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

Aux membres du Jury

À Monsieur le Professeur Jean-Robert HARLÉ, Président du jury de thèse,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre engagement dans la formation des internes, votre passion pour l'enseignement. Merci aussi pour votre accessibilité. Soyez sûr de mon profond respect et de mon témoignage de reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Jean-Marc DURAND,

Recevez mes plus sincères remerciements pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Vous me faites l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail et votre expérience dans ce domaine.

À Monsieur le Professeur Nicolas SCHLEINITZ,

Vous savoir dans mon jury de thèse est un réel privilège. Merci de m'avoir accueilli dans votre unité le temps d'un semestre. Je garderai un souvenir inoubliable de mon passage marseillais tant j'ai appris durant ces 6 mois.

À Monsieur le Docteur Jean-Sébastien BLADÉ,

Merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury de thèse. Merci pour votre présence à mes côtés depuis 5 ans. Merci pour votre rigueur et votre soif d'apprendre qui me tirent chaque jour un peu plus vers le haut. Merci pour ces passions que nous partageons.

À Monsieur le Docteur Mikaël EBBO, Directeur de Thèse,

Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail que tu avais commencé. Merci de m'avoir guidé pas à pas depuis près de 2 ans jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. J'espère que tu en seras fier. Merci pour ta disponibilité et ton enthousiasme.

Remerciements

Si vous lisez ces quelques lignes, c'est que j'ai survécu à l'été 2018 et croyez-moi, j'en doutais encore il y a quelques mois. Il faut dire que les choses ne se sont pas faites simplement.

2017 devait être l'année de notre mariage, après nos fiançailles en décembre 2015. Pour des raisons « opérationnelles » il a été reporté au 18/08/18. Quelle belle date, me direz-vous !

2018 devenait donc l'année de notre mariage ET de ma thèse. Déjà les choses se compliquaient.

C'était sans compter notre volonté de faire « comme les autres », puisque nous avons décidé qu'il nous fallait, nous aussi, une maison. C'est ainsi qu'au cours de l'été nous nous sommes mis en quête de la maison de nos rêves, avons mis en vente notre appartement et dû gérer visites, notaires et banquiers.

Au milieu de tout ça, je m'imaginai là, hagard. Tirailé par l'organisation d'un mariage voulu parfait, perdu dans des désirs d'aménagement de la maison convoitée et sans cesse ramené à la dure réalité d'une histoire de thèse.

Comme j'aime à le rappeler à ceux qui m'entourent, j'ai décidé de m'appliquer mon leitmotiv : « ça va bien se passer ».

Et, finalement, ce fut vrai. Appartement vendu, mariage réussi, maison achetée, je pouvais enfin poursuivre ma thèse au milieu des cartons.

Mais savoir ces 6 mois derrière moi est un véritable soulagement.

Et il est temps désormais de remercier ceux dont l'aide précieuse m'a permis d'avancer, ceux qui m'ont à la fois porté et supporté.

A commencer par ma chère et tendre, dite « *doudoute* » : depuis plus de 8 ans, je te sais à mes côtés, et dorénavant plus que jamais, pour le meilleur et pour le pire. Notre relation grandit jour après jour et chaque étape de notre vie la consolide un peu plus. De nouveaux défis nous attendent maintenant dans notre nouvelle maison et, peut-être bientôt, la fondation de notre famille.

A mes parents : sans qui je ne serais évidemment pas là. Merci pour l'enfant que vous avez éduqué, l'adolescent que vous avez supporté, le jeune homme que vous avez laissé partir. Vous avez fait de moi un homme heureux. Merci d'avoir fait un si long chemin pour être présents ce soir.

A Maryline et à Eric : que je peux officiellement appelés « beaux-parents ». Une seconde famille comme on ne peut en rêver. C'est toujours un plaisir de partager les week-ends ensemble à la maison, au golf ou en escapade.

A Sonia et Sébastien : de simples cothurnes, vous voilà devenus témoins de mon mariage. Que de choses se sont passées durant ces dix années. C'est toujours avec beaucoup d'enthousiasme que j'attends nos (trop rares) retrouvailles et nos soirées.

A mes amis, Julie, Alix & Thibault, Charlotte : devenus bien plus que des camarades de promotions. Voués à de grandes carrières dans vos domaines respectifs, c'est avec attention que je garde et garderai un œil sur vous.

A Jean-Pierre de Jaureguiberry: en novembre 2013, à mon arrivée dans votre service, j'aurais tout donné pour devenir comme vous. Aujourd'hui, fort de l'expérience de ces quelques années, je dois humblement reconnaître que l'objectif est hors de portée. Je garderai néanmoins ancré en moi votre souci du patient, votre passion pour la clinique, votre esprit critique et votre humour, faisant de vous ce « sacré zèbre », cher à beaucoup. Avec toute mon admiration.

A Emilie et Laurys, qui m'apprennent chaque jour un peu plus et auprès de qui j'espère rester longtemps. Merci pour votre aide dans l'aboutissement de ce travail.

A Safia, sans qui la dermatologie serait un mystère sans fin.

A tous les amis, d'abord de Shirley, mais devenus de vrais compagnons (et parfois de galère !). Les Santardes (surtout) et les Navalais en tout genre. Les Le Flem-Martinez-Lorenzi, Curet-Salanson, Ressort-Appere, Squiby, De Brier-Delaunay, Luciano-Adamczyk mais aussi Caro, Constance, Fanette, ... Et aussi les plus « anciens » Nono, les Blay et Pinazo.

A toute l'équipe du service de Médecine Interne – Oncologie de l'HIA Sainte Anne, vous savez à quel point c'est toujours un plaisir de « rentrer à la maison ». Si je ne compte pas mes heures dans le service, c'est que je suis particulièrement heureux et fier de prendre en charge les patients à vos côtés.

A toutes les équipes des services dans lesquels j'ai eu la chance de pratiquer.

Au centre de radiothérapie Saint Louis de la Croix-Rouge Française, à Cédric, Thomas, Caroline, Aurélie et Amira, le contourage des seins et des prostatites n'a dorénavant plus de secret pour moi !
Merci de m'avoir accordé le temps nécessaire pour finir cette sacrée thèse.

A tous les patients qu'il m'a été donné de rencontrer dans les hôpitaux, en métropole et aux Antilles.

Je m'arrêterai là, pour que mon jury ne me soupçonne pas d'avoir passé davantage de temps à la rédaction de ces remerciements que sur mon travail de thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
Le purpura thrombopénique immunologique	3
<i>Epidémiologie</i>	3
<i>Histoire naturelle</i>	4
<i>Clinique</i>	5
<i>Biologie</i>	6
<i>Physiopathologie</i>	7
<i>Traitements</i>	8
Le rituximab au cours du traitement du PTI	12
ARTICLE.....	14
Introduction.....	15
Matériels et méthodes	16
Résultats	18
Discussion	27
Conclusion	30
BIBLIOGRAPHIE.....	31
CONCLUSION.....	39

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une pathologie acquise de l'hémostase primaire, représentant la plus fréquente des cytopénies auto-immunes.

Epidémiologie

Il s'agit d'une affection rare dont l'épidémiologie tend à se préciser grâce à la mise en place de registres régionaux et nationaux (1).

A l'échelle mondiale, l'incidence du PTI présente de grandes variations selon les populations étudiées et les bases de données utilisées. Dans une analyse des études épidémiologiques disponibles dans la littérature européenne (2), l'incidence du PTI a été estimée entre 1.9 et 6.4/100 000 enfants/an et entre 1.6 et 3.9/100 000 adultes/an. Une partie de ces variations peut probablement s'expliquer par des différences méthodologiques quant à la définition et à l'identification des patients dans les études concernées.

En population française, l'incidence du PTI a récemment été évaluée grâce aux données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)(3)(4). Sur une période s'étendant de juillet 2009 à juin 2011, 3771 patients ont présenté un PTI nouvellement diagnostiqué et nécessitant une prise en charge, dont 2885 adultes, soit une incidence globale de 2.9/100 000 personnes/an.

L'étude des caractéristiques de cette population mettait en évidence deux pics d'incidence : un premier dans la tranche d'âge 1-5 ans avec une incidence approchant les 7/100 000 enfants/an, et un second chez les adultes de plus de 60 ans, avec une incidence atteignant les 9/100 000 adultes/an chez les hommes de plus de 75 ans. Ces données étaient cohérentes avec celles déjà décrites dans d'autres populations européennes (5) et ont été validées secondairement par le registre régional prospectif CARMEN étudiant l'incidence des PTI adultes en région Midi-Pyrénées (6).

Si l'incidence globale est légèrement plus importante chez les femmes dans cette population (3.03/100 000 femmes/an versus 2.83/100 000 hommes/an), cette prédominance semble s'inverser de manière significative lors des deux pics d'incidence (4).

Outre les fluctuations liées à l'âge et au sexe, l'incidence présenterait également des variations géographiques et saisonnières. En France métropolitaine, il semble exister un gradient nord-sud avec une plus faible incidence en Basse-Normandie qu'en Midi-Pyrénées. De même, l'incidence du PTI est significativement plus forte en France métropolitaine que dans les départements d'outre-mer des Antilles françaises avec respectivement 2.93 cas/100

000 habitants/an et 1.14 cas/100 000 habitants/an (4), sans qu'une association ethnique ou environnementale n'ait pu être mise en évidence.

Plusieurs études ont évalué les variations saisonnières de l'incidence du PTI, avec des résultats parfois discordant selon les zones géographiques (7)(8). En population française, on retrouve un pic d'incidence hivernal, maximal au mois de janvier avec une incidence à 5.16/100 000 habitants/an versus 2.56/100 000 habitants/an au mois d'août (4). Cette variation saisonnière suggère un éventuel facteur déclenchant infectieux ou vaccinal. L'association « événement infectieux » et PTI est décrite de longue date, notamment en population pédiatrique (9), dans laquelle près de 2/3 des enfants ont présenté un événement infectieux dans les 8 semaines ayant précédé le diagnostic de PTI. L'imputabilité vaccinale, quant à elle, a fait l'objet d'études cas-témoins aux résultats contradictoires (10)(11), et reste toujours débattue.

Dans la majorité des cas, le bilan étiologique ne met en évidence aucune cause sous-jacente et le PTI est dit primaire. En France, le PTI est secondaire à une autre affection dans 20% des cas environ (4). Dans près de 2/3 des cas, il s'agit alors d'une pathologie néoplasique. Les hémopathies malignes représentent la première cause de PTI secondaire (38%). Parmi celles-ci, les syndromes myélodysplasiques en sont une cause émergente (13%). On retrouve ensuite les maladies de système (14%), les déficits immunitaires (10%), les infections chroniques (VIH, VHB, VHC...) (7%), ou encore la sarcoïdose (3.5%). Enfin certains médicaments sont connus pour être pourvoyeurs de PTI. C'est le cas par exemple des molécules antagonistes du GpIIb-IIIa et de la famille des sulfamides (11) (12).

Histoire naturelle

La conférence de standardisation des terminologies utilisées au cours du PTI établie en 2008 définit trois catégories de patients: les PTI nouvellement diagnostiqués (entre 0 et 3 mois), les PTI persistants (entre 3 et 12 mois) et les PTI chroniques (> 12 mois) (13).

L'histoire naturelle du PTI de l'adulte diffère des formes pédiatriques. En effet, ces dernières évoluent vers une guérison spontanée dans 70% des cas au strict opposé des formes adultes dont on estime qu'elles persistent ou se chronicisent dans 70% des cas environ.

