



**HAL**  
open science

# La place des nouvelles molécules dans la prise en charge thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique

Angélique Carniel

► **To cite this version:**

Angélique Carniel. La place des nouvelles molécules dans la prise en charge thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732329

**HAL Id: hal-01732329**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732329>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2013**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**LA PLACE DES NOUVELLES MOLECULES  
DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE  
DU PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 novembre 2013

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Angélique CARNIEL**

née le 27 juillet 1987 à METZ (57)

**Membres du Jury**

**Président:** Mme. Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Hématologie-Biologie cellulaire.

**Directeur de thèse :** Mme. Nadège NICOLAS, Pharmacien hospitalier responsable UCPC, Hôpitaux Privés de Metz.

**Juges :** Mr. Fabrice RUMILLY, Médecin hématologue, Service d'Onco-Hématologie, Hôpitaux Privés de Metz.

Mme Yvonne CARPENTIER, Pharmacien d'officine, Pharmacie BELVOIX à Créhange

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

**Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDIAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

***ASSISTANTS HONORAIRES***

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

<b>ENSEIGNANTS</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
<b><i>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</i></b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
<b><i>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</i></b>		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI <sup>3</sup>	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND <sup>3</sup>	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
<b><i>MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS</i></b>		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
<b><i>MAITRES DE CONFÉRENCES</i></b>		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

<sup>3</sup> En attente de nomination

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

**A ma présidente de thèse,**

**Madame le Professeur Béatrice FAIVRE,**

**Professeur des Universités en hématologie-biologie cellulaire à la Faculté de Pharmacie de Nancy.**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, pour vos enseignements à la faculté et votre disponibilité envers vos étudiants, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**A ma directrice de thèse,**

**Madame le Docteur Nadège NICOLAS,**

**Pharmacien hospitalier responsable UCPC des Hôpitaux Privés de Metz.**

*Vous trouverez ici mes plus sincères remerciements pour m'avoir proposé ce sujet, avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir consacré votre temps malgré votre emploi du temps chargé.*

**A mes juges :**

**Monsieur le Docteur Fabrice RUMILLY,**

**Hématologue dans le service d'Onco-hématologie des Hôpitaux Privés de Metz.**

*Vous trouverez ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Je vous remercie également pour m'avoir laissé assister à vos visites lors de mon stage hospitalo-universitaire.*

**Madame le Docteur Yvonne CARPENTIER,**

**Pharmacien adjoint à la pharmacie BELVOIX à Créhange (Moselle).**

*Vous trouverez ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Veuillez également trouver mes plus sincères remerciements pour tout ce que vous m'avez apporté durant mon stage de fin d'étude ainsi que pour votre générosité et votre extrême gentillesse.*

**Je dédie cette thèse :**

**A mes parents,**

*Merci pour l'amour, le soutien et les nombreux conseils que vous m'apportez tous les jours depuis 26 ans.*

*Merci de m'avoir donné l'opportunité et les moyens de faire ces belles études qui se clôturent aujourd'hui.*

*Merci aussi pour votre présence, votre réconfort et vos encouragements pendant toutes ces années. Sans vous rien n'aurait été possible.*

*Je vous aime très fort et j'espère aujourd'hui que vous êtes fiers de la jeune femme que je suis devenue grâce à vous.*

**A Aline, ma sœur et ma complice de toujours,**

*Merci pour ton écoute, ton soutien et les précieux conseils que tu m'apportes chaque jour. A chacun de mes coups de blues, tu as su me remonter le moral par ton réconfort et nos moments de franches rigolades.*

*Avec tout mon amour.*

**A Gwen et Pierre-Mi, ma petite sœur et mon petit frère,**

*Je vous ai quitté tout petit à mon entrée en faculté et je vous retrouve maintenant adolescents. Je vous remercie tout simplement d'être comme vous êtes. Qu'auraient été mes retours à la maison chaque week-end sans vos spectacles improvisés, vos taquineries et vos chamailleries ? Merci pour m'avoir bien distraite.*

*Avec tout mon amour.*

**A papy,**

*Merci pour ton amour, ton soutien et ta présence à mes côtés tout au long de ces années. Tu as su veiller sur moi tel un véritable patriarche.*

*Ti amo molto forte.*

**A ma petite mamie,**

*Aujourd'hui je rends non seulement hommage à ta mémoire mais aussi à ton amour et à ta bienveillance.*

*Tu as su bercer mon enfance par tes nombreux câlins, tes mots doux, ta bonne humeur et tes jeux.*

*Depuis ton départ, tu me manques un peu plus chaque jour et je me réconforte en me disant que de là-haut tu veilles sur moi.*

*Avec tout mon amour,*

**A Florian,**

*Merci pour ton amour, ta tendresse, ainsi que pour toutes les attentions que tu m'apportes chaque jour depuis 5 ans.*

*Merci aussi d'avoir su être là et de m'avoir épaulé et réconforté dans les moments difficiles.*

*Aujourd'hui, alors que je clôture six années d'études, nous pouvons maintenant commencer à faire de nombreux projets à deux.*

*Merci d'avoir contribué à faire de moi la femme que je suis aujourd'hui.*

*Je t'aime.*

**A ma meilleure amie Marion,**

*Depuis cette rentrée de sixième où tu m'as chipé mes livres, une très belle amitié nous lie toutes les deux. Depuis toutes ces années et malgré la distance qui nous sépare, tu restes une amie fidèle. Tu as toujours su m'écouter, me soutenir et me conseiller dans mes choix. Sans toi la vie aurait été bien plus difficile crois moi.*

*Je te remercie profondément.*

**A mon amie Virginie,**

*Nous sommes amis depuis onze ans maintenant. Je tenais à te remercier pour ton amitié sincère et le soutien que tu m'as apporté dans des moments pénibles. Tu es une belle personne. Je sais que nous serons toujours la l'une pour l'autre.*

*Avec toute mon amitié.*

**A ma consœur et amie Julie,**

*Nous nous sommes rencontrées sur les bancs de la faculté et avons fait notre parcours ensemble. Tu as toujours su être une amie fidèle et sincère.*

*Avec toute mon amitié.*

**A Groovy,**

*Une pensée toute particulière pour toi qui m'a accompagné et soutenu à ta façon durant les longues heures que j'ai passé à rédiger cette thèse. Tu auras toujours une place sur mes genoux.*

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	17
LISTE DES FIGURES .....	20
LISTE DES TABLEAUX .....	23
INTRODUCTION .....	24
PARTIE I: Le Purpura Thrombopenique Idiopathique .....	25
1 Epidemiologie .....	26
2 Diagnostic.....	27
2.1 Les circonstances de diagnostic.....	27
2.1.1 La survenue d'un syndrome hémorragique .....	27
2.1.2 Une découverte fortuite.....	29
2.2 Un diagnostic d'élimination.....	29
2.2.1 Interrogatoire du patient .....	30
2.2.2 Examen clinique .....	32
2.2.3 Examens biologiques.....	34
2.2.3.1 Examens systématiques à réaliser devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique.....	35
2.2.3.2 Examens à réaliser en fonction du contexte.....	40
2.2.3.3 Examens inutiles.....	45
2.2.4 Cas particuliers .....	46
3 Physiopathologie.....	54
3.1 Rappel physiologique sur la megacaryopoiese .....	54
3.2 Mécanismes physiopathologiques .....	57
3.2.1 Destruction périphérique des plaquettes .....	58
3.2.2 Défaut de production médullaire.....	63
3.2.3 Implication des facteurs génétiques et environnementaux .....	64
3.3 Evolution du purpura thrombopénique idiopathique.....	66

## **TABLE DES MATIERES (2)**

PARTIE II: Prise en charge thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique .....	68
1 Indications de traitement .....	70
2 Circonstances d'hospitalisation et traitement d'urgence .....	72
2.1 Circonstances d'hospitalisation .....	72
2.2 Traitements d'urgence .....	73
3 Traitements de première ligne .....	74
3.1 La corticothérapie.....	75
3.1.1 Cas de l'adulte .....	76
3.1.1.1 Prednisone.....	76
3.1.1.2 Dexaméthasone.....	78
3.1.1.3 Méthylprednisolone.....	79
3.1.2 Cas particuliers .....	81
3.2 Perfusion d'Immunoglobulines intraveineuses.....	82
3.2.1 Cas de l'adulte .....	84
3.2.2 Cas particuliers .....	87
3.3 Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines anti-D.....	88
4 Traitement après échec de la première ligne en attendant la splénectomie .....	90
4.1 Cas de l'adulte .....	90
4.1.1 Danazol.....	90
4.1.2 Dapsone.....	94
4.2 Cas particuliers .....	98
4.2.1 L'enfant.....	98
4.2.2 La femme enceinte.....	98
5 Traitements de seconde ligne.....	99
5.1 Traitement chirurgical: La splénectomie .....	99
5.1.1 Indications .....	99
5.1.2 Efficacité .....	100
5.1.3 Les modalités de l'intervention.....	100

## **TABLE DES MATIERES (3)**

5.1.4	Précautions à adopter en cas de splénectomie .....	101
5.2	Traitement médical en cas de contre-indication à la splénectomie .....	105
5.2.1	Rituximab .....	105
5.2.2	Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine .....	110
5.2.2.1	Romiplostim.....	111
5.2.2.2	Eltrombopag.....	118
5.2.3	Efficacité des agonistes du récepteur de la TPO.....	125
5.2.3.1	Etudes cliniques concernant romiplostim .....	125
5.2.3.2	Etudes cliniques concernant eltrombopag.....	134
5.2.3.3	Avis des autorités de santé .....	140
6	Traitement d'échec de la seconde ligne de traitement.....	142
6.1	Agents immunosuppresseurs .....	142
6.1.1	Présentation .....	143
6.1.2	Efficacité .....	149
6.2	Autogreffe de cellules souches périphériques après conditionnement par cyclophosphamide à hautes doses .....	150
6.3	Alemtuzumab .....	150
7	Conseils et recommandations au patient atteint de PTI .....	151
7.1	Aide au diagnostic.....	151
7.2	Conseils relatifs à la vie courante .....	151
7.2.1	Précautions simples pouvant éviter la survenue de saignements.....	153
7.2.2	Signes annonciateurs d'une hémorragie .....	155
7.2.3	Pratique d'activités sportives .....	155
7.2.4	Voyages .....	155
7.2.5	Vie scolaire .....	156
7.2.6	Soutien psychologique .....	157
7.2.7	Prestations sociales .....	158
	CONCLUSION.....	159
	BIBLIOGRAPHIE .....	161

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC: CYTOTOXICITE CELLULAIRE DEPENDANTE DES ANTICORPS

AHAI : ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

AINS: ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

ANA: ANTICORPS ANTINUCLEAIRES

APL: ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

APRIL: A PROLIFERATION INDUCING LIGAND

ASIP SANTE: AGENCE DES SYSTEMES D'INFORMATIONS PARTAGES DE SANTE

BAFF: B-CELL ACTIVATOR FACTOR OF THE TNF FAMILY

BCMA: B CELL MATURATION ANTIGEN

CDC : CYTOTOXICITE DEPENDANTE DU COMPLEMENT

CEC : CIRCULATION EXTRE CORPORELLE

CEREVANCE : CENTRE DE REFERENCE NATIONAL DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT

CIVD : COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

CMV : CYTOMEGALOVIRUS

CNIL : COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES

DCI : DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE

DICV: DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

EBV : EPSTEIN BARR VIRUS

EDTA : ACIDE ETHYLENEDIAMINE TETRAACETIQUE

EPO : ERYTHROPOÏËTINE

EPS : ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

FOXP3 : FORKHEAD BOX P3

GECAI : GROUPE D'ETUDE DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES

GM-CSF: GRANULOCYTE AND MACROPHAGE-COLONY STIMULATING FACTOR

GP: GLYCOPROTEINE

HAD : HOSPITALISATION A DOMICILE

HAS : HAUTE AUTORITE DE SANTE

HELLP: HEMOLYSIS, ELEVATED LIVER ENZYMES, LOW PLATELET COUNT

HLA: HUMAN LEUCOCYTES ANTIGENS

HTA : HYPERTENSION ARTERIELLE

IG G: IMMUNOGLOBULINE G

IG IV: IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

IMPDH: INOSINE MONOPHOSPHATE DESHYDROGENASE

ITP-PAQ : IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA PATIENT ASSESSMENT QUESTIONNAIRE

LA : LEUCEMIE AIGUE

LAM: LEUCEMIE AIGUË MYELOÏDE

MAIPA: MONOCLONAL ANTIBODY IMMOBILIZED OF PLATELET ANTIGEN

MAT: MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

MICA: MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I POLYPEPTIDE-RELATED SEQUENCE A

