



**HAL**  
open science

## Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte

Marc Michel, J.-C. Lega, Louis Terriou

► **To cite this version:**

Marc Michel, J.-C. Lega, Louis Terriou. Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, *La Revue de Médecine Interne*, 42 (1), pp.50-57. 10.1016/j.revmed.2020.08.004 . hal-04423561

**HAL Id: hal-04423561**

**<https://hal.univ-lille.fr/hal-04423561v1>**

Submitted on 22 Jul 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Les PTI secondaires de l'adulte

**Auteurs :** Marc MICHEL (1), Jean-Christophe LEGA (2), Louis TERRIOU (3).

- (1) Service de Médecine Interne, centre de référence pour les cytopénies auto-immunes de l'adulte, CHU Henri Mondor, Université Paris Est Créteil, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Créteil.
- (2) Service de Médecine Interne et Vasculaire, centre de compétences cytopénies auto-immunes, Hôpital Lyon Sud, Lyon.
- (3) Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Lille, Lille, France.

**Auteur correspondant :** Pr Marc MICHEL, Service de Médecine Interne, centre de référence pour les cytopénies auto-immunes de l'adulte, CHU Henri Mondor, Université Paris Est Créteil, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Créteil  
Télécopie : 01 49 81 27 72  
Courriel : marc.michel2@aphp.fr

**Mots clés :** purpura thrombopénique immunologique / PTI secondaires / Leucémie Lymphoïde chronique / Lupus systémique / Déficit immunitaire commun variable.

**Résumé :**

Les formes dites secondaires de purpura thrombopénique immunologique (PTI) représentent environ 20% de l'ensemble des cas de PTI chez l'adulte et leur proportion augmente avec l'âge. Cela implique qu'un minimum d'examen complémentaires soient réalisés au diagnostic de PTI afin de ne pas méconnaître une cause / affection sous-jacente susceptible d'influer sur le pronostic et/ou sur les modalités de prise en charge thérapeutique. Chez l'adulte, les principales causes de PTI secondaire sont représentées par les hémopathies lymphoïdes, les maladies auto-immunes systémiques telles que le lupus systémique ou encore le déficit immunitaire de type commun variable. Si à la phase initiale du PTI, les modalités de prise en charge d'un PTI secondaire sont en tous points comparables à celles du PTI primaire et reposent avant tout sur une cure courte de corticoïdes parfois associées à des immunoglobulines polyvalentes selon le degré de sévérité du syndrome hémorragique, les traitements de deuxième ou troisième lignes doivent prendre en compte le type de maladie associée et de son degré d'activité.

**Summary :**

Secondary forms of immune thrombocytopenia (ITP) represent approximately 20% of all ITP cases in adulthood and this rate increases with age. Since some causes may influence both the prognosis and outcome but also the management of ITP, a minimal workup must be performed at ITP diagnosis to look for an associated or underlying cause. Among adults, B-cell lymphomas and mainly chronic lymphocytic leukemia; systemic autoimmune diseases such as systemic lupus or yet primary immunodeficiencies mainly represented by common variable immunodeficiency are the most frequent causes of secondary ITP. Whereas first-line therapy used for secondary ITP is usually similar to the one commonly used in primary ITP and rely mostly on corticosteroids ± intravenous immunoglobulin according to the severity of bleeding, second and third-line treatments must take into account the type and degree of activity of the underlying disease.

## **I. Introduction**

Bien qu'il n'existe pas de définition très précise ni consensuelle pour qualifier un PTI de « secondaire » dans la littérature [1,2], ce qualificatif est en pratique utilisée soit lorsque le PTI est déclenché par une cause dûment authentifiée telle qu'une infection virale ou encore la prise d'un médicament, soit lorsqu'il est associé et rattaché de façon non fortuite à une affection sous-jacente, que celle-ci soit pré-existante ou révélée par le PTI. Pour cette dernière catégorie, on peut distinguer les causes avérées de PTI secondaires, des causes possibles ou probables (Tableau 1), et il existe quelques controverses quant à certaines associations et aux limites du spectre des PTI secondaires. A titre d'exemple, les cas de PTI s'intégrant dans le cadre d'un syndrome d'Evans sont souvent considérés « à tort » comme des PTI secondaires. Il en est souvent de même pour des associations PTI et thyroïdites auto-immunes ou PTI et maladie de Biermer, associations qui reflètent plutôt l'existence d'un terrain génétique prédisposant aux maladies auto-immunes sous-jacent qu'une réelle relation causale et physiopathologique. Les objectifs de cette mise au point sont de rappeler l'épidémiologie et les causes principales de PTI secondaires de l'adulte, puis de préciser les caractéristiques et les modalités thérapeutiques de certaines causes (hémopathies lymphoïdes, lupus systémique (LS), déficit immunitaire de type commun variable) parmi les plus fréquentes de PTI secondaires auxquelles les internistes sont susceptibles d'être confrontés. Les PTI induits par les médicaments ne seront pas abordés dans cette mise au point.

## **II. Epidémiologie des PTI secondaires**

Dans la littérature, la prévalence des PTI secondaires est estimée à environ 20% chez l'adulte [3]. Jusqu'à une période récente aucune donnée épidémiologique d'envergure sur le PTI n'était disponible en France. Ces dernières années, grâce aux travaux de l'équipe de Toulouse, l'incidence annuelle du PTI a pu être établie à 2,9/100,000 [4], avec une proportion de PTI

secondaire en France comprise entre 18% et 20,3% toute tranche d'âge confondue [4,5]. La fréquence des formes secondaires de PTI augmente clairement avec l'âge, allant de 10% chez l'adulte jeune à 21% chez les patients de 70 ans et plus, plus fréquemment atteints d'hémopathies malignes [4]. Ces proportions sont notoirement moindres de celles que l'on observe au cours des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) de l'adulte au cours desquelles la proportion de formes secondaires est d'au moins 50 % [6].

