

COMMUNICATION

Les thrombopénies immunologiques : physiopathologie et traitements

MOTS-CLÉS : PURPURA THROMBOPÉNIQUE. RÉCEPTEURS À LA THROMBOPOÏÉTINE / ANTAGONISTES ET INHIBITEURS. SPLÉNECTOMIE

Immune thrombocytopenias: pathophysiology and treatment

KEY-WORDS (Index medicus): PURPURA, THROMBOCYTOPENIC. RECEPTORS, THROMBOPOIETIN / ANTAGONISTS & INHIBITORS. SPLENECTOMY

L'auteur est consultant pour les laboratoires Roche, GSK, AMGEN, SANOFI-Pasteur-MSD et a reçu des fonds pour la recherche du laboratoire Roche.

Bertrand GODEAU *

RÉSUMÉ

Le purpura thrombopénique immunologique est caractérisé par une destruction des plaquettes d'origine immunologique et par une production médullaire inadaptée. Le traitement de première ligne repose sur une courte cure de corticoïdes et dans les formes les plus sévères sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Le traitement des formes chroniques repose en théorie sur la splénectomie. Le développement de nouvelles voies thérapeutiques et notamment des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine qui stimulent la production médullaire de plaquettes et des anticorps anti CD20 qui agissent spécifiquement sur les lymphocytes B a profondément modifié la prise en charge thérapeutique. Ces traitements sont en effet efficaces et bien tolérés ce qui les fait désormais préférer à la splénectomie par de nombreuses équipes. La poursuite de travaux de recherche est indispensable pour mieux cerner la place de ces différents traitements et leur tolérance à long terme.

SUMMARY

Immune thrombocytopenia (ITP) is characterized by platelet destruction due to the presence of platelet antibodies. This phenomenon is associated with impaired platelet

* Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Service de médecine interne, CHU Henri Mondor, AP-HP, UPEC, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny — 94010 Créteil cedex ; e-mail : bertrand.godeau@hmn.aphp.fr.

Tirés à part : Professeur Bertrand GODEAU, même adresse

Article reçu le 9 février 2013, accepté le 18 février 2013

production by bone marrow. Short-course corticosteroids and high-dose intravenous immunoglobulins remain the first-line treatments. Several international guidelines propose splenectomy as a second-line treatment for chronic ITP. However, new therapeutic strategies, including anti-CD20 monoclonal antibodies and thrombopoietin receptor agonists, appear to be very effective and to have good short-term tolerability. Prospective studies that include safety, efficacy and medico-economic assessments are needed to refine the management of chronic ITP.

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est défini par une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/l, en l'absence de toute autre cause identifiée et/ou de maladie associée [1]. Son incidence est évaluée à 5 cas/an/100 000 habitants ce qui le classe dans les pathologies orphelines. Il peut survenir à tous les âges de la vie avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans. On note une prédominance féminine uniquement chez l'adulte jeune. Chez l'enfant, le PTI guérit en quelques semaines dans 80 % des cas alors que chez l'adulte, la chronicité définie par une évolution supérieure à 1 an est observée dans plus de 60 % des cas. La mortalité par hémorragie est inférieure à 3 %. Les dernières données épidémiologiques françaises obtenues grâce à l'analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) révèlent que près de 3 200 malades sont hospitalisés chaque année en France pour un PTI. Dans plus de 2 000 cas, cette hospitalisation est en rapport avec un PTI nouvellement diagnostiqué et plus de 60 admissions sont liées à une hémorragie intra-cérébrale dont la mortalité est supérieure à 50 %.

La terminologie a été récemment précisée par un groupe d'experts internationaux [1]. Il a été proposé de séparer l'évolution du PTI en 3 périodes : le PTI nouvellement diagnostiqué correspondant aux 3 premiers mois suivant la date du diagnostic, le PTI persistant défini par une durée d'évolution comprise entre 3 et 12 mois et le PTI chronique caractérisé par une évolution supérieure à 1 an. Au cours du PTI persistant, une rémission spontanée est possible et des traitements radicaux telle que la splénectomie devront être évités. Dans les formes chroniques, la probabilité de guérison spontanée est faible et des traitements agressifs tels que la splénectomie ou le recours aux immunosuppresseurs peuvent être justifiés dans les formes les plus sévères [2-4]. Les nouvelles stratégies thérapeutiques qui seront largement détaillées dans cet article tels que les anticorps anti CD20 ou les agonistes du récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) trouvent naturellement leur place dans les formes chroniques mais probablement également à un stade plus précoce de l'évolution.

