



HAL
open science

Profil évolutif du purpura thrombopénique immunologique primitif de l'adulte avec gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Étude rétrospective multicentrique

Célia Azoulay

► To cite this version:

Célia Azoulay. Profil évolutif du purpura thrombopénique immunologique primitif de l'adulte avec gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Étude rétrospective multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386482

HAL Id: dumas-02386482

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386482v1>

Submitted on 29 Nov 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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2019

N°

**THESE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

Célia AZOULAY

Née le 23 octobre 1988 à Sèvres (Hauts-de-Seine)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 OCTOBRE 2019

**Profil évolutif du purpura thrombopénique immunologique
primitif de l'adulte avec gammopathie monoclonale de
signification indéterminée**

Etude rétrospective multicentrique

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Docteur Gaëtan SAUVÊTRE

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Olivier FAIN

Monsieur le Professeur Fabrice JARDIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD-ZMUDA
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CBC	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
M. Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Hervé Lévesque, qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre soutien tout au long de cet internat. Merci pour votre gentillesse, et d'avoir partagé votre expérience clinique si riche en enseignements.

Au Docteur Gaëtan Sauvêtre, merci d'avoir accepté d'encadrer ce projet de thèse. Merci mille fois pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton soutien sans faille au cours de ces dernières années. Tu représentes pour moi un vrai modèle sur les plans professionnel et humain. J'espère pouvoir transmettre un jour à mon tour tout ce que tu m'as enseigné, qui ne se résume pas aux seules connaissances médicales. Ton dévouement et ton humilité sont des qualités qui m'inspirent au quotidien dans mon cheminement.

Au Professeur Jardin, qui me fait l'honneur de prendre part à mon jury de thèse et de juger mon travail. Merci pour votre accueil chaleureux dans votre service d'hématologie, qui a conforté mon choix d'orientation dans cette discipline passionnante.

Au Professeur Fain, merci de me faire l'honneur de venir à Rouen afin de juger mon travail de thèse. Merci pour votre accueil, votre bienveillance et pour l'enseignement de qualité dispensé au cours du semestre passé au sein de votre service. Merci également pour toute la confiance que vous m'avez accordée et pour le soutien et les précieux conseils que vous m'avez dispensés. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Merci au Professeur Chèze ainsi qu'aux Docteurs Delahaye, Kerleau, Langlois et Noël de m'avoir permis de rechercher des patients à l'origine de ce travail au sein de vos services.

Merci au Docteur Quillard pour son aide dans la recherche et l'interprétation des résultats d'EPP au sein du laboratoire de biochimie.

Merci à Ivan Lerner pour tout le temps passé (et repassé) à porter un regard expert sur mes statistiques pour cette étude.

Merci au Docteur Louise Damian, dont la thèse a permis faire naître l'idée de ce projet. Merci pour ton aide précieuse dans le recueil des patients PTI.

Merci à toute l'équipe de médecine interne pour votre accompagnement et votre enseignement tout au long de mon internat. Un grand merci également aux Professeurs Chassagne, Caron, Vittecoq, Guerrot, Tamion, au Docteur Baala ainsi qu'à leurs collaborateurs pour la formation que vous m'avez dispensée au cours de mes différents semestres d'internat.

Un grand merci à toute l'équipe de médecine interne de Saint-Antoine. J'ai une pensée particulière pour les Docteurs Abisror, Gatfossé, Ghrenassia, Gobert, Josselin et Rivière, avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler dans une atmosphère toujours bienveillante, et qui ont su me prouver qu'on pouvait être un interniste épanoui au sein d'une équipe soudée, et qu'une exigence professionnelle peut très bien s'allier à un esprit de la fête.

Merci au Docteur Nicolas Dulphy et à toute son équipe pour leur confiance et leur encadrement au cours de mon Master 2. Cette année m'a beaucoup appris et m'a permis de découvrir le monde (désormais moins obscur) de la recherche. Mes pensées particulières vont notamment à Maxime, Louise et Alex, qui m'ont accueillie à bras ouverts au sein de leur bureau, et avec qui nous avons partagé tant de fous rires.

A mes co-internes de médecine interne et d'ailleurs, merci tout particulièrement à Alexis, Alex, les deux Camille, Juliette, Anissa, Sara et Sandra, qui ont su égayer nos journées de stage. Merci à Céline Jamart pour ses conseils. Je crois qu'on peut vraiment dire maintenant que je te suis à la trace !

Merci à mes super co-internes parisiens Diké, MaCa, Marie et Solène, et les autres. Nous avons vraiment formé une belle équipe et j'espère sincèrement que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble un jour.

Merci à mes co-internes de la dernière heure, Steffie, Mathilde, Diane, Benjamin, François... d'avoir accepté de poser mes KT pour me permettre de travailler ma thèse en toute « sérénité ». Je vous souhaite à tous une très bonne continuation.

A Iris et Maroua, mes deux acolytes de la P2 jusqu'à aujourd'hui. Depuis le cycle de Krebs en passant par les sous-colles d'ECN, nous voilà finalement toutes les trois docteurs la même semaine. Merci pour cette magnifique amitié qui nous lie, et vivement le retour à Paris pour profiter comme au bon vieux temps.

Merci à Constance, ma binôme parisiano-rouennaise, d'être une amie aussi parfaite. Merci pour ton soutien pendant tes quatre années à Rouen, sans lequel je n'aurais probablement pas survécu aussi longtemps loin de Paris.

A mes amis de Paris 5, Cécile, Manuela, Rivka, Amélie, Manon, pour toutes ces belles années d'insouciance. A très bientôt à Paris pour la suite de nos aventures.

A la team La Fontaine, Geoffrey, Laura, Ophé, Val, Elo, Madeleine et Anne-Lise. Je suis touchée de nous voir toujours aussi soudés malgré la distance et les années qui passent.

A mes amies de longue date Pauline, Aurélie, Anna, Sarah, ...

A ma belle-famille, Sylvie et Jacky, ainsi qu'à Sarah et Muriel pour leur soutien tout au long de ces dix années. Merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement au sein de votre famille.

A ma tante Suzie, à qui je dédie cette thèse en ce jour qui aurait dû célébrer ton soixante-dixième anniversaire. Je sais toute la fierté que tu aurais ressentie aujourd'hui à me voir devenir docteur. A Grand-Père et nos discussions sans fin, à mes oncles et tantes Albert, Dominique, Milly, Laurent... même si vous n'avez toujours pas bien compris en quoi consiste ma spécialité (non, je ne suis pas urgentiste).

A mes grands-parents qui ne sont plus présents physiquement, mais qui, je le sais, m'accompagnent par la pensée aujourd'hui.

A Audrey, ma sœur de cœur, et à ses sept nains. Désolée de ne pas avoir choisi la pédiatrie...

A mon cousin Benjamin et son épouse Ophélie. Merci de m'avoir montré la voie. Vous n'aurez finalement pas réussi à me décourager de vous rejoindre dans le milieu médical.

A mes sœurs. Anaëlle, ton côté hypochondriaque n'a cessé de m'occuper, et grâce à toi je sais que je ne serai jamais au chômage ! Merci Karen pour ta bonne humeur et des attentions. Vos projets humanistes rendent la grande sœur que je suis très fière de vous.

A mes parents. Merci à tous les deux pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Merci d'avoir supporté mes sautes d'humeur et de m'avoir soutenue envers et contre tout. C'est en grande partie grâce à vous que j'en suis arrivée là aujourd'hui.

A David, ma moitié, qui partage ma vie depuis maintenant dix ans. Sache à quel point je suis fière de toi, de ta personne, de tes accomplissements, et de tes rêves aussi. Sois certain que je serai toujours présente à tes côtés pour t'aider à les réaliser. Merci d'avoir traversé avec moi toutes les épreuves qui m'ont amenée à ce jour si symbolique, et ce malgré la distance. Merci d'avoir été ma force, mon souffle, mon espoir quand je manquais de tout cela. Cette thèse, c'est également la tienne. Désormais une page se tourne, et un nouveau chapitre de notre vie va enfin pouvoir commencer.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	16
1 Introduction.....	18
1.1 PTI.....	18
1.1.1 Epidémiologie	18
1.1.2 Physiopathologie	18
1.1.3 Diagnostic	21
1.1.4 Evolution.....	26
1.1.5 Traitements	28
1.2 MGUS.....	34
1.2.1 Gammopathie monoclonale.....	34
1.2.2 Epidémiologie et facteurs de risque.....	37
1.2.3 Physiopathologie	37
1.2.4 Examens paracliniques	39
1.2.5 Evolution.....	42
1.2.6 Suivi	43
1.3 Objectifs de l'étude	44
2 Patients et méthodes	45
2.1 Population	45
2.1.1 Recherche de patients.....	45
2.1.2 Population étudiée	46
2.1.3 Population contrôle.....	46
2.2 Données recueillies	47
2.2.1 Caractéristiques des patients	47
2.2.2 Paramètres clinico-biologiques du PTI	47
2.2.3 Caractéristiques du MGUS	48
2.2.4 Traitements et réponse	48
2.2.5 Evolution.....	49
2.3 Analyse statistique	50
3 Résultats	51
3.1 Sélection des patients	51
3.2 Caractéristiques des patients	52
3.3 Caractéristiques du MGUS	54

3.4	Traitements de première ligne.....	56
3.5	Traitements de seconde ligne	58
3.6	Evolution.....	61
4	Discussion	63
4.1	Schéma de l'étude et population	63
4.2	Caractéristiques du PTI.....	64
4.3	Caractéristiques des MGUS	66
4.4	Chronicité	67
4.5	Réponse aux traitements	67
4.6	Morbi-mortalité.....	68
4.7	Association PTI et MGUS	69
4.8	Forces, limites et perspectives de l'étude	72
5	Conclusion	74
6	Bibliographie.....	79
	Résumé.....	85

ABREVIATIONS

AAN : Anticorps antinucléaire

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ASH : American Society of Hematology

BAFF : B-cell activating factor

CagA : Cytotoxin associated gene A

CD : Cluster de différenciation

CH : Centre hospitalier

CIM : Classification internationale des maladies

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CRP : Protéine C réactive

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DICV : Déficit immunitaire commun variable

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

JAK : Janus kinase

EPP : Electrophorèse des protéines sériques

Fc : Fragment crystallizable

Gp : Glycoprotéine

HLA-DRB : Human leucocyte antigen-D-related

HP : Helicobacter pylori

IC : Intervalle de confiance

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IMWG : International Myeloma Working Group

IRF4 : Interferon regulatory factor 4

IV : Intra-veineux

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma

LB : Lymphocyte B
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LT : Lymphocyte T
MAF : Mutant allelic fractions
MAG : Myelin associated glycoprotein
MAIPA : Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens
MAP : Mitogen activated protein
MAT : Microangiopathie thrombotique
MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
NFκB : Nuclear factor-kappa B
NFS : Numération formule sanguine
NGS : Séquençage de nouvelle génération
NK : Natural killer
NKT : Natural killer T
NRAS : Neuroblastoma Rat Sarcoma
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : *Odds ratio*
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PTI : Purpura thrombopénique immunologique
SAPL : Syndrome des antiphospholipides
SMD : Syndrome myélodysplasique
STAT : Signal transducer and activator of transcription
TCA : Temps de céphaline activée
Th : T helper
TNF : Tumor necrosis factor
TP : Taux de prothrombine
TP-53 : Tumor protein-53
TPO : Thrombopoïétine
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience acquise

1 INTRODUCTION

1.1 PTI

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune définie par une thrombopénie en-dessous du seuil de 100 G/L en l'absence d'autre diagnostic différentiel responsable de cette thrombopénie.

1.1.1 Epidémiologie

Le PTI peut survenir à toute période de la vie, avec un âge médian au diagnostic qui se situe entre 38 et 56 ans selon les études¹. On retrouve un pic d'incidence chez l'enfant de 1 à 5 ans, puis un nouveau pic après 60 ans. S'il existe globalement une légère prédominance féminine de la maladie indépendamment de l'âge, on observe à l'inverse une prédominance masculine au cours de ces deux pics d'incidence².

L'incidence annuelle du PTI est estimée à 1,6 à 3,9/100 000 chez l'adulte³⁻⁵. Ces données ont été confirmées par le registre prospectif CARMEN référençant tous les PTI de la région Midi-Pyrénées depuis 2013⁶, ainsi que par les données de l'Assurance Maladie française, qui évaluent une incidence à 2,9/100 000/an à l'échelle nationale².

Les données de l'Assurance Maladie française mettaient en évidence un gradient nord-sud en France métropolitaine, ainsi qu'une incidence plus faible de la maladie aux Antilles. Une variation saisonnière avait également été constatée en France, par la présence d'un pic d'incidence hivernal, pouvant suggérer l'imputabilité d'un *trigger* infectieux au développement du PTI.

1.1.2 Physiopathologie

1.1.2.1 Prédisposition génétique

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, il n'a pas été mis en évidence à ce jour de forte prédisposition génétique au développement du PTI⁷. Cependant, une étude de cohorte japonaise a révélé une faible association du PTI avec le HLA DR4 (DRB*10410), retrouvant

un risque relatif à 9,52 par rapport à la population générale ($p < 0,05$)⁸. D'autres analyses retrouvaient un polymorphisme d'un gène associé au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 (MICA) et une prédominance de certains allo-antigènes plaquettaires humains⁹⁻¹¹. Par ailleurs, il a également été observé un polymorphisme dans des gènes de récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines (Ig), de cytokines pro ou anti-inflammatoires (BAFF, TNF), ou de facteurs de transcription^{12,13}. Plus récemment, des anomalies du taux de certains micro-ARNs – régulateurs de l'expression génique – ont été mis en évidence. Ces micro-ARNs jouent un rôle dans la dérégulation de cytokines pro ou anti-inflammatoire (INF- γ , TGF- β , IL-21 et IL-18)¹⁴.

1.1.2.2 Facteurs déclenchants

Si l'ensemble des mécanismes responsables du déclenchement du PTI n'est pas encore bien élucidé à ce jour, l'imputabilité d'un *trigger* infectieux semble néanmoins très probable. En effet, la présence d'une virose ou d'une infection bactérienne a fréquemment été observée les jours précédant le diagnostic de PTI. Celles-ci pourraient déclencher la maladie par un mécanisme de mimétisme moléculaire.

Dans le cas de *Helicobacter pylori* (HP), on observe dans certaines régions une association élevée de la bactérie avec le PTI. Son éradication pourrait parfois permettre une guérison du PTI¹⁵. En effet, des anticorps dirigés contre la protéine CagA de HP pourraient également reconnaître des antigènes à la surface plaquettaire¹⁶. De même, des phénomènes de mimétisme moléculaire ont clairement été identifiés entre les glycoprotéines (Gp) membranaires plaquettaires et des antigènes exprimés par le VIH et l'hépatite C (VHC)^{17,18}. Indépendamment du phénomène de mimétisme moléculaire, les virus chroniques stimulent le système immunitaire et favorisent la fixation de complexes immuns aux plaquettes, ce qui entraîne leur dégradation.

1.1.2.3 Immunité humorale

Les auto-anticorps sont produits par les lymphocytes B (LB) dans la rate. Leur maturation et activation sont rendues possibles grâce à leur interaction avec les lymphocytes T (LT) auto-réactifs via la liaison CD40-CD154, ainsi que par des taux très élevés de cytokine BAFF. Les auto-anticorps, identifiés dès les années 1970 comme des IgG, reconnaissent alors leur cible antigénique correspondant à des glycoprotéines de surface plaquettaire. Plusieurs

glycoprotéines ont été identifiées à ce jour comme auto-antigènes : GpIIbIIIa, GpIbIX et GPIaIIa.

Les auto-anticorps fixés aux glycoprotéines membranaires sont reconnus par les récepteurs Fc des macrophages, ce qui entraîne la phagocytose des plaquettes par les macrophages spléniques mais également hépatiques et médullaires. Par la suite, les macrophages se comportent comme cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes B et lymphocytes T et entretiennent le phénomène d'auto-immunité⁷.

1.1.2.4 Immunité cellulaire

Plusieurs études ont révélé un déséquilibre des voies Th1/Th2 en faveur de Th1, faisant intervenir les LT4 et les LT8^{19,20}. Ce déséquilibre entraîne l'émergence et la survie de clones T autoréactifs, dont les mécanismes d'apoptose sont dérégulés, favorisant d'une part l'activation des LB, mais également une cytotoxicité directe anti-plaquettes^{21,22}. Après initiation d'un traitement par rituximab, on observe un retour à l'équilibre des voies Th1 et Th2, qui confirme le rapport étroit entre LB et LT dans la maladie. A l'inverse, les anomalies des LT persistent chez les patients non répondeurs au rituximab²².

Parmi les autres anomalies de l'immunité cellulaire, des taux plus élevés de cellules Th17 pro-inflammatoires ont été mis en évidence dans le PTI²³, de même qu'une augmentation des cellules NK et NKT²⁴. A l'inverse, une diminution fonctionnelle et/ou quantitative des LT régulateurs a été observée au cours du PTI, perpétuant ainsi le phénomène d'autoréactivité²⁵.

1.1.2.5 Réponse médullaire inadaptée, ou la fin du dogme « périphérique »

Il est désormais bien établi que la thrombopénie observée au cours du PTI ne provient pas uniquement d'une destruction périphérique de plaquettes. On constate également une atteinte médullaire, qui explique une mégacaryopoïèse parfois modérée, en contraste avec la profondeur de la thrombopénie. Plusieurs mécanismes entrent en jeu. D'une part, les complexes glycoprotéiques GpIIbIIIa et GpIbIX, également exprimés par les mégacaryocytes, sont reconnus par les auto-anticorps qui favorisent leur mort cellulaire²⁶. D'autre part, des auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) ont été mis en évidence, entraînant une inhibition de la mégacaryopoïèse²⁷. De plus, le taux de TPO a souvent été décrit comme trop faible ou inadapté à la profondeur de la thrombopénie, ne permettant pas de

stimuler convenablement la mégacaryopoïèse²⁸. Ces découvertes ont amené à développer les agonistes du récepteur de la TPO, qui ont révolutionné la prise en charge du PTI.