Dans la plus large étude populationnelle française, l'étude prospective des PTI incidents du registre midi-pyrénéen CARMEN (6), les proportions de patients évoluant vers un PTI persistant et chronique étaient respectivement de 68.2% et de 58.7%. Des études ont tenté d'identifier certains facteurs pouvant prédire une évolution vers la chronicité. Ainsi, les présences d'anticorps anti-nucléaires (OR : 2.89, IC95 :1.08-7.74, p=0.035) (6) et d'anticorps

anti-plaquettaires (aOR : 11.5, IC95 :1.42-92.5, p=0.02) (14) seraient significativement associées à la chronicité, alors qu'un faible taux plaquettaire au diagnostic serait associé à un faible taux de passage à la chronicité (15).

De par la difficulté d'un suivi de qualité sur le long terme, les études de mortalité au cours du PTI sont rares. Dans une cohorte danoise de patients adultes atteints de PTI (16), on observait une mortalité 1.5 fois supérieure à celle observée en population générale. Dans cette population, les principales causes de décès étaient les hémorragies (HR=6.2, IC95 : 2.8–13.5) et les hémopathies (HR=5.7, IC95 : 2.1–15.7). Secondairement, il s'agissait d'infections ou de pathologies cardiovasculaires.

Clinique

Au diagnostic, lorsque la thrombopénie est modérée à sévère (<30G/L), la clinique est souvent dominée par les complications hémorragiques cutanéomuqueuses d'intensité variable avec une importante variabilité inter-individuelle. Un début insidieux, avec absence de manifestation clinique, est également fréquent chez l'adulte et contraste avec un début brutal, volontiers hémorragique, et plutôt l'apanage des PTI aigus (avec taux de plaquettes < 10G/L). Parmi ces manifestations hémorragiques, on citera les lésions purpuriques, les ecchymoses, spontanées ou lors de traumatismes minimes, ou encore les saignements muqueux : gingivorragies, bulles hémorragiques intra-buccales, épistaxis, métrorragies ou, plus rarement, saignements urinaires, digestifs ou intra-crâniens. La fréquence de ces complications reste mal évaluée. L'étude de 302 patients inclus dans le registre CARMEN montre la présence de signes hémorragiques au diagnostic dans 57.9% des cas, dont 30.1% de saignements muqueux et 6.6% des saignements sévères (17). Dans cette étude, les facteurs associés à un sur-risque de saignement étaient, en analyse multivariée : un taux de plaquettes au diagnostic entre 10G/L et 20G/L (OR : 5.2, IC95 : 2.34–11.57), le sexe féminin (OR : 2.6, IC95 : 1.3–5.0) et l'exposition aux anti-inflammatoires non stéroïdien (OR : 4.81, IC95 : 1.12–20.72). S'agissant des saignements graves (hémorragies digestives ou saignements intra-crâniens), leur fréquence serait relativement rare. Parmi les 3771 patients inclus dans la plus large cohorte française (4), 1.11% ont présenté un saignement digestif et 0.37% un saignement intra-crânien au diagnostic. La fréquence de ces saignements augmenterait avec l'âge, indépendamment de la prise de traitement antiagrégant ou anticoagulant (18). Dans une étude cas-témoin rétrospective française comparant 27 patients ayant présenté un saignement intra-crânien à 54 témoins, le saignement intra-crânien était le mode de révélation du PTI dans 18% des cas (5/27). En analyse multivariée, les facteurs associés au risque de

saignement intra-crânien étaient : l'existence d'une hémorragie menaçante (OR : 21, IC95 : 1.9–243, p=0.0143) et la cortico-résistance (OR : 59, IC95 : 6.7–523.7, p=0.0002) (19).

L'examen clinique doit par ailleurs s'efforcer de rechercher des éléments en faveur d'une cause secondaire à la thrombopénie (adénopathie ou organomégalie en faveur d'une hémopathie ou d'une lymphoprolifération satellite d'un déficit immunitaire, signe d'hypertension portale ou d'hépatopathie...).

Biologie

A la biologie standard, les éléments en faveur du diagnostic de PTI sont l'existence d'une thrombopénie isolée < 100G/L, sans autre anomalie quantitative ou qualitative de la numération formule sanguine (NFS). Elle doit également éliminer les diagnostics différentiels que sont les fausses thrombopénies à l'EDTA (numération plaquettaire sur tube citraté), les thrombopénies de consommation (coagulation intra-vasculaire disséminée, micro-angiopathie thrombotique notamment), ou encore les thrombopénies associées à une séquestration splénique (anomalie du bilan hépatique ?).

Selon les recommandations du centre de référence des cytopénies auto-immunes (CeReCAI) (20), le bilan biologique systématique doit en outre comporter une analyse du frottis sanguin, une électrophorèse des protéines sériques, des sérologies VIH, VHB, VHC, la recherche d'anticorps anti-nucléaires et permet de rechercher les causes sous-jacentes parmi les plus fréquentes.

En fonction des résultats de l'examen clinique et de la biologie standard, d'autres examens biologiques (immunophénotypage lymphocytaire, myélogramme, marqueurs anti-phospholipides...) peuvent être nécessaires.

La réalisation d'un myélogramme chez l'adulte n'est indiquée que dans certaines situations d'appel. Chez les sujets > 60 ans ou en présence d'anomalie quantitative ou qualitative de la NFS, il permet, lorsqu'il est couplé à une analyse chromosomique, d'éliminer un syndrome myélodysplasique sous-jacent. En présence d'une organomégalie, il recherche des arguments en faveur d'une lymphoprolifération. Enfin, il doit être réalisé en l'absence de réponse à un traitement de 1^{ère} ligne bien conduit.

La place de la recherche d'anticorps anti-plaquettaires (anticorps anti-GpIb-IX ou anti-GpIIb-IIIa principalement) par la technique dite de MAIPA n'est pas consensuelle. Bien que cet examen ne soit pas recommandé à titre systématique, certains auteurs suggèrent que leur mise en évidence pourrait être associée à la chronicité du PTI (14), à la réponse à la corticothérapie

(21) ou à la réponse à certains traitements de deuxième ligne, notamment le rituximab (22)(23).

Physiopathologie

La physiopathologie du PTI est complexe, même si plusieurs études ont progressivement permis de mieux appréhender les nombreux mécanismes impliqués (24).

La première découverte fut l'implication de l'immunité humorale par la mise en évidence d'auto-anticorps anti-plaquettaires dirigés contre des antigènes de surface (25)(26)(27). Ces anticorps permettent une destruction plaquettaire par phagocytose médiée par les récepteurs Fc γ activateurs des macrophages (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou « ADCC »), principalement au sein de la rate. Les macrophages jouent alors leur rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA) et permettent l'activation lymphocytaire T CD4+, puis lymphocytaire B, entretenant la production d'auto-anticorps. Pour autant, ces anticorps ne sont détectés que chez 60% des patients (28), posant la question d'un manque de sensibilité ou de l'existence de mécanismes alternatifs.

Dans la majorité des cas, ces auto-anticorps sont dirigés vers des glycoprotéines (Gp) de surface plaquettaire, principalement contre les GpIb/IX et GpIIb/IIIa (29), et appartiennent à la classe des immunoglobulines G (IgG)(30). En 2012, *Najaoui et al.* (31) a démontré leur capacité d'activation de la voie classique du complément (Cytotoxicité dépendante du complément ou « CDC »), ajoutant un nouveau mécanisme de destruction plaquettaire.

L'étude du phénotype des lymphocytes T CD4+ (32) et du taux des cytokines IL-2 et IFN γ (33) ont démontré la polarisation Th1 du système immunitaire des patients atteints de PTI. Il existe donc un déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit du versant inflammatoire Th1 (34). En comparant le sérum de patients atteints de PTI actif, de patients en rémission et de patients contrôles, *Olsson et al.* ont montré la surexpression de gènes cytotoxiques (Fas, Granzyme A et B, Perforine) et le rôle des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dans la destruction plaquettaire (35). Il existe donc également une implication de l'immunité cellulaire dans la physiopathologie du PTI. Cette implication est favorisée par un déficit quantitatif et qualitatif des lymphocytes T régulateurs (36), qui jouent un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire.

L'examen histologique de rates, issues d'une population de patients splénectomisés dans les suites proches (<6mois) d'un échec de traitement par rituximab, a permis de mettre en

évidence l'existence d'une population lymphoïde B résistante au rituximab. En cytométrie de flux, leur phénotype correspond aux plasmocytes à longue durée de vie, caractérisés entre autres par la perte de l'expression du CD20. In vitro, cette population cellulaire a démontré sa capacité à sécréter des anticorps anti-GpIIb-IIIa, expliquant probablement l'un des mécanismes de résistance au rituximab. Ces données sont renforcées par l'obtention d'un meilleur taux de réponse à la splénectomie chez les patients présentant un nombre de plasmocytes à longue durée de vie de la rate plus important (37).

Alors que l'on considérait le PTI comme une destruction plaquettaire périphérique, des études ont également permis de mettre en avant l'existence d'une interaction des auto-anticorps sur la mégacaryopoïèse (38) (39). Il en résulte des anomalies du développement, une activation de l'apoptose et une stimulation de la phagocytose mégacaryocytaire intra-médullaire, expliquant en partie une réponse médullaire inadaptée en regard de l'importance de la destruction plaquettaire périphérique.

De plus, l'analyse des facteurs de croissance mégacaryocytaire a mis en évidence une élévation des taux de thrombopoïétine (TPO) insuffisante pour palier à la destruction plaquettaire, augurant certaines pistes thérapeutiques (40).

Plus récemment encore, ce sont des anomalies de la distribution des cellules lymphoïdes innées (ILC) spléniques qui ont été pointées du doigt (41). Ces cellules jouent un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative : la prévalence des sous-types ILC-1 et ILC-3 favoriserait à la fois une polarisation Th1 et une activation des macrophages intra-spléniques.

L'ensemble de ces découvertes rend compte de la complexité de la physiopathologie du PTI et explique la diversité des thérapeutiques mises en œuvre.

Traitements

Traitements de 1^{ère} ligne

Le PTI ne nécessite pas toujours la mise en route d'une thérapeutique.

Il existe une indication thérapeutique lorsque la thrombopénie est $<30\text{G/L}$ (ou $<50\text{G/L}$ en présence d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant) ou dès lors qu'il existe des manifestations hémorragiques. Le but de la prise en charge est alors de permettre une élévation rapide du taux plaquettaire.

Le traitement de 1^{ère} ligne du PTI repose encore aujourd'hui sur la corticothérapie. Il a été démontré que, dans le cadre du PTI, elle permet une augmentation du nombre de lymphocytes

T régulateurs, permettant de contrebalancer la polarisation Th1 (42) et d'augmenter la proportion de récepteurs Fc γ inhibiteurs à la surface des monocytes et macrophages (43). Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut s'y substituer en cas de contre-indication à la corticothérapie, ou y être associé dans les formes les plus sévères.

L'évaluation du risque hémorragique est primordiale dans le choix du traitement à mettre en œuvre. Cependant la profondeur de la thrombopénie n'est pas, à elle seule, un bon reflet du risque hémorragique et les complications hémorragiques inaugurales graves restent rares (4). De plus un traitement par IgIV représente un coût important et, comme beaucoup de produits sanguins labiles, sa disponibilité est régulièrement mise en défaut. Prenant en compte des facteurs démographiques et cliniques pondérés, le score hémorragique validé par *Khellaf et al.* permettait d'établir un seuil à partir duquel les patients les plus à risque hémorragique devaient bénéficier d'un traitement par IgIV (44). En présence d'un risque hémorragique plus faible, la corticothérapie systémique orale à 1mg/kg/j permet l'obtention d'une réponse dans 60 à 80% des cas chez l'adulte (45) (46). A la même posologie, la voie intraveineuse (IV) n'augmenterait pas significativement le taux de réponse, mais permettrait un délai d'action plus rapide (46).