PHYSIOPATHOLOGIE DU PTI

Au cours des vingt dernières années, de très grands progrès ont été accomplis dans la compréhension de la physiopathologie du PTI qui est beaucoup plus complexe

que ce que l'on pouvait imaginer. Ces progrès ont eu d'importantes implications thérapeutiques et ont conduit à une véritable révolution thérapeutique.

Il a été longtemps considéré qu'au cours du PTI, la thrombopénie étant due à un excès de destruction des plaquettes lié à la présence d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre des épitopes présents sur les glycoprotéines plaquettaires (GP), principalement la GPIIb/IIIa mais également la GPIb/IX ou la GPIa/IIa [5, 6]. La fixation des auto-Ac sur les Fc γ récepteurs de type activateurs des cellules présentatrices d'antigènes, et en particulier les macrophages spléniques, entraîne la destruction des plaquettes, le plus souvent au niveau de la rate. Les Ac sont habituellement polyspécifiques et sont produits par des clones lymphocytaires B (LyB) auto-réactifs ayant subi une mutation somatique. Les lymphocytes T (LyT) ont également un rôle important dans leur genèse, notamment via les voies de costimulation et en particulier l'interaction CD40—CD154 au sein des organes lymphoïdes. Le PTI est associé à un profil de réponse de type Th1 [7].

Un des grands progrès dans la compréhension de la physiopathologie du PTI a été la démonstration qu'il existe également une production médullaire inadaptée chez environ 2/3 des patients qui pourrait être liée à une destruction des mégacaryocytes par des Ac reconnaissant des épitopes exprimés précocement au cours de la thrombopoïèse. Une apoptose accrue et anormale des mégacaryocytes ou un mécanisme de cytotoxicité directe vis-à-vis des mégacaryocytes exercé par des LyT cytotoxiques pourraient également rendre compte du défaut de production médullaire. Cette hypothèse a été magistralement confirmée *in vivo* par les résultats remarquables obtenus avec l'utilisation d'agonistes du récepteur de la TPO.

PRINCIPES DU TRAITEMENT DU PTI (Figure 1)

Le traitement du PTI a longtemps été basé sur l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et sur la splénectomie. Cette stratégie était basée principalement sur l'expérience et non sur les résultats d'études randomisées. La situation a changé au cours des deux dernières décennies où plusieurs études prospectives contrôlées ont été conduites. Malgré ces progrès, la stratégie thérapeutique reste débattue et non consensuelle, en particulier dans les formes chroniques [8]. Pour aider les cliniciens, il a été publié un consensus international, des recommandations de l'*American Society of Hematology* (ASH) et en France des recommandations du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte [2-4].

Un point très important souligné dans toutes les recommandations est la nécessité de ne pas surtraiter les patients. Il est maintenant bien démontré que le risque hémorragique est minime dès lors que les plaquettes sont ≥ 30 G/L et que la majorité des malades peuvent donc rester sans traitement lorsque le chiffre de plaquettes est stable au-delà de ce seuil. Ce seuil doit néanmoins être augmenté à 50G/L lorsqu'il existe des co-morbidités ou chez le sujet âgé chez qui le risque hémorragique est augmenté. Certains patients peuvent en revanche rester en abstention thérapeutique