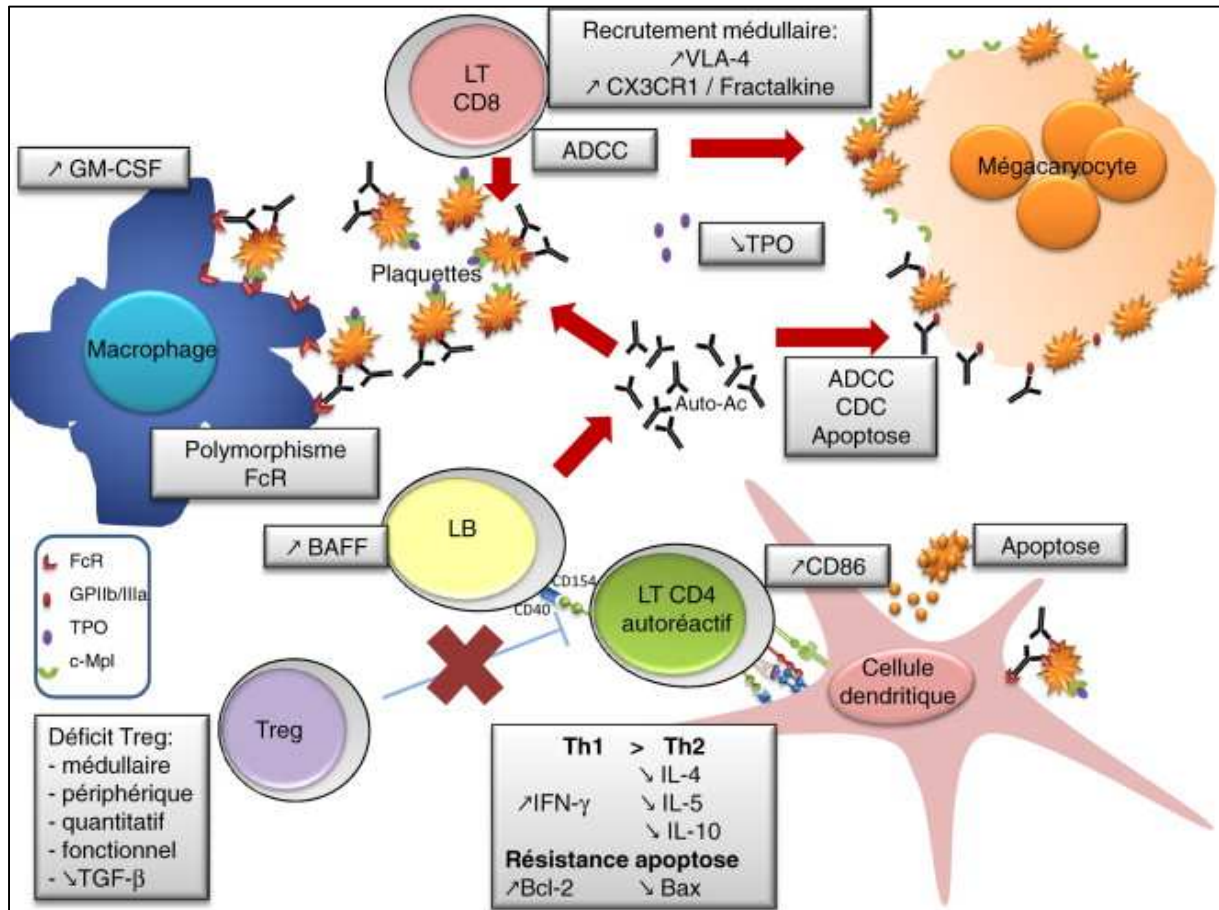


Figure 1 : Physiopathologie du PTI

Activation des LB et sécrétion d'auto-anticorps sous l'effet de BAFF et des LT4 autoréactifs. Reconnaissance des glycoprotéines à la surface des plaquettes par les auto-anticorps. Destruction des plaquettes après reconnaissance des auto-anticorps à leur surface par les macrophages et les LT cytotoxiques. Inhibition des LTreg, favorisant l'entretien des phénomènes d'auto-immunité⁷.

1.1.3 Diagnostic

A ce jour, aucun examen complémentaire spécifique ne permet d'affirmer le diagnostic de PTI, qui demeure un diagnostic d'élimination. Il repose sur la présence d'une thrombopénie en-dessous du seuil de 100 G/L associée à un faisceau d'arguments cliniques et biologiques permettant d'exclure les diagnostics différentiels.

La valeur seuil de 100 G/L de plaquettes est désormais retenue dans les recommandations internationales depuis 2009²⁹, à la place de celle de 150 G/L antérieurement utilisée. Cette

nouvelle valeur seuil permet d'exclure les variations de plaquettes interindividuelles ou ethniques de sujets sains. En effet, sur une cohorte de sujets sains présentant un taux de plaquettes entre 100 et 150 G/L, seulement 6,9% ont développé un PTI à 10 ans³⁰. De plus, des taux de plaquettes entre 100 et 150 G/L sont fréquemment relevés au sein de certaines populations non caucasiennes ou encore au cours de la grossesse³¹.

L'interrogatoire du patient est primordial. On tentera notamment d'apprécier l'ancienneté de la thrombopénie et l'existence de manifestations hémorragiques spontanées ou déclenchées. Des antécédents familiaux de thrombopénie devront orienter vers la recherche d'une thrombopénie constitutionnelle. De même, la consommation de certains traitements peut provoquer une thrombopénie, parfois de mécanisme immuno-allergique.

L'examen clinique pourra mettre en évidence d'éventuels signes hémorragiques dont la gravité est évaluée grâce au score de Khellaf (annexe 1), qui permet notamment de déterminer l'intensité du traitement à employer. La présence d'une splénomégalie ou d'adénopathies doit orienter vers d'autres causes de thrombopénie, en particulier vers une hémopathie. La présence d'arthralgies, d'une photosensibilité, d'antécédents thrombo-emboliques ou obstétricaux doivent faire envisager la présence d'une pathologie auto-immune associée au PTI telle que le lupus ou un syndrome des antiphospholipides (SAPL).

1.1.3.1 PTI secondaires

Le PTI est dit primaire ou primitif en l'absence de pathologie associée favorisant la survenue d'une thrombopénie, et secondaire en présence d'une pathologie responsable d'une thrombopénie de mécanisme immuno-médiée.

La recherche d'une cause secondaire est essentielle, car l'évolution et le traitement du PTI dépendront le plus souvent de la prise en charge de la pathologie sous-jacente.

L'étude de Moulis *et al.* portant sur 3771 patients adultes estimait à 18% le taux de PTI secondaire². Par ordre de fréquence, ils ont identifié 38% d'hémopathies malignes (lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques, syndromes myélodysplasiques, myélomes, maladies de Waldenström), 13,8% de connectivites (dont 9,4% de lupus, 3% de syndromes de Gougerot-Sjögren), 9,5% de déficits immunitaires communs variables (DICV), 5% d'infections virales

chroniques (VIH à hauteur de 5,2%, VHC ou VHB à 1,74%), 3,5% de sarcoïdoses, 2,1% de polyarthrites rhumatoïdes et 1,5% de SAPL.

Dans cette étude, les patients présentant un PTI secondaire étaient significativement plus âgés (61,5 contre 56,2 ans) et la proportion d'hommes était supérieure (48,4% contre 42,5%), par rapport aux patients atteints d'un PTI primaire.

1.1.3.2 Examens complémentaires

D'après les dernières recommandations du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du PTI de 2017³², les examens complémentaires suivants doivent être réalisés afin de conforter le diagnostic de PTI, d'éliminer les diagnostics différentiels, de rechercher des causes secondaires de PTI et d'adapter la prise en charge thérapeutique. L'ensemble de ces examens est résumé en annexe 2.

Numération formule sanguine

Indispensable au diagnostic, la numération formule sanguine (NFS) permet de confirmer l'existence de la thrombopénie et d'en mesurer sa profondeur afin d'en adapter la prise en charge thérapeutique. Au moment du diagnostic, il conviendra d'éliminer une fausse thrombopénie par agrégation plaquettaire à l'EDTA, en prélevant la NFS sur un tube citraté.

En outre, la NFS permet de visualiser les autres lignées cellulaires afin de rechercher des cytopénies associées (neutropénie, anémie). La présence d'une anémie peut témoigner de l'existence d'un saignement associé. Par ailleurs, la présence d'autres cytopénies doit conduire à la recherche de diagnostics différentiels en faveur d'une origine centrale et impose la réalisation d'un myélogramme. Le volume globulaire moyen (VGM) et les réticulocytes seront en principe normaux. Des réticulocytes élevés devront nous inciter à réaliser un bilan d'hémolyse pour identifier une éventuelle anémie hémolytique auto-immune (AHAI) pouvant être associée au PTI (syndrome d'Evans) ou une microangiopathie thrombotique (MAT).

Frottis sanguin

Un frottis sanguin doit être effectué en vue d'éliminer la présence d'agrégats plaquettaires responsables d'une fausse thrombopénie. Il permettra également de rechercher la présence de cellules malignes (blastes) ou de schizocytes, ces derniers pouvant révéler une éventuelle MAT. L'existence de certaines cellules anormales pourra également nous faire évoquer le diagnostic

de thrombopénie constitutionnelle (syndrome MYH9 en présence de pseudo-corps de Döhle et de plaquettes géantes).

Bilan d'hémostase

Un bilan d'hémostase doit être effectué en urgence pour mettre en évidence d'éventuels troubles de coagulation (TP et TCA) non présents dans le PTI. Associées à une thrombopénie, ces anomalies doivent conduire à la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Bilan hépatique

Un bilan hépatique biologique et échographique doit être réalisé afin de rechercher une hépatopathie pouvant être responsable d'une thrombopénie par hypersplénisme ou par hypertension portale.

Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des Ig

Une électrophorèse des protéines sériques (EPP) ainsi qu'un dosage pondéral des Ig sont recommandés avant toute injection d'immunoglobulines intra-veineuses (Ig IV), afin de rechercher un déficit immunitaire (tel que le DICV) faisant partie des causes secondaires de PTI. Ces deux examens sont d'autant plus nécessaires qu'un traitement immunosuppresseur doit être introduit.

Sérologies virales

Les infections virales chroniques à VIH, VHC et VHB doivent être systématiquement recherchées, ces dernières pouvant être responsables de thrombopénies *via* un mécanisme immunologique ou par le biais d'une hépatopathie. Les sérologies devront être prélevées à distance d'un éventuel traitement par Ig IV.

Bilan auto-immun

Un bilan auto-immun est recommandé, comprenant la recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN), afin de ne pas méconnaître le diagnostic d'un lupus ou d'une autre connectivite responsable d'un PTI secondaire. Les AAN sont positifs chez 26 à 39% des PTI suivant les études^{3,33}, mais leur seule présence ne suffit pas à établir un diagnostic de lupus en l'absence d'autres critères clinico-biologiques.

La recherche systématique des antiphospholipides n'est pas recommandée en première intention, mais doit être réalisée en cas de suspicion clinique de SAPL. Par ailleurs, des données récentes rapportent des cas de SAPL secondaires à l'introduction de traitement par agonistes du récepteur de la TPO³⁴, pouvant suggérer une indication à la recherche d'antiphospholipides en pré-thérapeutique.

Helicobacter pylori

Le rôle de HP comme facteur favorisant du PTI reste controversé : l'efficacité de l'éradication de HP sur le PTI montre des résultats très différents selon les régions. L'étude de Khellaf *et al.* ne retrouve pas d'augmentation de prévalence de HP dans le PTI par rapport à la population générale. Sur les 17 patients traités, aucune efficacité n'a été mise en évidence sur le taux de plaquettes³⁵. A l'inverse, une méta-analyse portant sur 696 patients atteints de PTI et ayant bénéficié d'une éradication de HP retrouve 50,3% de réponse dont 42,7% de réponse complète¹⁵.

Il est recommandé d'effectuer le dépistage de HP par un *breath test* ou par la recherche de l'antigène bactérien dans les selles.

Anticorps anti-plaquettes

La recherche d'anticorps anti-plaquettes n'est pas réalisée de façon systématique du fait de faibles sensibilité et spécificité, mais peut être utile comme aide au diagnostic.

On distingue deux principales techniques :

- Le test de Coombs plaquettaire permet de révéler la présence d'anticorps fixés aux plaquettes à l'aide d'anticorps anti-Ig. Cependant cette technique détecte également les Ig intracellulaires, ce qui lui confère une bonne sensibilité (75% - 94%) mais une faible spécificité (40% - 94%)³⁶. Ce test ne doit, en pratique, pas être réalisé.
- Le MAIPA est une technique d'identification des cibles antigéniques qui présente une sensibilité de 50% et une spécificité de 80-90%. Le sérum du patient est mis en contact avec des Ig murines anti-Gp et des plaquettes (plaquettes de donneur pour la mise en évidence d'anticorps circulants dans le cas du MAIPA indirect, ou plaquettes du patient pour la mise en évidence d'anticorps fixés aux plaquettes dans le cas du MAIPA direct). Après lyse des plaquettes, les complexes Ig murines/Gp/Ac sont recueillis grâce à des anticorps anti-Ig

murins, puis sont incubés séparément avec un anticorps monoclonal de glycoprotéine couplé à la peroxydase dont la présence sera révélée par spectrophotométrie³⁷. Trois glycoprotéines majeures, faisant partie de la famille des intégrines, entrent en jeu dans le PTI : GpIIb IIIa, Gp Ia IIa, Gp Ib IX³⁶.

Myélogramme

La réalisation d'un myélogramme n'est pas nécessaire au diagnostic. Il reste cependant recommandé dans certaines situations³⁰ :

- âge > 60 ans ;
- présence d'anomalie(s) d'une autre lignée ;
- présence d'une organomégalie ;
- en l'absence de réponse à un traitement de première ligne (Ig IV ou corticothérapie) ;
- avant splénectomie.

Il permet de rechercher des causes centrales de thrombopénies (carentielle, toxique) ou la présence d'une hémopathie maligne associée au PTI. Dans le PTI primaire, le myélogramme retrouve une moëlle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation, ce qui témoigne d'une cause périphérique à la thrombopénie.

Durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111

Cet examen n'est pas recommandé en première intention mais confortera le diagnostic de PTI s'il révèle une durée de vie des plaquettes inférieure à 3 jours. Il permet également d'identifier le site préférentiel de destruction plaquettaire, présageant d'une meilleure réponse à la splénectomie si celle-ci s'effectue dans la rate plutôt que dans le foie. La faible disponibilité de cet examen sur le territoire français ne permet pas de le recommander de manière systématique. De plus, la diminution progressive du recours à la splénectomie rend actuellement sa réalisation de plus en plus exceptionnelle.

1.1.4 Evolution

1.1.4.1 Chronicité

Par définition, et après homogénéisation des nomenclatures à l'échelle internationale, trois périodes sont identifiées dans l'histoire naturelle du PTI²⁹ :

- PTI nouvellement diagnostiqué : à partir du diagnostic et jusqu'à trois mois d'évolution ;
- PTI persistant : entre trois et douze mois d'évolution ;
- PTI chronique au-delà d'un an d'évolution.

Le seuil d'un an pour définir les patients comme chroniques tient compte du fait que moins de 5% de guérison spontanée est observée au-delà d'un an d'évolution du PTI.

Chez l'adulte, on estime entre 60 et 80% le nombre de patients évoluant vers un PTI chronique selon les données de la littérature³⁸. En France, le registre CARMEN estime un passage à la chronicité chez 58,7% des patients³⁸.

Les facteurs de risque d'évolution vers le PTI chronique sont difficilement identifiables et diffèrent selon les études^{33,39}. Dans l'étude prospective de Grimaldi *et al.* portant sur 143 patients nouvellement diagnostiqués, 37% ont obtenu une rémission spontanée à moins d'un an. Le seul facteur de risque de chronicité retrouvé dans cette étude était un taux de plaquettes plus élevé au diagnostic³³. Dans une autre étude de 2015, les mêmes auteurs retrouvaient, en plus du taux de plaquettes initial, l'absence de saignement cutanéomuqueux comme facteur pronostique de chronicité³⁹. Dans le registre CARMEN, seule la présence d'AAN positifs était associée à la chronicité (OR = 2,89, IC 95% : 1,08 – 7,74)³⁸.

Une étude rouennaise réalisée en 2017 par le Dr Damian⁴⁰ avait pour objectif d'étudier les facteurs pronostiques de chronicité chez 219 patients atteints de PTI uniquement primaire. Il a été mis en évidence que la présence d'un épisode infectieux précédant le diagnostic, la présence d'un syndrome hémorragique et un taux de plaquettes < 10 G/L diminuaient significativement le risque de chronicité.

1.1.4.2 Morbi-mortalité

D'après une étude danoise de 2011⁴¹, les patients atteints de PTI présentent significativement plus de risques d'infections (OR = 4,5), de saignements intracrâniens (OR = 3,2) ou d'autres syndromes hémorragiques nécessitant une hospitalisation (OR = 4,4), que la population générale. Ils présentent également un risque plus élevé de développer une hémopathie maligne (OR= 4,7).

La mortalité à 5 ans était estimée 2,3 fois plus élevée chez les patients atteints de PTI que dans la population générale⁴¹. On évalue le taux de décès à environ 0,8% chez les patients nouvellement diagnostiqués, et jusqu'à 6% chez les patients avec un PTI chronique ou réfractaire⁴².

1.1.5 Traitements

L'objectif des traitements du PTI est d'éviter la survenue de saignements graves. Pour cela, une indication thérapeutique a été fixée en-dessous du seuil de 30 G/L. Ce seuil sera augmenté à 50 G/L ou plus en cas de facteur de risque de saignement associé : sujet âgé, acte chirurgical envisagé, comorbidités telles qu'une hypertension artérielle, une insuffisance rénale chronique, une prise de traitement antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants, ou en fin de grossesse en vue de l'accouchement.

En cas de saignement grave, un traitement sera débuté en urgence indépendamment du taux de plaquettes. A l'inverse, chez les patients présentant une thrombopénie > 30 G/L sans stigmata de saignement, la mise en place d'un traitement n'est pas recommandée⁴².

Différentes classes thérapeutiques sont employées dans le traitement du PTI, selon qu'il s'agisse de situations d'urgence ou non.

1.1.5.1 Traitements de première ligne

Ces traitements sont utilisés en première intention du fait de leur rapidité à faire remonter le taux de plaquettes. Ils demeurent néanmoins des traitements suspensifs avec un effet limité dans le temps, et ne permettent jamais l'obtention d'une guérison ni n'influencent l'histoire du PTI.

La corticothérapie

Une corticothérapie orale par 1 mg/kg/jour de prednisone est recommandée comme traitement de première ligne du PTI. Son efficacité est de l'ordre de 70-80% et est obtenue en seulement quelques jours. Une durée courte de 21 jours avec décroissance progressive est recommandée pour éviter les effets indésirables de la corticothérapie au long cours. Un autre schéma thérapeutique intensif par 40 mg/jour de dexaméthasone pendant 4 jours consécutifs donne des résultats similaires en termes d'efficacité mais il est associé à une moins bonne tolérance clinique^{42,43}.

La corticodépendance est définie comme la nécessité de poursuivre un traitement par corticoïdes pendant plus de deux mois, pour permettre le maintien d'un taux plaquettaire > 30 G/L ou l'absence de saignement. Les corticoïdes peuvent également être utilisés à visée diagnostique : une augmentation rapide en cas de thrombopénie témoigne de son mécanisme auto-immun.

Les immunoglobulines G polyvalentes

Les Ig IV sont des produits dérivés du sang initialement utilisés à visée substitutive chez des patients déficitaires depuis les années 1950⁴⁴. Depuis les années 1980, les Ig IV sont utilisées dans la prise en charge de certaines maladies auto-immunes depuis la description par une équipe suisse de leur efficacité dans le PTI de l'enfant grâce à ses propriétés immunomodulatrices⁴⁵. A ce jour, son indication est réservée au traitement de l'urgence et associée à une corticothérapie en cas de risque hémorragique (à évaluer par le score de Khellaf). Elles sont également utilisées en pré-opératoire, avant l'accouchement, ou encore en cas de contre-indication à la corticothérapie.

Leur efficacité est évaluée à 75-85%^{43,46} de réponse et il a été montré qu'une dose d'Ig IV de 1 g/kg était plus efficace qu'une dose de 0,5 g/kg⁴⁷. La réponse est rapide, dès le premier jour de traitement, avec un pic de réponse à une semaine. Sa durée maximale d'efficacité est d'environ 3 à 4 semaines avec par la suite une décroissance des plaquettes jusqu'à leur taux pré-traitement⁴².

1.1.5.2 Traitements de seconde ligne

Les traitements de seconde ligne sont employés pour permettre le maintien durable d'un taux de plaquettes > 30 G/L et pour éviter la survenue de saignement.

Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse pour lequel une efficacité sur le taux de plaquettes au cours du PTI n'a été démontrée initialement que chez les patients atteints d'un lupus associé⁴⁸. Une efficacité est également observée chez les patients présentant des AAN positifs ($\geq 1/160$), indépendamment de l'existence d'un lupus. C'est ce que révèle l'étude de Khellaf *et al.* au cours de laquelle la moitié des patients avec AAN positifs sans lupus ont répondu à un traitement par hydroxychloroquine après un délai d'environ 3 mois⁴⁹.

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 dirigé contre les lymphocytes B. Son efficacité à court terme, obtenue en 2 à 8 semaines, est estimée à 62,5% dans l'étude d'Arnold *et al.*⁵⁰. Il fait partie des rares traitements du PTI qui peuvent permettre une guérison⁵¹. A 1 an, celle-ci est estimée entre 18 et 35%⁵². A 5 ans, le registre français PTI-RITUX mettait en évidence une réponse persistante de 28% des 248 patients traités par rituximab⁵³. En cas de réponse à une première cure, puis de rechute, de nouvelles cures peuvent être effectuées en tenant compte des effets indésirables, avec une efficacité estimée à 70%.