NFS: NUMERATION FORMULE SANGUINE

NKG2D: NATURAL KILLER CELL RECEPTOR G2D

OPSI: OVERWHELMING POST-SPLENECTOMY INFECTIONS

PDGF: PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR

PF4: PLATELET FACTOR 4

PNDS : PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

PRPP : PHOSPHORIBOSYL-PYROPHOSPHATE AMIDOTRANSFERASE

PTAI : PURPURA THROMBOPENIQUE AUTO-IMMUN

PTI : PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE

PTT : PROTOCOLE TEMPORAIRE DE TRAITEMENT

PUI : PHARMACIE A USAGE INTERIEUR

SF-36: SHORT-FORM 36 ITEMS

TCA: TEMPS DE CEPHALINE ACTIVE

TG: THROMBOPENIE GESTATIONNELLE

TGF $\beta$ 1: TRANSFORMING GROWTH FACTOR

TNF: TUMOR NECROSIS FACTOR

TP: TAUX DE PROTHROMBINE

TPO: THROMBOPOIETINE

TSH: THYROID STIMULATING HORMONE

TT: TAUX DE THROMBINE

VHB: VIRUS DE L'HEPATITE B

VHC : VIRUS DE L'HEPATITE C

VIH : VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE

VMP : VOLUME MOYEN PLAQUETTAIRE

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Purpura pétéchial

Figure 2: Bulles intra-buccales

Figure 3: Saignement intracrânien

Figure 4 : Principaux médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques

Figure 5 : Score hémorragique de KHELLAF

Figure 6 : Examens à demander devant un PTI

Figure 7: Electrophorèse des protéines sériques

Figure 8 : Principe du test de COOMBS direct

Figure 9 : Technique MAIPA

Figure 10 : Score hémorragique de BUCHANAN

Figure 11 : Répartition des différents groupes d'étiologies des thrombocytopénies au cours de la grossesse

Figure 12 : Principales étiologies de thrombocytopénies en cours de grossesse

Figure 13 : Conduite à tenir devant une thrombopénie

Figure 14 : Processus de mégacaryopoïèse

Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques du PTI

Figure 16 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaires

Figure 17 : Orientation de la réponse immunitaire cellulaire

Figure 18: Activation T-dépendante des lymphocytes B

Figure 19 : Rationnel PTI/TPO

## **LISTE DES FIGURES (2)**

Figure 20 : Evolution du PTI

Figure 21 : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI

Figure 22 : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique

Figure 23 : Photo d'une réaction allergique consécutive à l'administration de dapsons

Figure 24 : Fixation du rituximab à l'antigène transmembranaire CD20

Figure 25 : Mécanisme de cytotoxicité induite par les anticorps anti-CD20

Figure 26 : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO

Figure 27 : Structure du romiplostim

Figure 28 : Liaison du romiplostim au récepteur de la TPO (TPO-R)

Figure 29 : Mimétisme moléculaire du romiplostim

Figure 30 : Structure d'eltrombopag

Figure 31 : Fixation de la molécule d'eltrombopag au domaine transmembranaire du TPO-R humain

Figure 32 : Proportion de patients répondeurs à des doses croissantes d'eltrombopag

Figure 33 : Réponse plaquettaire durable

Figure 34 : Réponse plaquettaire globale

Figure 35 : Nombre de semaines avec une réponse plaquettaire

Figure 36 : Numérations plaquettaires pendant les 6 mois de l'étude

Figure 37 : Proportion de patients ayant recours à un traitement d'urgence

Figure 38 : Arrêt ou diminution de la dose de plus de 25% des traitements concomitants

### **LISTE DES FIGURES (3)**

Figure 39: Proportion de patients répondeurs à eltrombopag 50 mg

Figure 40 : Incidence des saignements sous eltrombopag (étude TRA 100 773B)

Figure 41 : Incidence des saignements sous eltrombopag (étude RAISE)

Figure 42 : Livret d'information sur le PTI

Figure 43 : Recommandations du nombre de plaquettes nécessaire pour les actes de chirurgie

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau n° 1 : Résultats attendus à l'hémogramme dans le cadre d'un diagnostic de PTI

Tableau n° 2 : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques

Tableau n° 3 : Affinité et de type de signal généré par les FcγR

Tableau n° 4 : Conduite thérapeutique à tenir en fonction de la numération plaquettaire du patient

Tableau n° 5 : Principaux effets indésirables du danazol

Tableau n° 6 : Principaux effets indésirables de la dapsone

Tableau n° 7: Schéma vaccinal du vaccin anti-pneumococcique

Tableau n°8 : Schéma vaccinal du vaccin anti- h mophilus b

Tableau n°9 : Ajustement de la posologie de romiplostim

Tableau n°10 : Ajustement de la posologie d'eltrombopag

Tableau n°11 : Principaux effets indésirables du romiplostim

Tableau n°12 : Principaux effets indésirables d'eltrombopag

## INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), également appelé purpura thrombopénique immunologique ou encore purpura thrombopénique auto-immun, est la plus fréquente des cytopénie auto-immune.

Définie par une thrombopénie isolée acquise (plaquettes  $< 100.10^9$  /L) [124] et par la présence de « purpura » qui sont des lésions hémorragiques causées par une extravasation dermique de sang et formant des lésions pourpres ne s'effaçant pas à la vitropression, cette pathologie est responsable d'un risque accru d'hémorragies bénignes à potentiellement mortelles.

Cette thrombopénie est la conséquence d'une destruction des plaquettes d'origine immunologique et d'une production médullaire insuffisante.

Jusqu'en 2009, l'ensemble des traitements utilisés avait pour objectif de limiter la destruction périphérique des plaquettes.

La prise en charge thérapeutique du PTI a évolué suite à la commercialisation d'une nouvelle classe de médicaments : les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine qui ont la capacité de stimuler la production de plaquettes au niveau médullaire.

Notre travail consistera à décrire la place de ces nouvelles molécules dans la stratégie de prise en charge du PTI.

Dans une première partie, nous exposerons les connaissances actuelles sur l'épidémiologie, le diagnostic et la physiopathologie de cette pathologie.

Dans une seconde partie, nous décrirons les différentes options de traitement en se référant aux recommandations des experts et de l'HAS. Nous nous intéresserons également au rôle du pharmacien d'officine dans l'aide au diagnostic de la maladie et dans la dispensation de conseils aux patients atteints de PTI.

**PARTIE I :**

**LE PURPURA THROMBOPENIQUE  
IDIOPATHIQUE**

## 1 EPIDEMIOLOGIE

Le PTI n'est pas une maladie génétique et peut survenir à tout âge. Cependant, il a longtemps été considéré à tort, par analogie avec d'autres maladies auto-immunes, comme étant essentiellement une maladie de la femme jeune. C'est pour cette raison que l'on a longtemps manqué des données épidémiologiques fiables.

Récemment, des études menées aux Etats-Unis et en Europe ont permis d'apporter des estimations de la prévalence (nombre de cas observés dans une population rapporté au nombre total d'individus de cette population) et de l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) du PTI en fonction de l'âge.

Chez l'adulte, la prévalence du PTI a ainsi été estimée à 9,5 pour 100 000 [110] aux Etats-Unis (Maryland) en 2002. L'incidence annuelle du PTI a été estimée, quant à elle, à 2,68 pour 100 000 habitants (plaquettes  $< 100 \cdot 10^9/L$ ) au Danemark [68] et à 1,6 pour 100 000 habitants (plaquettes  $< 50 \cdot 10^9/L$ ) au Royaume-Uni [84]. Ces études danoise et anglaise ont également montré que l'incidence annuelle augmentait avec l'âge. En effet, estimée à 1,6 pour 100 000 avant l'âge de 60 ans, elle passe à 4,1 pour 100 000 après cet âge [34] [84]. Cette augmentation de l'incidence annuelle s'explique par un allongement de l'espérance de vie.

Au Danemark et au Royaume-Uni, on retrouve un âge médian de diagnostic de 56,4 ans [34] [84] et une prédominance féminine avec une *sex-ratio* global Femme/Homme égal à 1,7. Cette prédominance féminine tend à se modérer avec l'âge puisqu'un *sex-ratio* global F/H égal à 1,3 est retrouvé après l'âge de 60 ans.

Chez l'enfant, des études norvégienne et allemande ont permis d'estimer respectivement l'incidence annuelle du PTI (plaquettes  $< 30 \cdot 10^9/L$ ) à 4,8 pour 100 000 [127] et à 2,16 pour 100 000 [117] avec une prédominance légèrement masculine cette fois.

En France, les premières données épidémiologiques fiables sont publiées en 2009 suite à la création du GECAI. Le GECAI (Groupe d'étude des cytopénies auto-immune de l'adulte) est le centre de référence labellisé pour la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Il a été constitué dans le cadre du plan national des maladies rares 2005-2008.

La prévalence du PTI est estimée à 1 cas pour 10 000 habitants. L'incidence annuelle estimée, quant à elle, de 1 pour 62 500 personnes à 1 pour 25 600 fait de cette maladie l'une des plus fréquentes parmi les 7 000 maladies rares identifiées [135]. Le GECAI fait aussi état d'un *sex ratio* global F/H voisin de 1,3 après 60 ans (*sex ratio* comparable à celui observé dans les études danoise et anglaise) [43].

Chez l'enfant, le CEREVANCE (Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant) estime l'incidence annuelle du PTI entre 2 et 5 cas pour 100 000 enfants/adolescents de moins de 18 ans avec un pic d'incidence maximale observé chez les enfants de moins de 10 ans. Chez ces patients, le PTI s'installe de façon aiguë et brutale mais évolue favorablement en quelques semaines voire quelques mois dans 80% des cas (les 20% restants évoluant vers la chronicité) [136].

## 2 DIAGNOSTIC

### 2.1 LES CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC [43][124]

#### 2.1.1 LA SURVENUE D'UN SYNDROME HEMORRAGIQUE

Ce syndrome hémorragique survient de manière brutale et généralement chez de jeunes patients sans antécédents.

Le plus souvent, il est de type cutanéomuqueux lorsque la numération plaquettaire est inférieure à  $30-50 \cdot 10^9/L$ . Il se caractérise par des pétéchies (petites taches cutanées rouges-violacées causées par l'extravasation sous cutané de sang et ne s'effaçant pas à la pression) (figure 1), des ecchymoses spontanées ou apparaissant suites à de petits traumatismes, des bulles hémorragiques intra-buccales (figure 2), des épistaxis prolongées bilatérales, des gingivorragies ou encore des ménorragies ou méno-métrorragies chez la femme.

De façon plus rare et lorsque la numération plaquettaire descend en dessous de  $10 \cdot 10^9/L$  ce syndrome hémorragique se manifeste par des hémorragies viscérales telles que des hématuries, des hémorragies digestives, des hémorragies rétinienne, des hémorragies

méningées et/ou cérébrales (figure 3). Bien qu'elles soient rares, ces hémorragies sont signes de gravité car elles mettent en jeu le pronostic vital du patient notamment si celui-ci présente un âge avancé [109] [61].