Au sein des causes de PTI secondaires de l'adultes, les causes les plus fréquemment observées sont, par ordre décroissant [4], les hémopathies malignes, représentées principalement par les hémopathies lymphoïdes B, les connectivites, au premier rang desquels le LS et les déficits immunitaires primitifs représentés avant tout chez l'adulte par le déficit immunitaire de type commun variable (DICV). Parmi les causes plus rares (cf tableau 1) on retrouve notamment celles secondaires à des infections virales, en sachant que les cas de PTI secondaires à une infection par le VIH [7] ou par le VHC [8] sont désormais devenus nettement plus rares depuis l'émergence de traitements réputés très efficaces ; ou encore la sarcoïdose [9]. Enfin, parmi les associations pour lesquelles un lien physiopathologique est probable mais non formellement établi, on retrouve la leucémie myélomonocytaire chronique [10] et plus largement les myélodysplasies, lesquelles, dans l'étude épidémiologique française, représentaient jusqu'à 13% des cas de PTI secondaires [4].

### **III. Examens complémentaires à réaliser au diagnostic de PTI de l'adulte à la recherche d'une cause sous-jacente.**

Au-delà de la problématique du diagnostic positif du PTI et de la place du myélogramme (recommandé en France chez les patients âgés de 60 ans et plus, mais pas dans les recommandations internationales), les recommandations françaises (*Protocole National de Diagnostic et de Soins* actualisé en 2017) et anglo-saxonnes et/ou consensus d'experts

internationaux différent peu en ce qui concerne les examens pertinents à réaliser au diagnostic de PTI pour rechercher une affection sous-jacente, comme par exemple le caractère systématique des sérologies du VIH et de l'hépatite C [2,11,12]. La recommandation française de réaliser un myélogramme à partir de 60 ans a comme rationnel le fait de ne pas méconnaître l'existence d'une myélodysplasie sous-jacente [11], avec toutefois un niveau de preuve et une rentabilité diagnostique encore mal établis à ce jour. Une des autres particularités des recommandations françaises est de promouvoir la recherche systématique d'anticorps antinucléaires au diagnostic de PTI, retrouvés dans 15 à 20% des cas de PTI de l'adulte [13]. Leur présence est associée à un passage à la chronicité du PTI [2] et est également susceptible d'influer sur les modalités thérapeutiques et de suivi [13]. Quant à la recherche de portage d'*Helicobacter pylori*, elle n'est pas recommandée à titre systématique en France. Elle peut toutefois s'avérer utile en cas de point d'appel digestif et/ou en fonction de l'origine géographique du patient, s'il provient d'une région de forte endémie (Japon, Italie, Maghreb), notamment chez l'adulte de 50 ans et plus [11,14]. Le nombre d'examens à réaliser à titre systématique à la recherche d'une cause de PTI sous-jacente doit par conséquent rester limité. A titre d'exemple, il n'est notamment pas justifié de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien de façon systématique dans le PTI de l'adulte. Au-delà des examens à réaliser à titre systématique, la prescription d'autres examens complémentaires doit être conditionnée par le contexte anamnestique, clinique et biologique et/ou par les résultats des premiers examens effectués à titre systématique. La Figure 1 schématise les examens complémentaires qui peuvent être pertinents en fonction du contexte.

#### **IV. PTI secondaires aux hémopathies lymphoïdes**

Les hémopathies lymphoïdes ou syndromes lymphoprolifératifs (SLP) sont une cause classique et relativement fréquente de PTI secondaire, représentant jusqu'à environ 30 % des

PTI secondaires [1]. Le PTI peut être soit contemporain du diagnostic de SLP, soit survenir à distance du diagnostic en cours d'évolution ou en phase de rémission du SLP. Même si toutes les SLP peuvent se compliquer de cytopénies auto-immunes, il s'agit le plus souvent de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) de type B indolents et plus particulièrement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). La prévalence des AHAI au cours de la LLC est de 7 à 10% et celle des PTI de 1 à 5%, alors qu'elle est <2% dans les autres hémopathies lymphoïdes [15]. Le diagnostic de PTI secondaire aux SLP n'est pas toujours aisé sachant que dans ce contexte plusieurs facteurs confondants (insuffisance médullaire, toxicité de la chimiothérapie...) peuvent contribuer à la survenue et/ou à l'aggravation d'une thrombopénie. Les tests de détection d'auto-anticorps antiplaquettaire (test MAIPA) peuvent aussi être pris en défaut du fait de leur manque de spécificité et surtout de sensibilité. Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes distincts et non mutuellement exclusifs peuvent être impliqués dans la survenue d'un PTI dans le contexte de SLP parmi lesquels : La production d'auto-anticorps anti-plaquettes ; une inhibition directe de la mégacaryopoïèse par des lymphocytes T cytotoxiques ou des cytokines inhibitrices ; une destruction des plaquettes médiée par l'activation du complément induite par un composant monoclonal IgM ou encore une modification du micro environnement par la production de facteurs solubles avec pour conséquence une dérégulation lymphocytaire T et l'émergence de lymphocytes auto réactifs [16]. Par ailleurs, certaines thérapeutiques comme la fludarabine ou encore l'alemtuzumab [17] qui n'est plus disponible en France, peuvent directement impacter la répartition des lymphocytes T régulateurs et favoriser l'émergence de cytopénies auto-immunes [17]. Le PTI est la deuxième cause de cytopénie auto-immune par ordre de fréquence décroissante après l'AHAI au cours de la LLC et 30 % des patients présentant un PTI dans le contexte de LLC peuvent présenter de façon simultanée ou décalée une AHAI sous la forme d'un syndrome d'Evans [16]. Comme le PTI primaire, le PTI associé à la LLC reste un diagnostic d'exclusion

et des critères diagnostiques ont été proposés afin d'en faciliter le diagnostic [16] : 1/ Diminution au moins de moitié du taux initial et  $< 100$  G/L du taux de plaquettes sans autre cause retrouvée (éliminer une toxicité médicamenteuse) ; 2/ Présence d'un nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes au myélogramme ou à la biopsie ostéo médullaire ; 3/ Absence de splénomégalie palpable ; 4/ Absence de traitement cytotoxique dans le mois précédent et 5/ Absence d'autre cause manifeste de thrombopénie. Ces critères peuvent cependant être pris en défaut chez des patients présentant par définition une infiltration médullaire importante (stade C de Binet) et chez lesquels l'interprétation de la richesse en mégacaryocytes peut être difficile. Dans cette situation, des éléments indirects (absence de réponse aux transfusions plaquettaires, test thérapeutique positif aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines intraveineuses) peuvent orienter vers le diagnostic de PTI. Sur le plan pronostique, le stade C de la classification de Binet est défini par l'apparition de cytopénies (Hb  $< 10$  g/dl et/ou plaquettes  $< 100$  G/L) liées à l'infiltration tumorale mais les PTI secondaires ne rentrent pas dans cette classification et leur valeur pronostique sur l'évolution de la LLC reste incertaine [18]. Dans une étude, la survenue d'un PTI secondaire à une LLC était associée à un pronostic péjoratif si le PTI survenait dans les 24 mois suivant le diagnostic de LLC [19].