Plusieurs doses ont été testées dans la littérature, révélant toutes une efficacité, mais les doses standard de 375 mg/m² hebdomadaires pendant 4 semaines, ou de 1g deux fois, révèlent à la fois un taux de réponse plus élevé et une durée de la réponse plus longue que les autres schémas⁵⁴. La tolérance est bonne mais le risque infectieux doit être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Agonistes du récepteur de la TPO

Deux molécules ont l'AMM dans le PTI chronique ou réfractaire : l'eltrombopag, administré par voie orale⁵⁵, et le romiplostin, administré de façon hebdomadaire par voie sous-cutanée^{56,57}. Ces traitements présentent une efficacité remarquable avec une réponse de l'ordre de 80 à 90%. Initialement, leur effet était décrit comme uniquement suspensif, mais plusieurs cas de guérison du PTI à 24 semaines de l'arrêt du traitement ont été rapportés⁵⁸. Actuellement, un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national, STOPAGO, est en cours pour évaluer la rémission du PTI après traitement par agonistes du récepteur de la TPO.

En cas d'échec de l'une des deux molécules, il reste 50% de chances d'observer une efficacité de la seconde molécule. Parmi les effets indésirables décrits, on notera un risque accru de cytolyse (régressif à l'arrêt du traitement), ainsi qu'un risque majoré de maladie thrombo-embolique. Des cas de fibrose médullaire ont également été rapportés⁵⁹.

Danazol

Le danazol est un agoniste des androgènes utilisé dans le PTI hors AMM pour son effet immunomodulateur. Il entraîne une baisse d'expression des Fc- γ -récepteurs sur les monocytes, diminuant ainsi la phagocytose des plaquettes. Chez la souris, il entraîne une diminution des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation des cytokines anti-inflammatoires et une stimulation de la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Treg^{60,61}. La réponse au danazol est estimée à 40 à 70% selon les études avec un temps de réponse long de 2 à 3 mois⁶².

Une meilleure efficacité est observée chez les patients âgés de plus de 45 ans⁶³. Ses principaux effets indésirables correspondent à une cytolyse hépatique observée chez plus de la moitié des patients traités, ainsi qu'une virilisation qui limite sa prescription chez la femme. Il est par ailleurs contre-indiqué chez les patients aux antécédents ou à risque thrombo-emboliques.

Dapsone

La dapsonne est un sulfamide anti-lépreux utilisé depuis les années 1990 dans le PTI⁶⁴. Son efficacité proviendrait de son action hémolytique, qui limite ainsi l'opsonisation des plaquettes par les macrophages spléniques. L'étude rétrospective de Esteve *et al.*⁶⁵ a retrouvé une efficacité de la dapsonne chez la moitié des patients traités et une réponse prolongée chez un quart des patients. D'autres études ont révélé que la dapsonne aurait un effet uniquement suspensif, et que son efficacité prédominerait chez les patients non splénectomisés⁶⁶. Son délai de réponse est de l'ordre de 3 à 4 semaines. La dapsonne est cependant source d'effets indésirables chez un peu moins de 25% des patients, ce qui limite son utilisation. On observe des neuropathies, anémies et atteintes cutanées pouvant aller jusqu'au DRESS syndrome. Une surveillance de la méthémoglobulinémie est recommandée, de même que la réalisation régulière d'un bilan hépatique et d'une NFS à la recherche d'une anémie hémolytique ou d'une neutropénie.

Vinca-alkaloïde

Deux molécules, la vinblastine et la vincristine, sont des alcaloïdes de pervenche utilisés depuis les années 1970 dans le PTI avec une efficacité de l'ordre de 75%, mais avec 61% de rechute précoce⁶⁷. Son efficacité à 2 ans est estimée à 20%⁶⁸. Ces traitements semblent avoir une meilleure efficacité chez les patients avec un PTI nouvellement diagnostiqué, avec un temps moyen de réponse de 10 à 20 jours. Leur principal effet indésirable est la neuropathie périphérique, et l'on préférera l'utilisation de la vinblastine à la vincristine du fait d'une meilleure tolérance.

Autres immunosuppresseurs

D'autres traitements peuvent être utilisés chez les patients réfractaires. Ces traitements sont des immunosuppresseurs utilisés également dans d'autres pathologies auto-immunes mais dont les effets indésirables sont plus fréquents. :

- mycophénolate mofétil efficace chez 50% des PTI à partir de 6 à 8 semaines ;
- azathioprine avec une réponse de 84%⁶⁷ ;
- ciclosporine A avec 88% d'efficacité dans une méta-analyse, mais source de nombreux effets indésirables⁶⁷ ;
- cyclophosphamide.

Splénectomie

Le recours à la splénectomie peut être envisagé comme traitement curatif du PTI avec environ 60% de réponse complète. L'étude de Pamuk *et al.* portant sur 321 patients évalue à 68,4% le taux de réponse complète post-splénectomie, et à 58% le taux de rémission à 10 ans⁴⁶. S'agissant d'un geste chirurgical non dénué de risque, la splénectomie ne peut être envisagée qu'au-delà d'un an d'évolution du PTI (PTI chronique), puisque des rémissions complètes spontanées peuvent encore être observées au cours de la première année d'évolution. Le risque infectieux sera à prendre en compte du fait d'une plus grande susceptibilité des patients splénectomisés à développer des infections à germes encapsulés.

1.1.5.3 Réponse aux traitements

Selon les recommandations internationales²⁹, la réponse à un traitement du PTI est définie de la manière suivante :

- réponse complète : taux de plaquettes > 100 G/L en l'absence de saignement ;
- réponse partielle : taux de plaquettes compris entre 30 et 100 G/L, avec au minimum doublement du taux de plaquettes de base, et en l'absence de saignement ;
- non répondeur : taux de plaquettes < 30 G/L ou absence de doublement du taux plaquettaire et/ou persistance de saignement.

Les PTI dits réfractaires correspondent aux patients pour lesquels la splénectomie n'a pas permis l'obtention d'une réponse au moins partielle, ou qui ont présenté une rechute post-splénectomie avec la nécessité d'introduire une nouvelle ligne thérapeutique. Cette définition s'applique uniquement aux PTI primaires. Quant aux PTI multiréfractaires, il s'agit de patients présentant un échec de traitement au rituximab et aux agonistes du récepteur de la TPO après échec de la splénectomie.

1.1.5.4 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique à adopter au cours du PTI est clairement définie dans le PNDS de 2017³². Elle est conditionnée par différents paramètres à prendre en compte : le degré d'urgence, les risques spécifiques d'effets indésirables des traitements selon les comorbidités du patient, et la durée d'évolution du PTI.

En première intention, les traitements de première ligne suivants seront utilisés :

- en l'absence de saignement grave (score de Khellaf ≤ 8), une corticothérapie seule sera introduite ;
- en cas de saignement avec un score de Khellaf > 8 , la corticothérapie sera associée à des Ig IV pendant 3 jours. En cas d'urgence vitale (saignement intracrânien, digestif ou gynécologique avec déglobulisation), il conviendra en sus de réaliser une transfusion plaquettaire. De plus, on pourra discuter la mise en place de facteur VII activé ainsi que l'introduction d'agoniste du récepteur de la TPO ou de vinblastine après avis spécialisé.

En cas d'échec des traitements de première ligne, ou de rechute, les traitements suivants peuvent être employés, en tenant compte des comorbidités et du risque d'effets indésirables spécifiques à chaque patient : danazol, dapsons, rituximab, agonistes du récepteur de la TPO. L'hydroxychloroquine peut également être introduite chez les patients présentant des AAN positifs malgré l'absence de lupus associé. Quant à la splénectomie, celle-ci ne pourra être envisagée qu'à partir de douze mois d'évolution (ce qui correspond à la définition d'un PTI chronique).

Chez les patients réfractaires, avec un échec de splénectomie, il conviendra de réessayer le rituximab et les agonistes du récepteur de la TPO avant de définir le patient comme multiréfractaire.

Chez les patients multiréfractaires, des traitements immunosuppresseurs peuvent être entrepris : azathioprine, mycophénolate mofetil, ciclosporine ou cyclophosphamide. En cas d'échec, l'association d'un agoniste du récepteur de la TPO et d'un immunosuppresseur sera prescrite. L'étude de Cricks *et al.* retrouve en effet une efficacité de cette bithérapie à 83% sur une population de 18 PTI multiréfractaires⁶⁹ et l'étude de Mahevas *et al.* met en évidence une réponse chez 7 des 10 patients traités⁷⁰.

1.2 MGUS

1.2.1 Gammopathie monoclonale

Les gammopathies monoclonales correspondent à une prolifération anormale d'un clone plasmocytaire sécréteur d'une immunoglobuline monoclonale en excès.

Une immunoglobuline est composée d'une chaîne lourde (A, G, M, E ou D) et d'une chaîne légère (kappa ou lambda). Dans les gammopathies monoclonales, l'Ig correspond soit à un seul type de chaîne lourde associée à un seul type de chaîne légère (Ig complète), soit à un seul type de chaîne légère uniquement (Ig incomplète)

La classification OMS 2017 a permis de distinguer différentes étiologies des gammopathies monoclonales suivant des critères cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques⁷¹.

1.2.1.1 MGUS

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) correspondent à une prolifération plasmocytaire minime ne présentant aucun critère de malignité. Elles représentent 60% des gammopathies monoclonales.

D'après les recommandations internationales⁷², le MGUS est ainsi défini par :

- la présence d'une immunoglobuline monoclonale : IgA, IgG, IgD ou IgE < 30 g/L, ou la détection de chaînes légères sériques ou urinaires (uniquement en cas de MGUS à chaînes légères) ;
- une plasmocytose médullaire < 10% ;
- l'absence de dysfonction d'organe selon les critères CRAB (insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses, hypercalcémie).

La présence d'un de ces critères de dysfonction d'organe doit inciter à rechercher une étiologie évolutive de la gammopathie monoclonale.

1.2.1.2 Gammapathies monoclonales malignes

Myélome

Le myélome correspond à une prolifération plasmocytaire avec des critères de malignité. Par définition, le myélome associe :

- une gammapathie monoclonale ;
- une plasmocytose médullaire > 10% objectivée sur le myélogramme ou sur la biopsie ostéo-médullaire ;
- la présence d'au moins un critère de malignité parmi :
 - o critères CRAB : anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale ou lésions ostéolytiques ;
 - o un biomarqueur : plasmocytose médullaire > 60%, ratio chaînes légères libres > 100, présence de plus d'une lésion osseuse focale.

Myélome indolent

Le myélome sera dit asymptomatique ou indolent s'il associe la présence d'une gammapathie monoclonale et d'une plasmocytose médullaire > 10% en l'absence de critères CRAB, de biomarqueurs de malignité ou d'amylose AL.

Leucémie à plasmocytes

Elle est définie par la présence de plasmocytes clonaux circulants correspondant soit à plus de 20% des leucocytes totaux, soit à un taux supérieur à 2 G/L.

Plasmocytome

Il correspond à une prolifération plasmocytaire clonale osseuse ou tissulaire sans infiltration médullaire et sans critère CRAB.

Maladie de Waldenström

Encore appelée lymphome lymphoplasmocytaire, elle correspond à l'évolution des MGUS à IgM. Elle est définie par une infiltration médullaire d'au moins 10% de lymphocytes et lymphoplasmocytes au myélogramme, associée à une Ig monoclonale M.

1.2.1.3 Autres atteintes des gammopathies monoclonales

L'immunoglobuline monoclonale peut être responsable du développement de pathologies non malignes qui ne sont pas dues à la masse clonale mais aux propriétés pathogènes de la protéine monoclonale. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont observés :

Maladies à dépôts d'immunoglobulines

Elles correspondent à un dépôt de l'immunoglobuline monoclonale impactant la fonction d'un organe.

Selon leur composition chimique, on distingue :

- l'amylose AL, correspondant à un dépôt de chaînes légères en feuillets bêta-amyloïde ;
- la maladie de Randall, où l'on observe un dépôt de chaînes légères et/ou lourdes au sein des tissus (principalement le rein), sans conformation en feuillet bêta ni coloration au rouge Congo, à la différence de l'amylose.
- la cryoglobulinémie de type I, correspondant à une Ig précipitant au froid responsable d'une vascularite

Maladies dues à l'activité auto-anticorps de l'immunoglobuline

L'immunoglobuline monoclonale peut présenter une activité auto-anticorps dirigée contre des antigènes du soi. C'est le cas notamment dans :

- la neuropathie à anticorps Anti-MAG, correspondant à une neuropathie démyélinisante ataxiante associée à une IgM monoclonale⁷³ ;
- la maladie des agglutinines froides, qui correspond à une anémie hémolytique auto-immune à Ac froids associée à une IgM kappa ;
- la cryoglobulinémie de type II dont le cryoprécipité est composé de l'association d'Ig monoclonale et polyclonal avec une activité dirigée contre la région constante des IgG (activité facteur rhumatoïde).

Autres pathologies

L'immunoglobuline monoclonale peut être responsable d'autres pathologies donc les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés. C'est le cas de :

- syndrome de POEMS : il s'agit d'un syndrome paranéoplasique associant systématiquement une immunoglobuline monoclonale et une polyneuropathie, et parfois la présence d'une organomégalie ou d'une endocrinopathie ;

- syndrome de Schnitzler : il associe la présence d'une Ig monoclonale (le plus souvent IgM kappa), d'une fièvre, d'une urticaire, d'adénopathies et d'arthromyalgies.

1.2.2 Epidémiologie et facteurs de risque

Le MGUS est caractérisé par une occurrence tardive au cours de la vie, avec un âge médian au diagnostic de 72 ans. Sa prévalence augmente avec l'âge⁷⁴. On estime que les MGUS sont présents chez 3 à 4% de la population après 50 ans, et jusqu'à 7,5% des individus après 75 ans⁷⁵. Une prédominance masculine est observée, avec 4% d'hommes contre 2,7% de femmes.

Selon une étude américaine, l'incidence du MGUS est deux fois plus importante dans la population afro-américaine que chez les sujets caucasiens, mais plus rare sur le continent asiatique^{76,77}.

Les principaux facteurs environnementaux qui semblent augmenter le risque de MGUS sont l'obésité (OR = 1,8) et l'exposition à certains pesticides (OR = 1,9)^{78,79}.

Par ailleurs, l'étude de Vachon *et al.* retrouve un risque 2,6 fois plus important de développer un MGUS si un parent du premier degré en est déjà atteint. Ces données suggèrent l'existence d'une susceptibilité génétique au développement du MGUS, mais peuvent aussi témoigner d'une cause environnementale⁸⁰.

1.2.3 Physiopathologie

Le MGUS provient d'un gain de capacité prolifératif d'un plasmocyte post-centre germinatif. Deux principales anomalies cytogénétiques qui expliquent cette prolifération anormale ont été mises en évidence : l'hyperdiploïdie et la translocation.

La moitié des MGUS présente une hyperdiploïdie avec des copies chromosomiques surnuméraires (typiquement 3, 5, 7 et 9, 11, 15 19 et 21)⁸¹. Dans les MGUS sans hyperdiploïdie, on observe une translocation primaire en regard de la région codant les chaînes lourdes des Ig (14q32). La plupart de ces translocations sont sans conséquence, sauf lorsqu'un oncogène est juxtaposé à la zone régulatrice amplificatrice des Ig (gènes de la cycline D, facteurs de transcription MAF, etc.)⁸². Une hyperexpression de la cycline D due à l'hyperdiploïdie ou à une translocation d'Ig entraîne alors un dérèglement du cycle cellulaire et une prolifération plasmocytaire responsable du MGUS⁸³.

Cette hyperexpression de la cycline D n'est cependant pas suffisante pour expliquer la progression du MGUS vers un myélome. Plusieurs autres événements cytogénétiques seront

nécessaires. A partir du plasmocyte pré-cancéreux du MGUS, on pourra observer différents mécanismes responsables d'un deuxième évènement cellulaire aboutissant à une transformation maligne. Il peut s'agir :

- d'une translocation secondaire ;
- d'une variation du nombre de copies d'un gène : l'amplification de la région 1q21, où se situe un pro-oncogène, entraîne un gain chromosomique retrouvé dans 40% des myélomes. Cette amplification est souvent associée à la délétion 1p (30% des myélomes contre 6% des MGUS). Des délétions du bras court du chromosome 17 où se situe p53 sont également souvent mises en évidence⁸⁴ ;
- d'une mutation oncogénique : 8 gènes impliqués, et étiquetés comme favorisant la progression du MGUS, ont été identifiés grâce au NGS : KRAS, NRAS, BRAF, TP53, CCND1, FAM46C, IRF4, LTB. Certains de ces gènes font partie de la voie des MAP-kinases. D'autres voies de signalisation impliquant Myc et NFκB ont été identifiées comme anormales dans le MGUS⁸⁵ ;
- de modifications épigénétiques : on observe une hyperméthylation de gènes suppresseurs de tumeurs (provenant d'une hyperactivation de la voie Wnt et JAK/STAT3) et une hypométhylation globale de l'ADN provenant d'une instabilité génomique et favorisant ainsi les réarrangements chromosomiques⁸⁶ ;
- d'altérations du micro-environnement médullaire : les cellules plasmocytaires anormales dans le MGUS sont dépendantes de leur environnement médullaire, qui les maintient relativement quiescentes. Un remodelage de la matrice extracellulaire ainsi qu'une altération de la néo-angiogenèse sont observés au cours de l'évolution du MGUS vers un myélome⁸⁷.

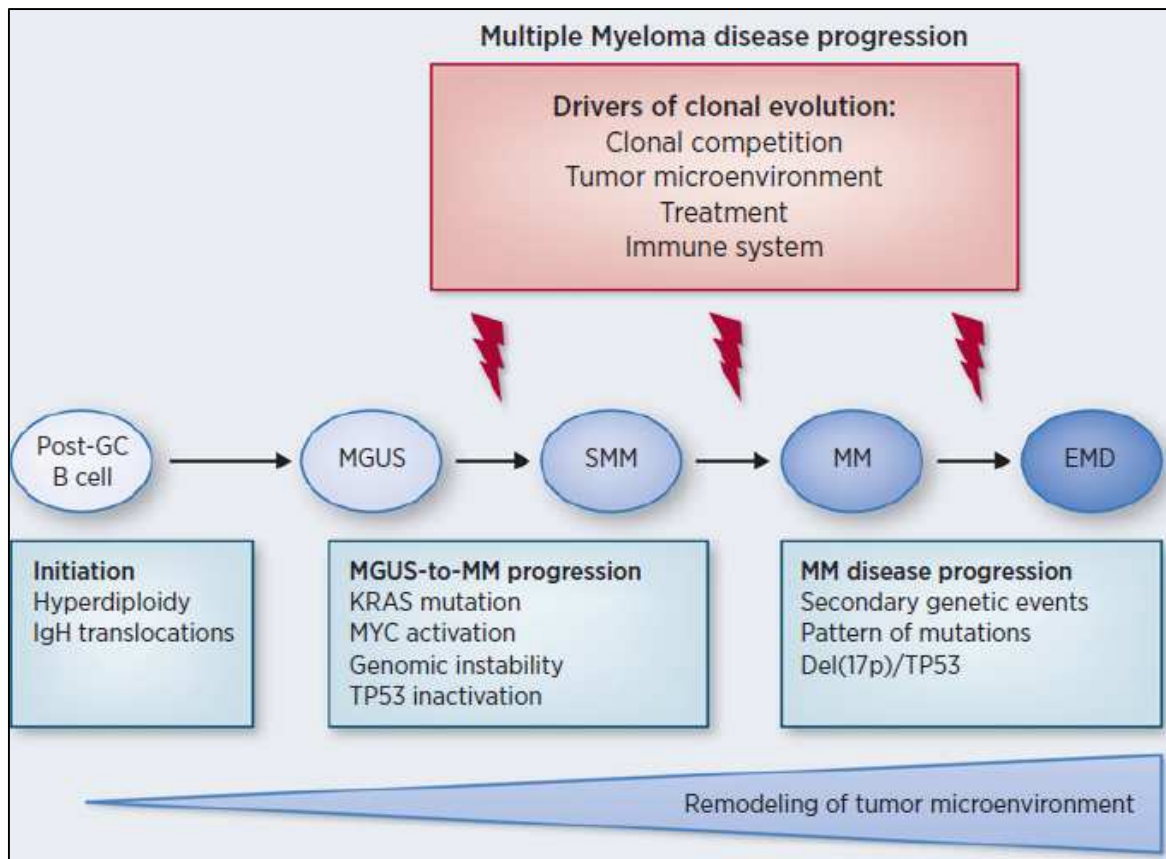


Figure 2 : Physiopathologie du MGUS et de son évolution⁸⁸

1.2.4 Examens paracliniques

1.2.4.1 Détection de l'immunoglobuline monoclonale

La mise en évidence d'un composant monoclonal repose sur la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques ou urinaires complétée par une immunofixation.