Figure 1: Purpura pétéchial [62]



Figure 2: Bulles intra-buccales [62]



Figure 3: Saignements intracrâniens [62]

### 2.1.2 UNE DECOUVERTE FORTUITE

Dans un grand nombre de cas, le PTI est asymptomatique et la thrombopénie est découverte fortuitement à la suite d'un examen de routine telle qu'une analyse de sang faite avant une intervention chirurgicale.

### 2.2 UN DIAGNOSTIC D'ELIMINATION

Le diagnostic d'un PTI est avant tout un diagnostic d'élimination. La démarche diagnostique repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques mais aussi radiologiques. En effet, aucun test ne permet d'affirmer par lui-même le diagnostic d'une thrombopénie auto-immune.

### 2.2.1 INTERROGATOIRE DU PATIENT [42] [43]

Face à un patient thrombopénique, le clinicien en charge de l'investigation commence par un interrogatoire minutieux du patient dans le but de connaître le contexte exact de survenue de la thrombopénie.

Au cours de cet interrogatoire, le clinicien recherche dans les antécédents personnels du patient d'éventuelles situations hémorragiques (extractions dentaires, interventions chirurgicales, etc.) ou infectieuses. Il cherche également à retrouver d'anciennes numérations plaquettaires et à savoir si le patient a présenté des manifestations hémorragiques de longue date avant la découverte de la thrombopénie. Une fois qu'il a recueilli toutes ces données, le clinicien peut dater le début de la thrombopénie et ainsi éliminer ou suspecter une thrombopénie constitutionnelle devant une thrombopénie apparue tôt dans l'enfance. A ce titre, il recherche l'existence ou non d'une notion de thrombopénie familiale.

L'interrogatoire du patient se poursuit par une recherche, dans l'historique médicamenteux du patient, de médicaments/vaccins récemment administrés et pouvant être inducteurs de thrombopénie (figure 4). Le clinicien questionnera ensuite le patient sur sa consommation ou non de toxiques et/ou d'alcool et sur les voyages récemment effectués.

Chez une jeune femme, le clinicien recherche la présence de douleurs articulaires, de photosensibilité, d'antécédents de fausse couche ou de mort fœtale in utero afin d'écartier toute éventualité de lupus ou de syndrome des antiphospholipides. Si une notion d'infection respiratoire à répétition est retrouvée, le clinicien oriente son diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV).

Famille thérapeutique	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, HBPM
Anti-agrégants plaquettaires Anti-GpIIb/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban
Quinidiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques Antifongiques	Amphotéricine B, etambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Anti-hypertenseurs Anti-arythmiques Diurétiques	Alpha-methyl-dopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprenolol
Antalgiques AINS Médicaments antirhumatismaux	Diclofenac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
Chimiothérapies Immunosuppresseurs	Fludarabine, ciclosporine, interféron alpha, oxaliplatine, anticorps anti-CD20, tamoxifène
Anticomitiaux Psychotropes	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium, acide valproïque
Anti-histaminiques Anti-ulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole

Figure 4 : Principaux médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques [6] [36].

### 2.2.2 EXAMEN CLINIQUE [42][43]

Après avoir minutieusement interrogé le patient, le clinicien effectue un examen clinique complet de celui-ci en portant tout particulièrement son attention sur :

- **l'examen de la rate.**

Cet examen est le plus important puisqu'il permet au clinicien de noter la présence ou non d'une splénomégalie. En présence de splénomégalie, le diagnostic de PTI est remis en cause et d'autres étiologies tels un lupus ou une hémopathie lymphoïde (par exemple) sont à rechercher.

- **l'examen du foie.**

Cet examen permet de rechercher une hépatopathie chronique comme une cirrhose ou une hypertension portale.

- **la présence d'adénopathies superficielles et d'une éventuelle perte de poids.**

La présence de tels symptômes permet d'orienter le diagnostic vers une hémopathie ou une pathologie auto-immune comme un lupus.

Par ailleurs, le clinicien pourrait quantifier le syndrome hémorragique du patient en s'appuyant sur un score décrit par KHELLAF. Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie (figure 5) et permet au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient.

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

\* IgIV proposées pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en première intention en cas de score hémorragique  $\leq$  8.

Figure 5 : Score hémorragique de KHELLAF [57]

### 2.2.3 EXAMENS BIOLOGIQUES

Dans le but de diagnostiquer un PTI et d'exclure toutes les autres causes de thrombopénie, de nombreux examens biologiques peuvent être réalisés. Afin de mieux orienter le clinicien dans sa démarche, un classement par ordre de pertinence de l'ensemble des examens réalisables a été publié en 2009 par la Haute Autorité de Santé dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS).

Comme le montre la figure 6, il existe une liste d'examens :

- A réaliser systématiquement,
- A réaliser en fonction du contexte,
- Inutiles.

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA	Myélogramme +/- caryotype	Temps de saignement
Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste	Recherche d'un anticoagulant circulant	Dosage du complément
Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig	Anticorps anticardiolipides	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Sérologies VIH	Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter Pylori</i> (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *	
Sérologies des hépatites B et C	Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée	
Bilan hépatique	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	
Anticorps antinucléaires	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	
TSH et anticorps antithyroïde	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Créatinine	Anticorps antiplaquettes par MAIPA	
TP, TCA, fibrinogène		
Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères		

Figure 6: Examens à demander devant un PTI [50]

### 2.2.3.1 EXAMENS SYSTEMATIQUES A REALISER DEVANT UNE THROMBOPENIE OU UN SYNDROME HEMORRAGIQUE [42] [50] [62]

#### - Examens systématiques à réaliser en urgence

Devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique, il est indispensable et urgent d'éliminer des pathologies comme une leucémie aigue (LA), une microangiopathie thrombotique (MAT) ou encore une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) car elles mettent rapidement en jeu le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge immédiate de celui-ci. Pour cela, trois examens sont à réaliser en urgence : hémogramme, frottis sanguin et bilan d'hémostase [62].

#### ➤ Hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS) + plaquettes

L'hémogramme (ou NFS) + plaquettes est un examen biologique fondamental. Il permet de quantifier et de qualifier les différentes lignées sanguines (érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire), et, de mettre en évidence le caractère isolé de la thrombopénie attendue dans un PTI. Cet examen est réalisé sur sang total capillaire (chez le petit enfant) ou sur sang veineux (chez l'adulte) prélevé sur tube citraté dans le but d'éliminer une « fausse thrombopénie » par agglutination des plaquettes à l'EDTA.

Dans le cadre d'un PTI, l'analyse de l'hémogramme révèle les résultats suivant :

Numération plaquettaire	<b>Inférieure à <math>100.10^9/L</math></b> ➔ Thrombopénie isolée et sévère
Morphologie et Taille des plaquettes	<b>Normales</b>
Volume moyen plaquettaire	<b>Normal voire légèrement augmenté</b> ➔ Reflet de l'origine périphérique de la thrombopénie, avec présence de plaquettes jeunes
Autres lignées (érythrocytaire et leucocytaire)	<b>Normales (en quantité et qualité)</b> <i>Le taux de leucocytes peut subir de petites modifications qui sont liées à une polynucléose réactionnelle à une hémorragie</i>
Macrocytose	<b>Absence</b>
Taux d'hémoglobine	<b>Normal</b> sauf en cas d'hémorragies importantes où l'on a une anémie

Tableau n° 1 : Résultats attendus à l'hémogramme dans le cadre d'un diagnostic de PTI

➤ Frottis sanguin [43] [50]

L'hémogramme est couplé avec un examen du frottis sanguin. Ce frottis sanguin est réalisé par étalement d'une goutte de sang sur lame de verre colorée par le May-Grünwald Giemsa et lue au microscope optique. Son analyse qui doit être minutieuse est réalisée par des hémato-biologistes (plutôt que par automate). Elle a pour but de vérifier:

- l'aspect des globules rouges et de globules blancs,
- l'aspect des plaquettes,
- l'absence d'agrégats plaquettaires,
- l'absence de cellules blastiques pour éliminer une LA,
- et l'absence de schizocytes pour éliminer une MAT.

➤ Bilan d'hémostase [43] [109]

On réalise une étude du bilan d'hémostase par une mesure des taux de prothrombine (TP), de thrombine (TT), de fibrinogène mais aussi du Temps de Céphaline Activé (TCA) et d'un dosage des D-Dimères. Le bilan d'hémostase est réalisé dans le but d'exclure une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) caractérisée par une baisse du taux de prothrombine, du fibrinogène et par une élévation importante des D-Dimères. Dans le cas d'un PTI, le bilan d'hémostase n'est pas perturbé.

- Examens systématiques à réaliser **une fois les urgences éliminées**

➤ Electrophorèse des protéines sériques [42] [143]

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une technique d'analyse et de séparation des différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, gammaglobuline). Ces derniers soumis à l'action d'un champ électrique sont séparés en fonction de leur charge électrique et de leur taille (figure 7). Dans une suspicion de PTI, l'EPS est réalisée afin de rechercher une hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire un taux de gammaglobulines G et M inférieur à 7g/L) qui orienterait le diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Cette pathologie associe dès l'enfance des infections respiratoires répétées à des cytopénies auto-immunes (essentiellement une thrombopénie auto-immune). Dans le cas d'un PTI, l'EPS ne présente pas d'anomalie (aucune hypogammaglobulinémie n'est retrouvée).

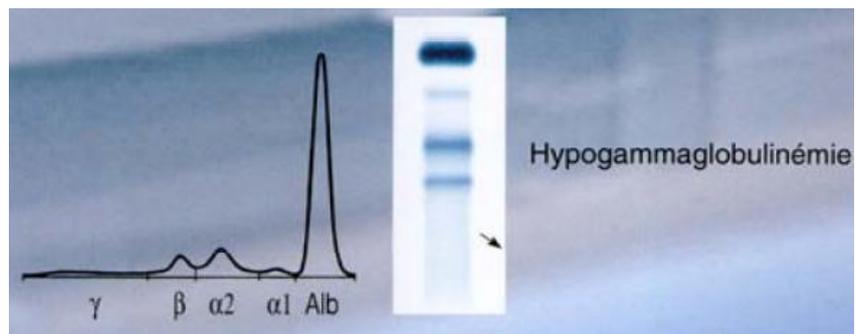
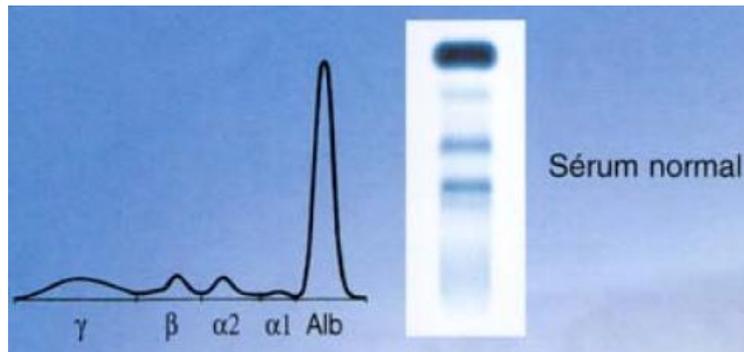


Figure 7 : Electrophorèse des protéines sériques [143]

➤ Sérologies VIH, VHB et VHC [50]

La recherche d'infections virales chroniques par VIH, VHB et VHC a une place dans le diagnostic d'un PTI car ces différents virus peuvent être responsables de thrombopénies secondaires (soit par un mécanisme immun soit par le biais d'une hépatopathie chronique avec hypersplénisme).