Dans une étude comparant l'utilisation de forte dose de méthylprednisolone intraveineuse (J1 : 30mg/kg/j ; J2 : 20mg/kg/j ; J3 : 10mg/kg/j ; J4 : 5mg/kg/j puis relais 1mg/kg/j per os) au traitement standard par prednisone 1mg/kg/j per os chez l'adulte, les résultats suggèrent une amélioration significative du taux de réponse de 53% à 80% et du délai de réponse de 8.4 jours à 4.7 jours en moyenne, sans majoration des effets secondaires (45).

Cet effet dose semble se confirmer dans un essai clinique prospectif randomisé multicentrique contrôlé comparant 4 jours de dexaméthasone 40mg/j IV au traitement standard par prednisone 1mg/kg/jour (47). Les résultats objectivent une augmentation significative du taux de réponse globale (82.1% vs 67.4%, $p=0.044$), de réponse complète (50.5% vs 26.8%, $p=0.001$) et une réduction du délai de réponse (3j vs 6j, $p<0.001$) tout en conservant une bonne tolérance. En revanche, l'amélioration de la prise en charge initiale ne semble pas impacter l'évolution naturelle du PTI. Dans cet essai, il n'y avait pas de différence significative du taux de réponse soutenue et de réponse complète soutenue à 6 mois dans les 2 bras comparés.

Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment, une majorité d'adultes atteints de PTI évolueront vers la persistance ou la chronicité et pourront relever d'un traitement de deuxième ligne.

Traitements de deuxième ligne

Les traitements de deuxième ligne doivent permettre une ré-ascension plaquettaire durable et éviter la corticothérapie et ses effets délétères au long cours. Si certains n'ont qu'un effet suspensif, d'autres peuvent prétendre à l'obtention d'une guérison.

Leurs modes d'action sont divers et s'appuient sur les mécanismes physiopathologiques décrits précédemment. A ce jour, les rares études comparatives des traitements de deuxième ligne (48)(49) ne sont que des études rétrospectives descriptives de faible puissance. La stratégie thérapeutique ne fait donc pas l'objet d'un consensus.

Du fait de l'importance de la rate dans la pathogénèse du PTI et de la prédominance de la destruction plaquettaire en son sein, la splénectomie a été l'un des premiers traitements de seconde ligne dans la prise en charge du PTI (50).

Depuis plus de 50 ans, elle reste l'une des meilleures alternatives thérapeutiques. Plusieurs méta-analyses ont montré qu'elle permettait d'obtenir une réponse complète prolongée chez $\frac{2}{3}$ des patients (51), avec des réponses soutenues à 5 ans dans plus de 70% des cas (52). Malgré cela, le recours à la splénectomie est de plus en plus rare. Les risques chirurgicaux (cependant faibles depuis la splénectomie coelioscopique), la fréquence des complications post-opératoires, thrombotiques, et infectieuses à long terme, mais aussi l'apparition d'alternatives thérapeutiques relativement bien tolérées et non invasives en sont certainement quelques raisons.

Pour lutter contre la production d'auto-anticorps et l'augmentation de la clairance plaquettaire, de nombreux traitements immunosuppresseurs ont été proposés. Ils entraînent souvent des taux de réponse plus modestes que d'autres traitements et présentent des toxicités non négligeables au long cours. Les pratiques montrent qu'ils ont de plus en plus tendance à être utilisés en association, dans l'objectif d'un effet synergique, qu'en monothérapie (53), essentiellement chez des patients réfractaires. Parmi ces molécules, on retrouve des agents alkylants (cyclophosphamide), des anti-métaboliques (mycophénolate mofétil, azathioprine...), des vinca-alcaloïdes (vincristine, plus volontiers utilisée en situation d'urgence, chez des patients réfractaires à la corticothérapie et aux IgIV), la ciclosporine.

La dapsone a été utilisée au cours du PTI depuis le début des années 1990 (54). La revue de la littérature montre qu'elle permet l'obtention d'un taux de réponse globale entre 30 et 50%, avec de meilleures réponses avant splénectomie (55). Il s'agit ainsi d'une des molécules les plus efficaces disponibles. Pour autant elle semble avoir été délaissée du fait de l'avènement de thérapeutiques plus modernes.

Le danazol a démontré son action immunomodulatrice (56). Il entraîne principalement une diminution de l'expression du récepteur au Fcγ à la surface des monocytes, diminuant la phagocytose plaquettaire. Depuis les années 1980, de nombreuses études ont confirmé son efficacité dans la prise en charge du PTI (57). Utilisé à pleine dose (200mg 3x/jour), il permet des taux de réponse allant jusqu'à 70% (58). Cependant son délai d'action est long (durée médiane de réponse : 3 mois) et sa tolérance est souvent limitante (cytolyse hépatique, virilisation). De plus, il n'est pas dépourvu de toxicité au long cours (hépatocarcinome, thrombose, fibrose pulmonaire...).

Au début des années 2000, on assiste à l'essor du premier anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 : le rituximab. Développé initialement en onco-hématologie dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes B, il est rapidement utilisé dans le spectre des maladies auto-immunes pour sa capacité à réduire la production d'auto-anticorps via une déplétion lymphocytaire B profonde et prolongée. L'utilisation du rituximab au cours du PTI sera détaillée dans le paragraphe 2.

La mise en évidence d'un déficit qualitatif et quantitatif de la mégacaryopoïèse chez les patients atteints de PTI a encouragé le développement d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-RA) dans cette indication. Deux molécules ont ainsi obtenu leur autorisation de mise sur le marché en 2009 et 2010 : le romiplostim et l'eltrombopag en 3^e ligne après splénectomie ou en 2^e ligne en cas de contre-indication à la splénectomie. Malgré d'excellents taux de réponse (70-80%) et une tolérance satisfaisante (59), ces molécules n'offrent souvent qu'un effet suspensif. Il a cependant été décrit des cas de réponses soutenues suite à l'arrêt du traitement (60) et des études ont analysé ces patients. Elles ont montré une amélioration de la fonctionnalité des lymphocytes T régulateurs (61) ainsi qu'une diminution de l'expression des récepteurs Fcγ activateurs à la surface des monocytes (62) lors de l'utilisation des TPO-RAs. Ces données favorables contrastent avec des résultats, bien que contestés, suggérant l'augmentation du risque de myélofibrose lors d'une utilisation au long cours (63). Le manque de recul vis-à-vis de ces molécules incite donc à la prudence.

Très récemment, un inhibiteur de la tyrosine kinase syk, le fostamatinib, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Association avec des résultats encourageants (64).

D'autres thérapies ciblées (autres anticorps anti-CD20, anti-CD22, antiCD-25...), de nouveaux TPO-RAs sont encore à l'étude.

Le rituximab au cours du traitement du PTI

Utilisée initialement en onco-hématologie, le purpura thrombopénique immunologique a été l'une des premières maladies auto-immunes à bénéficier de l'arrivée de cette thérapie ciblée. Dès 2001, sur une cohorte de 25 patients atteints de PTI chroniques, l'utilisation du rituximab permettait l'obtention d'une réponse dans 52% des cas, avec des réponses soutenues > 6 mois dans 28% des cas (65).

Secondairement, des essais cliniques prospectifs (66) (67) et une méta-analyse (68) ont précisé ces données sur des effectifs plus larges. On estime aujourd'hui que les patients traités par rituximab obtiennent une réponse initiale dans près de 60% des cas, dont 40% de réponse complète.

Malgré ces données favorables, il n'a jamais eu d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il a cependant fait l'objet d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) en 2008 et a obtenu une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) en 2016 dans la prise en charge des PTI sévères, réfractaires.

Les études biologiques ont montré que son impact sur le système immunitaire était bien plus important qu'une seule déplétion lymphocytaire B. En effet, il semble également exister une modification de la balance Th1/Th2 ainsi qu'une augmentation du nombre et de l'activité des lymphocytes T régulateurs (69)(70).

Parmi les potentiels facteurs prédictifs de réponse à ce traitement, certains auteurs ont suggéré qu'une durée d'évolution du PTI < 1 an (66), le sexe féminin, un âge jeune (65) ou un faible nombre de traitements antérieurs favoriseraient l'obtention d'une réponse.

De par son mécanisme d'action, les craintes se sont initialement portées sur le risque infectieux. Pour autant, la fréquence des complications infectieuses chez les patients atteints de PTI traités par rituximab est mal établie. Dans une large cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab, le risque d'infection grave était évalué à 5 pour 100 patients-année, favorisé par un taux d'immunoglobulines < 6g/L (OR : 4.9, IC95 : 1.6–15.2, p=0.005) (71). Les données issues d'une étude prospective multicentrique française étudiant 248 patients traités par rituximab retrouvait une incidence de 2.3 infections pour 100 patients-année (IC95 : 1.2–4.1) (66). Dans cette population, la médiane d'évolution du PTI avant traitement était de 16 mois et les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements antérieurs. Ces éléments peuvent expliquer des résultats plus rassurants que ceux obtenus dans des populations plus lourdement traitées par immunosuppresseurs. Une

surveillance régulière du taux d'immunoglobulines et une prévention vaccinale sont recommandées.

Utilisé initialement aux doses standards de 375mg/m² par semaine pendant 4 semaines par analogie aux protocoles d'onco-hématologie, certains auteurs ont rapportés un taux de réponse semblable après une dose fixe de 1000mg à J1 et J15 (72) ou 4 perfusions de 100mg espacées d'une semaine (73). Si ce dernier protocole pourrait permettre un impact médico-économique favorable, il semble produire des durées de réponse moins longues (73).

Ainsi, quel que soit le protocole entrepris, le suivi à moyen terme montre que seuls 20% à 30% des patients sont encore répondeurs à 5ans (74).

Avant l'arrivée des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, et en l'absence d'autres réelles alternatives thérapeutiques, certains praticiens ont proposé la réalisation d'une ou plusieurs nouvelles cures de rituximab chez leurs patients atteints de PTI. Cependant cette stratégie n'a été évaluée que dans une seule étude rétrospective de faible effectif dans la littérature (75).

Dans ce contexte, nous avons mené une étude rétrospective multicentrique auprès des différents centres de compétence et de référence des cytopénies auto-immunes (CeReCAI) français. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un ou plusieurs re-traitements par rituximab dans la prise en charge des patients atteints de PTI et, si possible, d'identifier de potentiels facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse à une telle stratégie thérapeutique.

ARTICLE

Introduction

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une affection auto-immune caractérisée par une thrombopénie inférieure à 100G/L sans étiologie sous-jacente (13). La physiopathologie du PTI est complexe (24). La production d'anticorps anti-plaquettaires par les lymphocytes B auto-réactifs génère une phagocytose plaquettaire, principalement au niveau de la rate, et peut également cibler les mégacaryocytes, responsable d'une mégacaryopoïèse inadaptée (76). Outre ces mécanismes dépendants des auto-anticorps, l'implication d'une réponse cellulaire T anormale, impliquant les lymphocytes T folliculaires *helper* (77) et les lymphocytes T CD8+ spléniques et circulants, a également été démontrée dans la pathogénèse de la maladie.