Sur le plan thérapeutique, comme dans le PTI primaire [11], un traitement « spécifique » du PTI est indiqué en cas de thrombopénie  $< 30$  G/L et/ou en présence d'un syndrome hémorragique, faisant appel en première intention à la prednisone à la posologie initiale de 1 mg/kg/j pour une durée de 3 à 4 semaines avec une décroissance rapide. L'utilisation de dexaméthasone en monothérapie n'a pas été évaluée dans cette indication, l'utilisation concomitante d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est recommandée en cas de syndrome hémorragique sévère. Les taux de réponse au traitement de première ligne sont réputés moindres que dans les PTI primaire, avec environ 20 % de patients réfractaires et des taux de réponse globale à la corticothérapie et au IgIV prescrits en monothérapie de seulement



50% [16]. Pour les patients réfractaires ou avec un PTI cortico-dépendant, un traitement par rituximab associé si nécessaire à une chimiothérapie permet une réponse rapide et durable chez la majorité des patients. Le rituximab en monothérapie, délivré à la posologie de 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant quatre semaines donne un taux de réponse globale de 86%, dont 57 % de réponse complète, avec une durée médiane de réponse de 21 mois [20]. L'utilisation du rituximab en combinaison à une chimiothérapie selon le protocole RCD (Rituximab, Cyclophosphamide, Dexaméthasone) ou RCVP (Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) est une alternative intéressante, notamment en cas de LLC évolutive, avec un taux de réponse globale de l'ordre de 90 % et une durée de réponse de 20 à 24 mois [21,22].

En cas d'échec du rituximab et en l'absence d'évolutivité de la LCC, le recours aux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) en troisième ligne est une option qui permet d'éviter le recours à des traitements immunosuppresseurs et/ou cytotoxiques. Sur la base de données rétrospectives, des taux de réponse observés inférieurs à ceux observés lors du PTI primaire ont été initialement rapportés avec l'eltrombopag prescrit aux doses usuelles [23]. Plus récemment, une étude prospective de phase 2 été réalisée chez 18 patients avec un PTI secondaire à un SLP (dont quatorze LLC, deux LH et deux maladies de Waldenström), tous réfractaires ou en rechute après une première ligne [24]. Une réponse initiale à l'eltrombopag, à la posologie de 50 à 150 mg/j, était observée chez 78% des patients, dont 50% de réponse complète et cette réponse se maintenait à un taux de 59% (dont 30% de réponse complète) après 24 semaines de suivi [24]. La dose médiane d'eltrombopag était de 50 mg/j à 4 et 24 semaines. Aucune toxicité de grade >2 n'a été rapportée dans cette étude. Bien que portant sur un nombre limité de patients, cette étude plaide en faveur du recours possible aux ARTPO hors AMM dans le PTI secondaire à la LLC ou à d'autres hémopathies lymphoïdes de bas grade.

La splénectomie, bien qu'associée à un taux de réponse à long terme de 50 à 70 %, n'est en revanche pas recommandée en deuxième ou troisième ligne dans cette population de patients généralement âgés et immunodéprimés, compte tenu des risques infectieux et thrombotique accrus qu'elle confère. Elle doit donc rester une option de « dernier recours » pour des cas de PTI sévères et multiréfractaires associés à une LLC non évolutive par ailleurs [16]. La place des autres thérapeutiques ciblées dans cette indication est à l'étude [25], en sachant que le recours à l'ibrutinib est à éviter dans le contexte de PTI en raison de son effet sur les fonctions plaquettaires et le risque hémorragique accru qui en découle. D'autres inhibiteurs de btk (*bruton tyrosine kinase*) n'interférant pas avec les fonctions plaquettaires tels que le rizalbrutinib sont actuellement en développement, y compris dans le PTI primaire.

Au cours de la maladie de Waldenström (MW), la prévalence du PTI est estimée entre 3 et 9% et elle n'est pas corrélée à la taille du composant monoclonal IgM [26]. Un mécanisme de destruction des plaquettes *via* une activation du complément médiée par l'IgM monoclonale pourrait jouer un rôle dans certains cas [27]. Les traitements conventionnels de première ligne du PTI primaire sont peu efficaces dans cette situation et la splénectomie est à éviter. Les stratégies actuelles reposent donc principalement sur des combinaisons de traitements actifs sur le clone lymphoplasmocytaire (protocole RCD ou Rituximab-bendamustine) par analogie avec la maladie des agglutinines froides [28]. Les cas de PTI secondaires à des LNH de la zone marginale ne sont pas exceptionnels, que ce soit dans la forme associée aux muqueuses (type MALT) ou dans sa forme purement splénique [29]. Le PTI associé aux LNH de la zone marginale sont réputés peu ou pas cortico-sensibles. En revanche le rituximab seul peut entraîner des rémissions prolongées en cas de splénomégalie isolée associée au PTI avec un immunophénotypage lymphocytaire dans le sang périphérique compatible. En l'absence de réponse suffisante au rituximab, la splénectomie constitue une alternative possible.