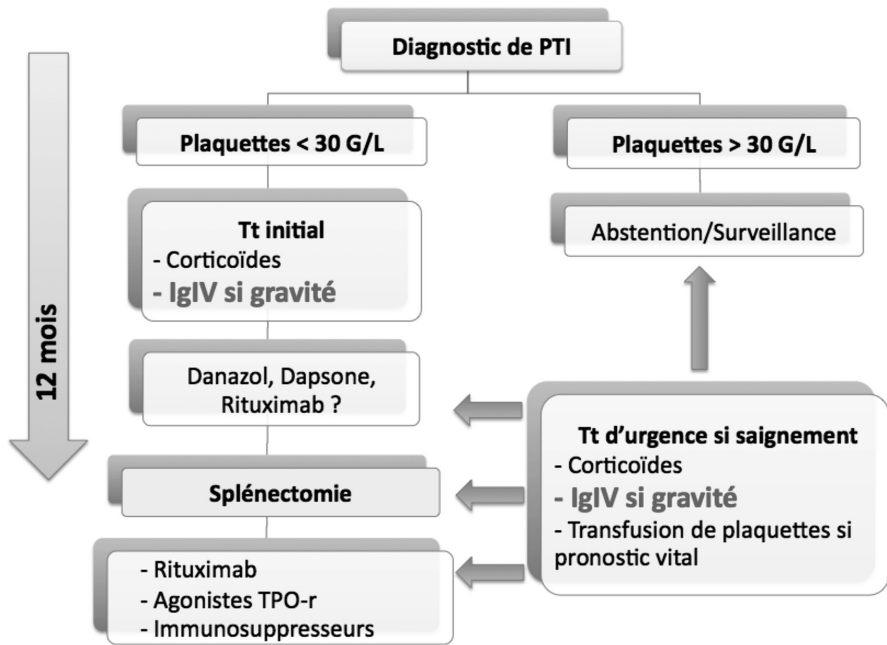


FIG. 1. — Stratégie thérapeutique au cours du PTI (d’après le PNDS 2009, [En ligne] Disponible sur <www.has.fr>)

malgré un chiffre de plaquettes inférieur à 30G/L dès lors qu’ils sont asymptomatiques et indemnes de co-morbidité. Les indications thérapeutiques sont en effet basées principalement sur l’importance des signes hémorragiques. Il est donc clair le traitement doit être personnalisé et de nombreux critères entrent en ligne de compte telle que la profession du patient, la pratique d’activité sportive à risque, la notion de corticosensibilité, l’anxiété du patient et de son entourage, ses conditions de vie [9].

La prednisone à la dose de 1 mg/kg par jour prescrite sur une courte durée (3 à 6 semaines) est le traitement de première ligne. La poursuite du traitement au-delà de ce délai doit être proscrite car elle n’influence pas l’évolution à long terme de la maladie et expose à des effets secondaires. Certaines équipes ont proposé d’utiliser la dexaméthasone à forte dose sur 4 jours mais il n’y a pas de preuve que ce schéma d’administration est supérieur à la prednisone. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) entraînent un taux de réponse à court terme de près de 90 % mais une rechute en 2 à 4 semaines est quasi inéluctable. Ce traitement coûteux et pas toujours bien toléré (risque d’insuffisance rénale) doit être donc réservé aux formes graves avec un syndrome hémorragique important pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Un score hémorragique a été publié par le centre de référence pour guider le clinicien dans ses prescriptions, évitant ainsi une sur-prescription d’IgIV [10].

La splénectomie a longtemps été considérée comme le traitement de référence en cas d'échec du traitement de première ligne mais il est recommandé d'attendre au moins 1 an d'évolution après la date du diagnostic de PTI avant de la proposer. Chez les patients chez qui la splénectomie est contre-indiquée ou lorsqu'elle est refusée par le patient, de nouvelles voies thérapeutiques ont été développées.

Anticorps anti CD20 et PTI

Les Ly B jouent un rôle important dans les réactions immunologiques. Ils synthétisent et sécrètent les anticorps, ils jouent également un rôle de cellule présentatrice d'antigènes en coopérant avec les Ly T et ils synthétisent et sécrètent des cytokines qui amplifient la réaction immunologique en agissant et en stimulant les cellules dendritiques, les macrophages et les Ly T. Des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre les Ly B ont été développés dans le traitement des lymphomes. Il est apparu rapidement qu'ils pourraient trouver leur place dans le traitement des maladies auto-immunes. Parmi eux, le rituximab (Mabthera®, Roche) est un anticorps monoclonal murin humanisé qui se lie de façon spécifique à l'antigène CD20 exprimé à la surface des LyB. Il entraîne une déplétion Ly B profonde et prolongée pendant 6 à 9 mois mais n'expose en théorie pas au risque d'hypogammaglobulinémie en raison de la préservation du pool de Ly B mémoires, ce qui en théorie devrait limiter les risques infectieux.