➤ Bilan hépatique [50]

Afin de vérifier l'absence de maladie hépatique et d'étayer ainsi le diagnostic de PTI, un bilan hépatique complet doit être réalisé. Ce bilan est basé sur un dosage des transaminases (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines (PAL), des  $\gamma$ -GT et de la bilirubine.

➤ Recherche d'anticorps antinucléaires [3] [4] [42] [90]

Le dépistage d'anticorps antinucléaires (ANA) fait appel à une technique d'immunofluorescence indirecte. Lorsque cette recherche est positive, on réalise ensuite un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) qui permettra d'identifier les ANA détectés et de mettre en évidence des maladies auto-immunes comme un lupus érythémateux systémique ou un syndrome de Gougerot-Sjögren.

➤ Bilan thyroïdien [42][50]

Un bilan thyroïdien basé sur un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des anticorps anti-thyroïde (anticorps anti-péroxydase, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-récepteurs de la TSH) peut être demandé par le clinicien en cas de situation clinique évoquant une dysthyroïdie et plus particulièrement une thyroïdite auto-immune (goitre, prise ou perte de poids, etc.).

➤ Détermination du groupe sanguin

La détermination du groupe sanguin du patient ainsi qu'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doivent être réalisées notamment si ce patient présente un syndrome hémorragique prononcé nécessitant une transfusion sanguine.

➤ Autre examen

Afin de vérifier la fonction rénale du patient, le clinicien demande aussi un dosage de la créatinine.

### 2.2.3.2 EXAMENS A REALISER EN FONCTION DU CONTEXTE [42] [43] [50] [62]

Au cours d'une démarche diagnostique de PTI, certains examens ne sont pas réalisés de façon systématique mais uniquement en fonction du contexte clinique du patient.

#### ➤ Myélogramme [50] [62]

Le myélogramme (souvent couplé avec un caryotype médullaire) est un examen pertinent pour déterminer le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Il permet d'exclure une hémopathie maligne comme un syndrome myélodysplasique. Sa réalisation systématique (par ponction sternale sous anesthésie locale) a souvent été remise en cause par les équipes médicales. Aussi en 2009, l'HAS a précisé des recommandations concernant son indication. Le myélogramme, qui ne doit pas être réalisé de façon systématique, reste néanmoins indispensable dans les cas suivants [50]:

- Age supérieur à 60 ans
- Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin,
- Organomégalie,
- Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes ou aux immunoglobulines IV)
- Avant splénectomie
- Avant traitement par rituximab si ce dernier est administré avant la splénectomie (pas de consensus).

Dans le cas d'un PTI, le myélogramme montre une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation, et, des lignées leucocytaire et érythrocytaire normales.

➤ Recherche d'anticorps anti-phospholipides [42] [89] [94]

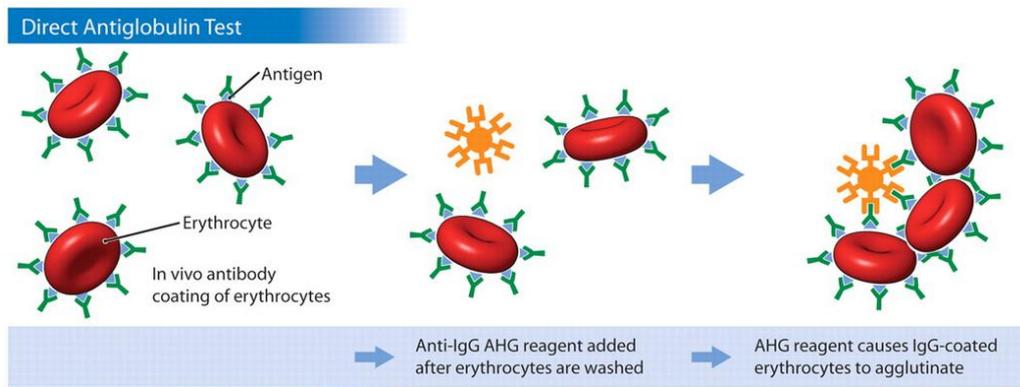
Les anticorps anti-phospholipides (aPL) représentent avec les anticoagulants circulants de type lupique (LA) et les anticorps anti-cardiolipides (aCL) une famille hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane des cellules de l'organisme. Ils peuvent être responsables d'un risque thromboembolique important ainsi que d'un risque de fausse couche pendant la grossesse.

La recherche d'aPL est un examen qui permet de vérifier l'absence d'un lupus érythémateux systématique mais aussi d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) chez un patient au contexte clinique évocateur (antécédents de thromboses veineuse ou artérielle ou de fausses couches). Dans le cas d'un PTI, des aPL ont été retrouvés chez 31% à 73% des patients contre 100% chez ceux atteints de SAPL [9].

La présence d'aPL chez des patients atteints de PTI est un facteur de risque pour une évolution vers un SAPL (45%) [9] et notamment pour le développement des complications thromboemboliques. C'est pourquoi, il est pertinent de rechercher ces aPL au moment du diagnostic de PTI.

➤ Test de COOMBS direct [126]

Le test de COOMBS direct, aussi appelé test direct à l'antiglobuline (TDA), permet grâce à un sérum d'antiglobuline humaine (anti-IgG ou anti-complément) de révéler la présence d'anticorps spécifique fixé sur l'antigène correspondant à la surface de l'hématie in vivo (figure 8). Il est réalisé dans le but d'éliminer un syndrome d'Evans associant un PTI à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).



*AHG : Anti-Human Globulin*

Figure 8: Principe du test de COOMBS direct [126]

➤ Recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* [50] [59]

Depuis quelques années la bactérie *Helicobacter Pylori* (HP) est soupçonnée d'être potentiellement déclencheuse de maladies auto-immunes comme le PTI. Des études récemment menées au Japon et en Italie ont rapporté des remissions partielles voire complètes de PTI après éradication de la bactérie chez des patients atteints de PTI d'intensité essentiellement modérée [115]. En France, une étude monocentrique a été menée. Elle avait pour objectifs : d'apprécier la prévalence de l'infection à HP au sein d'un groupe d'adultes atteints de PTI, et, d'étudier l'effet de l'éradication de cette infection sur le nombre de plaquettes chez ces patients infectés [59]. Afin de dépister une infection à HP, les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C (Breath-test à l'uréase) ou d'une recherche de l'antigène bactérien dans les selles. Au terme de ce dépistage, un taux de 30 à 36% d'infection à HP au sein de la population « PTI » étudiée a été retrouvé. Cependant l'unique étude prospective menée rapporte des données insatisfaisantes. En effet, dans cette étude 19 patients des 49 inclus s'avéraient être HP positif. L'éradication d'HP menée sur 17 d'entre eux n'a hélas montré aucune efficacité sur la numération plaquettaire et par conséquent sur le cours évolutif du PTI [59]. Ce résultat est conforme à ceux retrouvés aux Etats-Unis, en Espagne et au Royaume-Uni [115]. L'efficacité du traitement éradicateur constatée au Japon et en Italie semblerait être liée à une forte

prévalence du portage HP mais aussi à des caractéristiques génétiques des souches d'HP présentes dans ces deux pays.

Bien que des résultats controversés ressortent de ces différentes études, le dépistage d'HP reste pertinent au cours d'un bilan de PTI surtout si l'on sélectionne les patients à risque (âge > 50 ans, originaire du Maghreb/du sud de l'Europe/ d'Asie, patients présentant des symptômes digestifs gastriques). L'éradication d'HP, quant à elle, peut être tentée afin d'améliorer le tableau clinique du patient.

➤ Echographie abdominale [42] [50]

Une échographie abdominale (couplée d'un doppler de la veine porte) et une fibroscopie gastrique peuvent être réalisées lorsque le clinicien juge l'examen clinique du patient difficile. Ces imageries qui permettent de vérifier l'absence d'un hypersplénisme ou d'un signe d'hypertension portale (voire des varices œsophagiennes) doivent être réalisées de façon systématique si une splénectomie est suspectée.

➤ Recherche d'anticorps antiplaquettaires [7] [93]

Les anticorps antiplaquettaires sont des anticorps spécifiques des glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont détectés grâce au test MAIPA direct (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens) qui repose sur un principe d'immunocapture (figure 9). Ce test présente une spécificité de l'ordre de 85 à 90% mais une sensibilité médiocre (inférieure à 50%) c'est pourquoi il n'est réalisé qu'en cas de difficulté pour établir le diagnostic de PTI.

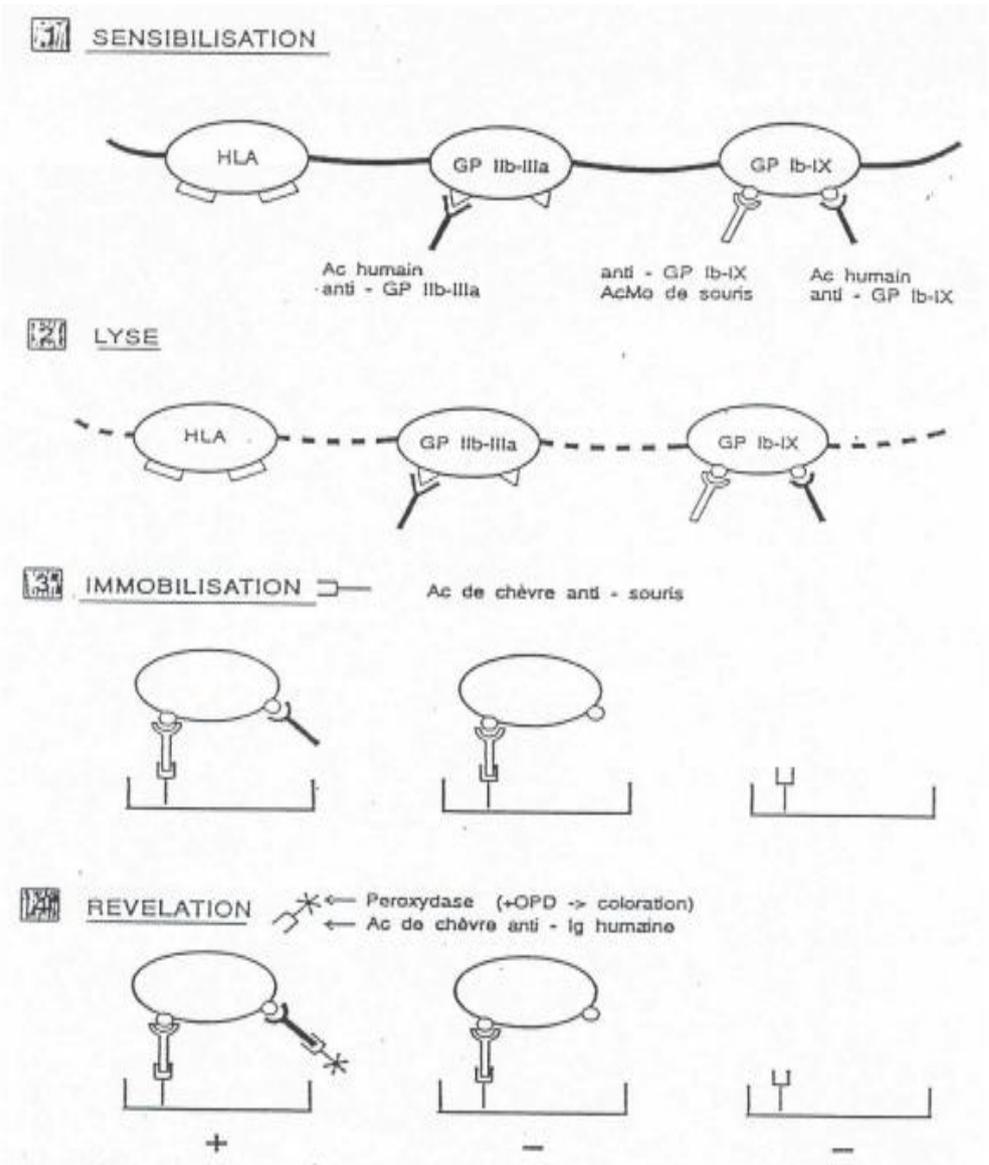


Figure 9 : Technique MAIPA [64]

➤ Autres examens :

Le clinicien pourra aussi demander :

- un immunophénotypage des lymphocytes circulants si l'électrophorèse des protéines sériques est anormal ;
- et une étude de la durée de vie isotopique des plaquettes en cas de difficulté diagnostique ou lorsqu'une splénectomie est envisagée.