Les lymphomes folliculaires (LF) et les lymphomes à grandes cellules B (LGCB) qui représentent la majorité des SLP sont en revanche plus rarement associés à un PTI secondaire [30]. Lorsqu'elle survient, cette association est préférentiellement observée dans des contextes de lymphomes agressifs de localisation extra ganglionnaire atypique (vessie, rein, cœur, mésentère). La réponse plaquettaire est aléatoire après chimiothérapie. Les autres formes de PTI secondaires aux LF et LGCB sont préférentiellement observées après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2%) [31]. Les traitements conventionnels du PTI sont le plus souvent efficaces et la thrombopénie tend à guérir spontanément à distance de l'autogreffe. La prévalence du PTI dans le lymphome de Hodgkin est d'environ 0,5% [32,33]. Dans la majorité des cas, ces PTI apparaissent à distance du diagnostic initial, en médiane deux ans après le diagnostic alors que la maladie est en rémission, même si quelques cas de PTI inauguraux ont été rapportés. La réponse aux traitements conventionnels est habituellement bonne, sans corrélation avec le pronostic de l'hémopathie.

Les PTI secondaires sont enfin particulièrement rares au cours des lymphomes T périphériques à l'exception notable des lymphomes T gamma/delta hépato-spléniques [34] ou du lymphome angio-immunoblastique (LAI) [35,36], circonstance au cours de laquelle le PTI est souvent en associé à une AHAI [36]. Le traitement repose sur une polychimiothérapie intensive, les patients avec cytopénie auto-immune présentant plus fréquemment un envahissement splénique et/ou médullaire, associé à une répllication EBV dans 89 % des cas et une hypergammaglobulinémie plus importante [35]. Les épisodes de rechute des cytopénies auto-immunes sont associés à une rechute de l'hémopathie [35].

## **V. PTI secondaire au Lupus**

La fréquence de la thrombopénie au cours du LS, définie par un taux de plaquettes <100 G/L, varie entre 7 et 30% selon les différentes séries de la littérature [37-41], et la part des

thrombopénies profondes (<20 G/L) est de l'ordre de 20-30% [42]. Même si il existe des discordances dans la littérature, la présence d'une atteinte rénale et/ou neurologique lupique, d'une splénomégalie, d'une consommation du complément et/ou d'une positivité des auto-anticorps antiphospholipides sont autant de facteurs classiquement associés dans la littérature à la survenue d'une thrombopénie immunologique [42,43]. Le diagnostic de PTI dans le contexte de LS reste un diagnostic d'exclusion, et les causes médicamenteuses ou encore la possibilité d'un syndrome de microangiopathie thrombotique doivent notamment être éliminés.

La physiopathologie du PTI secondaire au LS est imparfaitement connue mais implique au moins en partie une destruction accélérée des plaquettes en lien avec la production d'anticorps anti-plaquettes identiques à ceux retrouvés dans le PTI primaire (anti-glycoprotéine IIb/IIIa) ou plus « spécifiques » du lupus (anti- $\alpha$ IIa $\beta$ 3intégrin, anti-glycoprotéine IaIIa, anti-glycoprotéine IbIX) [44]. La présence possible d'une hypoplasie mégacaryocytaire a par ailleurs été rapportée chez certains patients dans le contexte de LS, en lien notamment avec la production d'anticorps anti-TPO ou anti-récepteurs à la TPO dont la recherche n'est toutefois pas possible en routine [45-49]. La présence d'anticorps anti-récepteurs à la TPO serait associée à une moindre corticosensibilité [48,49].

Le PTI secondaire au LS peut être aiguë, chronique ou encore précéder l'apparition et le diagnostic de LS [50]. La forme aiguë survient habituellement lors d'une poussée de LS, elle peut être importante et s'accompagner d'un syndrome hémorragique potentiellement sévère. Elle répond le plus souvent à la corticothérapie, avec une évolution parallèle à celle des autres manifestations. La forme chronique est plus courante et correspond le plus souvent à une thrombopénie plus modérée (75-125 G/L) et asymptomatique. La réponse aux corticoïdes est moindre que dans la forme aiguë. La thrombopénie peut enfin survenir à distance diagnostic de LS, avec un intervalle moyen de deux ans environ [42]. Plus rarement, dans 3 à 16% des

cas, la thrombopénie immunologique peut précéder le diagnostic de LS des cas, avec un intervalle de temps pouvant aller jusqu'à dix ans [51]. Cette éventualité est l'une des raisons justifiant la recommandation faite en France de rechercher systématiquement la présence d'anticorps antinucléaires au diagnostic de PTI [11] sachant toutefois que, sur la base des données controversées de la littérature, l'intérêt de cette recherche tient essentiellement à la probable efficacité de l'hydroxychloroquine dans ce contexte [14] et au fait que la présence d'anticorps antinucléaires soit significativement associée à un passage à la chronicité du PTI [2]. Comme dans le PTI primaire, la profondeur de la thrombopénie est globalement corrélée à l'intensité du saignement [40], des saignements sévères (hématurie, saignement digestif, cérébral ou pulmonaire) survenant dans 20% des cas [40]. La survenue d'un PTI associé au LS semble être un facteur pronostique péjoratif [51,52], avec une plus grande fréquence d'atteintes cardiaques, rénales ou du système nerveux central [38,40]. Cette association n'est toutefois pas objectivée dans toutes les séries [53,54].

Sur le plan thérapeutique, les données de la littérature reposant sur données rétrospectives [57], il n'existe pas de consensus quant aux modalités de prise en charge du PTI secondaire au LS [11,58]. Lorsqu'un traitement est indiqué, la corticothérapie reste le choix de première ligne avec, comme dans le PTI primaire, un taux de réponse initial de l'ordre de 80% [58]. Là encore, comme pour le PTI primaire, le recours aux IgV doit être réservé aux patients ayant un syndrome hémorragique sévère [57]. La cortico-dépendance du PTI secondaire au lupus et les rechutes sont très fréquents puisqu'elles surviennent dans 80% des cas [58], ce qui justifie de recourir à un traitement de seconde ligne chez la majorité des patients. Sur la base de données rétrospectives, l'utilisation de l'hydroxychloroquine est associée à une réponse dans 60% des cas mais son délai d'action est en règle générale de plusieurs mois, ce qui implique de maintenir le plus souvent dans l'intervalle une corticothérapie à faible dose ( $\leq 10$  mg/j) [13,58]. Parmi les autres traitements immunomodulateurs, peu de données sont disponibles

avec la dapsonne. Le danazol est une option classiquement rapportée dans la littérature, avec une réponse observée chez 50% des patients [58]. Cependant, son profil de toxicité, incluant notamment un effet virilisant et un risque thrombotique accru en limite son utilisation en pratique.