Le rituximab permet d'obtenir une réponse à court terme chez 60 % des malades [11]. Dans une étude prospective française conduite chez des malades non splénectomisés, une réponse prolongée a été observée à 2 ans dans 40 % des cas [12]. Une méta-analyse conduite chez les patients traités par rituximab et non splénectomisés a confirmé ces résultats ce qui explique que pour de nombreuses équipes, notamment françaises, le rituximab apparaît comme une alternative à la splénectomie [13]. Des rechutes tardives sont cependant fréquentes et une étude rétrospective coopérative internationale a montré qu'avec 5 ans de recul, seulement 20 % des malades restaient en rémission [14]. Un objectif important est d'identifier des facteurs prédictifs de réponse permettant de sélectionner les malades susceptibles de répondre de manière prolongée. Ces critères prédictifs de réponse restent malheureusement pour le moment inconnus.

La dose et les modalités d'administration font actuellement l'objet de travaux. Les premières études ont utilisé la posologie prescrite au cours des lymphomes soit 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m². Des doses beaucoup plus faibles sont également efficaces mais exposent à des rechutes plus précoces [15]. Une étude rétrospective française suggère que le schéma posologique de deux injections de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle utilisé au cours d'autres maladies autoimmunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus serait aussi efficace au cours du PTI [16].

La sécurité à long terme du produit apparaît favorable. Il a été cependant rapporté d'exceptionnelles infections mortelles du système nerveux central par le

virus JC chez des patients atteints de maladies auto-immunes [17]. Cet effet secondaire dramatique n'a été rapporté que chez deux malades atteints de PTI. Pour mieux apprécier la tolérance à court et long terme du rituximab au cours du PTI, un registre prospectif a été mis en place en France par le centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Ce registre dont l'inclusion de 250 malades vient d'être atteinte vise à suivre ces patients sur une période de 5 ans.

Le mode d'action du rituximab au cours du PTI est en cours d'étude. Au-delà de ses effets directs sur les Ly B matures, les travaux de Stasi et coll. [18, 19] ont montré que le rituximab est capable de restaurer des anomalies préexistantes touchant les Ly T parmi lesquelles : la balance TH1/TH2 et Tc1/Tc2 mais également la proportion de Ly T régulateurs. Cette restauration du nombre et de la fonction des Ly T régulateurs pourrait rendre compte des succès prolongés observés chez certains malades.

Les données de pharmacogénétique visant à comprendre la variabilité du profil de réponse du rituximab en particuliers les études du polymorphisme V/F 158 du FcGR3A ont abouti à des résultats contradictoires. L'étude du répertoire B splénique chez les patients atteints de PTI et splénectomisés après échec d'un traitement par le rituximab est une opportunité pour comprendre les mécanismes de résistance au traitement et notamment les rechutes souvent observées à distance de l'administration du traitement [20]. Les travaux menés par Mahévas *et al.* [21] ont montré chez des patients en échec de rituximab qu'il existe dans la rate des plasmocytes à longue durée de vie capable de sécréter des anticorps anti GPIIb/IIIa ce qui pourrait rendre compte de certains échecs.

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et PTI

La production médullaire des plaquettes est sous la dépendance d'un facteur de croissance principalement produit par le foie, la TPO, qui agit après fixation à son récepteur MPL exprimé à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes. Une augmentation de la production de plaquettes a été obtenue il y a une quinzaine d'année en utilisant des molécules recombinantes mimant l'action de la TPO endogène. Cette voie de recherche thérapeutique qui avait donné des résultats prometteurs a été interrompue car l'administration de ces molécules exposait à l'apparition d'anticorps anti TPO résultants d'une immunisation croisée entre les molécules recombinantes et la TPO endogène à l'origine de thrombopénies profondes et prolongées. Cet obstacle a été contourné en développant des peptides ou de « petites molécules » non peptidiques n'ayant aucune homologie de séquence avec la TPO endogène et stimulant directement le récepteur de la TPO. Deux molécules, le romiplostim (Nplate® Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA) et l'eltrombopag (Revolade®, GlaxoSmithKline, Colledgeville, PA, USA) ont fait l'objet d'un important développement avec la conduite d'essais thérapeutiques contrôlés prouvant leur efficacité de façon irréfutable. Ceci a conduit les autorités de santé américaines et européennes à délivrer une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces deux produits.