### 2.2.3.3 EXAMENS INUTILES [42] [50]

Parmi l'ensemble des examens réalisables au cours d'une démarche diagnostique de PTI, certains, dont l'intérêt n'ayant pas été suffisamment évalué, ont été jugés inutiles. .

Il s'agit de :

- Temps de saignement (sauf si le clinicien suspecte une maladie de Willebrand de type 2B chez un patient ayant une numération plaquettaire supérieure à  $50.10^9/L$ )
- Dosage du complément
- Dosage de la thrombopoïétine (TPO)
- Recherche de plaquettes réticulées (forme « jeune » des plaquettes). L'absence de standardisation de cette recherche ne permet pas sa réalisation dans la pratique courante.
- Scintigraphie aux plaquettes marquées à l'indium 111. Cet examen permet de mesurer la durée de vie des plaquettes (durée de vie nettement diminuée à moins de 2 jours dans le cas d'un PTI contre 7 jours en temps normal) et de déterminer le siège de destruction des ces dites plaquettes.

## 2.2.4 CAS PARTICULIERS

⇒ ENFANT ET ADOLESCENT [11] [18] [20] [42] [50] [95]

Le diagnostic d'un PTI chez l'enfant/l'adolescent qui est majoritairement posé à la phase aigue de la pathologie, est tout à fait comparable à celui de l'adulte. Après avoir minutieusement interrogé le jeune patient et sa famille, le clinicien effectue un examen clinique et demande des examens biologiques.

### ➤ INTERROGATOIRE

L'interrogatoire, mené très souvent auprès des parents de l'enfant, permet une étude complète des antécédents personnels de l'enfant et de sa famille. Au cours de cet interrogatoire le clinicien est à la recherche :

- de manifestations hémorragiques et/ou de thrombopénies antérieures chez l'enfant et/ou sa famille, et, d'une existence de signes ou pathologies associés à certaines thrombopénies constitutionnelles telles que des infections à répétition pouvant évoquer l'existence d'un déficit immunitaire et/ou eczéma, des anomalies constitutionnelles (malformations osseuses, retard de développement etc.) ou une néphropathie ;
- de signes tels que des douleurs osseuses, une fièvre inexplicée pouvant être évocateurs d'une hémopathie maligne ;
- de facteurs déclenchant tels qu'une infection virale dans les 3 à 6 semaines précédentes, une vaccination dans les 6 semaines précédentes ou une prise récente de médicaments/toxiques. Dans 2/3 des cas un épisode infectieux est retrouvé.
- d'antécédents familiaux d'auto-immunité et des signes cliniques évocateurs d'une auto-immunité associée: éruptions, vitiligo, arthralgies, syndrome sec, phénomène de Raynaud.
- des circonstances d'apparition du syndrome hémorragique.

➤ EXAMEN CLINIQUE

Lors de l'examen clinique du patient, le clinicien s'assure de l'absence d'anomalies cliniques évocatrices de thrombopénie constitutionnelle, de l'absence de syndrome tumoral évocateur d'hémopathie (splénomégalie, hépatomégalie) et de l'absence d'hypertension artérielle évocatrice de syndrome hémolytique ou urémique [18].

Il quantifie aussi la gravité du syndrome hémorragique en établissant le score de Buchanan par addition de points associés aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie (figure 10) [12] et en recherchant des signes d'hémorragie viscérale (céphalée, anomalie de l'examen neurologique, douleur abdominale etc.) [18]. Une fois calculé, le score hémorragique de Buchanan oriente le clinicien dans la suite de la prise en charge du jeune patient.

	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
<b>Peau</b>	-	Rares pétéchiés ou ecchymoses	Pétéchiés ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchiés et ecchymoses	Pétéchiés et ecchymoses extensives	-
<b>Epistaxis</b>	-	Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis >15 minutes	Epistaxis répétées	-
<b>Buccal</b>	-	Pétéchiés du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	-
<b>Global</b>	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

Figure 10 : Score hémorragique proposé par Buchanan [12]

➤ EXAMENS BIOLOGIQUES [95]

**Examens biologiques indispensables :**

- Hémogramme (NFS) + plaquettes
- Examen du frottis sanguin
- Bilan d'hémostase
- Sérologie VHC/VHB et VIH (à réaliser s'il existe des facteurs de risque d'infection)
- Détermination du groupe sanguin
- Recherche d'une protéinurie et/ou d'une hématurie par bandelette urinaire, et dosage de la créatinine sanguine pour exclure un syndrome hémolytique et urémique.
- Recherche d'anticorps antinucléaires : La recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) est réservée à l'enfant de plus de 8 ans.

**Examens à réaliser en fonction du contexte [50] :**

- Myélogramme

Le myélogramme permet de confirmer le diagnostic de PTI en excluant toute aplasie ou envahissement médullaire par une hémopathie maligne telle qu'une leucémie aigue lymphoblastique. Suivant les recommandations de l'HAS publiées en 2009, le myélogramme n'est réalisé qu'en fonction du contexte clinique, c'est-à-dire lorsqu'il y a :

- ⇒ Anomalie des autres lignées (érythrocytaire et leucocytaire), anomalie sur le frottis sanguin évoquant une atteinte centrale,
- ⇒ Organomégalie évoquant une atteinte rénale, douleurs osseuses, altération de l'état général,
- ⇒ Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses),
- ⇒ Avant corticothérapie,
- ⇒ Avant splénectomie.

Dans le cas d'un PTI, le résultat attendu à ce myélogramme est une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation.

- Imageries :

Un scanner cérébral ou une IRM peuvent être réalisés en urgence en cas de céphalées ou d'une anomalie de l'examen neurologique.

Une échographie abdominale est justifiée en cas de douleur abdominale, d'anomalie de la palpation abdominale ou d'hématurie.

Un fond d'œil doit être réalisé en cas de manifestations cliniques ou de syndrome hémorragique sévère.

⇒ LA GROSSESSE [8] [11] [80] [104]

Près de 10% des femmes enceintes présente une thrombopénie (plaquettes  $< 150.10^9/L$ ) du fait de l'action combinée de l'hémodilution et de l'augmentation du volume plaquettaire moyen au cours de la grossesse [74] [92].

Parmi ces femmes thrombopéniques, 70% d'entre elles présentent une thrombopénie dite « gestationnelle » ou « physiologique » (figure 11) [39]. La thrombopénie gestationnelle (TG) survient généralement à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et se caractérise par une thrombopénie isolée et modérée (plaquettes entre  $110.10^9/L$  et  $150.10^9/L$ ) [42]. Son diagnostic repose sur plusieurs critères qui sont : l'absence d'anomalies clinique et biologique (en dehors de la baisse de la numération plaquettaire), le déroulement simple de la grossesse et la normalisation de la numération plaquettaire dans une période de 2 à 8 semaines en post-partum [72]. Les principaux mécanismes physiopathologiques responsables d'une TG sont : une hémodilution gravidique et une accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire. De plus, au cours d'une TG il n'existe aucun risque d'hémorragie maternelle ou de thrombopénie fœtale ou néonatale.

Le PTI, quant à lui, concerne 1 à 5 grossesses pour 10 000 [104]. Il représente aussi moins de 5% (figure 11) [39] des cas de thrombopénies observés au cours de la grossesse (figure 12). Le PTI apparaît à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Contrairement à une TG, il occasionne une thrombopénie plus profonde qui peut être à l'origine d'un risque de thrombopénie fœtale et néonatale et par conséquent d'un risque hémorragique associé [104]. Le risque de thrombopénie néonatale, causé par un passage passif d'auto-anticorps anti-plaquettes de la mère à l'enfant via le placenta au cours de la grossesse, est évalué à 10%. Même si ce risque est modéré et transitoire et que le risque de retentissement clinique chez le nouveau-né est quasi-nul (moins d'1% de complications hémorragiques significatives) [39], les pédiatres recherchent systématiquement (par précautions) une thrombopénie chez l'enfant.

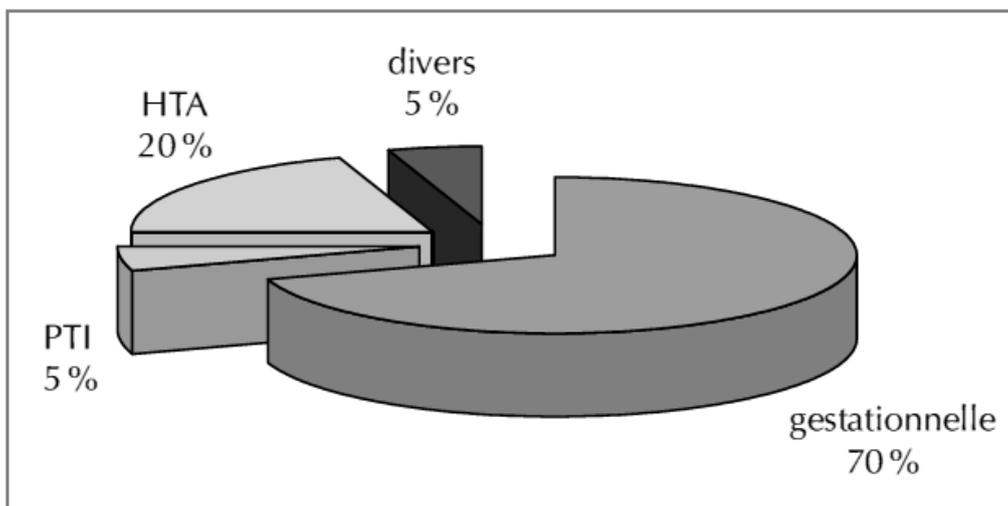


Figure 11 : Répartition des différents groupes d'étiologies des thrombocytopénies au cours de la grossesse [39]

### **Liées à la grossesse**

Thrombocytopénie gestationnelle

Prééclampsie

*HELLP syndrome*

Stéatose aiguë gravidique

### **Non liées à la grossesse**

Purpura thrombocytopénique idiopathique

Microangiopathies thrombotiques :

- Purpura thrombotique thrombocytopénique

- Syndrome urémique et hémolytique

Infections virales : HIV, CMV, EBV, parvovirus B19

Lupus érythémateux aigu disséminé

Syndrome des antiphospholipides

Coagulation intravasculaire disséminée

Dysfonction médullaire

Déficits nutritionnels : carences en folate et vitamine B12

Thrombocytopénies médicamenteuses et toxiques (alcool)

Maladie de Willebrand de type 1b

Hypersplénisme

Figure 12 : Principales étiologies de thrombocytopénies en cours de grossesse [72]

Devant une thrombopénie chez une femme enceinte, le clinicien doit :

- apprécier le degré de sévérité et le risque hémorragique de cette thrombopénie *d'une part*,
- et en rechercher la cause *d'autre part*.