Ces dernières années, un certain nombre de données rétrospectives ont montré, qu'en l'absence d'atteinte extra-hématologique justifiant le recours à un traitement immunosuppresseur, le rituximab était le traitement de « deuxième ligne » à privilégier en cas de PTI symptomatique secondaire au LS cortico-dépendant et ne répondant pas à l'hydroxychloroquine [58-61]. Les taux de réponse observés sous rituximab sont compris entre 50 à 80%, avec jusqu'à 80% de réponse complète initiale [60,61]. La tolérance du rituximab dans cette indication semble bonne, avec une incidence de 5% d'infections sévères [61], soit un taux comparable à celui observé dans le PTI primaire [62].

Concernant les ARTPO (eltrombopag ou romiplostim), leur efficacité dans le contexte de PTI associé au LS semble comparable à celle observée dans le PTI primaire [63-65]. La principale limite quant à leur utilisation tient toutefois au risque accru de thrombose, avec des taux rapportés de 30% d'évènements thrombo-emboliques dans certaines publications, incluant la survenue de thromboses veineuses dans des sites inhabituels comme des thromboses veineuses cérébrales [65]. Il s'agit là d'une donnée à prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice /risque. Le recours à un ARTPO est par ailleurs fortement déconseillé chez les patients porteurs d'un SAPL dûment défini, mais également, dans une moindre mesure, chez les patients lupiques ayant des « marqueurs antiphospholipides » et en particulier un anticoagulant circulant lupique (ACC) [65].

En cas d'échec du rituximab et des ARTPO quand ces derniers peuvent être prescrits, les immunosuppresseurs de type antimétabolites (azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide) ou inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus) ont une efficacité variable,

estimée entre 15% et 75% selon les séries, avec un niveau de preuve faible [66]. Leur utilisation est surtout pertinente à visée d'épargne cortisonique en cas d'atteinte extra-hématologique évolutive associée (rénale notamment), avec une préférence à accorder au mycophénolate mofetil, sur la base des données disponibles dans le LS au sens large ainsi que dans le PTI primaire [67]. La splénectomie est efficace dans 60% des cas, avec une réponse complète dans 90% des cas [55]. D'anciennes publications avaient suggéré un risque d'induire une vascularite lupique après splénectomie, mais ce risque paraît limité en pratique clinique [68]. En revanche, en cas de SAPL avéré ou de la seule présence de marqueurs « antiphospholipides » et surtout en présence d'un ACC, il reste clair que le recours à la splénectomie doit être précisément soupesé, compte tenu du risque thrombotique accru qu'elle entraîne à cours, moyen et long terme [69].

## **VI. PTI secondaire au déficit immunitaire commun variable (DICV)**

Au-delà du risque d'infections récidivantes notamment des voies aériennes supérieures, les patients atteints de DICV ont un risque accru de maladies auto-immunes et notamment de cytopénies auto-immunes [70]. Ces manifestations s'associent préférentiellement à une hyperplasie lymphoïde et/ou une granulomatose systémique. Sur la base des principales séries de la littérature, environ 20% des patients ayant un DICV développent une maladie auto-immune au cours de leur suivi, et entre 4% et 15 % des patients développent un PTI (contre 2 à 6% pour l'AHAI) [70,71]. Le PTI peut soit précéder l'apparition du DICV, soit être inaugural et en être la manifestation révélatrice [72]. Dans le contexte de DICV, le PTI peut être soit isolé, soit associée de façon simultanée ou dissociée dans le temps à une anémie hémolytique auto-immune et/ou une neutropénie auto-immune dans le cadre d'un syndrome d'Evans [73]. A l'inverse, même si ce taux est sujet à des biais de recrutement et de dépistage, on estime qu'environ 1% des PTI nouvellement diagnostiqués sont secondaires à un DICV.

Les indications thérapeutiques dans le contexte de PTI associé au DICV sont les mêmes que celles d'un PTI primaire, à savoir que seuls les patients avec des plaquettes < 30G/L et/ou un syndrome hémorragique relèvent initialement d'un traitement. Le traitement de première ligne est extrapolé de celui du PTI primaire et repose sur une courte corticothérapie associée si nécessaire à des IgIV à dose immunomodulatrice chez les patients les plus symptomatiques [72]. A noter qu'il n'est pas établi chez l'adulte, que la prescription d'Ig à dose substitutive (par voie sc ou iv) permette de prévenir la survenue d'un PTI dans le contexte de DICV, ni d'entraîner à elle seules de remontée significative des plaquettes chez des patients non préalablement substitués. En cas de corticodépendance du PTI, le rituximab a montré, sur la base de données rétrospectives, une efficacité intéressante avec des taux de réponse initiale observés supérieurs à ceux observés dans le PTI primaire [74]. Afin toutefois de ne pas majorer l'hypogammagobulinémie ni accroître significativement le risque d'infections graves notamment à pneumocoque, le recours aux Ig à doses substitutives est fortement recommandé chez les patients non préalablement substitués (durée non consensuelle mais d'au moins 6 à 12 mois post-rituximab) [74,75]. Le recours aux ARTPO (romiplostim ou eltrombopag) est une alternative possible au rituximab, qui doit être privilégiée chez les patients ayant un PTI symptomatique et cortico-dépendant sans autres cytopénies associées et n'ayant pas d'indication à un traitement par Ig à doses substitutives. Même si peu de données sont disponibles dans la littérature dans cette indication, l'efficacité présumée des ARTPO est comparable à celle observée dans le PTI primaire [76]. Dans les formes réfractaires de PTI associées au DICV, le recours à la splénectomie en troisième ou quatrième intention n'est pas formellement contre indiqué [77], notamment en cas de syndrome d'Evans cortico-dépendant et résistant au rituximab. Sur la base de données rétrospectives, le taux de réponse globale initiale à la splénectomie est de 75% et la splénectomie ne semble pas avoir d'impact sur la mortalité globale, même si le taux d'infections graves à germes encapsulés (OPSI) est plus



élevé que celui attendu en dehors du contexte de DICV [77]. Si une splénectomie est envisagée, il est vivement recommandé, outre la substitution par Ig qui doit être systématique, de prescrire une antibioprofylaxie par pénicilline V (Oracilline) afin de limiter le risque d'OPSI, ainsi que d'éduquer le patient sur la nécessité d'un recours systématique et urgent à la prise d'amoxicilline en cas de fièvre.