Du fait du rôle majeur des lymphocytes B dans la physiopathologie du PTI, la déplétion lymphocytaire B a représenté une approche thérapeutique rationnelle depuis plus de dix ans (65). Malgré le peu d'études randomisées et contrôlées (78), le rituximab (RTX) est largement utilisé comme deuxième ou troisième ligne thérapeutique dans la prise en charge des PTI persistants ou chroniques (79). Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont démontré l'efficacité du RTX au cours du PTI, avec une réponse globale (OR) à court terme variant de 40 à 70% selon la population étudiée (68). Un âge jeune et une durée d'évolution du PTI < 1 an semblent être associés à une meilleure réponse (66)(80)(81) mais les résultats des facteurs prédictifs de réponse sont discordants. De plus, les études s'intéressant à l'efficacité du RTX à long terme sont rares. On estime que le taux de réponse à 5 ans se situerait entre 20 et 30% (74).

Différents protocoles de RTX ont été utilisés chez les patients atteints de PTI, avec différentes posologies : le schéma standard (4 perfusions de 375mg/m² espacées d'une semaine), une dose fixe de 1000mg à J1 et J15, ou un schéma faible dose (4 perfusions de 100mg espacées d'une semaine). A ce jour, aucune étude prospective n'a comparé ces différents protocoles. Des études rétrospectives suggèrent que le schéma standard et le schéma administrant une dose fixe de 1000mg à J1 et J15 auraient une efficacité comparable (72), alors que le schéma standard serait supérieur au schéma faible dose en matière de réponse à court terme, de taux de rechute, et de probabilité d'atteindre et de maintenir une réponse prolongée, selon une étude rétrospective italienne (73).

La place du RTX dans la stratégie thérapeutique du PTI est toujours débattue, du fait des alternatives de seconde ligne que sont la splénectomie et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-RA) chez les patients n'ayant pas obtenu une rémission prolongée grâce aux corticoïdes (79)(82)(83). Chez les patients ayant déjà reçu une cure de RTX, la

question de l'efficacité et de la tolérance d'une seconde cure (ou plus) reste une question sans réponse. En effet, seule une étude rétrospective de faible effectif s'est intéressée aux patients atteints de PTI, re-traités par RTX (75).

Dans ce contexte, nous rapportons dans cet article les résultats d'une étude rétrospective multicentrique, menée dans des centres français de référence pour les cytopénies auto-immunes, chez des adultes atteints de PTI, ayant reçu au moins deux cures de RTX afin d'évaluer l'efficacité, les potentiels facteurs prédictifs de réponse, et la tolérance d'un re-traitement par RTX dans cette situation.

Matériels et méthodes

Patients

Cette étude rétrospective multicentrique a été menée dans 11 centres du réseau français des cytopénies auto-immunes. Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans ayant consulté dans l'un des centres participants entre janvier 2008 et décembre 2017, répondant aux critères diagnostiques de PTI primaire ou secondaire (13)(82) et précédemment traités par au moins deux cures de RTX dans cette indication. Les patients ayant reçu du RTX pour une autre indication étaient exclus. Les données cliniques et biologiques des patients étaient recueillies via un formulaire standardisé et analysées par deux investigateurs.

Définitions du PTI et des réponses

La gravité du saignement était évaluée par l'utilisation d'un score hémorragique utilisé pour les patients atteints de PTI en France et ayant fait l'objet d'une publication (44). Les stades de la maladie (i.e., PTI nouvellement diagnostiqué, persistant ou chronique) étaient définis selon les recommandations internationales (13). La qualité de la réponse au RTX était définie par les critères internationaux : une réponse complète (RC) était définie par un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, une réponse partielle (RP) par un taux de plaquettes $\geq 30 \times 10^9/L$ avec, au moins, un doublement de sa valeur de base. Les patients n'atteignant pas le seuil de $30 \times 10^9/L$ avec doublement du taux de plaquettes pré-RTX, ou ceux ayant besoin d'un traitement de rattrapage (immunoglobulines intraveineuse et/ou corticoïdes) plus de 8 semaines après la première administration du RTX étaient considérés comme non répondeurs (NR). En comparaison à la réponse obtenue à la cure de RTX précédente, la réponse à la cure de RTX actuelle était :

- « **meilleure** » si les patients obtenaient une RC à la cure actuelle alors qu'ils avaient obtenus une RP ou étaient non répondeurs à la cure précédente, ou s'ils obtenaient une RP à la cure actuelle alors qu'ils étaient non répondeurs à la cure précédente,
- « **similaire** » si les patients obtenaient la même réponse qu'à la cure précédente (i.e., RC-RC, RP-RP ou NR-NR),
- « **moins bonne** » si les patients obtenaient une RP ou étaient non répondeurs à la cure actuelle alors qu'ils avaient obtenu une RC à la cure précédente, ou s'ils étaient non répondeurs à la cure actuelle alors qu'ils avaient obtenu une RP à la cure précédente.

Chez les patients répondeurs, la durée de réponse était calculée entre la date de la cure de RTX et la date de la rechute. La rechute était définie par un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/L$, l'existence d'un syndrome hémorragique et/ou la nécessité de recourir à un traitement de rattrapage. En comparaison à la cure de RTX précédente, la durée de réponse à la cure actuelle était :

- « **plus longue** », si la durée de réponse était supérieure à celle obtenue lors de la cure précédente d'au moins 3 mois,
- « **similaire** » si la durée de réponse était égale à celle obtenue lors de la cure précédente à +/- 3 mois,
- « **plus courte** », si la durée de réponse était inférieure à celle obtenue lors de la précédente cure de plus de 3 mois.
- « **non applicable** », si les patients, en rémission aux dernières nouvelles, avaient une durée de réponse inférieure à celle obtenue lors de la cure précédente.

Analyses statistiques

Les données des patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion étaient analysées. Les données quantitatives sont présentées soit avec leur moyenne (+/- écart-type) soit leur médiane [1^{er} quartile – 3^e quartile] ou (étendue). Les données qualitatives sont exprimées en fréquence (%). Le critère principal de l'étude était le taux de réponse globale (OR) après une deuxième cure de RTX. Les facteurs associés à une réponse à une deuxième cure de RTX en analyse univariée étaient testés dans un modèle de régression-logistique afin d'identifier les facteurs indépendamment associés à une réponse lors d'un re-traitement. Tous les facteurs associés à une réponse en analyse univariée avec $p \leq 0.10$ étaient inclus dans le modèle de régression-logistique. Les Odds Ratio (OR) estimés par ce modèle sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95). Les taux de non réponse et de survie sans récurrence étaient estimés par le méthode de Kaplan-Meier. Les courbes obtenues étaient comparées

grâce au test de log-rank. Les analyses ont été effectuées par le logiciel d'analyses statistiques R[®] version 3.5.1. Un $p \leq 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Ethique

Cette étude a été approuvée par le comité consultatif national d'éthique et a été réalisée en accord avec les normes éthiques telles que définies dans la déclaration d'Helsinki de 1964 et ses amendements ultérieurs. Pour une étude rétrospective, un formulaire de consentement n'est pas requis.

Résultats

Caractéristiques des patients atteints de PTI et traitements antérieurs

Cinquante-sept patients ayant reçu au moins 2 cures de RTX ont été inclus dans l'étude. Sept patients étaient secondairement exclus en raison de données manquantes. Les données de cinquante patients étaient analysées. Leurs caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 1**. Il y avait une prédominance féminine avec un *sex ratio* de 1,5 femmes/1 homme. L'âge médian au diagnostic de PTI était de 39 ans [23.25-53.5]. La plupart des patients (n=43, 86%) présentait un PTI primaire. Parmi les patients atteints de PTI secondaires, le PTI était associé à une autre cytopénie auto-immune dans 4 cas (syndrome d'Evans, avec une anémie hémolytique n=3, avec une neutropénie auto-immune n=1), avec un lupus érythémateux systémique (LES) dans 2 cas, et avec une polyendocrinopathie auto-immune dans 1 cas. Les anticorps anti-nucléaires étaient positifs ($>1/80$) dans 10 cas (20%) ($\geq 1/320$, n=7, 14%). La majorité des patients (66%) présentait des manifestations hémorragiques au diagnostic, avec un taux plaquettaire médian de $13 \times 10^9/L$ [8-25]. Le nombre médian de lignes thérapeutiques antérieures avant RTX était de 3 [2-4]. Tous les patients avaient reçu une corticothérapie, et 82% d'entre eux étaient cortico-sensibles. Les autres lignes thérapeutiques antérieures étaient les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (74%), dapsone (34%), danazol (16%), hydroxychloroquine (14%), vincristine (10%), azathioprine (n=3), romiplostim, eltrombopag, colchicine ou cyclophosphamide (n=1, respectivement). Quatorze patients (28%) avaient été splénectomisés avant la première cure de RTX.

Tableau 1. Caractéristiques des patients atteints de PTI, re-traités par RTX

Caractéristiques des patients	
Sex ratio (F/H)	1.5/1 (F: 60%)
Age (années) au diagnostic du PTI, médiane [Q1-3]	39 [23.25-53.5]
PTI primaire	43 (86%)
Positivité des anticorps anti-nucléaires ($\geq 1/80$)	14 (28%)
Taux de plaquettes au diagnostic du PTI ($10^9/L$), médiane [Q1-3]	13 [8-25]
Syndrome hémorragique au diagnostic du PTI	
Aucun	15/44 (34%)
Saignement	29/44 (66%)
Nadir plaquettaire dans les 3 mois précédent la première cure de rituximab ($10^9/L$), médiane [Q1-3]	11 [6-22.5]
Durée d'évolution du PTI (mois) lors de la 1 ^{ère} cure de rituximab, médiane [Q1-3]	26 [7.5-153]
Stade du PTI lors de la 1^{ère} cure de rituximab	
PTI nouvellement diagnostiqué	7 (14%)
PTI persistant	12 (24%)
PTI chronique	31 (62%)
Traitements antérieurs	
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures, médiane [Q1-3]	3 [2-4]
Corticoïdes	50 (100%)
IgIV	37 (74%)
Splénectomie avant la 1 ^{ère} cure de Rituximab	14 (28%)
Suivi	
Durée de suivi depuis le diagnostic (mois), médiane [Q1-3]	135.5 [86-223]
Durée de suivi depuis la 1 ^{ère} cure de Rituximab (mois), médiane [Q1-3]	86.5 [61-116]
Durée de suivi depuis la dernière cure de Rituximab (mois), médiane [Q1-3]	37 [18-73]

F, femme ; H, homme ; IgIV, immunoglobulines intraveineuses

Nombre de cures de RTX et suivi

Parmi les 50 patients re-traités par RTX analysés, 37 (74%) ont reçu 2 cures de RTX, 8 (16%) ont reçu 3 cures de RTX, 2 (4%) ont reçu 4 et 5 cures de RTX respectivement, et 1 (2%) a reçu 7 cures de RTX. Au total, 73 cures de RTX étaient analysées (**Tableau 2**).

La durée médiane d'évolution du PTI avant la première cure de RTX était de 26 mois [7.5–153]. L'âge médian lors de la 1^{ère} cure de RTX était de 46 ans [30.25-58]. La majorité des patients (n=31, 62%) présentait un PTI chronique lors de la première cure de RTX, et seulement 7 (14%) un PTI nouvellement diagnostiqué (**Tableau 1**). La durée médiane de suivi était de 86.5 mois [61.3–116.3] entre la première cure de RTX et la date des dernières nouvelles, et de 37 mois [18.5–73] entre la dernière cure de RTX et la date des dernières nouvelles.