L'EPP est une technique qui consiste à séparer les différentes protéines sériques chargées négativement sous l'action d'un champ électrique. Les protéines vont ainsi migrer en fonction de leur charge, de leur conformation géométrique et de leur viscosité par rapport au support. Les deux techniques actuellement couramment utilisées sont l'EPP sur gel d'agarose et l'EPP capillaire⁸⁹.

L'EPP sur gel d'agarose permet aux protéines chargées négativement, déposées sur un tampon alcalin, de migrer de la cathode vers l'anode suivant leur charge et leur taille. Les différentes bandes de protéines obtenues sont ensuite fixées puis révélées par coloration à l'amidoschwartz. L'EPP capillaire est une technique de séparation électrocinétique qui utilise une solution chargée positivement (pH = 10) et un capillaire de silice recouvert de charges négatives. Cette forte différence de potentiel électrique génère un courant d'électroendosmose qui permet aux protéines sériques déposées dans la solution de migrer vers le côté cathodique avec une vitesse qui dépend de leur charge. La lecture est réalisée par spectrophotométrie. L'EPP capillaire présente une meilleure sensibilité et est recommandée en pratique courante.

La présence d'un pic dans la zone des gammaglobulines nécessite la poursuite des explorations afin d'en déterminer l'éventuel caractère monoclonal et de typer l'Ig. Deux techniques sont utilisées pour la mettre en évidence : l'immunoélectrophorèse et l'immunofixation.

L'immunoélectrophorèse, suite à l'EPP sur gel d'agarose, utilise dans un second temps un anti-sérum spécifique des différentes chaînes lourdes et légères permettant de mettre en évidence le caractère monoclonal du pic observé.

Quant à elle, l'immunofixation correspond à un dépôt d'antisérum spécifique des différents isotypes d'Ig qui précipite les protéines d'intérêt (différents isotypes) directement sur le gel. Cette deuxième technique a l'avantage d'être plus rapide et de meilleure sensibilité que la première. En effet, elle permet une détection de la protéine monoclonale à partir de 0,5 g/L⁹⁰.

Dans l'étude de Kyle *et al.*⁷⁷, les MGUS correspondent dans 70% des cas à une IgG, dans 12% des cas à une IgA, et dans 15% des cas à une IgM. Les chaînes légères sont de type kappa dans 61% des cas et de type lambda dans 39% des cas.

1.2.4.2 Autres anomalies biologiques

D'autres anomalies biologiques peuvent être mises en évidence.

Par exemple, une hausse de la vitesse de sédimentation peut apparaître de manière isolée, en l'absence d'autre stigmate inflammatoire. Elle résulte des propriétés physiques du pic monoclonal qui favorise la sédimentation érythrocytaire. Par ailleurs, une protéinurie de Bence-Jones peut être retrouvée chez 5 à 10% des patients, toujours avec un taux inférieur à 1g/L. On pourra également observer un taux d'immunoglobulines polyclonales bas chez un tiers des

patients. Un autre exemple d'anomalie biologique rencontrée est une hausse de la bêta-2-microglobuline, qui peut également s'observer dans le myélome.

1.2.4.3 Myélogramme

Par définition, une gammopathie monoclonale dont le myélogramme met en évidence une plasmocytose médullaire > 10% sera considérée comme un myélome ou une maladie de Waldenström selon son isotype, indépendamment de la présence ou non de critères d'atteinte d'organe. D'après les recommandations de l'IMWG de 2014⁷², la réalisation d'un myélogramme n'est pas indispensable à l'élimination d'un myélome si le MGUS est considéré à faible risque et répond à l'ensemble des critères suivants :

- isotype IgG ;
- taux de protéine monoclonale < 15 g/L ;
- rapport des chaînes légères normal ;
- absence de critères CRAB.

Dans tous les autres cas, un myélogramme est recommandé afin de rechercher un myélome ou une autre hémopathie maligne.

1.2.4.4 Marqueurs d'évolutivité

Afin de retenir le diagnostic de MGUS, il conviendra de rechercher l'absence de critères biologiques évoquant une hémopathie maligne. Le bilan biologique comprend ainsi la recherche de critères CRAB :

- protéinurie de Bence-Jones < 300 mg / 24h ;
- absence d'hypercalcémie avec $Ca^{2+} < 2,86$ mmol/L ;
- absence d'insuffisance rénale avec créatininémie < 177 μ mol/L ou clairance de la créatinine < 40 mL/min ;
- absence d'anémie < 10 g/dL ou perte de 2 points d'hémoglobine par rapport à l'hémoglobine habituelle.

Un dosage des chaînes légères libres sanguines est également effectué à visée pronostique.

1.2.4.5 Imagerie

Par définition, aucune atteinte osseuse n'est mise en évidence sur les imageries. Leur présence signerait un diagnostic de myélome.

1.2.5 Evolution

Les MGUS évoluent vers différentes hémopathies malignes selon leur isotype. Les MGUS à IgA et IgG évolueront principalement en myélome, tandis que les MGUS à IgM évolueront très majoritairement en maladie de Waldenström (les myélomes à IgM sont exceptionnels). L'amylose et les hémopathies lymphoprolifératives (lymphome, LLC) correspondent à d'autres évolutions possibles des MGUS, plus rares.

En 2018, une étude de la Mayo Clinic a permis d'étudier une cohorte de 1384 patients atteints de MGUS avec une médiane de suivi de 34,1 ans. Il a été mis en évidence 11% d'évolution vers une hémopathie maligne, qu'il s'agisse d'un myélome, d'un lymphome à IgM, d'une amylose, d'une maladie de Waldenström, d'une LLC ou d'un plasmocytome. Le risque d'évolution des MGUS est estimé à 1% par an, soit un risque relatif 6,5 fois plus important que dans la population générale^{74,91}.

Dans une étude de 2003 portant sur 213 patients atteints de MGUS à IgM uniquement, Kyle *et al.* ont retrouvé une progression de 29 patients vers une hémopathie maligne (lymphome, maladie de Waldenström, amylose, LLC) avec un risque annuel évalué à 1,5% par an, révélant ainsi que les MGUS à IgM sont plus susceptibles d'évoluer que les autres MGUS⁹².

Plusieurs études se sont intéressées à l'identification de facteurs de risque d'évolution des MGUS.

Dans l'étude précédente, les MGUS à IgA et IgM présentaient un plus grand risque d'évolution que les MGUS à IgG.

La taille du composant monoclonal au diagnostic apparaît également comme facteur prédictif d'évolution avec 49% d'évolution à 20 ans si le pic est supérieur à 25 g/L, contre 14% d'évolution à 20 ans en cas de pic inférieur à 5 g/L⁷⁴. L'étude de Decaux *et al.* sur 190 patients atteints de MGUS a retrouvé un risque évolutif de 5,3% à 5 ans et de 15,2% à 10 ans en cas de pic inférieur à 15 g/L. Ce risque s'élevait à 21% à 5 ans et 33,7% à 10 ans, avec un pic supérieur à 15 g/L⁹³.

Rakjumar *et al.* ont étudié le dosage des chaînes légères sur 1148 des 1384 patients de la Mayo Clinic, et ont mis en évidence une évolution de 5,3% à 10 ans et 12,6% à 20 ans chez les patients

avec un rapport de chaînes légères normal, contre respectivement 16,7% et 35% chez les patients avec un ratio anormal. Cela représente donc un risque d'évolution 3,5 fois supérieur chez les patients atteints d'un MGUS avec anomalie du rapport des chaînes légères⁹⁴.

Rakjumar *et al.* ont ainsi pu établir un score de stratification du risque évolutif incluant comme facteurs de risque un taux d'Ig > 15 g/L, un isotype IgA ou IgM et un rapport anormal des chaînes légères. La présence de trois, deux, un, ou aucun facteur de risque est respectivement associée à 58%, 37%, 21% et 5% de progression. La présence d'un de ces critères classe aujourd'hui le MGUS comme à haut risque d'après les recommandations de l'IMWG⁹⁵.

Deux autres facteurs de risque évolutif ont été mis en évidence par l'étude de Perez-Persona *et al.* Il s'agit d'un taux de plasmocytes médullaires aberrants >95% et de la présence d'une anapleuïdie évalués par cytométrie en flux. Les plasmocytes aberrants sont définis par une anomalie d'expression de certains marqueurs phénotypiques⁹⁶. A partir de ces deux facteurs de risque, l'étude établit un risque d'évolution à 2 ans à 2%, 10% et 46% avec la présence respectivement de 0, 1 ou 2 de ces facteurs de mauvais pronostic⁹⁷.

Les MGUS s'accompagnent d'une faible diminution de l'espérance de vie avec une survie au diagnostic de 13,7 ans contre 15,5 ans dans la population générale après ajustement sur l'âge et le sexe⁹⁸. D'après l'étude de Kristinsson *et al.*, les patients atteints de MGUS présentent un surrisque de décès par hémopathie maligne (myélome, maladie de Waldenström, amylose ou autre hémopathie maligne) mais également de décès de cause infectieuse, cardiaque, hépatique ou rénale⁹⁹. Dans l'étude de Kyle *et al.* évaluant la mortalité à 40 ans du diagnostic, 87% des patients étaient décédés de causes non malignes⁹¹.

1.2.6 Suivi

Les recommandations actuelles suggèrent qu'en cas de MGUS à faible risque, une surveillance clinico-biologique tous les 2 à 3 ans (examen clinique, NFS, créatinine, calcémie, EPP) est suffisante et la réalisation d'un myélogramme non indispensable en l'absence de critères CRAB. A l'inverse, les MGUS à haut risque nécessitent une surveillance au moins annuelle et la réalisation systématique d'un myélogramme.

Dans tous les cas, l'abstention thérapeutique est préconisée chez les patients atteints de MGUS, sauf dans les cas où l'immunoglobuline monoclonale est responsable à elle seule de manifestations pathologiques (neuropathie, cryoglobulinémie, etc.)⁹⁵.

1.3 Objectifs de l'étude

Identifier les facteurs pronostiques d'évolution vers la chronicité ou de réponse aux traitements du PTI est un enjeu crucial afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée et personnalisée aux patients.

Dans l'étude du Dr Damian⁴⁰ visant à identifier des facteurs de chronicité du PTI, 6 patients sur 219 étaient atteints d'un MGUS, et tous ont évolué vers un PTI chronique.

Par ailleurs, l'étude de Mahevas *et al.* portant sur 37 PTI réfractaires a retrouvé parmi eux 7 patients atteints d'un MGUS. Le MGUS a donc été identifié comme facteur de risque indépendant de PTI réfractaire en comparaison à une cohorte contrôle de PTI non réfractaires⁷⁰.

L'ensemble de ces éléments suggère que les patients atteints d'un PTI associé à un MGUS pourraient présenter un profil évolutif différent des patients PTI sans MGUS, avec un passage plus fréquent vers un PTI chronique et/ou réfractaire. Cependant, ces données reposent sur des effectifs de MGUS trop faibles, qui ne permettent pas d'aboutir à des conclusions certaines.

Notre étude a pour objectif de décrire les caractéristiques et l'évolution d'une population de patients atteints d'un PTI primaire présentant un MGUS en comparaison avec une cohorte contrôle de patients PTI primaire sans MGUS.

2 PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective et multicentrique au sein de 8 centres hospitaliers répartis en Normandie et en Ile-de-France : Hôpital Saint-Antoine (AP-HP, Paris), CHU de Rouen, CHU de Caen, CH d'Elbeuf, CH d'Evreux, CH de Dieppe, CH du Havre, Centre Henri Becquerel (Rouen).

L'accord de chaque chef de service de médecine interne et/ou d'hématologie de l'hôpital concerné a été obtenu en vue de la réalisation de cette étude.

2.1 Population

2.1.1 Recherche de patients

Une première étape a consisté à identifier les patients atteints de PTI. Cette recherche a été effectuée sur une période de prise en charge allant de janvier 2008 à décembre 2018, suivant différentes modalités en fonction de l'hôpital concerné.

Au CHU de Rouen, l'analyse du PMSI a permis d'identifier une liste de patients hospitalisés en médecine interne ayant pour diagnostic principal un PTI, en utilisant le code D69.3 (CIM-10).

Au Centre Henri Becquerel, aux CH d'Elbeuf, d'Evreux, du Havre et de Dieppe, la recherche s'est effectuée selon les mêmes modalités mais a pu être étendue à tout l'hôpital indépendamment du service d'hospitalisation.

Au CHU de Caen et à l'hôpital Saint-Antoine, la recherche s'est effectuée à partir d'un recueil pré-existant de patients suivis pour un PTI au sein des services d'hématologie et de médecine interne respectivement.

Dans un second temps, la présence d'un MGUS a été systématiquement recherchée chez tous les patients identifiés comme atteints de PTI, à partir de la recherche d'une gammopathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques et à l'immunofixation, visualisées sur les biologies de ville ou à partir du logiciel informatique de l'hôpital.

Le recueil de données a été réalisé à partir du dossier informatisé du patient, à l'aide des comptes-rendus d'hospitalisations et de consultations, et des résultats biologiques informatisés.

2.1.2 Population étudiée

Les critères d'inclusion de la population étudiée étaient les suivants :

- diagnostic de PTI, défini selon les critères internationaux comme une thrombopénie < 100 G/L en l'absence d'autre cause retrouvée²⁹ ;
- diagnostic d'un MGUS, défini selon les critères internationaux comme la présence d'une gammopathie monoclonale et l'absence d'atteinte clinique en faveur d'une prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire⁷² ;
- âge > 18 ans au diagnostic de PTI.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- PTI secondaires : maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp, SAPL, etc.), hémopathies malignes (lymphome, syndrome myélodysplasique, leucémie lymphoïde chronique, etc.), DICV, VIH ;
- gammopathies monoclonales ne répondant pas à la définition du MGUS, car présentant un critère CRAB ou un marqueur de malignité ;
- durée de suivi < 1 an ;
- manque de données cliniques ou biologiques ne permettant pas d'affirmer avec certitude les diagnostics de PTI et de MGUS ;
- MGUS diagnostiqués après 10 ans d'évolution du PTI.

2.1.3 Population contrôle

La population étudiée (PTI/MGUS) a été comparée à une cohorte contrôle de patients atteints d'un PTI sans MGUS selon un appariement 1 pour 3.

Les patients de la population contrôle ont été sélectionnés à partir de la liste des patients identifiés atteints de PTI au sein des 8 centres hospitaliers. Tous devaient présenter une EPP normale, ou la confirmation de l'absence de gammopathie monoclonale à l'immunofixation en cas d'anomalie à l'EPP.

Les critères d'appariement étaient les suivants :

- âge au diagnostic du PTI (± 5 ans) ;
- sexe ;
- évolution du PTI : aigüe ou chronique.

2.2 Données recueillies

2.2.1 Caractéristiques des patients

Les données cliniques recueillies étaient les suivantes :

- données démographiques : âge au diagnostic de PTI, sexe, durée de suivi ;
- antécédents : généraux et de maladies auto-immunes.

2.2.2 Paramètres clinico-biologiques du PTI

La date du diagnostic de PTI a été définie comme la date de la première consultation ou hospitalisation ayant abouti à l'exploration de la thrombopénie.

La présence d'un saignement grave a été rapportée. Il se définit comme un saignement du système nerveux central, du tube digestif ou des voies génito-urinaires avec retentissement hémodynamique ou déglobulisation significative.

Les paramètres biologiques suivants ont été recueillis au diagnostic de PTI : taux de plaquettes initial, NFS, réticulocytes, bilan d'hémostase, présence de schizocytes, bilan hépatique, créatinine, CRP.

Les résultats des examens suivants, qui recherchent une cause de PTI secondaire, ont également été relevés : dosage pondéral des immunoglobulines, sérologies virales VIH, VHB et VHC, présence de HP (sérologie), AAN, test de Combs plaquettaire et MAIPA.

La réalisation d'un myélogramme faisant état du nombre de mégacaryocytes et l'éventuelle réalisation d'un caryotype ont également été recueillies.

2.2.3 Caractéristiques du MGUS

Chez les patients PTI/MGUS, la date du diagnostic de MGUS correspondait à la date de la première immunofixation mettant en évidence une protéine monoclonale. Cette donnée permet de définir si le diagnostic de MGUS est antérieur, concomitant ou postérieur au diagnostic de PTI.

Les caractéristiques suivantes de la protéine monoclonale ont été recueillies : type de chaîne lourde (IgA, IgM ou IgG), type de chaîne légère (kappa ou lambda), taille du composant monoclonal au diagnostic de MGUS ainsi qu'aux différents contrôles de l'EPP.

La recherche de critères CRAB et de biomarqueurs de malignité a également été effectuée : calcémie corrigée, ratio des chaînes légères, créatininémie, anémie, douleurs osseuses ou lésions osseuses à l'imagerie, présence d'une protéinurie de Bence-Jones, confirmation d'une plasmocytose médullaire < 10% au myélogramme.

2.2.4 Traitements et réponse

L'ensemble des traitements reçus par les patients et témoins a été recueilli :

- traitements de première ligne : corticothérapie et Ig IV ;
- traitements de seconde ligne : rituximab, danatrol, dapsons, vincristine, vinblastine, agonistes du récepteur de la TPO, hydroxychloroquine, cellcept, imurel ;
- splénectomie et traitements administrés post-splénectomie.

Les traitements arrêtés précocement pour cause d'effets indésirables, et qui n'ont pas pu démontrer une éventuelle efficacité, n'ont pas été pris en considération dans le calcul du nombre de ligne de traitement total.

La réponse à chaque traitement a été recueillie et définie selon les recommandations de l'IWG²⁹ :

- réponse complète : plaquettes > 100 G/L et absence de saignement ;
- réponse partielle : plaquettes entre 30 et 100 G/L avec doublement minimum du taux de plaquettes initial et absence de saignement ;
- patient non répondeur : plaquettes < 30 G/L ou inférieur à deux fois son taux initial, ou présence de saignement.

2.2.5 Evolution

L'évolution des PTI a été définie selon les terminologies de l'IWG²⁹ : le PTI est considéré aigu si une guérison survient dans l'année suivant le diagnostic, et chronique au-delà d'un an d'évolution.

Le traitement en cours, ainsi que le taux de plaquettes, ont été recueillis en fin de suivi, précisément à la date de la dernière consultation/hospitalisation ou du dernier taux de plaquettes prélevé. Ces deux données ont permis de classer les patients en fonction de leur évolution en fin de suivi :

- normalisation : plaquettes > 150 G/L sans traitement ;
- rémission complète : plaquettes > 100 G/L avec ou sans traitement ;
- rémission partielle : plaquettes > 30 G/L avec ou sans traitement ;
- patient non répondeur : plaquettes < 30 G/L avec ou sans traitement.

Les patients réfractaires ont été définis comme présentant un échec de réponse à la splénectomie, ou une rechute post-splénectomie nécessitant l'introduction de nouvelles thérapeutiques. Les patients ont été considérés comme multiréfractaires lorsqu'ils présentaient un échec de réponse au rituximab et aux agonistes des récepteur de la TPO après un échec de splénectomie.

Le décès ainsi que la cause du décès ont également été recueillis.

Chez les patients PTI/MGUS, l'évolution vers une hémopathie maligne, telle que le myélome, le lymphome, la maladie de Waldenström, l'amylose, etc., a été recherchée.