## **VII. Conclusion**

La proportion de formes secondaires de PTI étant d'environ 20%, en l'absence d'éléments anamnestiques ou clinico-biologiques évocateurs d'une cause/affection sous-jacente, le nombre d'examen complémentaires à réaliser à titre systématique doit rester limité [11]. Si l'identification d'une cause secondaire n'influe pas, à de rares exceptions près, sur les indications et les modalités du traitement de première ligne, elle est de nature à influencer le pronostic et conditionner le choix des traitements de deuxième et troisième ligne. Le rapport bénéfice/risques des ARPTO comme celui de la splénectomie doivent ainsi être bien soupesés en cas de PTI secondaire au LS, et le recours au rituximab dans le contexte de DICV implique des mesures préventives vis-à-vis du risque infectieux. Par ailleurs, en cas de PTI secondaire à une hémopathie lymphoïde ou à un LS, le degré d'activité de la maladie sera pris en compte dans la prise en charge car il est de nature à influencer indirectement sur le traitement

## Références :

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-93.
- [2] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(22):3780-3817.
- [3] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346(13):995-1008.
- [4] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014; 124(22):3308-15.
- [5] Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017; 92(6):493-50.
- [6] Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, Limal N, Noizat-Pirenne F, Godeau B, Michel M. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014; 89(9):E150-5.
- [7] Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev*. 2002 16(1):73-6.
- [8] Giannini EG, Afdhal NH, Sigal SH, Muir AJ, Reddy KR, Vijayaraghavan S et al. Non-cirrhotic thrombocytopenic patients with hepatitis C virus: Characteristics and outcome of antiviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 ;30(8):1301-8.
- [9] Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, Khellaf M, Morin AS, Le Guenno G et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90(4):269-7.
- [10] Hadjadj J, Michel M, Chauveheid MP, Godeau B, Papo T, Sacre K. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2014; 93(6):521-6.
- [11] Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé. 2017. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2772874/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772874/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte). Accès au site le 07 août 2020.
- [12] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23):3829-3866.
- [13] Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Bierling P, Michel M, Godeau B. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with

immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol.* 2014, 89(2):194-8.

[14] M.Michel, M.Khellaf, K.Lee, L.Desforges, B.Godeau, P.Bierling. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection: *Arch Int Med* 2002; 162:1033-36.

[15] Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(8):1261-8.

[16] Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2006; 33(2):230-9. Review.

[17] Reda G, Maura F, Gritti G, Gregorini A, Binda F, Guidotti F, Piciocchi A, Visco C, Rodeghiero F, Cortelezzi A. Low-dose alemtuzumab-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012; 87(9):936-7.

[18] Kyasa MJ, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2003; 74(1):1-8.

[19] Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008; 111(3):1110-6.

[20] D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, Del Poeta G, Nunziata G, Deaglio S et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. *Eur J Haematol.* 2010; 85(6):502-7.

[21] Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011; 25(3):473-8.

[22] Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, Kay NE, Schwager SM, Reinalda MS, Rabe KG, Slager SL, Zent CS. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51(4):620-7.

[23] González-López TJ, Alvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández Fuentes F, Pérez-Rus G et al. Use of eltrombopag for secondary immune thrombocytopenia in clinical practice. *Br J Haematol.* 2017; 178(6):959-970.

[24] Visco C, Rodeghiero F, Romano A, Valeri F, Merli M, Quaresimini G. Eltrombopag for immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphoproliferative disorders: a phase 2 multicenter study. *Blood.* 2019; 134(20):1708-1711.

[25] Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, Call TG, Ding W, Kenderian SS et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol.* 2018; 183(3):421-427.

- [26] Jønsson V, Kierkegaard A, Salling S, Molander S, Andersen LP, Christiansen M *et al.* Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphoma*. 1999; 34:373-9.
- [27] Lehman HA, Lehman LO, Rustagi PK, Rustgi RN, Plunkett RW, Farolino DL *et al.* Complement-mediated autoimmune thrombocytopenia. Monoclonal IgM antiplatelet antibody associated with lymphoreticular malignant disease. *N Engl J Med*. 1987; 316(4):194-8.
- [28] Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S *et al.* Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol*. 2018; 97(8):1417-1425.
- [29] Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Traverse-Glehen A, Salles G, Berger F, Coiffier B. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol*. 2003; 4(2):95-103.
- [30] Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 1987; 67(2):235-9.
- [31] Hequet O, Salles G, Ketterer N, Espinouse D, Dumontet C, Thieblemont C, Arnaud P, Bouafia F, Coiffier B. Autoimmune thrombocytopenic purpura after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32(1):89-95.
- [32] Hauswirth AW, Skrabs C, Schützinger C, Raderer M, Chott A, Valent P, Lechner K, Jäger U. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica*. 2008; 93(3):447-50.
- [33] Martinelli G, Zinzani PL, Magagnoli M, Vianelli N, Tura S. Incidence and prognostic significance of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with Hodgkin's disease in complete hematological remission. *Haematologica*. 1998; 83(7):669-70.
- [34] Garderet L, Aoudjhane M, Bonte H, Lagrange M, Isnard F, Fouillard L, Najman A. Immune thrombocytopenic purpura: first symptom of gamma/delta T -cell lymphoma. *Am J Med*. 2001;111(3):242-3.
- [35] Grønbaek K, D'Amore F, Schmidt K. Autoimmune phenomena in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1995; 18(3-4):311-6.
- [36] Crickx E, Pouillot E, Moulis G, Goulabchand R, Fieschi C, Galicier *et al.* Clinical spectrum, evolution, and management of autoimmune cytopenias associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2019;103(1):35-42.
- [37] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:113–24.
- [38] Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:399–406.