Tableau 2. Evolution du type de réponse en comparaison à la cure de rituximab précédente

Type de réponse	2 ^e cure (n=50)	3 ^e cure (n=13)	4 ^e cure (n=5)	5 ^e cure (n=3)	6 ^e cure (n=1)	7 ^e cure (n=1)	Nombre total de re-traitements (n=73)
Similaire	32 (64%)	12 (92%)					Similaire
RC-RC	24	9	4	3	1	1	
RP-RP	3						53 (73%)
NR-NR	5	3					
Meilleure	6 (12%)						Meilleure
RP-RC	5		1				7 (9%)
NR-RC	1						
Moins bonne	12 (24%)	1 (8%)					Moins bonne
RC-RP	2	1					
RC-NR	7						13 (18%)
RP-NR	3						

RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; NR, non réponse

Schémas de RTX utilisés et réponses au traitement et re-traitements

L'âge médian lors de la première cure de RTX était de 46 ans [30.3–58]. Le nadir plaquettaire médian dans les 3 mois précédents la première cure de RTX était de $11 \times 10^9/L$ [6–22.5]. Le schéma utilisé pour la première cure de RTX était le schéma standard pour 35 patients (70%), le schéma administrant une dose fixe de 1000mg à J1 et J15 pour 13 patients (26%), et un autre schéma pour 2 patients (4%). Une réponse globale était obtenue chez 44 patients (88%) après cette première cure de RTX, avec 33 réponses complètes (RC) (66%) et 11 réponses partielles (22%). Seuls 6 patients (12%) étaient non répondeurs. Parmi les répondeurs, la

durée médiane de réponse était de 15 mois [9.5–30.5], avec une médiane de réponse de 19.5 mois [12.75–30] en cas de RC et de 15 mois [8.5–38] en cas de RP (*Figure supplémentaire 1*).

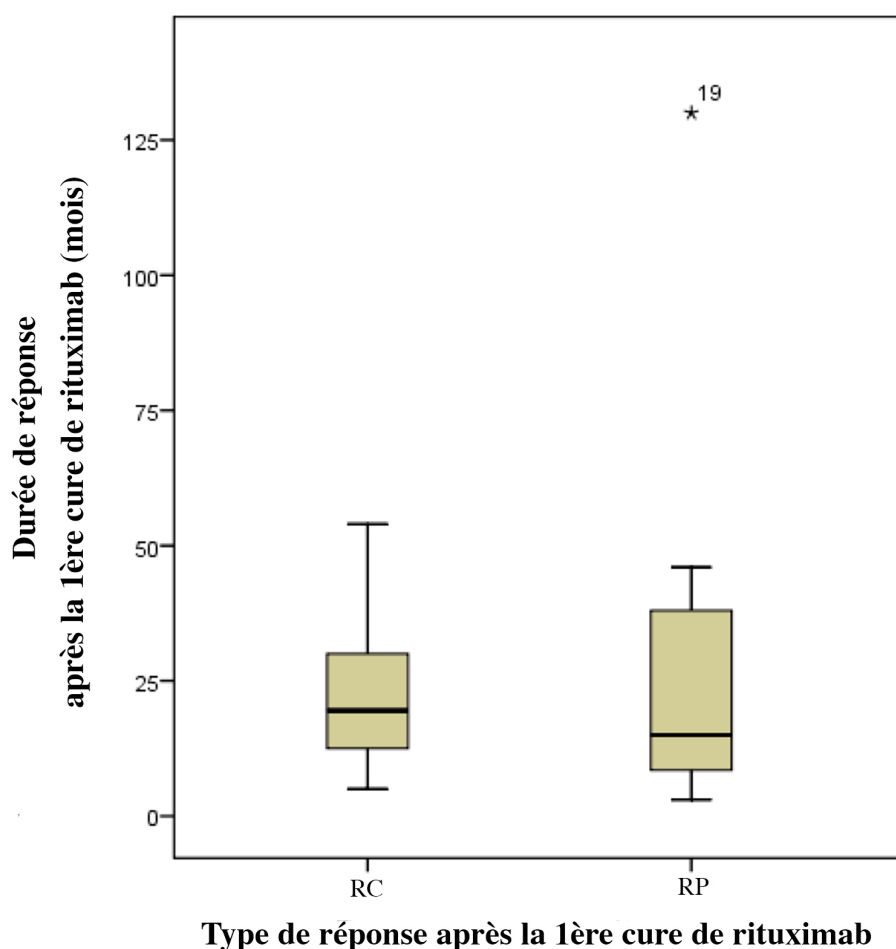


Figure supplémentaire 1. Durée de réponse après la 1^{ère} cure de RTX selon la qualité de réponse obtenue

La durée médiane entre la première et la deuxième cure de RTX était de 27.5 mois [14.8–43.3], et de 4 mois [1–11] entre la rechute et la deuxième cure de RTX. Parmi les 36 patients non splénectomisés avant la première cure de RTX, 6 (17%) étaient splénectomisés entre la première et la deuxième cure de RTX. Concernant cette deuxième cure de RTX, vingt patients (40%) recevaient un schéma standard, 21 (42%) un schéma administrant une dose fixe de 1000mg à J1 et J15, et 9 (18%) un autre schéma. Une réponse globale (OR) était observée chez 35 patients (70%) après cette deuxième cure de RTX, avec 30 (60%) réponses complètes (RC) et 5 (10%) réponses partielles. En comparaison à la première cure de RTX, la réponse était similaire pour 32 patients (64%) et meilleure pour 6 patients (12%) (*Tableau 2*). Parmi les répondeurs à la première cure de RTX (n=44), 10 (23%) étaient non répondeurs à la deuxième cure de RTX. Parmi les non répondeurs à la première cure de RTX (n=6), tous sauf 1 (n=5, 83%) restaient non répondeurs à la deuxième cure de RTX. Après cette deuxième cure

de RTX, la durée médiane de réponse globale était de 13 mois [0–30]. Chez les répondeurs, la durée médiane de réponse était de 23 mois [12.5–39.5] (24.5 mois [13.5–41.8] en cas de RC et 10 mois [6–24] en cas de RP, **Figure supplémentaire 2**). Parmi les 40 patients évaluables, ayant une durée de suivi suffisante, et en comparaison à la durée de réponse obtenue lors de la première cure de RTX, la durée de réponse à la deuxième cure était similaire (+/- 3 mois) pour 10/40 patients (25%), plus longue pour 14/40 patients (35%) et plus courte pour 16/40 patients (40%) (**Tableau 3**). La durée médiane de suivi après la deuxième cure de RTX était de 24 mois [12.5–39.5]. Parmi les 35 répondeurs, 17 (49%) étaient en réponse soutenue aux dernières nouvelles.

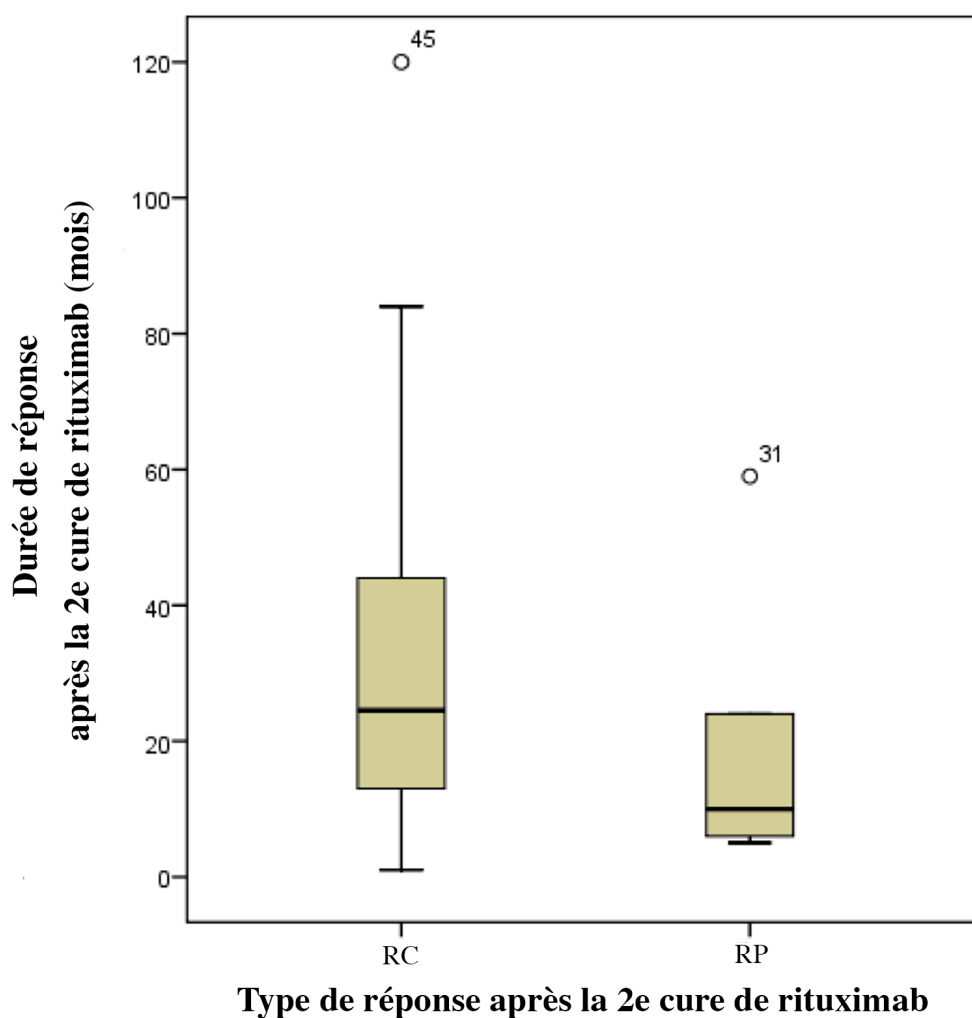


Figure supplémentaire 2. Durée de réponse après la 2^e cure de RTX selon la qualité de réponse obtenue

Treize patients recevaient une troisième cure de RTX, avec une durée médiane de 24 mois [22–31] entre la deuxième et la troisième cure de RTX, et de 7 mois [2-9] entre la rechute et la troisième cure de RTX. Une réponse globale (OR) était obtenue chez 10 patients (77%)

après cette troisième cure de RTX, avec 9 RC (69%) et 1 RP (8%). En comparaison à la réponse à la deuxième cure de RTX, la réponse était similaire pour 12 patients (92%) (**Tableau 2**). Tous les répondeurs à la deuxième cure de RTX restaient répondeurs à la troisième cure de RTX (9 RC et 1 RP), et tous les non répondeurs à la deuxième cure de RTX restaient non répondeurs à la troisième cure de RTX (n=3). Après la troisième cure de RTX, la durée médiane de réponse globale était de 13 mois [1–17.5], de 15 mois [13–18] en cas de RC et de 9 mois en cas de RP (n=1). Parmi les 13 patients évaluable, ayant une durée de suivi suffisante, et en comparaison à la deuxième cure de RTX, la durée de réponse à la troisième cure était similaire (+/- 3 mois) pour 4/11 patients (36%), plus longue pour 2/11 patients (18%) et plus courte pour 5/11 patients (46%) (**Tableau 3**). La durée médiane de suivi après la troisième cure de RTX était de 20 mois [16.3–40]. Parmi les 10 répondeurs, 4 (40%) étaient en réponse soutenue aux dernières nouvelles.