Suivant le degré de sévérité de la thrombopénie et le moment auquel elle a été découverte, la démarche diagnostique du clinicien diffère. L'organigramme proposé par le réseau ELENA (Réseau de Santé en Périnatalité Loire Nord-Ardèche) (figure 13) schématise la conduite à tenir devant la découverte d'une numération plaquettaire inférieure à  $150.10^9/L$  chez une femme enceinte :

- devant une numération plaquettaire  $< 150.10^9/L$  au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse ou  $< 80.10^9/L$  au 3<sup>ème</sup> trimestre, le clinicien réalise un bilan complet de la patiente;
- devant une numération plaquettaire comprise entre  $80.10^9/L$  et  $115.10^9/L$  au 3<sup>ème</sup> trimestre, le clinicien réalise : une anamnèse, un examen clinique, un frottis sanguin ainsi qu'un bilan hépatique. Puis il met en place une surveillance rapprochée de la patiente ;
- devant une numération plaquettaire  $> 115.10^9/L$  au 3<sup>ème</sup> trimestre, aucune investigation ne sera menée par le clinicien.

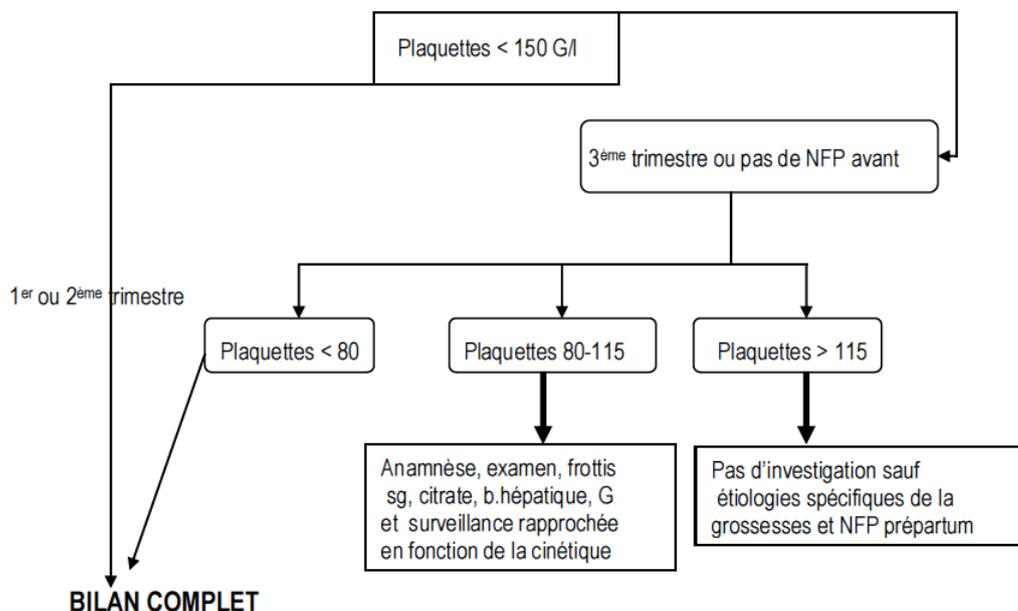


Figure 13: Conduite à tenir devant une thrombopénie [104]

Le **bilan complet**, que le clinicien réalise chez une femme enceinte après avoir découvert une thrombopénie chez celle-ci, repose sur un interrogatoire minutieux de la patiente, un examen clinique complet ainsi que sur un ensemble d'examens biologiques.

➤ INTERROGATOIRE MINUTIEUX

Le clinicien recherche d'éventuelles manifestations hémorragiques et en évalue leur sévérité. Il recherche aussi des antécédents de transfusions, de thrombopénies familiales, des habitudes toxiques/ médicamenteuses et des pathologies sous-jacentes (infectieuses, auto-immunes etc.).

➤ EXAMEN CLINIQUE COMPLET

➤ EXAMENS BIOLOGIQUES

**Examens indispensables :**

- Hémogramme (NFS) + plaquettes. Cet examen est réalisé au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse afin d'effectuer un diagnostic différentiel d'une thrombopénie constitutionnelle.
- Myélogramme si l'hémogramme présente une anomalie.
- Examen du frottis sanguin
- Bilan d'hémostase
- Détermination du groupe sanguin
- Sérologie VIH, VHC/ VHB
- Bilan thyroïdien
- Recherche d'ANA
- Dosage de la créatinine

**Examens complémentaires :** Electrophorèse des protéines sériques et recherche d'anticorps anti-plaquettes (*après avis d'un hématologue*). En cas d'absence d'anticorps anti-plaquettes, il sera difficile de différencier un PTI d'une thrombopénie gestationnelle.

### 3 PHYSIOPATHOLOGIE [106] [123] [124]

Le purpura thrombopénique idiopathique est une pathologie auto-immune caractérisée par des mécanismes physiopathologiques multiples et complexes faisant intervenir le système immunitaire. Parmi ces mécanismes, on peut citer:

- une destruction périphérique des plaquettes,
- un défaut de production médullaire de plaquettes
- l'influence de facteurs génétiques et environnementaux.

Avant de décrire ces différents mécanismes physiopathologiques, nous commencerons par effectuer un bref rappel physiologique sur la mégacaryopoïèse.

Les différentes périodes d'évolution du PTI seront aussi évoquées dans ce chapitre (paragraphe 3.3).

#### 3.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LA MEGACARYOPOIESE [55]

- La mégacaryopoïèse (ou thrombopoïèse) est le processus par lequel des plaquettes (ou thrombocytes) sont produites et mises en circulation dans le sang. Elle débute dans la moelle osseuse avec une cellule souche pluripotente qui se spécialise en progéniteur mégacaryocytaire à partir duquel trois étapes majeures se succèdent : prolifération, endomitoses et différenciation par maturation cytoplasmique. Au terme de cette maturation, le cytoplasme des mégacaryocytes matures se fragmente pour donner entre  $2.10^3$  à  $3.10^3$  plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocytes (figure 14).
- La mégacaryopoïèse est régulée :
  - Positivement, grâce à des facteurs de croissance tels que le GM-CSF, l'EPO et la TPO mais aussi grâce aux interleukines IL-3, IL-6 et IL-11 ;
  - Négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGF $\beta$ 1 et le PF4.

- La thrombopoïétine (TPO ou c-Mpl ligand) est le principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes. C'est un glycopeptide de 332 acides aminés synthétisé par le foie de manière constitutive. En se liant à son récepteur TPO-R (ou c-Mpl) présent à la surface de la membrane cellulaire des mégacaryocytes mais aussi des plaquettes, la TPO induit toute une cascade de signalisation à l'origine des différentes étapes de production des plaquettes.
  
- La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du *pool* circulant de plaquettes :
  - **En cas de thrombocytose** (masse plaquettaire circulante importante): une grande partie de la TPO produite se fixe sur le récepteur des plaquettes puis est internalisée et dégradée par les plaquettes elles-mêmes, ce qui diminue significativement la fraction libre de TPO disponible pour stimuler la production médullaire.
  
  - **En cas de thrombopénie** (masse plaquettaire circulante insuffisante): peu de TPO se fixe sur les plaquettes. La fraction libre de TPO disponible est alors plus importante et la production médullaire augmentée.
  
- Caractéristiques des plaquettes (ou thrombocytes):

Les plaquettes sont de petits éléments discoïdes de 2-3  $\mu\text{m}$  de diamètre. Leur cytoplasme contient :

- un système canaliculaire qui forme des invaginations profondes constituant une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et facilitant ainsi l'étalement des plaquettes ;
- un cytosquelette important qui comporte un faisceau sous-membranaire de microtubules maintenant la structure discoïde des plaquettes ;

- différents types de granulations : lysosomes, grains de glycogène, mitochondries, et granules de sécrétion. Parmi ces granulation, on distingue : les granules denses qui contiennent principalement de l'ATP, ADP et sérotonine ; les granules  $\alpha$  qui contiennent un grand nombre de protéines spécifiques de plaquettes ( $\beta$ -thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, VWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, thrombospondine, IgG etc...) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF  $\beta$ ) ; les lysosomes qui contiennent des enzymes (hydrolase, phosphatase, protéase).

La membrane plaquettaire est riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes.

Le rôle majeur des plaquettes est d'assurer l'hémostase. Les plaquettes sont les premiers éléments à intervenir pour stopper un saignement (dû à une lésion vasculaire), limiter les pertes sanguines et permettre la cicatrisation.

La durée de vie des plaquettes est de 7 à 12 jours. 30% des plaquettes produites sont séquestrées par la rate de façon réversible. L'élimination des plaquettes vieillies est sous la responsabilité du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie).

La numération plaquettaire normale est de  $150 \cdot 10^9/L$  à  $450 \cdot 10^9/L$ , et, est constante toute la vie.

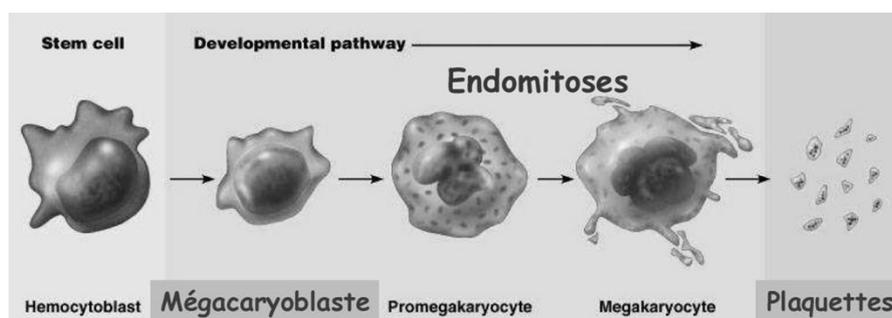


Figure 14: Processus de mégacaryopoïèse [150]

### 3.2 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le PTI est représenté dans la figure 15.

Nous allons détailler ces différents mécanismes.

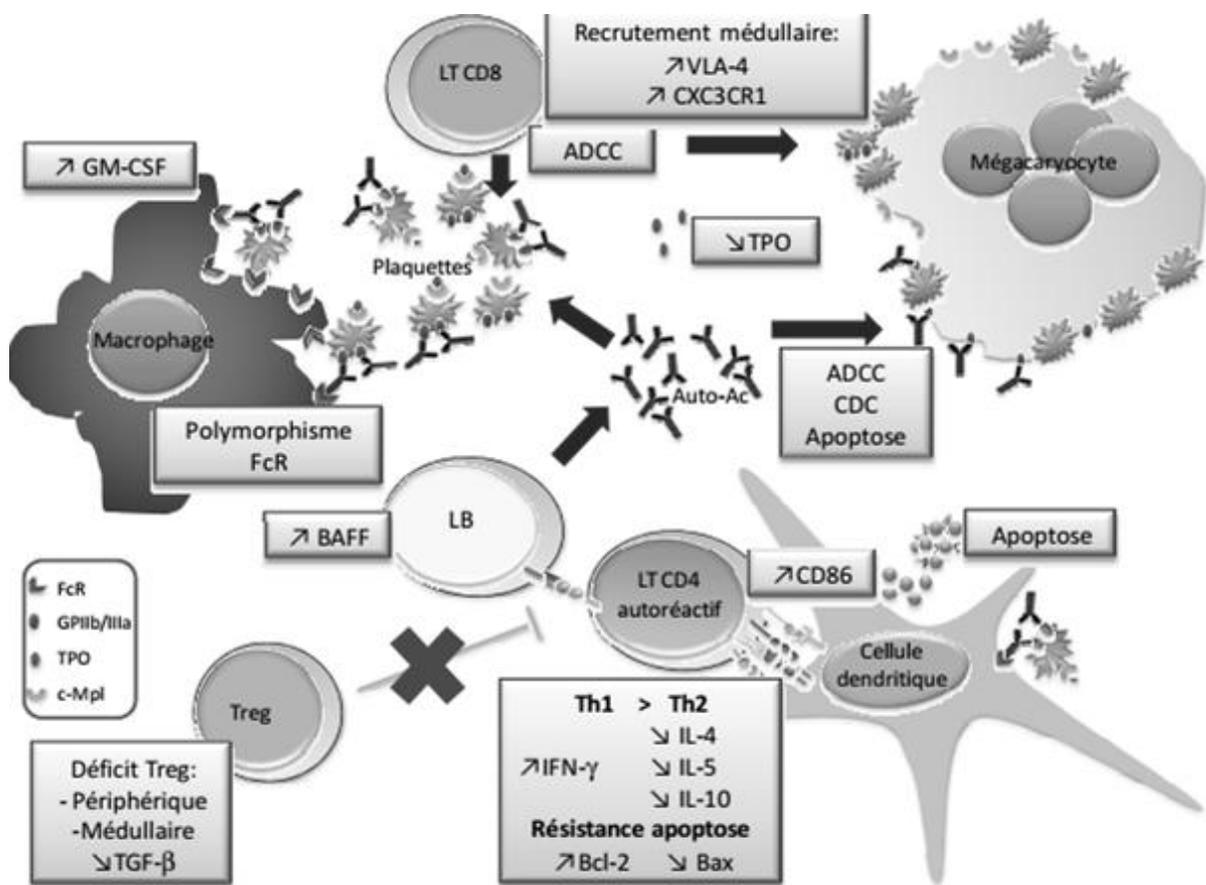


Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques du PTI [10]

### 3.2.1 DESTRUCTION PERIPHERIQUE DES PLAQUETTES [7] [10]

Le mécanisme de destruction des plaquettes fait intervenir des auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes plaquettaires et des cellules de l'immunité (lymphocytes B, lymphocytes T et T régulateurs, cellules dendritiques et macrophages).

#### - Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire

Les principales cibles antigéniques reconnues par le système immunitaire du patient sont les épitopes des complexes glycoprotéiques GP IIb-IIIa, plus rarement GP Ib-IX et GP Ia-IIa, qui sont exprimés par les plaquettes [53].

Le tableau n° 2 détaille la nature des épitopes des différents complexes GP impliqués et leur rôle dans la cascade de coagulation.

<b>COMPLEXES GLYCOPROTEIQUES</b>	<b>EPITOPE</b>
<b>GP IIb-IIIa</b>	CD41/CD61 ou intégrine $\alpha$ IIb $\beta$ 3 ⇒ Récepteur du fibrinogène ⇒ Rôle dans l'agrégation des plaquettes
<b>GP Ib-IX</b>	CD42b ⇒ Récepteur du facteur von Willebrand ⇒ Rôle dans l'adhésion de la plaquette au sous-endothélium
<b>GP Ia-IIa</b>	CD49b/CD29 ou intégrine $\alpha$ 2 $\beta$ 1 ⇒ Récepteur du collagène et de la laminine ⇒ Rôle dans l'adhésion de la plaquette à l'endothélium

Tableau n°2 : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques

- Rôle des lymphocytes B

Au cours d'un PTI, lorsque certains clones de lymphocytes B rencontrent les complexes GP présents à la surface des plaquettes, ils sont activés et sécrètent des auto-anticorps anti-plaquettes (de type IgG) ayant une forte affinité pour ces antigènes plaquettaires. La fixation des auto-anticorps aux antigènes n'altère que rarement les fonctions plaquettaires c'est pourquoi un faible risque hémorragique est observé au cours du PTI. Toutefois cette fixation est responsable de la destruction des plaquettes par différents mécanismes qui sont : une phagocytose (par les macrophages), une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) [7] [76].

La maturation et la stimulation des lymphocytes B auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (B-Cell Activating Factor of the TNF family) exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les neutrophiles. BAFF se lie à plusieurs récepteurs (BAFF-R, BCMA et TACI) exprimés principalement à la surface des lymphocytes B. La stimulation du récepteur BAFF-R joue un rôle dans le développement et la survie des lymphocytes B [69].

- Cellules dendritiques et macrophages [7] [10]

Les cellules dendritiques et les macrophages (d'origine spléniques essentiellement) sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui subissent une hyperactivation tout au long du PTI. Cette hyperactivation est mise en évidence par des taux sériques élevés de GM-CSF et une surexpression de la molécule de co-stimulation CD86 (marqueurs de maturation des cellules dendritiques).

La fixation d'auto-anticorps aux antigènes de surface plaquettaire (GP IIb/IIIa essentiellement) entraîne leur destruction par les macrophages spléniques. En effet, les macrophages expriment à leur surface des récepteurs capables de reconnaître le fragment Fc des auto-anticorps fixés aux plaquettes (figure 16).

Au cours du PTI, les macrophages spléniques ont un rôle important dans le maintien de la réponse auto-immune puisqu'ils induisent aussi la prolifération de lymphocytes T spécifiques du complexe GP IIb/IIIa.

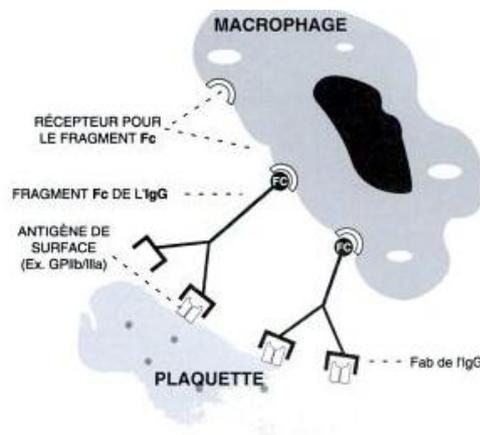


Figure 16 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaire [56]

Par ailleurs, les plaquettes présentent une apoptose accrue, celle-ci étant déterminée par l'expression d'annexine V présente à leur surface. Les corps apoptotiques plaquettaire qui en résultent sont phagocytés par les cellules dendritiques. Cet excès d'apoptose plaquettaire et l'état de « suractivation » des cellules dendritiques entretiennent l'auto-réactivité des lymphocytes T CD4+ dont la coopération avec les lymphocytes B entraîne la production d'auto-anticorps [10].

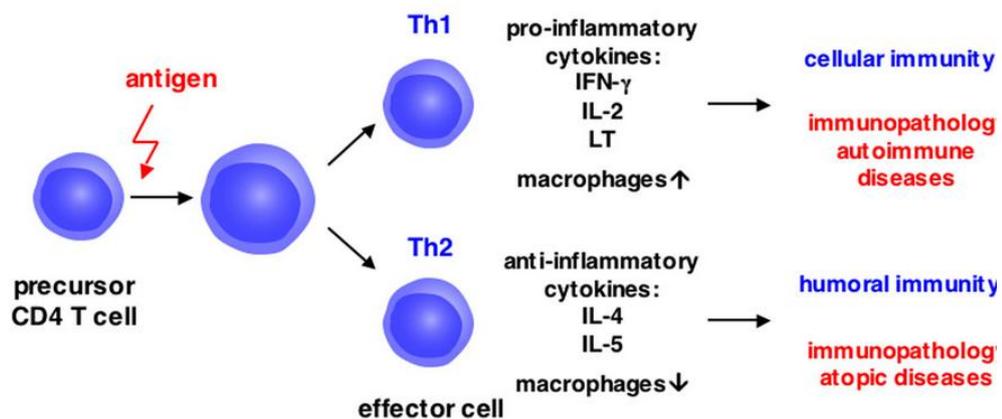
#### - Lymphocytes T

Les lymphocytes T (CD4+ et CD8+) sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire. Cette réponse à médiation Th1, c'est-à-dire pro-inflammatoire comme en témoigne l'augmentation de la production d'IL-2 et d'IFN $\gamma$  (figure 17), permet l'activation de lymphocytes T cytotoxiques. Leur recrutement médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 (*Very Late Antigen-4*) et du récepteur de chimiokine CX3CR1.

Après étude de la région hypervariable (CDR3) de la chaîne  $\beta$  du récepteur TCR (*T cell receptor*) des lymphocytes T d'un patient atteint de PTI, le profil du répertoire T a été identifié comme étant oligoclonal, ce qui suggère une réponse cellulaire T spécifique de certains antigènes [10] [116].

Par ailleurs, on a retrouvé chez des patients atteints de PTI des taux de lymphocytes T CD4+ Th2 et CD8+ Tc2 (exprimant IL4) inférieurs à ceux retrouvés chez des patients sains [116]. Cette découverte suggère une cytotoxicité cellulaire T CD8+ accrue médiée par des gènes du système perforine/granzyme (protéines impliquées dans la lyse cellulaire) [87].

Les lymphocytes T participent aussi à l'activation et la maturation d'affinité des lymphocytes B par l'intermédiaire d'une molécule de co-stimulation CD154 (ou CD40-ligand) présent à leur surface reconnaissant CD40 à la surface des lymphocytes B (figure 18) [10] [26]. Les lymphocytes T auto-réactifs s'engagent également dans une voie anti-apoptotique caractérisée par une augmentation intracellulaire de Bcl-2 (molécule anti-apoptotique) et une diminution de Bax (molécule pro-apoptotique) [116].



Arthritis Research & T

Figure 17: Orientation de la réponse immunitaire cellulaire [151]

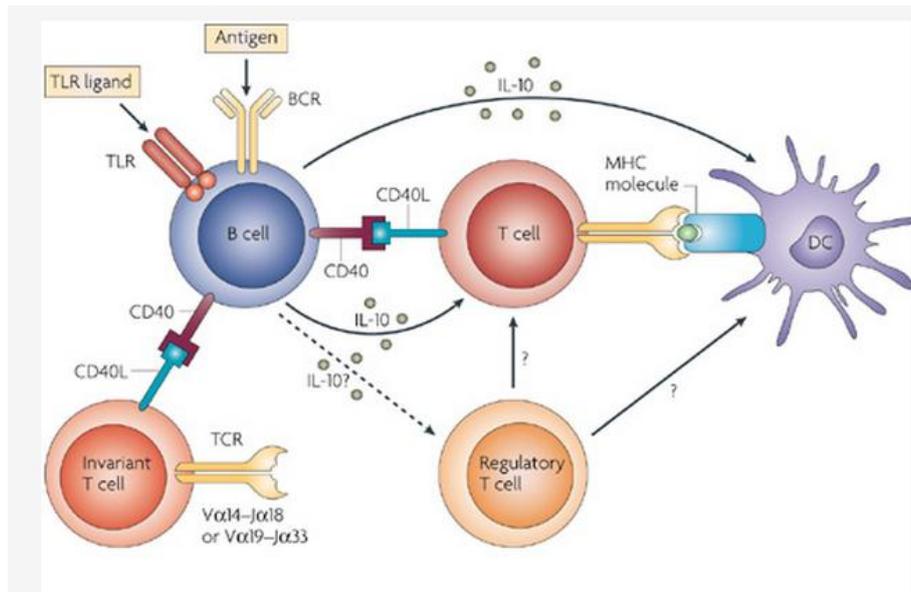


Figure 18 : Activation T-dépendante des lymphocytes B [33]

- Lymphocytes T régulateurs [7] [10] [116]

Au cours du PTI, la présence de lymphocytes T auto-réactifs, qui reconnaissent le complexe GP IIb/IIIa et favorisent ainsi la production d'auto-anticorps spécifiques à ceux-ci, suggère une rupture de la tolérance périphérique. Cette rupture de tolérance s'explique par une dysrégulation de la réponse immunitaire et plus particulièrement par un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif en lymphocytes T régulateurs (ou *Treg*). Ces lymphocytes *Treg* ont la particularité d'être CD4<sup>+</sup> (d'origine thymique), CD25<sup>+</sup> (exprimant la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2) et Foxp3<sup>+</sup> (jouant un rôle dans la genèse et dans le maintien de la fonction immunosuppressive). Ils ont aussi une action sur les lymphocytes T et B, les cellules NK, les cellules dendritiques et sur les polynucléaires neutrophiles en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions. Ils participent ainsi à une réponse immunitaire innée et adaptative.