En dehors du service d'hématologie du CH du Havre, le Centre Henri Becquerel (CHB) est le seul centre d'oncologie et d'hématologie maligne de Haute Normandie. Nous avons recherché l'ensemble des patients de notre étude dans la base de données informatique du CHB, afin de ne pas méconnaître une évolution maligne du MGUS chez un patient suivi dans un autre hôpital.

2.3 Analyse statistique

La médiane et les quartiles d'une part, et la fréquence d'autre part, ont été utilisés pour décrire respectivement les variables quantitatives et qualitatives.

En analyse univariée, le calcul des *odds ratio* a été effectué par régression logistique conditionnelle en tenant compte de l'appariement cas-contrôle. Une transformation logarithmique a été appliquée à la variable « plaquettes au diagnostic ».

Le seuil de significativité a été fixé à 5% ($p < 0,05$).

Les analyses ont été effectuées sur le logiciel R version 3.5.1 et à l'aide du package Survival pour la régression logistique conditionnelle.

3 RESULTATS

3.1 Sélection des patients

Entre janvier 2008 et décembre 2018, 1109 dossiers de patients ont été analysés à partir du codage D69.3 ou d'une liste pré-existante de PTI suivis. Parmi eux, 131 ont été exclus à cause d'une erreur de codage diagnostic : 53 patients ne présentaient pas de thrombopénie (syndrome myéloprolifératif, purpura vasculaire ou AHAI isolée), 38 patients avaient une thrombopénie d'origine centrale (hémopathie maligne ou aplasie médullaire), 16 patients étaient atteints d'une cirrhose responsable d'une thrombopénie secondaire, 17 patients présentaient une microangiopathie thrombotique, 3 patients avaient une thrombopénie constitutionnelle, et les 4 derniers patients avaient un diagnostic de PTI incertain.

131 patients mineurs au diagnostic de PTI ont également été exclus, tout comme 65 patients qui présentaient une durée de suivi inférieure à un an, ainsi que 62 patients pour lesquels le manque de données ne permettait pas l'analyse du dossier médical.

Sur les 720 dossiers de PTI majeurs analysables, 184 présentaient un PTI secondaire et ont été exclus de l'étude. Les pathologies retrouvées étaient : 83 PTI associés à une hémopathie maligne (28 SMD, 25 lymphomes, 20 LLC, 4 maladies de Waldenström, 3 myélomes, 2 leucémies aigües, 1 hémoglobinurie paroxystique nocturne), 84 PTI secondaires à une maladie auto-immune (38 lupus, 22 syndromes d'Evans, 7 SAPL, 6 syndromes de Sharp, 4 sarcoïdoses, 3 syndromes de Gougerot-Sjögren, 2 myosites, 1 dermatose neutrophilique et 1 sclérodermie), 8 PTI associés à une infection virale chronique (7 VIH et 1 VHC), 6 DICV et 3 PTI de cause médicamenteuse.

Parmi les 536 PTI restants, 171 ont été exclus : 165 devant l'absence d'EPP ou d'immunofixation réalisée, et 6 dont l'EPP était douteuse et ne permettait pas de conclure à la présence ou l'absence d'une gammopathie monoclonale.

Par conséquent, la recherche d'une gammopathie monoclonale a pu être effectuée chez 365 patients, parmi lesquels un MGUS a été identifié chez 26 patients, soit 7% des PTI analysables.

2 patients avec un MGUS ont été exclus de l'analyse *a posteriori* car le MGUS apparaissait plus de 10 ans après le diagnostic de PTI.

Au total, 24 patients ont été inclus dans le groupe PTI/MGUS.

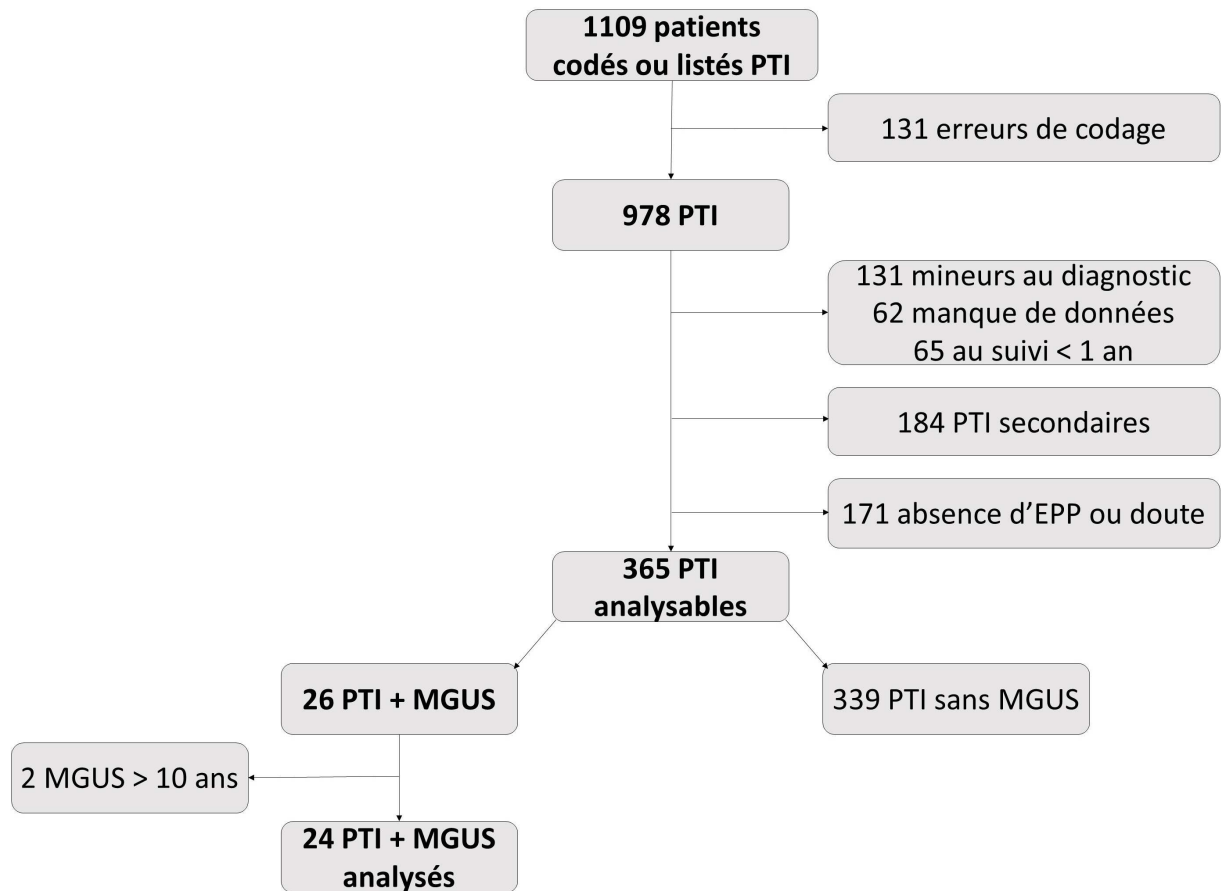


Figure 3 : Diagramme de flux

3.2 Caractéristiques des patients

Parmi les 24 patients PTI/MGUS, 3 étaient suivis au CHU de Rouen, 4 au Centre Henri Becquerel, 3 à l'hôpital Saint-Antoine, 4 au CHU de Caen, 5 au CH du Havre, 1 au CH d'Evreux. 2 patients étaient suivis conjointement au Havre et au CHB et 2 patients au CHU de Rouen et au CHB.

L'âge médian au diagnostic du PTI était de 71 ans ($q_1 - q_3$: 63 – 82). On dénombrait 13 femmes (54%) et 11 hommes (46%). La médiane de suivi était de 3 ans chez les patients PTI/MGUS *versus* 4 ans chez les témoins PTI. 6 patients PTI/MGUS (25%) et 24 témoins (33%) ont été perdus de vue.

4 patients (17%) du groupe PTI/MGUS et 7 patients (10%) du groupe témoin avaient un terrain auto-immun (cirrhose biliaire primitive, pneumopathie interstitielle, spondylarthrite ankylosante, pseudo-polyarthrite rhizomélique, dysthyroïdies). La proportion de maladies auto-immunes dans les deux groupes ne présentait pas de différence significative ($p = 0,344$).

3 patients (12%) ont présenté un saignement grave contre 2 patients (3%) dans le groupe témoin ($p = 0,091$). Dans le premier groupe, il s'agissait d'une hématomèse, d'un méléna et d'un hématome de la cuisse ayant nécessité la réalisation d'une transfusion sanguine en urgence, et dans le deuxième groupe, d'une hémorragie digestive et d'une rectite radique hémorragique.

Les MGUS présentaient un taux de plaquettes médian au diagnostic du PTI à 27 G/L contre 26 G/L dans la population contrôle ($p = 0,262$).

23 des 24 patients avaient bénéficié d'une recherche d'AAN qui s'est révélée positive ($> 1/80$) chez 8 d'entre eux (35%). Dans la population témoin, on avait recherché la présence d'AAN chez 58 patients et 17 (29%) étaient positifs ($p = 0,643$).

Les sérologies virales avaient été effectuées chez 21 des 24 patients, sans aucun diagnostic de VIH, VHC ou VHB.

La sérologie HP était positive chez 4 des 10 (40%) patients MGUS et 7 des 16 (44%) témoins testés ($p = 1$).

Le test de Coombs plaquettaire était positif chez 6 patients sur 10 (60%) et chez 15 témoins sur 28 (54%). Quant au MAIPA, il était positif chez 2 patients sur 6 (33%) et 14 témoins sur 33 (42%).

90 % des MGUS avaient bénéficié d'un myélogramme contre 96% dans le groupe contrôle. Nous ne disposons pas de l'information chez 8 patients (3 MGUS et 5 témoins).

Tableau 1 : Caractéristiques générales, cliniques et biologiques

Caractéristiques	Valeurs		Analyses univariées	
	MGUS n = 24	Témoins n = 72	OR (IC 95% CI)	p
Paramètres généraux				
Sexe (%)				
Homme	11 (46)	33 (46)	-	-
Femme	13 (54)	39 (54)	-	-
Age au diagnostic du PTI, années*	71 (63 - 82)	69 (63 - 80)	-	-
Durée de suivi, années*	3 (2 - 6)	4 (2 - 6)	-	-
Paramètres cliniques				
Terrain auto-immun (%)	4 (17)	7 (10)	2,00 (0,48 - 8,40)	0,344
Saignements graves (%)	3 (12)	2 (3)	7,24 (0,73 - 72,04)	0,091
Paramètres biologiques				
Plaquettes au diagnostic du PTI, G/L *	27 (6 - 50)	26 (5 - 26)	-	-
AAN positifs (%) ^a	8 (35)	17 (29)	1,29 (0,44 - 3,78)	0,643
Sérologie HP positive (%) ^b	4 (40)	7 (44)	1 (0,20 - 4,96)	1
Test de Coombs positif (%) ^c	6 (60)	15 (54)	1,56 (0,24 - 10,12)	0,6
MAIPA positif (%) ^d	2 (33)	12 (44)	0,71 (0,04 - 11,79)	0,8
Myélogramme réalisé (%) ^e	19 (90)	64 (96)	-	-

*Les résultats sont exprimés en médiane associée à leur quantile q1 (25%) et q3 (75%).

^aTesté chez 23 patients PTI/MGUS et chez 58 témoins

^bTesté chez 10 patients PTI/MGUS et chez 28 témoins

^cTesté chez 10 patients PTI/MGUS et chez 28 témoins

^dTesté chez 6 patients PTI/MGUS et chez 27 témoins

^eDonnée retrouvée chez 21 patients PTI/MGUS et 67 témoins

- Analyse statistique non réalisable

3.3 Caractéristiques du MGUS

L'âge médian au diagnostic de MGUS était de 71 ans.

Le MGUS a été diagnostiqué en même temps que le PTI chez 16 patients. Chez 4 patients, le diagnostic de MGUS a été posé après celui du PTI. Ces patients étaient âgés de 44 à 67 ans au moment du diagnostic de MGUS. 4 patients avaient déjà un diagnostic de MGUS connu avant l'apparition du PTI.

Parmi les caractéristiques du MGUS, les chaînes lourdes correspondaient à des IgG chez 16 patients (67%), à des IgM chez 7 patients (29%), et à une IgA chez 1 patient (4%). Les chaînes légères étaient de type kappa chez 18 patients (75%) et de type lambda chez 6 patients (25%). 3 patients présentaient deux pics monoclonaux correspondant à des chaînes de même type. La médiane du pic d'EPP était de 5 g/L chez les 20 patients pour lesquels le pic était quantifiable. 4 patients avaient un pic trop minime pour être quantifié.

La recherche d'une protéinurie de Bence-Jones a été effectuée chez seulement 3 patients et était toujours négative. Le ratio des chaînes légères a été retrouvé chez 5 patients et était normal. Aucune hypercalcémie n'a été retrouvée chez les 22 patients sur 24 pour lesquels nous disposions du résultat. 9 patients avaient bénéficié d'une imagerie osseuse (radiographie du squelette corps entier ou scanner TAP) sans lésion objectivée.

19 patients avaient bénéficié d'un myélogramme confirmant l'origine périphérique de la thrombopénie. Parmi les 16 patients avec une IgG, 11 ont bénéficié d'un myélogramme. Les 5 patients n'ayant pas bénéficié de myélogramme correspondaient tous à des MGUS de faible risque (pic < 15 g/L, ratio chaînes légères normal). Tous les patients avec un MGUS non-IgG, correspondant à des MGUS de haut risque, ont bénéficié d'un myélogramme, écartant le diagnostic de myélome. La plasmocytose médullaire était comprise entre 0 et 4 % avec une médiane de 1%.

Tableau 2 : Caractéristiques du MGUS

Caractéristiques	MGUS n = 24
Age au diagnostic du MGUS, années*	71 (63 - 82)
Diagnostic du MGUS (%)	
antérieur au diagnostic du PTI	4 (17)
concomitant au diagnostic du PTI	16 (67)
postérieur au diagnostic du PTI	4 (17)
Chaîne lourde (%)	
IgA	1 (4)
IgG	16 (67)
IgM	7 (29)
Chaîne légère (%)	
kappa	18 (75)
lambda	6 (25)
Pic, g/L ^a	5 (3 - 7)
Plasmocytose (%) ^{*b}	1 (1 - 2)
Imagerie osseuse réalisée (%)	9 (37,5)
β -2 microglobuline, g/L ^{*c}	1,86 (1,6 – 2,5)

* Les résultats sont exprimés en médiane associée à leur quantile q1 (25%) et q3 (75%).

^aEffectué chez 20 patients

^bEffectué chez 13 patients

^cEffectué chez 7 patients

3.4 Traitements de première ligne

Les traitements de première ligne sont utilisés en première intention pour permettre une remontée rapide du taux de plaquettes dans le PTI. Nous avons souhaité évaluer la réponse à ces traitements chez les patients PTI/MGUS.

22 patients PTI/MGUS (92%) et 64 témoins (89%) ont bénéficié d'un traitement par corticothérapie seule au cours du suivi de leur PTI. Parmi les PTI/MGUS traités, 77% étaient répondeurs (3 réponses complètes, 14 réponses partielles) et 23% présentaient une corticorésistance. La réponse à la corticothérapie était similaire entre les MGUS et le groupe contrôle (p = 0,553).

9 patients PTI/MGUS (38%) et 37 témoins (51%) ont eu recours à un traitement par Ig IV sans autre traitement concomitant. Tous les patients PTI/MGUS ont présenté une réponse : 2 réponses complètes et 7 réponses partielles. Aucune différence n'était observée en comparaison avec le groupe contrôle.

Au total, 22 patients PTI/MGUS (92%) et 65 témoins (90%) ont bénéficié d'un traitement de première ligne correspondant soit à une corticothérapie seule, des Ig IV seuls ou l'association des deux. 100% des patients PTI/MGUS était répondeurs contre 95% des témoins.

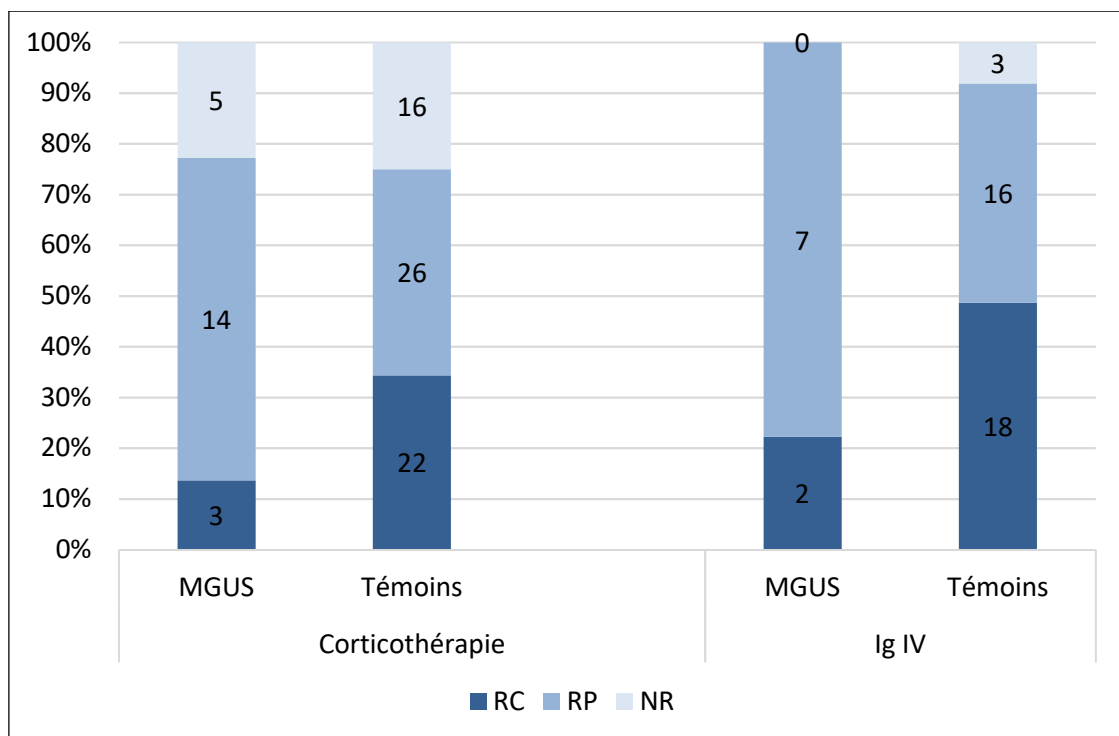


Figure 4 : Traitements de première ligne administrés et réponses

Comparaison de la réponse à la corticothérapie et aux Ig IV entre les patients et les témoins. Les chiffres correspondent au nombre de patients. RC : réponse complète ; RP : réponse partielle, NR : non répondeur

Tableau 3 : Réponse aux traitements de première ligne

Traitements	Valeurs		Analyses univariées	
	MGUS n = 24	Témoins n = 72	OR (IC 95%)	p
Corticothérapie seule (%)	22 (92)	64 (89)	1,36 (0,28 – 6,7)	0,7
Répondeurs	17 (77)	48 (75)		
corticorésistance	5 (23)	16 (25)	0,69 (0,20 - 2,35)	0,553
Ig IV seuls (%)	9 (38)	37 (51)	0,58 (0,23 – 1,47)	0,2
Répondeurs	9 (100)	34 (92)	-	-
non répondeurs	0 (0)	3 (8)	-	-
Traitement de première ligne (%)	22 (92)	65 (90)	1,18 (0,23 - 6,01)	0,8
Répondeurs	22 (100)	62 (95)	-	-
non répondeurs	0 (0)	3 (5)	-	-

- Analyse statistique non réalisable

3.5 Traitements de seconde ligne

Tout comme pour les traitements de première ligne, nous avons voulu évaluer le recours et la réponse aux traitements de seconde ligne des patients PTI/MGUS en comparaison aux témoins.

15 patients PTI/MGUS (62%) ont nécessité l'introduction d'un traitement de seconde ligne et 48 (67%) dans le groupe témoin ($p = 0,691$).