Cinq patients recevaient une quatrième cure, 3 une cinquième cure et 1 une sixième et septième cure de RTX, avec une durée médiane de réponse respective de 18 mois, 15 mois, 17 mois et 17 mois (**Tableau 3**).

La durée de réponse de chacun des patients à chaque cure de RTX est présentée dans le **Figure 1**.

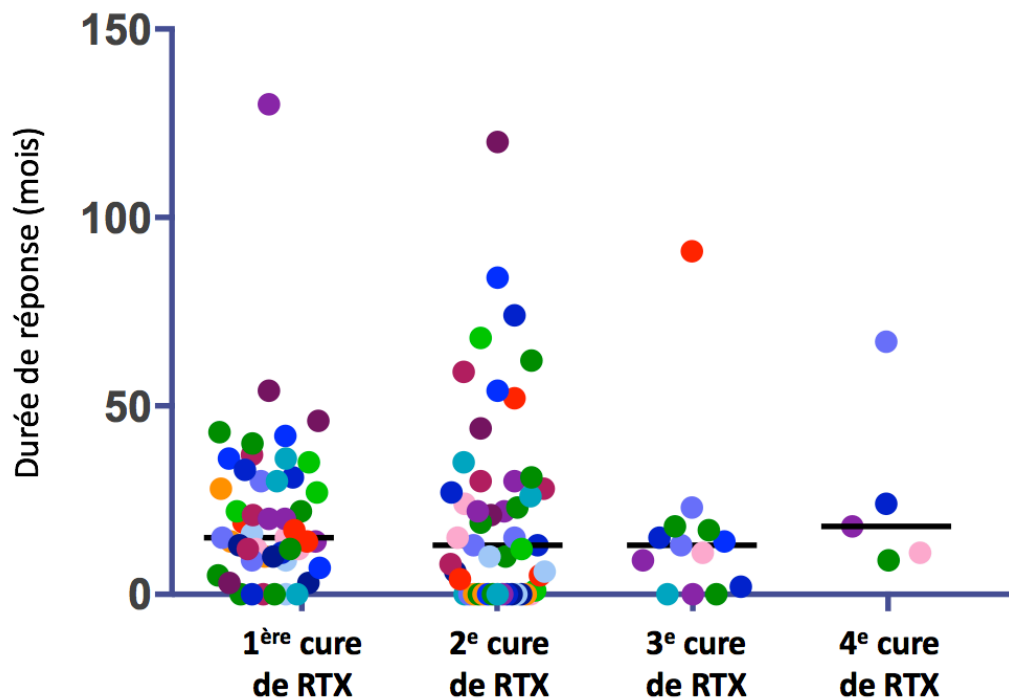
La survie sans rechute après les 2^e, 3^e et 4^e cures de RTX est présentée dans la **Figure 2**.

Tableau 3. Evolution de la durée de réponse en comparaison à la cure de RTX précédente

Durée de réponse (+/- 3 mois)	2 ^e cure (n=50)	3 ^e cure (n=13)	4 ^e cure (n=5)	5 ^e cure (n=3)	6 ^e cure (n=1)	7 ^e cure (n=1)	Nombre total de re-traitements (n=73)
Similaire	10 (20%)	4 (31%)	1		1		16 (22%)
Plus longue	14 (28%)	2 (15.5%)	3	1			20 (27%)
Plus courte	16 (32%)	5 (38%)	1	1			23 (32%)
Non évaluable *	10 (20%)	2 (15.5%)		1		1	14 (19%)
Durée médiane de réponse globale ; mois (étendue)	13 (0-120)	13 (0-91)	18 (9-67)	15 (4-18)	17	17**	
Durée médiane de réponse parmi les répondeurs (RC+RP) ; mois (étendue)	23 (2-120)	14.5 (2-91)	18 (9-67)	15 (4-18)	17	17**	

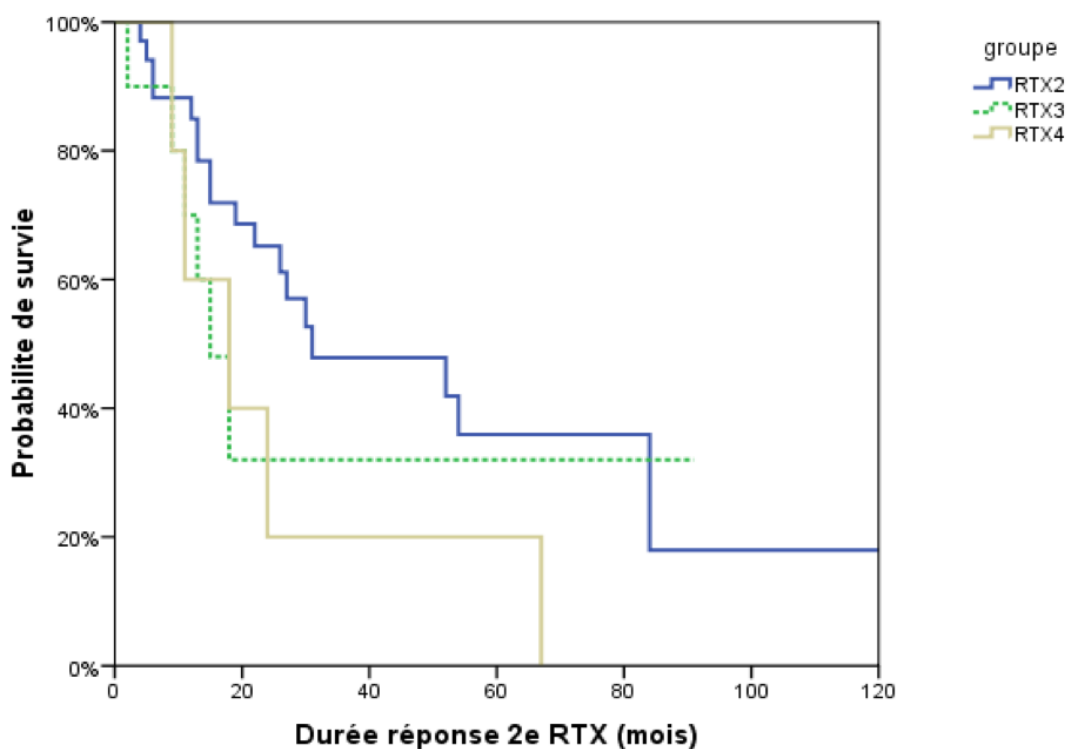
RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; NA, non applicable ; *, patients en rémission aux dernières nouvelles ayant une durée de suivi insuffisante comparée à la durée de réponse à la cure de RTX précédente ; **, toujours en rémission aux dernières nouvelles

Figure 1. Durée de réponse aux différentes cures de RTX chez les patients atteints de PTI



Chaque patient est représenté par un point coloré
Les barres horizontales correspondent à la durée médiane de réponse pour chaque cure de RTX

Figure 2. Survie sans récurrence chez les patients atteints de PTI après une 2^e, 3^e et 4^e cure de RTX



Re-traitement par RTX après splénectomie

Au cours du PTI, des études ont suggéré que la réponse à certains traitements pouvait être meilleure et plus soutenue après splénectomie que celle obtenue avec le même traitement avant splénectomie (84). Dans notre population, 9 patients (18%) ont été splénectomisés après une cure de RTX. Trois patients (33%) étaient non répondeurs à la cure de RTX pré-splénectomie. Les 6 autres patients (67%) avaient obtenu une réponse complète transitoire lors de la cure de RTX pré-splénectomie (durée médiane de réponse : 13 mois, étendue : 6-26). En post-splénectomie, parmi ces 6 patients, 2 n'étaient pas re-traités par RTX, 3 obtenaient à nouveau une réponse complète à la cure de RTX post-splénectomie (durée médiane de réponse : 15 mois, étendue : 13-74), et 1 n'a pas répondu à la cure de RTX post-splénectomie. Aucun des 3 patients non répondeurs au RTX pré-splénectomie n'a répondu à une cure ultérieure de RTX.

Facteurs prédictifs de réponse à une deuxième cure de RTX

Plusieurs données cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été comparées entre les patients répondeurs et les non répondeurs à une deuxième cure de RTX, et analysées en tant que potentiels facteurs prédictifs de réponse à une deuxième cure de RTX. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 4**. En analyse univariée, la réponse à une deuxième cure de RTX était significativement associée à l'obtention d'une réponse à la 1^{ère} cure de RTX (RC/RP vs NR) (OR : 17 (IC95 :1.774-162.887) p=0.014) et à la durée de réponse après la 1^{ère} cure de RTX (OR : 1.086 (IC95 :1.017-1.161) p=0.014). Elle était également associée, mais non significativement, au sexe masculin, à une réponse à la corticothérapie, et à l'absence de splénectomie entre la 1^{ère} et la 2^e cure de RTX (**Tableau 4**). En analyse multivariée, la réponse à la deuxième cure de RTX était significativement associée à la réponse à la 1^{ère} cure de RTX (CR/RP vs NR) (OR : 14.158 (IC95 : 1.035-193.729) p=0.047). Le sexe masculin, la réponse à la corticothérapie et l'absence de splénectomie entre la 1^{ère} et la 2^e cure de RTX était également associés mais non significativement (**Tableau 5**).

Tableau 4. Facteurs prédictifs de réponse à une 2e cure de RTX au cours du PTI – analyse univariée

Variables	Non-répondeurs (n=15)	Répondeurs (n=35)	OR (IC95)	p
Age lors de la 1 ^{ère} cure de rituximab, moyenne (+/- écart-type)	42.2 (+/-18.3)	46.5 (+/-17.5)	1,014 (0.979-1.051)	.42
Sex ratio (M/F)	3/12	17/18	3.778 (0.906-15.759)	.068
PTI primaire	14 (93.3%)	29 (82.9%)	2.897 (0.317-26.431)	.346
Positivité des anticorps anti-nucléaires	3 (25%)	11 (34.4%)	1.571 (0.352-7.018)	.554
Réponse antérieure transitoire à la corticothérapie (n=48)	10/14 (71.4%)	31/34 (91.2%)	4.133 (0.787-21.695)	.093
Moins de 3 de lignes thérapeutiques antérieures	6 (40%)	17 (48.6%)	1.417 (0.415-4.834)	.578
Splénectomie avant la 1 ^{ère} cure de rituximab	6 (40%)	8 (22.9%)	0.444 (0.121-1.631)	.221
Taux de plaquettes (10 ⁹ /L) lors de la 1 ^{ère} cure de rituximab, moyenne (+/- écart-type), (n=44)	37.09 (+/- 43.66)	58.67 (+/- 110.47)	1.004 (0.992-1.015)	.546
Durée d'évolution du PTI (mois) avant la 1 ^{ère} cure de rituximab, moyenne (+/- écart-type)	89.53 (+/- 80.01)	65.91 (+/-95.77)	0.997 (0.991-1.004)	.401
Réponse (RC/RP) à la 1^{ère} cure de rituximab	10 (66.7%)	34 (97.1%)	17.000 (1.774-162.887)	.014
Durée de réponse (mois) après la 1^{ère} cure de rituximab, moyenne (+/- écart-type)	10.5 (+/-10.30)	25.37 (+/-22.83)	1.086 (1.017-1.161)	.014
Splénectomie entre la 1^{ère} et la 2^e cure de rituximab	4 (26.7%)	2 (5.7%)	0.167 (0.027-1.038)	.055
Délai (mois) entre la 1 ^{ère} et la 2 ^e cure de rituximab, moyenne (+/- écart-type)	28.53 (+/- 24.95)	32.26 (+/- 21.03)	1.008 (0.979-1.039)	.583

Les variables avec $p \leq 0.1$, présentées en gras, ont été incluses dans l'analyse multivariée

Tolérance

Au total, 123 cures de RTX ont été analysées dans cette étude. Sept réactions de faible gravité en lien avec la perfusion ont été rapportées. Treize patients (26%) ont présenté un épisode infectieux, avec une prédominance d'infections ORL et broncho-pulmonaires. Aucun cas d'encéphalite multifocale progressive ou d'infection opportuniste n'a été déclaré.