- [39] Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Friedman AW, Baethge BA, Bastian HM, et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:358–63.
- [40] Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1366–9.
- [41] Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Snoussi M, Kechaou M, Kaddour N, et al. Clinical implications and prognostic significance of thrombocytopenia in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21:682–7.
- [42] Jung J-H, Soh M-S, Ahn Y-H, Um Y-J, Jung J-Y, Suh C-H, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2818.
- [43] Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, Zuily S. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18:102395.
- [44] Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 119: 354-358.
- [45] Cela I, Miller IJ, Katz RS, Rizman A, Shammo JM. Successful treatment of amegakaryocytic thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8:806–9.
- [46] Gupta L, Gupta V, Pani KC, Mittal N, Agarwal V. Successful use of azathioprine in glucocorticoid refractory immune amegakaryocytic thrombocytopenia of lupus. *Reumatol Clin* 2018.
- [47] Nagasawa T, Sakurai T, Kashiwagi H, Abe T. Cell-mediated amegakaryocytic thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Blood* 1986; 67:479–83.
- [48] Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2148–59.
- [49] Füreder W, Firbas U, Nichol JL, Pistillo J, Winkler S, Hiesberger H, et al. Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11:221–6.
- [50] Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2016; 74:139–60.
- [51] Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33:37–48.

- [52] Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci* 2019; 357:461–67.
- [53] Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1487–91.
- [54] Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996; 156:1337–44.
- [55] Arnal C, Piette J, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, *et al.* Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002; 29:75–83.
- [56] Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:1440–52.
- [57] Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanç M, *et al.* Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:1237–45.
- [58] Weber E, Reynaud Q, Fort R, Durupt S, Cathébras P, Durieu I, *et al.* Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e7534.
- [59] Jiang B, Li T, Guo L, Shen H, Ye S, Chen S. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 21 Cases. *J Clin Rheumatol.* 2015; 21(5):244–50.
- [60] Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:175–85.
- [61] Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, *et al.* Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* 2018; 93:424–9.
- [62] Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, Graveleau J, Slama B, Audia S, Cliquennois M, Ebbo M, Le Guenno G, Salles G, Bonmati C, Teillet F, Galicier L, Lambotte O, Hot A, Lefrère F, Mahévas M, Canoui-Poitrine F, Michel M, Godeau B. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol.* 2019; 94(12):1314–132.
- [63] Shobha V, Sanil S, Roongta R. Eltrombopag: Efficacy and Safety in Steroid Refractory Lupus-Associated Immune Thrombocytopenia. *J Clin Rheumatol* 2019.

- [64] Maroun M-C, Ososki R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24:746–50.
- [65] Guitton Z, Terriou L, Lega J-C, Nove-Josserand R, Hie M, Amoura Z, et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:1432–8.
- [66] Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:1440–52.
- [67] Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, Kothari J, Cooper N, Stasi R, Scully M. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015; 171(4):625-3
- [68] Hall S, McCormick JL, Greipp PR, Michet CJ, McKenna CH. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985; 102:325–8.
- [69] Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, Khellaf M, Bierling P, Michel M, Godeau B. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(48): e5098.
- [70] Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2009; 139–143.
- [71] Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92(1):34-48.
- [72] Michel M, Chanet V, Galicier L *et al.* Autoimmune Thrombocytopenic Purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of literature. *Medicine* 2004; 83:254-63.
- [73] Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009; 114(15):3167-72.
- [74] Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol.* 2011; 155(4):498-508.
- [75] Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13:1055–63.
- [76] Carrabba M, Barcellini W, Fabio G. Use of Thrombopoietin-Receptor Agonist in CVID-Associated Immune Thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2016; 36(5):434-6.

- [77] Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M *et al.* Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol.* 2013;172(1):63-72.
- [78] DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol.* 2009;146(1):104-12. `
- [79] Dufour J-F, Pradat P, Ruivard M, Hot A, Dumontet C, Broussolle C, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 16 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:245–53.
- [80] Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(3):714-23.
- [81] Price S, Shaw PA, Seitz A et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood.* 2014; 123(13):1989-99.
- [82] Haddad E, Cramer E, Riviere C et al. The thrombocytopenia of Wiskott Aldrich syndrome is not related to a defect in proplatelet formation. *Blood.* 1999; 94(2):509-1.
- [83] Delanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* 2019; 6(1):e48-e57
- [84] Dubert M, Le Torielléc E, Croisille L, Thomas L, Ducreux M, Froissart A, Herbrecht R, Lebrun-Vignes B, Marolleau JP, Méric JB, Mahevas M, Michel M, Bierling P. Methylprednisolone-induced immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2020; 95(1):E13-E16.
- [85] Mahévas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E *et al.* Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol.* 2020 ;10.1111/bjh.17024



## Conflits d'intérêt

A compéter

## Tableaux et figures

### Tableau I. Principales causes de PTI secondaire de l'adulte

*Abbréviations : ALPS = autoimmune lymphoproliferative syndrome ; CMV = cytomegalovirus, ; DICV = déficit immunitaire de type commun variable ; EBV = Epstein Barr virus ; LGL : Grands lymphocytes à grains ; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; VHC = virus de l'hépatite C ; ROR = vaccin contre Rougeole-Oreillons-Rubéole.*