Parmi les patients PTI/MGUS, 6 ont bénéficié d'un traitement par rituximab. 1 patient a obtenu une réponse complète, 3 d'entre eux ont obtenu une réponse partielle et 2 patients étaient non-répondeurs.

3 patients PTI/MGUS ont été traités par danazol avec 1 réponse complète et 1 non répondeur. Le troisième patient a développé une hépatite pour laquelle le traitement a dû être arrêté précocement sans possibilité d'évaluation de la réponse au traitement.

La dapsons a été administrée chez 6 patients PTI/MGUS avec l'obtention de 2 réponses complètes, 1 réponse partielle et 2 patients non répondeurs. 1 patient a arrêté précocement le traitement pour cause d'intolérance à type de céphalées.

7 patients PTI/MGUS ont été traités par agonistes du récepteur de la TPO et tous ont présenté une réponse, notamment 3 réponses partielles et 3 réponses complètes. Un patient avait présenté

une réponse partielle avec la survenue ultérieure d'une rechute, puis a de nouveau été traité par agonistes en post-splénectomie permettant l'obtention d'une réponse complète.

7 patients PTI/MGUS étaient traités par hydroxychloroquine au long cours (2 d'entre eux n'avaient pas d'AAN positifs).

2 patients PTI/MGUS ont bénéficié d'une splénectomie, et tous deux étaient réfractaires en post-opératoire. Le premier patient a bénéficié d'un traitement par agoniste du récepteur de la TPO en post-splénectomie avec une réponse complète. Le deuxième patient, considéré comme multi-réfractaire par la suite, a dû bénéficier d'une trithérapie post-splénectomie par hydroxychloroquine, mycophenolate mofetil et agonistes du récepteur de la TPO pour permettre l'obtention d'une réponse partielle. Dans le groupe témoin, seulement 2 patients sur les 12 splénectomisés (17%) étaient réfractaires, et n'étaient pas considérés comme multi-réfractaires du fait d'une réponse complète aux agonistes du récepteur de la TPO.

Aucun patient PTI/MGUS n'avait bénéficié de vinblastine ou de vincristine contre 3 patients dans le groupe témoin.

Le nombre de traitements administrés ainsi que leur réponse sont résumés dans la figure 5.

Au total, la médiane de traitement (incluant les traitements de première ligne et de seconde ligne) était de 2 chez les patients PTI/MGUS comme chez les témoins. 71% des patients PTI/MGUS ont nécessité plus de deux traitements, et 50% plus de 3 traitements. Ces données étaient semblables chez les témoins avec plus de 2 et 3 traitements administrés respectivement chez 75% et 50% des témoins ($p = 0,686$).

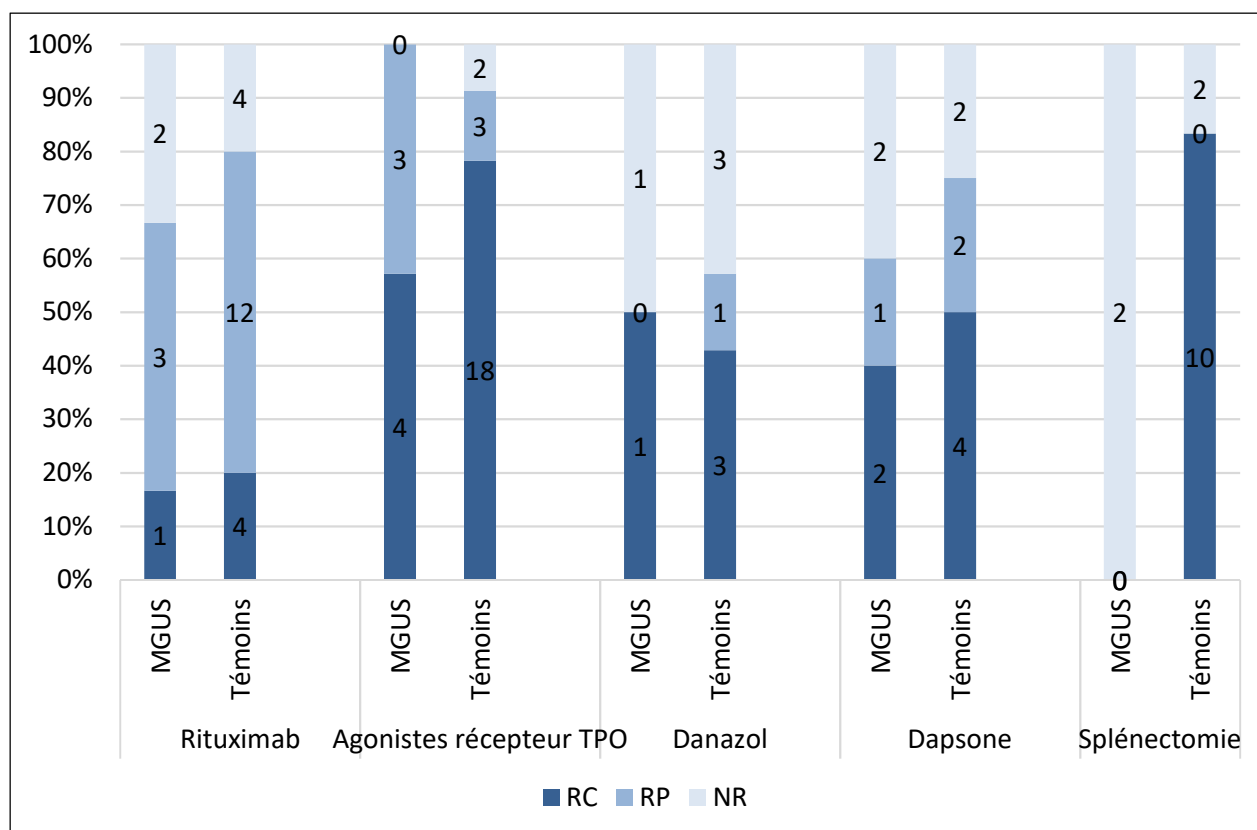


Figure 5 : Traitements de seconde ligne administrés et réponses

Comparaison de la réponse aux différents traitements de seconde ligne entre les patients MGUS et les témoins. Les chiffres correspondent au nombre de patients. RC : réponse complète ; RP : réponse partielle, NR : non répondeur

Tableau 4 : Nombre total de traitements administrés et réponses aux traitements de seconde ligne

Traitements	Valeurs		Analyses univariées	
	MGUS n = 24	Témoins n = 72	OR (IC 95%)	p
Traitements de seconde ligne (%)	15 (62)	48 (67)	0,81 (0,29 - 2,27)	0,691
Splénectomie (%)	2 (8)	12 (17)	-	-
Répondeurs	0 (0)	10 (83)	-	-
Réfractaires	2 (100)	2 (17)	-	-
Nombre de traitements reçus ^{*a}	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	-	-
rangs limites	0 - 9	0 - 7	-	-
> 2 traitements (%) ^a	17 (71)	54 (75)	0,81 (0,29 - 2,27)	0,686
> 3 traitements (%) ^a	12 (50)	36 (50)	1 (0,39 - 2,59)	1

*Les résultats sont exprimés en médiane associée à leur quantile q1 (25%) et q3 (75%).

^aIncluant les traitements de première et deuxième ligne

- Analyse statistique non réalisable

3.6 Evolution

Nous observons que l'ensemble des 24 patients MGUS ont évolué en PTI chronique. Aucun PTI aigu n'a été recensé.

A la fin du suivi, 9 patients PTI/MGUS ne bénéficiaient plus de traitement : 2 avaient normalisé leurs plaquettes (l'un après un traitement par rituximab, l'autre du fait d'un PTI intermittent), 3 étaient en réponse complète, 3 autres en réponse partielle et 1 patient avait des plaquettes < 30 G/L bien tolérées. 15 patients bénéficiaient encore d'un traitement : 7 étaient en réponse complète et 8 en réponse partielle. Aucune différence significative n'a été mise en évidence avec le groupe témoin.

Aucun patient PTI/MGUS n'a présenté d'évolution en hémopathie maligne au cours du suivi et aucun patient MGUS de faible risque n'a évolué en MGUS de haut risque. A l'inverse, 1 patient du groupe témoin a présenté une leucémie aigüe myéloïde 7 ans après le diagnostic de PTI.

Cependant, 1 patient du groupe MGUS a développé une neuropathie périphérique à anticorps anti-MAG un an après le diagnostic de PTI et de MGUS. Il a bénéficié d'un traitement spécifique par chloraminophène en plus du rituximab.

2 patients dans le groupe MGUS (8%) et 3 dans le groupe contrôle (4%), sont décédés. Dans le premier groupe, les décès étaient dus à une hernie étranglée et à une pancréatite aigüe. Dans le second groupe, les causes de décès étaient une leucémie aigüe myéloïde, un infarctus du myocarde ou des complications d'une chute avec déshydratation.

Tableau 5 : Evolution au cours du suivi

Evolution	Valeurs		Analyses univariées	
	MGUS n = 24	Témoins n = 72	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Evolution du PTI				
Aigu (%)	0	0	-	-
Chronique (%)	24 (100)	72 (100)	-	-
Réponse aux traitements du PTI en fin de suivi				
Patients non traités (%)				
normalisation	2 (8)	14 (19)	0,38 (0,08 - 1,8)	0,221
réponse complète	3 (12)	12 (17)	0,73 (0,20 - 2,72)	0,641
réponse partielle	3 (12)	7 (10)	1,37 (0,3 - 6,26)	0,684
non répondeurs	1 (4)	2 (3)	-	-
Patients traités (%)				
réponse complète	7 (29)	21 (29)	1 (0,36 - 2,75)	1
réponse partielle	8 (33)	15 (21)	1,9 (0,68 - 5,48)	0,213
non répondeurs	0 (0)	1 (1)	-	-
Morbi-mortalité				
Hémopathie (%)	0	1 (1,4)	-	-
Autre évolution	1 (4)	0	-	-
Décès (%)	2 (8)	3(4%)	-	-

- Analyse statistique non réalisable

4 DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de rechercher si les patients atteints d'un PTI primaire associé à un MGUS présentaient un risque évolutif différent des patients avec un PTI primaire seul, en évaluant leur morbi-mortalité et leur réponse aux traitements du PTI. Les principaux résultats que nous mettons en évidence dans ce travail sont, d'une part, des réponses thérapeutiques similaires entre le groupe PTI/MGUS et le groupe témoin PTI et d'autre part, une évolution exclusive des PTI/MGUS en PTI chronique.

4.1 Schéma de l'étude et population

Dans cette étude, nous avons choisi de n'étudier que les PTI primitifs. En effet, l'inclusion de PTI secondaires aurait représenté un biais dans l'évaluation des caractéristiques et de l'évolution des patients.

Parmi les 184 PTI secondaires de notre cohorte, 82 patients étaient atteints d'une hémopathie. Parmi eux, nous avons identifié 3 myélomes et 4 maladies de Waldenström ; le diagnostic de PTI chez ces derniers patients ayant été effectué après le diagnostic de l'hémopathie, ils n'ont pas pu être inclus dans notre étude.

Les autres causes de PTI secondaires correspondaient principalement à des pathologies auto-immunes, des DICV et des infections virales chroniques. Il aurait été difficile de distinguer si les manifestations clinico-biologiques que présentaient ces patients provenaient du PTI ou de la pathologie sous-jacente. De plus, ces pathologies secondaires nécessitent le plus souvent des traitements spécifiques qui peuvent influencer sur l'évolution naturelle du PTI. Enfin, certaines pathologies auto-immunes possèdent un surrisque de développement d'hémopathies malignes, ce qui représente alors un facteur confondant dans l'interprétation de l'évolution du PTI associé au MGUS¹⁰⁰.

Même s'il était très peu probable de retrouver un MGUS parmi les patients mineurs au diagnostic de PTI, nous les avons d'emblée exclus pour éviter un biais d'interprétation concernant l'évolution du PTI. En effet, les PTI de l'enfant évoluent plus rarement que ceux de l'adulte en PTI chroniques¹⁰¹.

Les patients suivis depuis moins d'un an ont été exclus car nous ne pouvions pas conclure quant à leur évolution en PTI aigu ou chronique.

Nous avons également volontairement exclu 2 patientes pour lesquelles le diagnostic de MGUS a été posé plus de 10 ans après le diagnostic de PTI. En effet, en premier lieu, l'association du PTI et du MGUS pourrait être fortuite, d'autant plus que le MGUS est apparu au-delà de l'âge de 80 ans chez une des deux patientes, âge auquel la prévalence du MGUS est beaucoup plus fréquente dans la population générale. En second lieu, l'inclusion de ces patientes aurait nécessité de les appairer avec des témoins PTI avec une durée de suivi similaire pour permettre une véritable comparaison. La durée de suivi de ces deux patientes était respectivement de 10 ans et de 25 ans, et aucun témoin n'avait une durée de suivi assez proche pour leur être apparié.

Compte tenu du faible nombre de patients atteints à la fois d'un PTI et d'un MGUS, nous avons choisi de mener cette étude suivant un schéma cas/témoins en comparant deux cohortes appariées, de sorte à nous prémunir contre certains biais.

Les critères d'appariement incluaient l'âge et le sexe, permettant ainsi d'éviter les facteurs confondants tels que les comorbidités favorisées par l'âge. Nous avons également décidé d'appairer les patients sur le caractère aigu ou chronique de l'évolution du PTI. En effet, les PTI aigus bénéficient logiquement de moins de traitements, n'ont pas recours à la splénectomie et présentent des caractéristiques clinico-biologiques (saignements, taux de plaquettes, présence d'AAN) différentes des PTI chroniques^{33,38}, ce qui aurait représenté un biais dans l'interprétation de nos résultats.

4.2 Caractéristiques du PTI

Dans notre étude, l'âge médian des patients au diagnostic du PTI était de 71 ans. Nos patients sont donc plus âgés qu'au sein des cohortes de PTI décrites dans la littérature, d'un âge médian de 38 à 56 ans selon les études¹. Ce phénomène peut simplement s'expliquer par l'apparition plus tardive du MGUS, généralement après 50 ans. En effet, l'âge médian au diagnostic de MGUS est estimé à 72 ans, ce qui correspond sensiblement à celui de notre population⁷⁴.

Notre cohorte présentait une légère prédominance féminine, ce qui est similaire aux données de la littérature². L'étude du Dr Damian⁴⁰ portait sur une cohorte de 220 PTI primaires adultes provenant de 4 hôpitaux de Normandie (CHU Rouen, Centre Henri Becquerel, CH Dieppe, CH

Le Havre). Parmi eux, 76 patients avaient un PTI chronique et avaient bénéficié d'une EPP. L'âge médian de cette cohorte était de 58 ans, avec une prédominance féminine (58%), données similaires à celles de la littérature décrites précédemment. Nous pouvons donc en conclure que les MGUS ne semblent pas impacter le ratio homme/femme du PTI, et notre cohorte de patients PTI/MGUS semble avoir un âge identique à celui d'une population de MGUS.

La durée moyenne de suivi était relativement similaire entre les deux groupes (3 ans dans le groupe patients et 4 ans dans le groupe témoin). Nous avons tenté de tenir compte de la durée de suivi du PTI pour l'appariement. En effet, plus la durée de suivi du PTI est longue, plus il est probable de voir apparaître une évolution du PTI ou la nécessité d'introduire d'un nouveau traitement. Pour les 4 patients qui ont développé un MGUS après l'apparition du PTI, nous leur avons volontairement apparié des témoins qui avaient une durée de suivi du PTI au moins égale à celle du temps qu'il leur a fallu pour développer le MGUS.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre nos deux groupes de patients concernant les caractéristiques cliniques et biologiques : les MGUS ne présentaient pas plus de pathologies auto-immunes que les témoins. Nous observons cependant une légère prédominance, bien que non statistiquement significative ($p = 0,091$), de saignements graves chez nos patients (12%) en comparaison avec notre cohorte de témoins (3%) d'une part, et avec les données de la littérature d'autre part. En effet, au sein de la cohorte de PTI de Grimaldi *et al*, 4,9% des patients ont présenté un saignement grave³³. Dans l'étude du Dr Damian⁴⁰, 9% des PTI aigus, contre 2,7% des PTI chroniques, présentaient un saignement grave. Nos résultats semblent donc suggérer que les PTI/MGUS, bien que tous chroniques, présentent un risque de saignements graves se rapprochant de celui des PTI aigus. Cependant aucune conclusion ne peut être formulée du fait d'un effectif trop faible au sein de nos deux groupes. Le score de Khellaf aurait été un paramètre pertinent à évaluer, mais il n'a pas pu être recueilli du fait d'un trop grand nombre de données manquantes dans les dossiers médicaux.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients PTI/MGUS et les témoins PTI concernant les paramètres biologiques. Le taux plaquettaire au diagnostic de PTI était estimé à 27 G/L chez les patients PTI/MGUS et à 26 G/L chez les témoins. Des taux entre 10 et 29 G/L sont généralement observés dans la littérature^{33,46}. La présence de HP était identique entre les deux groupes, et estimée à 40%. On observait une positivité du test de Coombs chez 60% de notre cohorte, indépendamment de la présence ou non d'un MGUS. Le MAIPA était

positif chez 33% des MGUS, contre 44% des PTI, ce qui ne représente pas de différence significative. Cependant ces deux tests présentent une sensibilité inférieure à celle dont il est fait état dans la littérature (75% pour le test de Coombs, et 50% pour le MAIPA)³⁶.

Concernant les AAN, ils étaient plus souvent positifs chez les patients PTI/MGUS (35%) que chez les témoins (29%). Cette différence, non significative, peut corroborer la dominance de comorbidités auto-immunes précédemment observée chez les patients PTI/MGUS.

Un myélogramme a été réalisé chez 90% des patients et 96% des témoins. 3 patients MGUS et 5 témoins de plus de 60 ans n'ont pas bénéficié de myélogramme, contrairement aux recommandations du PNDS du PTI³². De même, aucun myélogramme n'a été retrouvé chez l'un de nos 2 patients splénectomisés. Contrairement aux recommandations³², le caryotype n'était pas systématiquement réalisé, ce qui ne permettait pas d'exclure un syndrome myélodysplasique de façon certaine.

4.3 Caractéristiques des MGUS

Pour la grande majorité de nos patients, les diagnostics de PTI et de MGUS étaient concomitants, probablement du fait de la réalisation systématique de l'EPP dans le bilan du PTI. 4 patients avaient déjà un MGUS connu lors de l'apparition du PTI, et 4 patients ont vu leur MGUS apparaître à distance du PTI.

Concernant les caractéristiques du MGUS, nos patients présentaient une proportion d'isotypes IgG comparable (70% des cas), d'IgA inférieure et d'IgM supérieure aux données de la littérature⁹¹. De même, nous avons sensiblement plus de chaînes légères de type kappa que décrit dans la littérature. Concernant la valeur médiane du pic monoclonal, celle-ci était relativement faible au sein de notre cohorte. Aucun patient ne présentait de critère CRAB ou de malignité même si nous manquions parfois de données concernant la réalisation du ratio de chaînes légères. Le myélogramme retrouvait systématiquement une plasmocytose médullaire inférieure à 10%, ce qui confirmait l'absence de myélome. Seulement 17 patients sur 24 avaient bénéficié d'un suivi de leur EPP à distance du diagnostic de MGUS.

4.4 Chronicité

Le principal résultat de notre étude réside dans la mise en évidence d'une évolution exclusive vers le PTI chronique au sein de notre cohorte de 24 patients, alors que les données de la littérature s'accordent sur la chronicité du PTI chez seulement 2/3 des patients habituellement³⁸. Les facteurs de risque de chronicité mis en évidence à ce jour sont un taux de plaquettes plus élevé, l'absence de saignement cutanéomuqueux et, dans certains cas, la présence d'AAN^{33,38}. Dans l'étude du Dr Damian⁴⁰, la présence d'un MGUS était un facteur de risque favorisant de chronicité du PTI. Notre étude corrobore celle du Dr Damian, mettant ainsi en évidence que le MGUS est à ce jour le facteur de risque le plus important de chronicité jamais décrit.