Le romiplostim est un « pepti-body » constitué de quatre copies identiques d'un même peptide liées à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine (IgG1). Il se lie à la portion extra-membranaire du récepteur MPL entraînant par le biais d'une cascade de phosphorylation impliquant notamment la voie Jak/Stat un signal de prolifération, de différenciation et de survie de la lignée mégacaryocytaire. Il est administré par injection hebdomadaire sous-cutanée à des doses allant de 1 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et très variables d'un patient à l'autre.

L'eltrombopag est une petite molécule non peptidique qui agit au niveau de la portion transmembranaire du récepteur du récepteur MPL et donc à un site différent du romiplostim. Ce traitement est administré en une seule prise orale à distance des repas à la posologie de 25 à 75 mg/j. Le respect de l'horaire de prise est important car la prise concomitante de produits calciques compromet l'absorption intestinale du produit.

Dans des études de phase III méthodologiquement irréprochables, ces deux molécules ont une efficacité similaire de l'ordre de 70 à 80 % de réponse à court terme avec plus de 50 % de réponses prolongées et soutenues [22, 23]. Le recul maximal est maintenant supérieur à 5 ans pour certains patients et il ne semble pas exister d'épuisement de l'effet des deux produits. Une étude conduite en France par le centre de référence chez 72 patients ayant reçu du romiplostim dans le cadre d'une ATU nominative a confirmé les résultats positifs observés dans les études pivotales [24]. Il faut souligner que certains patients inclus dans cette étude présentaient des co-morbidités qui les auraient exclus des études pivotales initiales. Une autre étude rétrospective conduite en France et portant sur une cinquantaine de malades montre qu'un changement d'agoniste est pertinent en cas d'échec ou d'intolérance après l'essai d'un premier agoniste avec une probabilité importante de réponse lorsqu'un deuxième agoniste est testé [25]. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le romiplostim et l'eltrombopag n'agissent pas au même endroit sur le récepteur de la TPO.

Le profil de tolérance du romiplostim et de l'eltrombopag est bon à court et moyen terme. Il existe parfois de très grandes variations du chiffre de plaquettes qui peuvent passer de plus de 1 000 G/L à moins de 10 G/L en l'espace de quelques jours sans que le mécanisme de ces fluctuations ait été compris. La gestion de ces fluctuations est difficile à gérer en pratique courante. Il existe également un risque de cytolyse hépatique avec le romiplostim obligeant à une surveillance des transaminases. Cette cytolyse est régressive à l'arrêt du traitement et aucune hépatite grave n'a été rapportée. Une préoccupation liée à l'utilisation de ce type de produit est le risque d'induire des thromboses. Dans les études pivotales, ce risque n'apparaît cependant pas statistiquement supérieur à celui observé avec le placebo. Une autre inquiétude tient au risque d'induire une myélofibrose en cas de traitement très prolongé. Des dépôts médullaires de réticuline sont observés chez 3 à 4 % des patients traités. Ces dépôts seraient réversibles à l'arrêt du traitement et les cas de dépôt collagène réellement pathologique sont exceptionnels [26]. Une étude prospective avec la réalisation systématique de biopsies médullaires après 1 an de traitement est actuel-

lement conduite par le GSK avec l'eltrombopag et permettra d'avoir une meilleure appréciation de ce risque potentiellement sévère.

Malgré ces résultats remarquables, plusieurs éléments limitent l'utilisation large de ces produits. Il faut souligner d'une part leur coût élevé. Un autre élément limitant tient à l'effet purement « suspensif », une rechute du nombre de plaquettes survenant dans la grande majorité des cas dans les 10 jours après l'interruption du traitement. Il a cependant été rapporté des cas de rémissions durables maintenues malgré l'arrêt du traitement suggérant que ces traitements pourraient chez certains patients être à l'origine d'une expansion de populations de LyT régulateurs [27].

Le romiplostim et l'eltrombopag ont obtenu une AMM en France chez l'adulte présentant un PTI chronique réfractaire aux autres traitements après échec de la splénectomie ou ayant une contre-indication à la splénectomie.