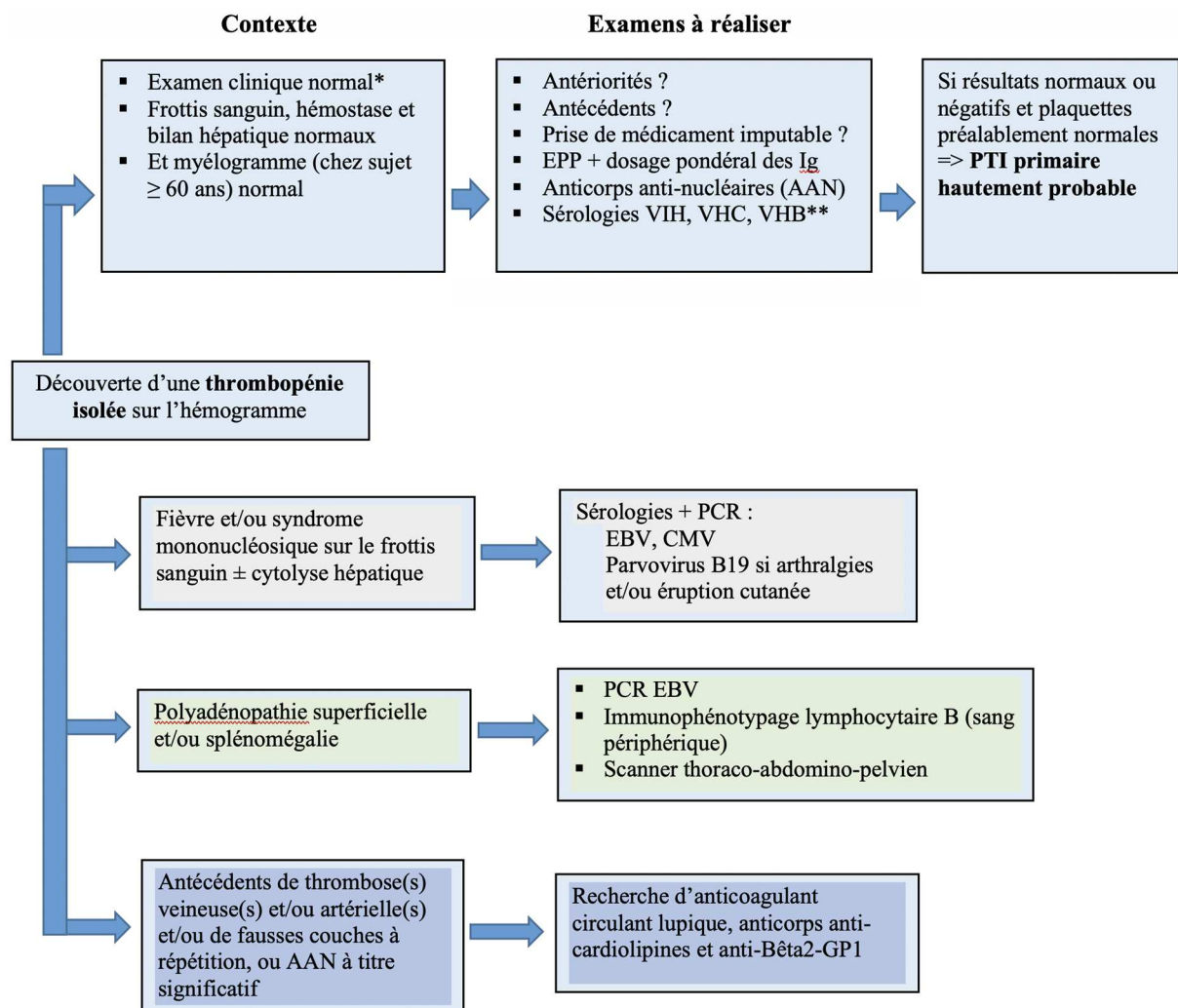
**Figure 1.** Examens à réaliser au diagnostic de PTI à la recherche d'une cause sous-jacente en fonction des éléments clinico-biologiques initiaux.

*Abbréviations : AAN = anticorps anti-nucléaires ; CMV = cytomegalovirus ; EBV = Epstein Barr virus ; EPP = électrophorèse des protéines plasmatiques.  
\*En dehors d'un éventuel syndrome hémorragique cutanéomuqueux.  
\*\* la sérologie du virus de l'hépatite B est réalisée en pré-thérapeutique avant corticoïdes ± rituximab plutôt que parce qu'il s'agirait d'une possible cause de PTI secondaire.*

**Tableau I.** Principales causes de PTI secondaire de l'adulte

Contexte sous-jacent	Causes
<b>Maladies systémiques auto-immunes et/ou inflammatoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus systémique<sup>40</sup>, syndrome des anti-phospholipides, syndrome de Gougerot Sjögren, maladie de Basedow, sarcoïdose<sup>9</sup>...</li> </ul>
<b>Infections</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Virus: VIH<sup>7</sup>, VHC<sup>79</sup>, CMV<sup>78</sup>, EBV, Parvovirus B19, Zika, SARS-COV2<sup>85</sup>...</li> <li>Bactéries: <i>H pylori</i><sup>80</sup>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma Pneumoniae</i>...</li> </ul>
<b>Causes tumorales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphomes malins non Hodgkiniens de type B: LLC, lymphome de la zone marginale, lymphome du manteau</li> <li>Lymphome de Hodgkin</li> <li>Leucémie LGL-T</li> <li>Myélome, Leucémie myélomonocytaire chronique<sup>10</sup></li> <li>Lymphome T de type angioimmunoblastique</li> <li>Carcinome rénal, autres tumeurs solides...</li> </ul>
<b>Déficits immunitaires primitifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DICV; déficit isolé en IgA</li> <li>ALPS<sup>86</sup></li> <li>Wiskott-Aldrich<sup>82</sup></li> </ul>
<b>Médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotiques, AINS, anticonvulsivants, diurétiques...</li> <li>Inhibiteurs de <i>check point</i> immunologiques<sup>83</sup></li> <li>Alemtuzumab, méthylprednisolone<sup>84</sup></li> <li>Certains vaccins (ROR)</li> </ul>
<b>Divers</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Post-transplantation (greffe de moelle allogénique)</li> </ul>

**Abbreviations :** ALPS = *autoimmune lymphoproliferative syndrome* ; CMV = cytomégalovirus, ; DICV = déficit immunitaire de type commun variable ; EBV = Epstein Barr virus ; LGL : Grands lymphocytes à grains; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; VHC = virus de l'hépatite C ; ROR = vaccin contre Rougeole-Oreillons-Rubéole.



**Figure 1.** Examens à réaliser au diagnostic de PTI à la recherche d'une cause sous-jacente en fonction des éléments clinico-biologiques initiaux.

Abréviations : AAN = anticorps anti-nucléaires ; CMV = cytomegalovirus ; EBV = *Ebstein Barr virus* ; EPP = électrophorèse des protéines plasmatiques.

\* En dehors d'un éventuel syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

\*\* la sérologie du virus de l'hépatite B est réalisée en pré-thérapeutique avant corticoïdes ± rituximab plutôt que parce qu'il s'agirait d'une possible cause de PTI secondaire.