4.5 Réponse aux traitements

L'un des objectifs de notre étude était de savoir si les PTI associés à un MGUS étaient plus difficiles à traiter que les témoins sans MGUS. Nous avons retrouvé une réponse à la corticothérapie de 77% et aux Ig IV de 100%, résultats similaires entre les deux groupes et cohérents avec les données de la littérature^{42,43}. Les patients MGUS ne présentaient pas plus de cortico-résistance que les PTI seuls, suggérant que les traitements de première ligne peuvent être employés de la même façon dans les deux groupes.

62% des patients ont nécessité un recours à un traitement de seconde ligne, sans différence avec le groupe témoin. Dans la cohorte CARMEN³⁸, 47,1% des patients bénéficiaient quant à eux d'un traitement de seconde ligne. Cependant, leur étude incluait également les PTI aigus, qui ont probablement nécessité moins systématiquement de traitement de seconde ligne. Dans notre étude, aucune différence significative n'est apparue entre les groupes concernant le nombre de traitements mis en place. Les traitements administrés chez les patients PTI/MGUS correspondaient au rituximab, aux agonistes de récepteurs de la TPO, au danazol et à la dapsoné. Les effectifs dans chaque groupe de traitement étaient trop faibles pour permettre une comparaison statistique des réponses à chaque traitement entre les MGUS et les témoins. Cependant, les réponses à ces différents traitements semblent cohérentes avec celles décrites dans la littérature^{53,56,57,62,65} et aucune différence de réponse aux traitements ne semble se démarquer entre les deux groupes.

A l'inverse, une splénectomie a été réalisée chez 2 patients PTI/MGUS qui y ont tous deux été réfractaires, un résultat que nous pouvons comparer aux 2 patients réfractaires sur les 10 splénectomisés dans le groupe témoin. Même si ces données reposent sur un très faible effectif, elles laissent supposer que les patients MGUS seraient plus réfractaires à la splénectomie que les patients non atteints de MGUS. De plus, les 2 patientes exclues de l'étude du fait de l'apparition d'un MGUS tardif étaient également toutes deux réfractaires à la splénectomie. Ces données pourraient corroborer les résultats de Mahevas *et al.*⁷⁰. Dans leur étude étaient analysés les caractéristiques et facteurs de risque des PTI réfractaires. Sur leur cohorte de 37 PTI réfractaires, 7 patients avaient un MGUS. Le MGUS représentait donc un facteur de risque indépendant d'évolution en PTI réfractaire, ce qu'ils ont observé en comparant leurs patients à une cohorte témoin de PTI « standards » (OR = 5,94 ; IC 95% 1,08 – 32,38 p< 0,04). L'ensemble de ces résultats pourraient inciter à proposer d'autres traitements aux patients atteints de PTI et MGUS, comme alternative à la splénectomie en discutant l'introduction d'immunosuppresseurs en seconde intention.

4.6 Morbi-mortalité

A la fin du suivi, aucune différence n'a été retrouvée entre les patients répondeurs ou non répondeurs entre les deux groupes. Notons la présence de 2 patients qui ont normalisé leurs plaquettes sans traitement, l'un du fait d'un PTI intermittent, l'autre à la suite d'un traitement par rituximab.

Concernant le devenir des patients, nous avons mis en évidence une atteinte secondaire du MGUS à IgM chez un patient correspondant à une neuropathie à anticorps anti-MAG. Cette neuropathie est survenue un an après le diagnostic de PTI et de MGUS.

Il n'a pas été mis en évidence de mortalité plus importante chez les patients PTI/MGUS que chez les témoins. Une hémopathie maligne est apparue chez un témoin mais aucune évolution hématologique maligne n'est survenue chez les patients atteints de MGUS. Cependant, ces données sont à interpréter avec prudence de fait d'un certain nombre de patients perdus de vue (25% dans le groupe PTI/MGUS et 33% dans le groupe témoin), ce qui peut avoir pour effet de sous-estimer l'incidence de survenue de ces pathologies. D'autre part, notre durée médiane de suivi était de 4 ans, ce qui représente probablement une durée trop courte pour voir apparaître

une hémopathie maligne secondaire au MGUS. En effet, dans l'étude de Kyle *et al.*, seulement 10% des patients manifestaient une évolution du MGUS à 10 ans⁹².

Une étude canadienne de 2007 a étudié l'évolution de patients associant un lupus et un MGUS suivant le même modèle que notre étude. Elle a recensé 5,4% de MGUS parmi une cohorte de 1083 patients lupiques¹⁰². Les manifestations cliniques ou évolutives du lupus des patients lupiques atteints de MGUS ne présentaient pas de différence avec celles des patients d'une cohorte appariée de lupus. Tout comme dans notre étude, aucune évolution en myélome n'a été observée¹⁰².

4.7 Association PTI et MGUS

Dans la littérature, une seule étude étudiant l'association entre PTI et MGUS a été trouvée. A l'inverse de notre étude, Rossi *et al.*¹⁰³ ont recherché des patients atteints de PTI au sein d'une cohorte de MGUS. Ils ont mis en évidence l'existence de 7 cas de PTI parmi une cohorte de 228 MGUS. L'incidence du PTI au sein de cette cohorte a été estimée à 146,8/100 000 patients par an, ce qui représente un risque supérieur à celui de la population générale, révélant ainsi une association entre ces deux pathologies. Dans leur étude, les patients avec un PTI étaient significativement plus âgés que les patients MGUS (73 ans contre 65 ans, $p = 0,027$). Aucune différence entre les deux groupes n'a été retrouvée concernant les caractéristiques du MGUS (isotype, taux de la protéine monoclonale). Parmi ces 7 patients, aucun n'a évolué en myélome ou une autre hémopathie après une durée médiane de suivi de 22 mois. 4 d'entre eux ne nécessitaient pas de traitement du PTI, et 3 d'entre eux avaient été traités par corticothérapie et cyclophosphamide, dont un associé à une splénectomie et un autre associé à un traitement par rituximab. Ils concluaient à une association entre MGUS et PTI du fait d'une prévalence du PTI supérieure dans la population MGUS par rapport à la population générale, avec un risque 260 fois plus élevé de développer un PTI en présence d'un MGUS. Dans notre étude, la prévalence du MGUS au sein de notre cohorte de PTI est estimée à 7%, ce qui est au-delà des 3,2% décrits chez les plus de 50 ans¹⁰⁴.

Ainsi, si PTI et MGUS semblent être associés, notre étude, en accord avec les données de la littérature, semble signifier que le MGUS n'impacte pas la réponse aux traitements du PTI ni sa morbi-mortalité. En revanche, le MGUS serait un facteur de risque de chronicité du PTI, ce qui nous suggère de rechercher de façon systématique la présence d'une immunoglobuline

monoclonale à l'EPP et à l'immunofixation au cours du suivi du PTI. En cas de découverte de MGUS, il conviendra d'envisager d'emblée une évolution plus probable vers un PTI chronique et d'en adapter le traitement.

De très nombreux cas d'hémopathies malignes associés à des maladies auto-immunes ont été décrits dans la littérature. L'étude de Soderberg *et al.*¹⁰⁰ a recensé 39 908 cas d'hémopathies malignes à partir du registre national suédois du cancer. Après appariement à la population générale, ils ont montré un risque plus important de développer une hémopathie maligne en cas de pathologie auto-immune associée : psoriasis, AHAI et PTI. Le PTI était associé à un risque significativement plus important de développer une hémopathie maligne (OR = 3,4 IC95% 2,2 – 5,4) surtout à type de lymphome. Le risque de myélome n'était pas spécifiquement augmenté de manière significative. L'étude de Anderson *et al.*¹⁰⁵ a comparé les données d'une cohorte de 44 000 hémopathies malignes lymphoïdes avec 122 000 témoins issus des données d'un registre épidémiologique américain. L'incidence des pathologies auto-immunes était supérieure chez les patients avec une hémopathie lymphoïde. Concernant les gammopathies monoclonales plus spécifiquement, seulement une vingtaine de PTI associés à un myélome¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ ou à un Waldenström¹⁰⁹ ont été décrits dans la littérature, et seulement une dizaine de cas ont été rapportés avec un MGUS, comme nous l'avons décrit précédemment.

Le MGUS a longtemps été considéré comme une augmentation isolée de gammaglobuline monoclonale sans aucun retentissement clinique. Or cette supposition est désormais infirmée par la description de nombreuses atteintes liées au MGUS, sans critère de myélome.

Les premières à avoir été décrites sont les atteintes rénales (amylose, glomérulonéphrite proliférative à dépôts d'Ig monoclonale, etc.)¹¹⁰. Le MGUS avec atteinte rénale porte désormais le nom de « gammopathie monoclonale de signification rénale » (GMSR). Le pronostic rénal fonctionnel ainsi que la réponse aux traitements des GMSR diffèrent de ceux des néphropathies sans GMSR^{111,112}. Le traitement de la gammopathie monoclonale devient alors nécessaire et permet la guérison des atteintes rénales¹¹³.

D'autres atteintes cliniques du MGUS sont aujourd'hui décrites, notamment les atteintes cutanées, neurologiques ou ophtalmologiques¹¹⁴ et les atteintes plus systémiques telles que le syndrome POEMS, l'amylose, la cryoglobulinémie. Plus récemment, des cas de plus en plus nombreux d'atteintes auto-immunes associées aux gammopathies monoclonales ont été décrits.

La différence en termes d'évolution observée entre nos malades et nos témoins laisse fortement suspecter un rôle du MGUS dans l'évolution chronique du PTI. Comme dans les manifestations cliniques décrites précédemment, nous pourrions nous questionner sur l'existence d'une nouvelle entité clinique de MGUS de type gammopathies monoclonales de signification hématologique.

Deux phénomènes pourraient expliquer l'association entre PTI et MGUS : la favorisation du MGUS par le PTI ou à l'inverse, le déclenchement du PTI secondaire à un MGUS.

Dans le premier cas, le PTI serait préexistant au MGUS, et comme toute pathologie auto-immune, entraînerait une dérégulation du système immunitaire responsable d'une lymphoprolifération. Cette lymphoprolifération serait alors responsable d'anomalies génétiques et favoriserait l'émergence d'un clone plasmocytaire pathogène. Cette hypothèse est très largement décrite pour expliquer l'augmentation du risque de développement d'hémopathie maligne au cours de l'évolution des maladies auto-immunes¹¹⁵. Mc Shane *et al*¹¹⁶. ont réalisé une méta-analyse mettant en évidence une augmentation de 42% du risque de développer un MGUS en présence d'une maladie auto-immune, ce que confirmait également l'étude de Lindqvist *et al.*¹¹⁷.

Le deuxième phénomène tiendrait, à l'inverse, le MGUS pour responsable du déclenchement du PTI. L'activité pathogène de l'immunoglobuline monoclonale résulte de différents mécanismes^{118,119}. Premièrement, sa conformation physique peut être anormale et entraîner une maladie de dépôts comme c'est le cas dans l'amylose. Deuxièmement, l'Ig peut présenter une activité anticorps dirigée contre un antigène spécifique du soi. C'est le cas notamment de l'anticorps anti-MAG responsable de neuropathies⁷³.

Dans l'étude de Carlizzi *et al.*, un tiers des gammopathies monoclonales possédaient une activité anticorps sans atteinte clinique évidente¹²⁰. Stone *et al.* ont, quant à eux, étudié 172 IgM monoclonales de patients et ont mis en évidence une activité autoanticorps chez 70% d'entre eux. Ils ont notamment retrouvé 15,6% de cryoglobuline, 12,3% de facteur rhumatoïde, 8,5% d'agglutinines froides. 43% des sérums reconnaissent un antigène de type glycosaminoglycane, oligosaccharide, glycolipide, ou glycoprotéine¹²¹. A ce jour, plus d'une quarantaine d'antigènes du soi ont été mis en évidence comme étant des cibles de l'immunoglobuline monoclonale. Cette activité auto-anticorps de l'immunoglobuline n'est cependant pas toujours caractérisée par une manifestation clinique.

En 2007, le cas d'un patient atteint d'un myélome associé à des saignements itératifs a été décrit. L'immunoglobuline monoclonale qu'il présentait a été analysée et une étude d'immunoprécipitation a révélé que l'antigène qu'il fixait était une glycoprotéine IIIa¹²².

Dans notre étude, le fait que le PTI soit systématiquement chronique nous invite à suspecter que le pic monoclonal ait pu non seulement déclencher le PTI grâce à son action auto-anticorps dirigée contre les plaquettes, mais également l'entretenir tant que le clone persiste. Afin de confirmer la relation entre le PTI et le MGUS, il serait pertinent de rechercher une activité auto-anticorps du pic monoclonal de nos patients, spécifique du PTI.

Des techniques *in vitro* d'immunoprécipitation, comme réalisées dans l'étude précédente, pourraient permettre de savoir si l'Ig monoclonale correspond à un anticorps dirigé contre les antigènes plaquettaires. Cependant il est également possible que l'Ig monoclonale favorise le déclenchement du PTI par un autre mécanisme. En effet, dans notre étude, un patient PTI/MGUS a vu son pic monoclonal disparaître après un traitement par rituximab, sans guérison du PTI pour autant. Des techniques *in vivo* d'injection de l'Ig monoclonale de patients PTI chez la souris permettraient d'observer l'apparition d'une thrombopénie, rendant le lien entre PTI et MGUS très probable, même en l'absence d'identification d'antigène cible.

4.8 Forces, limites et perspectives de l'étude

L'association du PTI et du MGUS n'a que très peu été décrite dans la littérature. Des cas sont rapportés au sein de cohortes de PTI ou de MGUS, mais celles-ci ne présentaient jamais plus de 7 patients au sein d'une même étude^{70,103}. Notre étude représente à ce jour la plus importante cohorte jamais décrite de PTI associé à un MGUS. Il s'agit d'une étude originale dont la force provient également de son caractère multicentrique, qui représente de façon quasi exhaustive la population normande. L'appariement à des patients témoins PTI sans MGUS issus de la même population permet de s'affranchir de biais concernant l'évolution du PTI.

Cependant, notre étude comporte plusieurs limites qu'il est important de mentionner.

D'une part, du fait de son caractère rétrospectif, l'existence de données manquantes ne nous a pas permis d'inclure certains patients, notamment lorsque nous ne disposions pas de résultats d'EPP. Certains paramètres d'intérêt (score de Khellaf) n'ont également pas pu être recueillis du fait de ce manque de données.

D'autre part, la médiane de durée de suivi de notre cohorte était relativement courte et un certain nombre de patients étaient perdus de vue, ne permettant donc pas un recul suffisant pour permettre d'affirmer avec certitude l'absence d'évolution du MGUS entre les deux groupes.

Par ailleurs, l'effectif de certaines sous-populations était malheureusement trop faible pour permettre d'observer une différence entre les deux groupes. C'est notamment le cas pour les patients splénectomisés qui n'étaient que 2 dans le groupe des patients PTI/MGUS. L'inclusion de nouveaux patients, ainsi que l'extension de leur durée de suivi, auraient permis d'augmenter la puissance de cette étude et auraient probablement apporté plus de sensibilité à l'observation de différences entre les deux groupes. C'est actuellement l'objectif d'une étude nationale menée par le Dr Mahévas et G. Bonnard (Hôpital Mondor). Comme la nôtre, leur étude vise à évaluer l'impact du MGUS sur l'évolution du PTI. Notre cohorte de patients PTI et MGUS s'inclura dans les données de cette étude nationale.

5 CONCLUSION

Le PTI est une pathologie dont les manifestations clinico-biologiques et l'évolution présentent une certaine hétérogénéité selon les patients. Les facteurs de risque de développer un PTI aigu ou chronique, ou de bonne ou de mauvaise réponse aux traitements, sont à ce jour peu connus. Notre étude originale s'est intéressée à l'évolution des patients atteints de PTI associé à un MGUS, que nous avons comparés avec une cohorte appariée de PTI.

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative en termes de caractéristiques cliniques ou biologiques entre nos deux groupes. De même, l'existence d'un MGUS ne semble pas influencer sur la réponse aux différentes thérapeutiques utilisées dans le PTI, à l'exception de la splénectomie, à laquelle les patients atteints de MGUS semblent peut-être plus réfractaires que les patients sans MGUS. Par ailleurs, l'ensemble de nos patients atteints de PTI et MGUS ont évolué en PTI chronique, faisant du MGUS un facteur pronostic fort de chronicité du PTI.

Nos résultats peuvent suggérer l'existence d'une activité auto-anticorps plaquettaire du pic monoclonal, qui pourrait alors être responsable du déclenchement et de l'entretien du PTI. Ces hypothèses nécessitent d'être confirmées par des analyses immunologiques, mais laissent supposer que le PTI représente une nouvelle manifestation pouvant entrer dans le cadre des gammopathies de signification clinique. Nous proposons donc le dépistage systématique du MGUS lors du diagnostic et du suivi du PTI, la présence d'un pic monoclonal suggérerait en effet une évolution ultérieure vers un PTI chronique, pour laquelle nous pourrions alors discuter d'alternatives thérapeutiques à la splénectomie. Afin d'être confirmés, nos résultats doivent être confortés par d'autres travaux cliniques comportant un effectif plus important de patients avec une durée de suivi plus longue, ce qui est actuellement en cours d'étude à l'occasion d'un projet national.

Annexe 1 : Score hémorragique de Khellaf chez l'adulte (PNDS 2017)

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

Pour chaque rubrique, seul le score le plus élevé est pris en compte.