Le taux de gammaglobulines était surveillé chez 37 patients. Parmi eux, 7 patients (18.9%) avaient un taux de gammaglobulines compris entre 5 et 7g/L. Seul 1 patient avait un taux de gammaglobulines <5g/L au cours du suivi (après 3 cures de RTX). Un patient a présenté une méningo-encéphalite herpétique 36 mois après sa dernière cure de RTX (le taux d'immunoglobulines n'était alors pas connu). Une patiente est décédée d'un choc septique dans les suites d'une chirurgie digestive pour cancer du côlon.

Tableau 5. Facteurs prédictifs de réponse à une 2^e cure de RTX au cours du PTI – analyse multivariée

Variables	OR	IC95	p
Sexe masculin	3.939	.695-22.328	.121
Absence de réponse à la corticothérapie	0.260	.035-1.950	.190
Réponse (RC/RP) à la première cure de rituximab	14.158	1.035-193.729	.047
Splénectomie entre la 1 ^{ère} et la 2 ^e cure de rituximab	0.264	.028-2.674	.264

Discussion

Le purpura thrombopénique immunologique est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Il est caractérisé par une destruction plaquettaire périphérique excessive et une compensation médullaire insuffisante (24). Ces anomalies sont à l'origine d'une thrombopénie et d'un risque hémorragique chez ces patients. Les mécanismes immunologiques impliqués au cours du PTI sont complexes, mais les lymphocytes B et la production d'auto-anticorps anti-plaquettaires ont des rôles importants dans la physiopathologie de la maladie. Chez les adultes, le PTI devient chronique (> 12 mois

d'évolution) dans près de 70% des cas et le choix de la deuxième ligne thérapeutique n'est pas consensuelle. Dans cette étude rétrospective, nous avons analysé les réponses obtenues lors d'un re-traitement par rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) chez des patients atteints de PTI.

Dans cette étude rétrospective multicentrique française de 50 patients, nous avons montré que plus de 70% des patients obtenaient une réponse lors d'un re-traitement par rituximab, dont 60% de réponse complète. Dans la population de patients ayant répondu à une 1^{ère} cure de rituximab, le taux de réponse global s'élevait à 77%. A contrario, la quasi-totalité des patients non répondeurs à la 1^{ère} cure de rituximab (83%) était non répondeur à une 2^e cure de rituximab. La réalisation d'une splénectomie entre la 1^{ère} cure et la 2^e cure de rituximab ne modifiait pas le type de réponse obtenue. Après une 2^e cure de rituximab, la qualité de réponse était similaire ou meilleure chez 76% des patients et la durée de réponse similaire ou plus longue dans près de 2/3 des cas. Des résultats équivalents étaient observés lors de cures ultérieures (jusqu'à 7 cures). Le principal facteur prédictif de réponse à une deuxième cure de rituximab était la réponse à la 1^{ère} cure de rituximab. Malgré le caractère rétrospectif et la durée de suivi limitée de notre étude, la tolérance d'une telle stratégie thérapeutique semblait bonne.

Dans la littérature, la réalisation d'une cure de rituximab aux doses standards dans une population de patients atteints de PTI permet l'obtention d'une réponse dans 60% des cas, dont 40% de réponse complète (67)(73), avec une durée médiane de réponse de 10.5 mois [6.3-17.8] (68). Dans notre population, le taux de réponse globale à la 1^{ère} cure de rituximab atteignait 88% et 2/3 des patients expérimentaient une réponse complète. La durée médiane de réponse globale à la 1^{ère} cure de rituximab était de 15 mois [9.5-30.5] et atteignait 19.5 mois [12.8-30] en cas de réponse complète. Dans notre étude, ces taux élevés de réponse à la 1^{ère} cure de rituximab pourraient en partie s'expliquer par la sélection des « bons répondeurs » (réponse complète et réponse soutenue) par les praticiens pour la réalisation d'une ou plusieurs nouvelles cure(s) de rituximab. Une autre explication pourrait être la prédominance féminine (*sex ratio* F/M de 1.5) et le jeune âge (âge médian lors de la 1^{ère} cure de rituximab de 46 ans) de notre population ; deux facteurs décrits comme des facteurs prédictifs de réponse au rituximab dans la littérature (85).

Dans une étude prospective antérieure, *Hasan et al.* évaluait la réponse à un re-traitement par rituximab (incluant le schéma standard et des associations à d'autres traitements) chez des patients atteints de PTI, répondeurs à une 1^{ère} cure de rituximab (75). Parmi 20 patients retraités selon le schéma standard de rituximab, les résultats étaient comparables aux nôtres avec un taux de réponse globale dans 75% des cas, dont 66% de réponse complète.

Comparativement à la 1^{ère} cure de rituximab, la qualité de réponse était similaire ou meilleure dans 70% des cas (*versus* 76% dans notre étude) et les durées de réponse à la 1^{ère} et à la deuxième cure étaient similaires chez ces patients. L'âge, le sexe et la durée d'évolution du PTI ne semblait pas avoir d'impact sur la réponse au re-traitement dans cette étude. Dans une autre étude prospective, *Khellaf et al.* décrivait 11 patients atteints de PTI, re-traités par rituximab (66). Parmi les 9 patients ayant une réponse évaluable après la deuxième cure, tous sauf 1 (non répondeur à la 1^{ère} cure de rituximab) étaient répondeurs à la deuxième cure de rituximab, avec une réponse soutenue aux dernières nouvelles pour 5 d'entre eux.

Dans notre étude, la qualité de réponse (RC/RP vs NR) et la durée de réponse à la 1^{ère} cure de rituximab étaient significativement associées à la réponse à la deuxième cure de rituximab en analyse univariée. Nous observons également une association avec le sexe masculin, la réponse antérieure à la corticothérapie et l'absence de splénectomie entre la 1^{ère} et la deuxième cure de rituximab, mais non significative. En analyse multivariée, la réponse à la 1^{ère} cure de rituximab était le seul facteur prédictif de réponse significativement associé à la réponse à la deuxième cure. Plusieurs études ont tenté d'identifier de potentiels facteurs prédictifs de réponse, avec des divergences. Dans une étude française prospective multicentrique, *Khellaf et al.* montrait qu'une durée d'évolution du PTI < 12 mois et une réponse antérieure transitoire à la corticothérapie étaient significativement associées à la réponse au rituximab (66). Dans une étude rétrospective italienne, le sexe féminin et un âge < 40 ans étaient associés à l'obtention d'une réponse soutenue (86). L'imputabilité de la présence d'anticorps anti-plaquettaires a, quant à elle, fait l'objet d'études aux résultats discordants (22)(23)(87). Dans notre étude, la présence d'auto-anticorps anti-plaquettaires n'était pas disponible pour un nombre suffisant de patients pour en tirer une conclusion (résultats non donnés).

Notre étude présente des limites dues à son caractère rétrospectif, à d'éventuelles données manquantes, à la durée du suivi et au nombre limité de patients inclus. Ces 50 patients représentent néanmoins à ce jour la plus grande population de patients atteints de PTI re-traités par rituximab à notre connaissance. La tolérance de cette stratégie thérapeutique semble acceptable, avec un faible taux d'hypogammaglobulinémie et l'absence infection opportuniste rapportée, bien que le design rétrospectif de notre étude ne permette pas de tirer de conclusions formelles. Les résultats de l'étude prospective « **PTI Ritux** » (ClinicalTrials.gov numéro : NCT01101295) à 5 ans devraient bientôt permettre d'affiner les données de tolérance à long terme quant à l'utilisation du rituximab au cours du PTI, et lors d'éventuelle(s) nouvelle(s) cure(s).

Finalement, il a été suggéré que les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (24) et les plasmocytes à longue durée de vie (88) pourraient être impliqués dans l'absence de réponse au rituximab chez certains patients atteints de PTI. La primo-résistance au rituximab pourrait ainsi être favorisée par la prédominance de l'un de ces deux mécanismes physiopathologiques, expliquant aussi l'absence de réponse à d'éventuel(s) re-traitement(s). Plus récemment, des études ont suggéré que l'utilisation du rituximab pourrait contribuer à la création d'un microenvironnement cellulaire dans la rate, composé de lymphocytes T CD4+ et de facteurs activateurs des cellules B (B-cell activating factor = *BAFF*) (89), favorisant le développement des plasmocytes à longue durée de vie. Ces résultats pourraient expliquer la perte d'efficacité du rituximab observée chez près d'un quart des patients initialement répondeurs dans notre étude.

Conclusion

Un re-traitement par rituximab au cours du PTI permet l'obtention d'une réponse chez la majorité des patients répondeurs à une première cure. La durée de réponse obtenue semble être au moins similaire chez la plupart des patients re-traités. La réponse à la première cure de rituximab représente le principal facteur de réponse à un re-traitement. La tolérance d'une telle stratégie paraît acceptable, mais devra être confirmée par des études prospectives disposant d'effectifs plus larges.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Therapie*. oct 2014;69(5):437-48.
2. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. mars 2010;85(3):174-80.
3. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. [Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne*. 25 janv 2017;
4. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3308-15.
5. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. avr 2009;145(2):235-44.
6. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. juin 2017;92(6):493-500.
7. Cohn J. Thrombocytopenia in childhood: an evaluation of 433 patients. *Scand J Haematol*. mars 1976;16(3):226-40.
8. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 22 déc 2001;358(9299):2122-5.
9. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*. sept 1998;19(3):253-9.
10. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viallard J-F, Adoue D, et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood*. 13 déc 2012;120(25):4938-44.
11. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2012;68(5):821-32.
12. Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 23 sept 2010;116(12):2127-33.
13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 12 mars 2009;113(11):2386-93.
14. Grimaldi D, Canoui-Poitrine F, Croisille L, Lee K, Roudot-Thoraval F, Languille L, et al. Antiplatelet antibodies detected by the MAIPA assay in newly diagnosed immune thrombocytopenia are associated with chronic outcome and higher risk of bleeding. *Ann Hematol*. févr 2014;93(2):309-15.

15. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 2016;101(9):1039-45.
16. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. juill 2014;166(2):260-7.
17. Piel-Julian M-L, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost JTH*. sept 2018;16(9):1830-42.
18. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol*. déc 2011;86(12):980-4.
19. Melboucy-Belkhir S, Khellaf M, Augier A, Boubaya M, Levy V, Le Guenno G, et al. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases. *Am J Hematol*. déc 2016;91(12):E499-501.
20. Haute Autorité de Santé - Protocole national de diagnostic et de soins - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf
21. Zeng Q, Zhu L, Tao L, Bao J, Yang M, Simpson EK, et al. Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *Am J Hematol*. févr 2012;87(2):206-8.
22. Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, Smith JW, Liu Y, Ivetic N, et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 25 avr 2017;
23. Feng R, Liu X, Zhao Y, Zhu Y, Peng J, Hou M, et al. GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP. *Br J Haematol*. 23 mai 2017;
24. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. juin 2017;16(6):620-32.
25. J Harrington W, Minnich V, W Hollingsworth J, V Moore C. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1 août 1951;38:1-10.
26. Karpatkin S, Siskind GW. In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Blood*. juin 1969;33(6):795-812.
27. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 25 juin 2009;113(26):6511-21.
28. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. janv 2008;99(1):4-13.

29. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood*. oct 1987;70(4):1040-5.
30. Karpatkin S, Siskind GW. In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Blood*. juin 1969;33(6):795-812.
31. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol*. févr 2012;88(2):167-74.
32. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood*. 1 avr 2004;103(7):2645-7.
33. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood*. 15 mai 1996;87(10):4245-54.
34. Ogawara H, Handa H, Morita K, Hayakawa M, Kojima J, Amagai H, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. oct 2003;71(4):283-8.
35. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LMS, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. sept 2003;9(9):1123-4.
36. Liu B, Zhao H, Poon M-C, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. févr 2007;78(2):139-43.
37. Mahévas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Invest*. janv 2013;123(1):432-42.
38. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest*. juill 1987;80(1):33-40.
39. Khodadi E, Asnafi AA, Shahrabi S, Shahjahani M, Saki N. Bone marrow niche in immune thrombocytopenia: a focus on megakaryopoiesis. *Ann Hematol*. oct 2016;95(11):1765-76.
40. Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin Level Predicts Response to Treatment with Eltrombopag and Romiplostim in Immune Thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 6 sept 2018;
41. Audia S, Moulinet T, Ciudad-Bonté M, Samson M, Facy O, Ortega-Deballon P, et al. Altered distribution and function of splenic innate lymphoid cells in adult chronic immune thrombocytopenia. *J Autoimmun*. sept 2018;93:139-44.

42. Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol.* oct 2007;79(4):310-6.
43. Liu X, Ma S, Sun J, Ren J, Shi Y, Sun L, et al. High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 10 févr 2011;117(6):2061-9.
44. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica.* juin 2005;90(6):829-32.
45. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* déc 1998;103(4):1061-3.
46. Essilini A, Comont T, Germain J, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Pretreatment with standard-dose intravenous methylprednisolone does not improve outcomes in newly diagnosed immune thrombocytopenia (ITP). *Eur J Haematol.* mai 2018;100(5):412-8.
47. Wei Y, Ji X, Wang Y, Wang J, Yang E, Wang Z, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 21 janv 2016;127(3):296-302; quiz 370.
48. Chang H, Tang T-C, Hung Y-S, Li P-L, Kuo M-C, Wu J-H, et al. Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. *Eur J Haematol.* oct 2018;101(4):549-55.
49. Al Askar AS, Shaheen NA, Al Zahrani M, Al Otaibi MG, Al Qahtani BS, Ahmed F, et al. Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience. *Int J Hematol.* janv 2018;107(1):69-74.
50. Tavassoli M, McMillan R. Structure of the spleen in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol.* août 1975;64(2):180-91.
51. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 1 nov 2004;104(9):2623-34.
52. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol.* nov 2009;84(11):743-8.
53. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 22 2016;128(12):1547-54.
54. Durand JM, Lefèvre P, Hovette P, Mongin M, Soubeyrand J. Dapsone for idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura in elderly patients. *Br J Haematol.* juill 1991;78(3):459-60.
55. Audia S, Godeau B, Bonnotte B. Is there still a place for « old therapies » in the management of immune thrombocytopenia? *Rev Med Interne.* janv 2016;37(1):43-9.

56. Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 26 févr 1987;316(9):503-8.
57. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.* mai 2004;116(9):590-4.
58. Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 9 juin 1983;308(23):1396-9.
59. González-López TJ, Alvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Jarque I, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* sept 2016;97(3):297-302.
60. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol.* juin 2014;165(6):865-9.
61. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 25 nov 2010;116(22):4639-45.
62. Liu X-G, Liu S, Feng Q, Liu X-N, Li G-S, Sheng Z, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. *Blood.* 11 2016;128(6):852-61.
63. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, Boiocchi L, Imahiyerobo AA, Orazi A, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica.* mai 2014;99(5):937-44.
64. Choy M. Pharmaceutical Approval Update. *P T Peer-Rev J Formul Manag.* juill 2018;43(7):394-5.
65. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 15 août 2001;98(4):952-7.
66. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard J-F, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 20 nov 2014;124(22):3228-36.
67. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 15 août 2008;112(4):999-1004.
68. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2 janv 2007;146(1):25-33.

69. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 15 août 2008;112(4):1147-50.
70. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15 oct 2007;110(8):2924-30.
71. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. sept 2010;62(9):2625-32.
72. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand J-M, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. oct 2013;88(10):858-61.
73. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. sept 2012;87(9):886-9.
74. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 21 juin 2012;119(25):5989-95.
75. Hasan A, Michel M, Patel V, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Leonard JP, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. *Am J Hematol*. oct 2009;84(10):661-5.
76. Perdomo J, Yan F, Chong BH. A megakaryocyte with no platelets: anti-platelet antibodies, apoptosis, and platelet production. *Platelets*. 2013;24(2):98-106.
77. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood*. 30 oct 2014;124(18):2858-66.
78. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 avr 2015;385(9978):1653-61.
79. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 21 avr 2011;117(16):4190-207.
80. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. avr 2004;125(2):232-9.

81. Zaja F, Vianelli N, Battista M, Sperotto A, Patriarca F, Tomadini V, et al. Earlier administration of Rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *Exp Hematol.* mai 2006;34(5):571-2.
82. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 14 janv 2010;115(2):168-86.
83. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2 août 2012;120(5):960-9.
84. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol.* mars 2003;120(6):1079-88.
85. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, Battista M, Baccarani M, Patriarca F, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol.* sept 2008;81(3):165-9.
86. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* avr 2017;98(4):371-7.
87. Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M, van der Holt B, de Haas M, Zwaginga JJ, et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood.* 22 2017;129(25):3389-91.
88. Mahévas M, Michel M, Weill J-C, Reynaud C-A. Long-lived plasma cells in autoimmunity: lessons from B-cell depleting therapy. *Front Immunol.* 27 déc 2013;4:494.
89. Thai L-H, Le Gallou S, Robbins A, Crickx E, Fadeev T, Zhou Z, et al. BAFF and CD4+ T cells are major survival factors for long-lived splenic plasma cells in a B-cell-depletion context. *Blood.* 5 avr 2018;131(14):1545-55.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons étudié ici l'intérêt de re-traitement(s) par rituximab au cours du purpura thrombopénique immunologique, dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique nationale menée sous l'égide du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Avec 50 patients inclus, il s'agit de la plus large cohorte de patients atteints de PTI, re-traités par rituximab dans la littérature. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que les patients répondeurs à une première cure de rituximab présentaient un taux de réponse de près de 80% lors d'un re-traitement par rituximab. Cette réponse était similaire ou meilleure à celle obtenue lors de la 1^{ère} cure dans plus de 75% des cas, avec des durées de réponse au moins aussi longue dans 60% des cas évaluable. La réponse à la 1^{ère} cure de rituximab semble être un facteur fortement associé à l'obtention d'une réponse lors d'un re-traitement. Sous réserve des limites de notre étude, la tolérance paraissait acceptable.

En conclusion, la réalisation de re-traitement(s) par rituximab apparaît comme une stratégie thérapeutique acceptable chez les patients initialement répondeurs, en particulier ceux dont la réponse a été prolongée. Ces résultats devront être confirmés par l'étude prospective « **PTI ritux** » dont les résultats à 5 ans devraient bientôt être disponibles. L'intérêt d'un éventuel traitement d'entretien, comme cela est réalisé au cours d'autres pathologies auto-immunes (ex : vascularite à ANCA) est actuellement en cours d'évaluation (étude « **Ritux Prolong** », ClinicalTrial.gov numéro : NCT03010202).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Le rituximab (RTX, anticorps monoclonal anti-CD20) représente actuellement une des options thérapeutiques de deuxième ligne, avec un taux de réponse globale initiale d'environ 60%. Cependant, la majorité des patients rechute. Dans ce contexte, l'intérêt d'un re-traitement par rituximab a peu été évalué.

Matériels et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique française, incluant des adultes atteints de PTI ayant reçu au moins deux cures de RTX dans la prise en charge d'un PTI primaire ou secondaire. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse global après une deuxième cure de rituximab. Les objectifs secondaires étaient d'identifier de potentiels facteurs prédictifs de réponse à une deuxième cure de RTX et d'évaluer la tolérance associée à une telle attitude thérapeutique.

Résultats. Cinquante patients étaient analysés. Quarante-trois patients (86%) avaient un PTI primaire. Ils avaient reçu une médiane de 3 lignes thérapeutiques [2-4] antérieures à la 1^{ère} cure de rituximab. L'âge médian au diagnostic du PTI était de 39 ans [23.25-53.5] et de 46 ans [30.25-58] lors de la 1^{ère} cure de rituximab. Le taux de réponse globale à une deuxième cure de RTX était de 70%, dont 60% de réponse complète. Parmi les répondeurs à la 1^{ère} cure de RTX (n=44), 34 patients (77%) étaient répondeurs à la deuxième cure. La réponse obtenue était similaire ou meilleure à celle obtenue lors de la cure précédente dans 76% des cas. La durée de réponse était similaire ou plus longue chez 60% des patients évaluables. Les patients n'ayant pas répondu à une première cure de RTX restaient non répondeurs. En analyse multivariée, la réponse à un re-traitement était fortement associée à l'obtention d'une réponse à la 1^{ère} cure (OR=14.158, IC95 1.035-197.729 ; p=0.047). Treize patients (26%) ont présenté un épisode infectieux au cours du suivi. Aucune infection opportuniste n'était rapportée.

Conclusion. En cas de réponse à une première cure, un re-traitement par RTX apparaît comme une option thérapeutique efficace et bien tolérée dans la prise en charge du PTI.

Mots-clés : purpura thrombopénique immunologique, rituximab, re-traitement

Abstract

Introduction. Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common auto-immune cytopenia. Rituximab (RTX, anti-CD20 monoclonal antibody) is one of the second-line treatments, with an initial overall response rate in 60% of patients. However, most patients relapse after this treatment. In this context, data regarding retreatment with one or multiple course of rituximab are scarce.

Patients and Methods. We performed a multicenter retrospective study, including adults ITP treated with two or more rituximab courses. Primary objective was to evaluate overall response rate after the second rituximab course. Secondary objectives were to identify predictive factors of response to a second course of rituximab and evaluate the safety of such a therapeutic strategy.

Results. Fifty patients were analyzed. Forty-three patients (86%) had primary ITP. Median number of previous line of treatment was 3[2-4] before first rituximab course. Median age was 39 years [23.25-53.5] at ITP diagnostic and 46 years [30.25-58] at first rituximab course. After a second rituximab course, an overall response was observed in 70 % of cases, with 60% of complete response. Among responders to the first course (n=44), 34 patients (77%) were responders to the second course. Compared to the first course, the type of response was similar or better in 76% of cases. Among evaluable patients (n=40), duration of response was similar or longer in 60% of cases. Patients who did not respond to the first rituximab neither respond to a second course. In multivariate analysis, response to a second course of rituximab was significantly associated with response to the first rituximab course (OR: 14.158 (95% IC, 1.035-193.729) p=0.047). Infections were reported in 13 patients (36%) during follow-up, without any opportunistic infection.

Conclusion. Among responders to a first rituximab course, rituximab retreatment appears as an effective and well tolerated therapeutic option in ITP patients.

Key-words: immune thrombocytopenia, rituximab, retreatment