Stratégie thérapeutique du PTI chronique

Le respect strict de l'AMM devrait faire réserver les agonistes du récepteur de la TPO aux patients en échec de splénectomie ou en cas de contre-indication de cette dernière en soulignant qu'avec les progrès des techniques médico-chirurgicales, ces contre-indications sont désormais rares. De même, le rituximab ne bénéficie pas d'une AMM mais un protocole temporaire de traitement lui a été délivré par les autorités de santé ce qui explique sa large utilisation en France. La place respective de ces traitements reste débattue et très variable selon les différents pays en fonction de leur disponibilité et de leur remboursement par les compagnies d'assurance ou les autorités de santé selon les systèmes de protection sociale. Les recommandations américaines publiées par l'ASH proposent de réserver les agonistes du récepteur de la TPO et le rituximab en 3^e ligne de traitement après échec de la splénectomie. De très nombreux patients mais également de très nombreux cliniciens récusent l'indication d'une splénectomie dès lors qu'il existe des alternatives médicamenteuses efficaces et globalement bien tolérées. Un groupe d'experts a proposé de stratifier les indications de ces trois traitements en tenant compte de différents critères tels que l'âge du patient, l'ancienneté du PTI, l'adhérence du patient à un suivi régulier, la présence éventuelle de co-morbidités [8].

Intérêt potentiel d'autres biothérapies au cours du PTI

Les patients atteints de PTI devraient pouvoir bénéficier du développement des biothérapies testées dans le cadre d'indications onco-hématologiques ou dans d'autres maladies auto-immunes. Parmi les anticorps monoclonaux anti-CD20 humanisés actuellement développés par l'industrie pharmaceutique, le veltuzumab qui peut être administré par voie sous-cutanée a montré dans une étude ouverte portant sur soixante malades une efficacité similaire à celle du rituximab.

Vu les bons résultats obtenus avec le rituximab, il serait intéressant de tester d'autres molécules ciblant les LyB tels que l'epratuzumab (anticorps monoclonal anti-

CD22), le belimumab, anticorps monoclonal anti-BAFF, le CTLA4Ig (abatacept) ou encore l'atacept (TACI Ig), protéine de fusion recombinante inhibant à la fois BAFF/Blys et APRIL. Les essais visant à bloquer la voie de costimulation CD40-CD40 ligand entre les Ly B et les Ly T apparaissaient conceptuellement séduisants. Ces travaux ont dû malheureusement être stoppés en raison de problèmes de tolérance et particulier de phénomènes thrombotiques.

Une autre stratégie serait d'agir plus en amont de la réponse immunitaire en bloquant la fixation de l'anticorps antiplaquette sur le récepteur $Fc\gamma$ des cellules présentatrices d'antigènes. Les travaux utilisant des anticorps monoclonaux bloquant spécifiquement le récepteur $Fc\gamma$ ont été interrompus en raison de problèmes de tolérance et notamment du risque de neutropénies sévères symptomatiques. En revanche, l'utilisation d'une petite molécule non peptidique inhibiteur sélectif de Syk bloquant la transduction du signal activateur après fixation de l'anticorps sur le récepteur $Fc\gamma$ activateur a donné des résultats préliminaires très intéressants [28]. Une étude de phase II conduite chez des patients atteints d'un PTI sévère dont la plupart étaient en échec de splénectomie a montré plus de 50 % de réponses mais au prix d'une tolérance digestive médiocre. Une autre voie de recherche consiste à utiliser une molécule recombinante du fragment $Fc\gamma RII B$ saturant ainsi les sites de fixation du fragment Fc de l'anticorps antiplaquettes, empêchant ainsi sa fixation aux récepteurs $Fc\gamma$ et entraînant une modulation de l'expression de ces derniers. Une étude pilote a récemment rapporté des résultats suggérant la pertinence de cette stratégie [29].

CONCLUSION

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI qui est beaucoup plus complexe et hétérogène que ce que l'on pouvait initialement imaginer a contribué au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Malgré ces progrès, la prise en charge du PTI est paradoxalement devenue plus complexe et justifie à posteriori la mise en place d'un réseau de centres de référence et de compétence permettant ainsi aux patients d'avoir accès à une prise en charge spécialisée et personnalisée avec la possibilité de recevoir des molécules innovantes. La poursuite de travaux de recherche clinique prospectifs couplés à une analyse médico-économique devrait permettre de mieux cerner la place des traitements actuellement disponibles et notamment les places respectives de la splénectomie et des biothérapies.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] RODEGHIERO F., STASI R., GERNSEIMER T., *et al.* — Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009, 113, 2386-93.