Annexe 2 : Examens complémentaires à réaliser devant un PTI, d'après les recommandations du PNDS 2017³²

Examens à réaliser systématiquement	Examens à réaliser en fonction du contexte
<ul style="list-style-type: none"> • NFS sur tube citraté • Frottis sanguin • TP, TCA, fibrinogène • EPP ou dosage pondéral des Ig • Sérologies VIH, VHB et VHC • Bilan hépatique • AAN • Créatinine • Groupe sanguin, RAI 	<ul style="list-style-type: none"> • Myélogramme associé à caryotype • Recherche anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipides et anticorps antibéta2GP1 • TSH et anticorps anti-thyroïde • Recherche infection par HP • Echographie abdominale • Immunophénotypage des lymphocytes circulants • Immunofixation des protéines sériques • Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes • Anticorps anti-plaquettes par MAIPA • Autres sérologies virales si contexte évocateur

Annexe 3 : Détail des caractéristiques, traitements et évolutions des patients PTI/MGUS

Cas	Sexe	Age PTI (années)	Age MGUS (années)	Durée de suivi (années)	Myélogramme réalisé	Albumine (g/L)	Béta-2 microglobuline (g/L)	AAN	Isotype	Pic au dg MGUS (g/L)	Pic dernier suivi (g/L)	Imagerie osseuse	Ca ²⁺ (mmol/L)	Protéinurie de BJ	Ratio chaînes légères	Traitements	Evolution	Statut
1	F	47	54	9	-	37,7	-	0	IgG κ	3,9	-	normale	2,3	0	normal	HCQ	RC NT	vivant
2	M	43	43	12	oui	41	-	0	IgG λ	12,6	12	normale	2,49	-	-	CT, Ig IV, AR-TPO, dapsone, RTX	RP T	vivant
3	F	64	67	4	-	29,8	-	0	IgG κ	5,5	-	normale	2,3	-	-	CT, RTX, splénectomie, AR-TPO pré et post-splénectomie	RC T	vivant
4	F	76	76	2	oui	40	-	0	IgG λ	3	3	-	2,3	-	-	CT	RP T	PDV
5	F	59	53	3	oui	33	3,51	0	IgM λ	3,1	-	normale	2,29	-	-	pré-splénectomie : CT, Ig IV, RTX, dapsone, AR-TPO, HCQ ; post-splénectomie : cellcept, imurel, AR-TPO	RP T	vivant
6	M	70	70	1	oui	-	-	0	IgG κ	4,9	-	normale	2,32	-	normal	aucun	RP NT	vivant
7	F	74	74	1	non	38,6	-	1/1200	IgG κ	6	8	normale	2,35	0	normal	CT, HCQ	RP NT	vivant
8	M	84	84	2	oui	29	-	-	IgA κ	3,23	-	-	2,09	-	normal	CT, Ig IV, AR-TPO	RP T	décédé
9	F	87	85	1,5	oui	29	2,88	1/640	IgG λ	8	8	normale	2,31	-	-	CT, HCQ, dapsone	RC T	vivant
10	M	63	63	9	oui	40	1,6	0	IgM κ	2	8,8	-	2,24	-	-	CT, RTX	neuropathie MAG, RP T	PDV
11	M	68	68	4	oui	-	1,86	1/160	IgM κ	5,1	-	-	2,31	-	-	CT, Ig IV, HCQ	RC NT	vivant
12	F	91	83	1	oui	-	-	-	IgM κ	18,5	-	-	2,26	-	-	CT, Ig IV	RC T	PDV
13	F	83	-	3	non	40	-	0	IgG κ	6,9	-	-	2,33	-	-	CT, Ig IV	RC T	PDV
14	M	86	86	2	oui	21	-	1/640	IgG κ	1,4	-	-	2,2	-	-	CT, Ig IV, AR-TPO	RC T	PDV

Cas	Sexe	Age PTI (années)	Age MGUS (années)	Durée de suivi (années)	Myélogramme réalisé	Albumine (g/L)	Béta-2 microglobuline (g/L)	AAN	Isotype	Pic au dg MGUS (g/L)	Pic dernier suivi (g/L)	Imagerie osseuse	Ca ²⁺ (mmol/L)	Protéinurie de BJ	Ratio chaînes légères	Traitements	Evolution	Statut
15	M	57	57	6	oui	-	1,68	1/320	IgG λ	4,7	4	-	2,3	-	-	CT	N NT	vivant
16	F	63	63	8	oui	38	1,4	1/160	IgG λI	6,2	10,5	normale	2,37	-	-	CT, Ig IV, HCQ, AR-TPO, dapson	RC T	vivant
17	M	80	80	3	oui	45	-	0	IgG κ	7,6	7,5	-	7,6	-	-	CT	RP T	PDV
18	M	40	44	10	-	39	-	0	IgG κ	NQ	NQ	-	2,15	-	-	CT, Ig IV, AR-TPO	RP T	vivant
19	M	83	83	2	oui	-	-	0	IgG κ	NQ	-	normale	2,4	-	-	CT, Ig IV, danatrol, HCQ	RC T	décédé
20	F	72	72	6	oui	-	-	0	IgM κ	-	-	-	-	-	-	CT, Ig IV	RP T	PDV
21	F	63	64	2	oui	39	-	1/160	IgM κ	3,3	-	-	-	-	-	CT, dapson, RTX	N NT	vivant
22	F	72	72	1,5	oui	-	-	1/160	IgM κ	-	-	-	2,32	-	-	CT	RC NT	vivant
23	M	65	65	6	oui	40	-	1/80	IgG κ	2	-	-	2,31	-	normal	CT, Ig IV	RP NT	vivant
24	F	82	82	5	oui	41	2,1	-	IgG κ	7,7	12,5	-	2,26	0	-	CT, Ig IV, Danatrol, RTX	NR NT	vivant

Patients MGUS exclus

25	F	70	80	10	-	32	-	-	-	3	1	-	2,54	-	-	CT, RTX, splénectomie	RP T	décédé
26	F	25	54	25	oui	43	-	0	IgG λ	1,1	-	normale	2,25	-	-	CT, Ig IV, RTX, vincristine, vinblastine, splénectomie, AR-TPO post splénectomie	RP T	vivant

AR-TPO : agonistes de récepteurs de la TPO ; BJ : Bence-Jones ; CT : corticothérapie ; HCQ : hydroxychloroquine ; Ig IV : immunoglobulines polyvalentes ; N : normalisation ; NQ : non quantifiable ; NR : non répondeur ; NT : non traité ; PDV : perdu de vue ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RTX : rituximab T : traité

- donnée manquante

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Deane, S., Teuber, S. S. & Gershwin, M. E. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmun Rev* 9, A342-349 (2010).
2. Moulis, G. *et al.* Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 124, 3308–3315 (2014).
3. Moulis, G., Lapeyre-Mestre, M., Adoue, D. & Sailler, L. [Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne* 38, 444–449 (2017).
4. Schoonen, W. M. *et al.* Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 145, 235–244 (2009).
5. Neylon, A. J. *et al.* Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 122, 966–974 (2003).
6. Moulis, G., Sailler, L., Adoue, D. & Lapeyre-Mestre, M. Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie* 69, 437–448 (2014).
7. Audia, S., Lorcerie, B., Godeau, B. & Bonnotte, B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *La Revue de Médecine Interne* 32, 350–357 (2011).
8. Nomura, S. *et al.* Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 91, 3616–3622 (1998).
9. Maia, M. H. T. *et al.* Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum. Immunol.* 70, 179–183 (2009).
10. Castro, V., Oliveira, G. B., Origa, A. F., Annichino-Bizzacchi, J. M. & Arruda, V. R. The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Thromb. Haemost.* 84, 360–361 (2000).
11. Thude, H., Gatzka, E., Anders, O. & Barz, D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang.* 77, 149–153 (1999).
12. Foster, C. B. *et al.* Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br. J. Haematol.* 113, 596–599 (2001).
13. Emmerich, F. *et al.* High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 136, 309–314 (2007).
14. Zhao, H. *et al.* Reduced MIR130A is involved in primary immune thrombocytopenia via targeting TGFβ1 and IL18. *Br. J. Haematol.* 166, 767–773 (2014).
15. Stasi, R. *et al.* Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 113, 1231–1240 (2009).
16. Takahashi, T. *et al.* Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 124, 91–96 (2004).
17. Bettaieb, A., Oksenhendler, E., Duedari, N. & Bierling, P. Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin. Exp. Immunol.* 103, 19–23 (1996).
18. Zhang, W., Nardi, M. A., Borkowsky, W., Li, Z. & Karpatkin, S. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 113, 4086–4093 (2009).
19. Ogawara, H. *et al.* High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 71, 283–288 (2003).
20. Wang, T. *et al.* Type 1 and type 2 T-cell profiles in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 90, 914–923 (2005).

21. Panitsas, F. P. *et al.* Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 103, 2645–2647 (2004).
22. Stasi, R. *et al.* Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 110, 2924–2930 (2007).
23. Audia, S., Mahévas, M., Samson, M., Godeau, B. & Bonnotte, B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 16, 620–632 (2017).
24. Garcia-Suarez, J. *et al.* Severe chronic autoimmune thrombocytopenic purpura is associated with an expansion of CD56+ CD3- natural killer cells subset. *Blood* 82, 1538–1545 (1993).
25. Liu, B. *et al.* Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 78, 139–143 (2007).
26. McMillan, R., Wang, L., Tomer, A., Nichol, J. & Pistillo, J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 103, 1364–1369 (2004).
27. Kuwana, M. *et al.* Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum.* 46, 2148–2159 (2002).
28. Kosugi, S. *et al.* Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 93, 704–706 (1996).
29. Rodeghiero, F. *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113, 2386–2393 (2009).
30. Stasi, R., Amadori, S., Osborn, J., Newland, A. C. & Provan, D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 3, e24 (2006).
31. Bain, B. J. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J. Clin. Pathol.* 49, 664–666 (1996).
32. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. (2017).
33. Grimaldi-Bensouda, L. *et al.* Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 101, 1039–1045 (2016).
34. Weber, E. *et al.* [Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study]. *Rev Med Interne* 38, 167–175 (2017).
35. Khellaf, M. *et al.* Helicobacter pylori et Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. *La Revue de Médecine Interne* 30, S350–S351 (2009).
36. Beardsley, M. D., Ph. D, Diana S. & Ertem, M. D., Mehmet. Platelet Autoantibodies in Immune Thrombocytopenic Purpura. *Transfusion Science* 19, 237–244 (1998).
37. Kiefel, V., Santoso, S., Weisheit, M. & Müller-Eckhardt, C. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 70, 1722–1726 (1987).
38. Moulis, G. *et al.* Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am. J. Hematol.* 92, 493–500 (2017).
39. Grimaldi, L. *et al.* Caractéristiques et devenir du purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué chez l'adulte : résultats d'une étude de cohorte observationnelle et prospective. *La Revue de Médecine Interne* 36, A97–A98 (2015).
40. DAMIAN, L. Thrombopénie immunologique primaire de l'adulte : facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité. Thèse numéro 029066751. (Faculté de médecine de Rouen, 2018).
41. Nørgaard, M. *et al.* Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood* 117, 3514–3520 (2011).

42. Neunert, C. *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117, 4190–4207 (2011).
43. Stasi, R. & Provan, D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin. Proc.* 79, 504–522 (2004).
44. Noël Cozon, G. Jacques. Immunoglobulines G humaines polyvalentes : Utilisation thérapeutique en 2016. *Revue Francophone des Laboratoires* 2016, 59–64 (2016).
45. Immunoglobulines G humaines polyvalentes : Utilisation thérapeutique en 2016. *Revue Francophone des Laboratoires* 2016, 59–64 (2016).
46. Pamuk, G. E. *et al.* Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann. Hematol.* 81, 436–440 (2002).
47. Godeau, B. *et al.* Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br. J. Haematol.* 107, 716–719 (1999).
48. Arnal, C. *et al.* Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J. Rheumatol.* 29, 75–83 (2002).
49. Khellaf, M. *et al.* Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am. J. Hematol.* 89, 194–198 (2014).
50. Arnold, D. M. *et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 146, 25–33 (2007).
51. Cooper, N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 177, 39–54 (2017).
52. Medeot, M. *et al.* Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur. J. Haematol.* 81, 165–169 (2008).
53. Deshayes, S. *et al.* Efficacité à long terme du rituximab chez 248 patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique : résultats avec plus de 5 ans de recul du registre prospectif national PTI-RITUX. *La Revue de Médecine Interne* 39, A62 (2018).
54. Mahévas, 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.* 88, 858–861 (2013).
55. Bussel, J. B. *et al.* Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373, 641–648 (2009).
56. Kuter, D. J. *et al.* Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371, 395–403 (2008).
57. Bussel, J. B. *et al.* Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113, 2161–2171 (2009).
58. Mingot-Castellano, M.-E., Grande-García, C., Valcárcel-Ferreiras, D., Conill-Cortés, C. & de Olivera-Oliver, L. Sustained Remission in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia after Romiplostim Tapering and Discontinuation: A Case Series in Real Life Management in Spain. *Case Rep Hematol* 2017, 4109605 (2017).
59. Cuker, A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. *Semin. Hematol.* 47, 289–298 (2010).
60. Schreiber, A. D., Chien, P., Tomaski, A. & Cines, D. B. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 316, 503–508 (1987).
61. Uchiyama, M. *et al.* Induction of regulatory CD4⁺ cells and prolongation of survival of fully allogeneic murine cardiac grafts by danazol. *Transplant. Proc.* 44, 1067–1069 (2012).
62. Daou, S. *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center. *Eur. J. Intern. Med.* 19, 447–451 (2008).
63. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093754>. (Accessed: 19th August 2019)

64. Durand, J. M., Lefèvre, P., Hovette, P., Mongin, M. & Soubeyrand, J. Dapsone for idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura in elderly patients. *Br. J. Haematol.* 78, 459–460 (1991).
65. Estève, C. *et al.* Efficacité et tolérance de la dapsone en traitement de seconde ligne de la thrombopénie immunologique de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne* 37, A138–A139 (2016).
66. Godeau, B., Oksenhendler, E. & Bierling, P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 44, 70–72 (1993).
67. Weber, E. *et al.* Évaluation des immunosuppresseurs dans le PTI réfractaire par revue systématique et méta-analyse de 37 études. *La Revue de Médecine Interne* 36, A38 (2015).
68. Stirnemann, J. *et al.* Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *Eur. J. Haematol.* 96, 269–275 (2016).
69. Crickx, E. *et al.* Utilisation des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO) en association avec un immunosuppresseur au cours du PTI de l'adulte multiréfractaire. Etude rétrospective multicentrique du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne* 39, A38–A39 (2018).
70. Mahévas, M. *et al.* Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 128, 1625–1630 (2016).
71. Cornet, É. Classification OMS 2017 des tumeurs plasmocytaires. *Revue Francophone des Laboratoires* 2019, 34–40 (2019).
72. Rajkumar, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15, e538–548 (2014).
73. Stojkovic, T. Neuropathie, gammopathie monoclonale et auto-anticorps : comment établir un lien ? *Revue Neurologique* 163, 45–53 (2007).
74. Kyle, R. A. *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 346, 564–569 (2002).
75. Kyle, R. A. *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 354, 1362–1369 (2006).
76. Landgren, O. *et al.* Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 107, 904–906 (2006).
77. Landgren, O. *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin. Proc.* 82, 1468–1473 (2007).
78. Landgren, O. *et al.* Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 116, 1056–1059 (2010).
79. Landgren, O. *et al.* Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 113, 6386–6391 (2009).
80. Vachon, C. M. *et al.* Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 114, 785–790 (2009).
81. Pawlyn, C. & Morgan, G. J. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat. Rev. Cancer* 17, 543–556 (2017).
82. Fonseca, R. *et al.* The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 102, 2562–2567 (2003).
83. Bergsagel, P. L. *et al.* Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 106, 296–303 (2005).
84. Mikulasova, A. *et al.* Genomewide profiling of copy-number alteration in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur. J. Haematol.* 97, 568–575 (2016).
85. Rossi, A. *et al.* Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. *Blood Cancer J* 7, e537 (2017).
86. Walker, B. A. *et al.* Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. *Blood* 117, 553–562 (2011).
87. RA, G. R. and S. Intratumor Heterogeneity: Novel Approaches for Resolving Genomic Architecture and Clonal Evolution.

88. van Nieuwenhuijzen, N., Spaan, I., Raymakers, R. & Peperzak, V. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. *Cancer Res.* 78, 2449–2456 (2018).
89. Emile, C. Électrophorèse des protéines sériques : principes généraux – vérification de méthode – interprétation. *Option/Bio* 24, 20–22 (2013).
90. Chapitre 9 - Exploration des immunoglobulines. in *Méthodes en Immunologie* 167–178 (Elsevier Masson, 2014). doi:10.1016/B978-2-294-74022-0.00009-X
91. Kyle, R. A. *et al.* Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 378, 241–249 (2018).
92. Kyle, R. A. *et al.* Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 102, 3759–3764 (2003).
93. Decaux, O. *et al.* Suivi évolutif des gammopathies monoclonales de signification indéterminée: Étude rétrospective de 190 patients. *La Presse Médicale* 35, 1143–1150 (2006).
94. Rajkumar, S. V. *et al.* Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106, 812–817 (2005).
95. Kyle, R. A. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24, 1121–1127 (2010).
96. Bataille, R. *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of 'many and multiple myelomas' and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 91, 1234–1240 (2006).
97. Pérez-Persona, E. *et al.* New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 110, 2586–2592 (2007).
98. Kyle, R. A. *et al.* Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin. Proc.* 79, 859–866 (2004).
99. Kristinsson, S. Y. *et al.* Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 94, 1714–1720 (2009).
100. Söderberg, K. C. *et al.* Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. Accessed: 23rd September 2019
101. Rosthøj, S. *et al.* Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J. Pediatr.* 143, 302–307 (2003).
102. Ali, Y. M., Urowitz, M. B., Ibanez, D. & Gladman, D. D. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16, 426–429 (2007).
103. Rossi, D. *et al.* Prevalence and clinical characteristics of immune thrombocytopenic purpura in a cohort of monoclonal gammopathy of uncertain significance. *Br. J. Haematol.* 138, 249–252 (2007).
104. Wadhera, R. K. & Rajkumar, S. V. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 85, 933–942 (2010).
105. Anderson, L. A. *et al.* Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int. J. Cancer* 125, 398–405 (2009).
106. Faller, E. *et al.* Immune thrombocytopenia purpura associated with multiple myeloma. *Ann. Hematol.* 95, 1371–1372 (2016).
107. Gupta, V., Hegde, U. M., Parameswaran, R. & Newland, A. C. Multiple myeloma and immune thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 22, 239–242 (2000).
108. Yao, H. *et al.* Multiple myeloma developing during long-term clinical course of refractory immune thrombocytopenic purpura: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 8, 15429–15432 (2015).
109. Nakazaki, K. *et al.* IgG-associated immune thrombocytopenia in Waldenström macroglobulinemia. *Int. J. Hematol.* 92, 360–363 (2010).

110. Leung, N. *et al.* Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 120, 4292–4295 (2012).
111. Lin, J. *et al.* Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 1482–1492 (2001).
112. Nasr, S. H. *et al.* Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 7, 231–239 (2012).
113. Venner, C. P. *et al.* Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 119, 4387–4390 (2012).
114. Nagendran, S. T., Pawlyn, C., Brown, M. & Pelosini, L. Crystalline keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.* 159, 258 (2012).
115. Grabska, J. & Dasanu, C. A. Autoimmune phenomena in untreated and treated marginal zone lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 12, 2369–2379 (2011).
116. McShane, C. M. *et al.* Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 23, 332–342 (2014).
117. Lindqvist, E. K. *et al.* Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 118, 6284–6291 (2011).
118. Shimanovsky, A., Alvarez, A. J., Murali, S. & Dasanu, C. A. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clinical* 6, 12–18 (2016).
119. Glavey, S. V. & Leung, N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev.* 30, 223–231 (2016).
120. Carlizzi, G. *et al.* Autoantibodies in patients with monoclonal gammopathies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1107, 206–211 (2007).
121. Stone, M. J. *et al.* Human monoclonal macroglobulins with antibody activity. *Semin. Oncol.* 30, 318–324 (2003).
122. DiMinno, G. *et al.* A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J. Clin. Invest.* 77, 157–164 (1986).

RESUME

Introduction Les facteurs prédictifs d'évolution et de réponse aux thérapeutiques du purpura thrombopénique immunologique (PTI) ne sont pas clairement identifiés à ce jour. L'objectif de notre étude était d'évaluer si les patients atteints d'un PTI associé à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) présentaient un profil évolutif spécifique.

Méthodes Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique au sein de 8 centres hospitaliers entre janvier 2008 et décembre 2018. Tous les patients adultes atteints de PTI primitifs associés à un MGUS ont été inclus et appariés à 3 témoins atteints de PTI seul, suivant des critères d'âge, de sexe et d'évolution en PTI aigu ou chronique.

Résultats Au total, 24 patients atteints de PTI et de MGUS ont été inclus. La proportion de MGUS correspondait à 7% de notre cohorte de PTI analysables. L'âge médian au diagnostic de PTI était de 71 ans. Tous les patients PTI/MGUS étaient des PTI chroniques. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. 77% des PTI/MGUS étaient sensibles à la corticothérapie et 100% à un traitement de première ligne, ce qui ne présentait pas de différence avec le groupe témoin ($p = 0,553$). Un traitement de seconde ligne a été administré chez 62% des PTI/MGUS, ce qui est comparable avec la cohorte témoin ($p = 0,691$). Les patients des deux groupes ont bénéficié d'une médiane de 2 traitements. 2 patients du groupe PTI/MGUS et 12 patients du groupe témoin ont eu recours à une splénectomie. Tous étaient réfractaires dans le premier groupe, alors que seulement 17% d'entre eux l'étaient dans le groupe témoin. Aucune différence en termes de mortalité n'a été mise en évidence entre les deux groupes et aucune évolution en hémopathie maligne n'a été observée dans le groupe MGUS.

Conclusion Dans notre cohorte, les patients PTI/MGUS évoluent exclusivement en PTI chronique et semblent plus réfractaires à la splénectomie que les patients de notre cohorte contrôle. Ces données suggèrent un impact de la protéine monoclonale dans le développement et la chronicité de la thrombopénie immunologique. Notre effectif n'était néanmoins pas suffisant pour se prononcer sur le caractère réfractaire. D'autres études avec un effectif plus important et une durée de suivi plus longue sont requises pour conforter ces résultats.

Mots-clés : *purpura thrombopénique immunologique, gammopathie monoclonale de signification indéterminée/MGUS, évolution, traitements, chronicité*