- [2] PROVAN D., STASI R., NEWLAND A.C., *et al.* — International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010, 115, 168-86.
- [3] NEUNERT C., LIM W., CROWTHER M., COHEN A., SOLBERG L J.R., CROWTHER M.A. — American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.*, 2011, 117, 4190-207.
- [4] Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins, 2009. [En ligne] Disponible sur <www.has-sante.fr> (consulté le 9 février 2013).
- [5] STASI R., EVANGELISTA M.L., STIPA E., BUCCISANO F., VENDITTI A., AMADORI S. — Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb. Haemost.*, 2008, 99, 4-13.
- [6] STASI R. — Immune thrombocytopenia : pathophysiology and clinical update. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2012, 38, 1-9.
- [7] CLINES D.B., BUSSEL J.B., LIEBMAN H.A., LUNING PRAK E.T. — The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*, 2009, 113, 6511-21.
- [8] GHANIMA W., GODEAU B., CINES D.B., BUSSEL J.B. — How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*, 2012, 120, 960-9.
- [9] MICHEL M., RAUZY O.B., THORAVAL F.R., LANGUILLE L., KHELLAF M., BIERLING P., GODEAU B. — Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am. J. Hematol.*, 2011, 86, 980-4.
- [10] KHELLAF M., MICHEL M., SCHAEFFER A., BIERLING P., GODEAU B. — Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*, 2005, 90, 829-32.
- [11] ARNOLD D.M., DENTALI F., CROWTHER M.A., *et al.* — Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 25-33.
- [12] GODEAU B., PORCHER R., FAIN O., *et al.* — Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*, 2008, 112, 999-1004.
- [13] AUGER S., DUNY Y., ROSSI J.F., QUITTET P. — Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br. J. Haematol.*, 2012, 158, 386-98.
- [14] PATEL V.L., MAHÉVAS M., LEE S.Y., *et al.* — Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*, 2012, 119, 5989-95.
- [15] ZAJA F., VIANELLI N., VOLPETTI S. — Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur. J. Haematol.*, 2010, 85, 329-34.
- [16] MAHÉVAS M., KHELLAF M., LIMAL N., *et al.* — Efficacité à court terme du traitement par rituximab selon le schéma d'administration au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. Analyse rétrospective à partir d'une série monocentrique de 50 patients. *Rev. Med. Int.*, 2010, 31, Supplément 3, S402.
- [17] MOLLOY E.S., CALABRESE L.H. — Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases, evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.*, 2012, 64, 3043-51.
- [18] STASI R., DEL POETA G., STIPA E., *et al.* — Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2007, 110, 2924-30.

- [19] STASI R., COOPER N., DEL POETA G., *et al.* — Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*, 2008, 112, 1147-50.
- [20] AUDIA S., SAMSON M., GUY J., *et al.* — Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011, 118, 4394-400.
- [21] MAHÉVAS M., PATIN P., HUETZ F., *et al.* — B-cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells with unique characteristics. *J. Clin. Invest.*, 2013, 123(1), 432-442.
- [22] BUSSEL J.B., KUTER D.J., PULLARKAT V., LYONS R.M., GUO M., NICHOL J.L. — Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, 2009, 113, 2161—2171. Erratum in: *Blood*, 2009, 113, 4822.
- [23] CHENG G., SALEH M.N., MARCHER C., *et al.* — Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2011, 377(9763), 393-402.
- [24] KHELLAF M., MICHEL M., QUITTET P., *et al.* — Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*, 2011 ; 118, 4338-45.
- [25] KHELLAF M., VIALLARD J.-F., CHEZE S., *et al.* — A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*, 2013, 98(6), 881-887.
- [26] KUTER D.J., MUFTI G.J., BAIN B.J., HASSERJIAN R.P., DAVIS W., RUTSTEIN M. — Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*, 2009, 114, 3748-56.
- [27] BAO W., BUSSEL J.B., HECK S., HE W., KARPOFF M., BOULAD N., YAZDANBAKHS K. — Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*, 2010, 116, 4639-45.
- [28] PODOLANCZUK A., LAZARUS A.H., CROW A.R., *et al.* — Of mice and men : an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood*, 2009, 113, 3154- 3160.
- [29] KONSTANINOVA T.S., LEONIDOVNA I.V., HELLMANN A., *et al.* — Interim Results From a Phase Ib/IIa Clinical Trial with the Soluble Fc-Gamma IIb Receptor SM101 for the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia 54th ASH annual meeting, Atlanta, 2012, Abst 3388.