### 3.2.2 DEFAUT DE PRODUCTION MEDULLAIRE [86]

#### - Une origine immunologique [7]

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes, exprimant à leur surface les complexes GP IIb/IIIa et GP Ib/IX, entraîne une diminution de la maturation et de la production des plaquettes via des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), d'une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et par induction d'apoptose.

La présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TPO a aussi été mise en cause. Ces auto-anticorps présents chez moins de 10% des patients atteints de PTI (mais jamais chez des sujets sains) ont été tenus pour responsables d'un tableau biologique particulier associant une hypoplasie mégacaryocytaire à un taux élevé de TPO.

#### - Une stimulation médullaire insuffisante [10] [42]

Au cours du PTI et comparativement à des patients atteints de thrombopénie d'origine centrale (aplasie médullaire), la concentration sérique TPO est anormalement faible au regard de la thrombopénie (figure 19). Cette production de TPO non adaptée à la profondeur de la thrombopénie s'explique par le fait que la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique est proche de celle des sujets sains. La fraction libre de TPO est basse n'entraînant pas de réponse médullaire accrue.

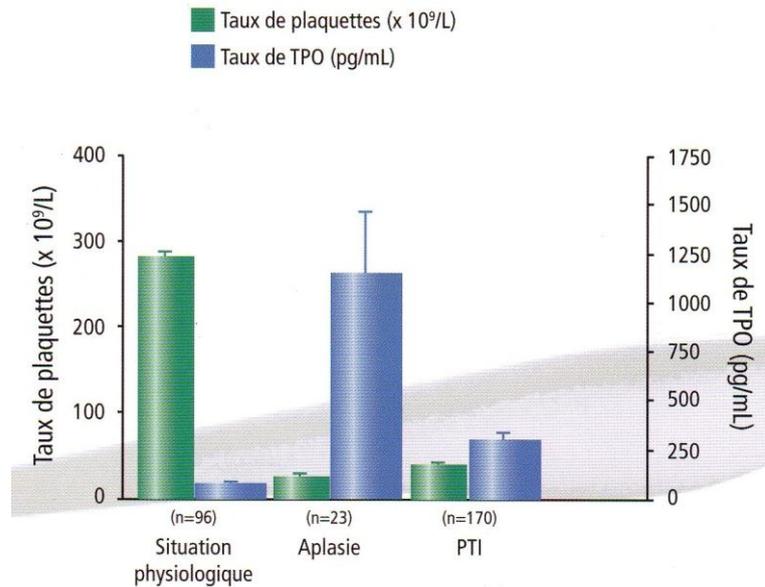


Figure 19 : Rationnel PTI/TPO [62]

### 3.2.3 IMPLICATION DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

#### - Facteurs génétiques [7] [10] [61]

Même si l'on pense qu'il existe une prédisposition génétique à développer certaines maladies auto-immunes, le PTI n'est pas une maladie héréditaire. Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, peu d'arguments sont en faveur d'une susceptibilité génétique liée au système HLA au cours du PTI bien qu'une association faible avec le HLA DR4 ait été observée au sein d'une population japonaise [85].

Plus récemment, des scientifiques ont mis en évidence un polymorphisme de MICA (gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) chez 51 patients atteints de PTI comparés à 145 sujets sains [70]. Ce polymorphisme jouerait un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité. En effet, MICA est le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface des cellules NK (*natural killer*).

Le polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR) a aussi été incriminé. Ces récepteurs sont définis selon leur affinité pour l'IgG et le type de signal intracellulaire généré par la liaison à cet IgG (tableau n°3). Certains allèles des récepteurs de

faible affinité (FcγRIIIa et FcγRIIb) présents à la surface des monocytes et des cellules NK, prédisposent à la chronicisation du PTI chez l'enfant. On suspecte une augmentation de l'affinité des FcγR pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi la phagocytose et une diversification de la réponse auto-immune.

RECEPTEUR	AFFINITE	TYPE DE SIGNAL
FcγRI	Forte	Activateur
FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb	Faible	Activateur <i>sauf pour FcγRIIb qui entraine une inhibition cellulaire</i>

Tableau n° 3 : Affinité et de type de signal généré par les FcγR

Les allo-antigènes plaquettaires humains (HPA) forment un système diallélique situé sur les glycoprotéines plaquettaires et plus particulièrement sur les glycoprotéines I, II, et III. Ces antigènes, principalement impliqués au cours des phénomènes d'auto-immunisation, ont été étudiés au cours du PTI : HPA-5b, porté par la GPIa, est présent de façon plus importante chez les patients atteints de PTI aigu [16]. HPA-2a, porté par la GPIb, est plus fréquent quant à lui chez les patients atteints de PTI chronique réfractaire [120].

Enfin, un polymorphisme du promoteur de BAFF a été mis en évidence au cours d'un PTI [30]. Cette mutation, qui à l'état homozygote entraine des taux élevés de BAFF, s'observe chez 28% des patients atteints de PTI contre 10% des sujets sains.

- Facteurs environnementaux [10]

Certaines viroses (VIH, hépatite C, EBV et CMV) peuvent participer au déclenchement d'un PTI. Parmi les mécanismes impliqués, on évoque:

- une dysrégulation cellulaire T (VIH) avec un effet cytopathogène direct dirigé contre les mégacaryocytes qui expriment le CD4
- une stimulation polyclonale des lymphocytes B (EBV) ;
- et une stimulation du système phagocytaire mononuclée splénique.

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont aussi été évoqués dans le cas de :

- *Helicobacter pylori* dont la protéine CagA exprimée par certaines souches partagerait des déterminants antigéniques avec des GP plaquettaires.
- VIH, entre la protéine GP 120 du virus et le complexe plaquettaire GP IIb/IIIa
- Hépatite C, entre la protéine « core-enveloppe » du virus et le complexe plaquettaire GP IIIa.

### 3.3 EVOLUTION DU PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE [62]

Dans l'histoire naturelle d'un purpura thrombopénique idiopathique, on distingue trois périodes d'évolution (figure 20). Le passage d'une période à l'autre diffère selon les sujets et est imprévisible au moment du diagnostic du PTI. On parle ainsi de:

- « **PTI nouvellement diagnostiqué** » pour une évolution inférieure à 3 mois
- « **PTI persistant** » pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic. Lors de cette période, une rémission spontanée est possible. Cependant il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme du PTI.
- « **PTI chronique** » pour une durée d'évolution dépassant 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%) [50]. On parle aussi de « **PTI chronique réfractaire** » si le PTI est résistant à la splénectomie.

Chez l'enfant, le PTI se déclare le plus souvent en quelques jours voire en quelques semaines après une infection virale et il guérit dans 70 à 80% des cas en quelques semaines (ou mois). Chez l'adulte cependant, le PTI passe à la chronicité dans 70% des cas et évolue de façon imprévisible avec des périodes possibles de rémission ou de rechute [43].

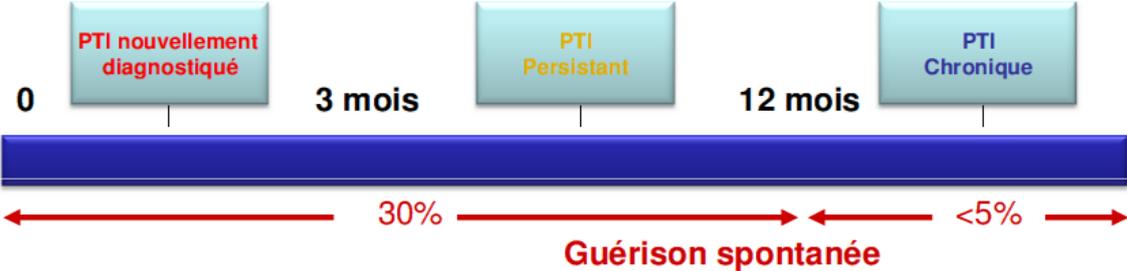


Figure 20: Evolution du PTI [106]

**PARTIE II :**

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

**DU**

**PATIENT ATTEINT DE PTI**

La stratégie thérapeutique à adopter au cours du PTI de l'adulte et de l'enfant suit les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en octobre 2009 dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). L'organigramme qui suit (figure 21) figure dans ce PNDS et résume cette stratégie.

Dans les paragraphes suivant, nous évoquerons les contextes menant à une abstention thérapeutique ou à la mise en place d'un traitement. Ensuite nous décrivons les circonstances d'hospitalisation et les traitements d'urgence. Enfin, nous détaillerons les traitements de première ligne, les traitements qui peuvent être instaurés après échec de cette première ligne de traitement en attendant la splénectomie ainsi que les traitements de seconde ligne.

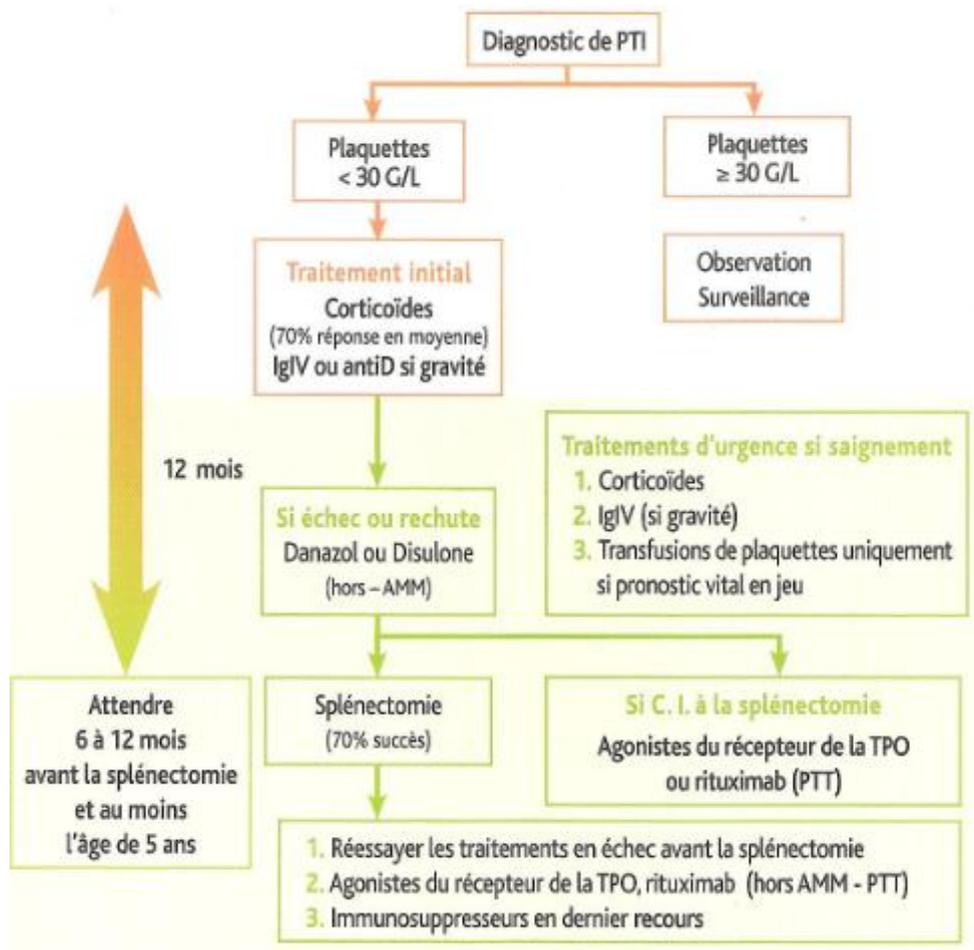


Figure 21 : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI [50]

## 1 INDICATIONS DE TRAITEMENT [21] [42] [50]

Une fois que le diagnostic d'un PTI a été posé la mise en place d'un traitement n'est pas toujours nécessaire. La prise de décision est basée sur plusieurs paramètres qui sont :

- l'importance de la thrombopénie,
- l'intensité du syndrome hémorragique
- et le terrain (âge, comorbidité, ancienneté du PTI)

Le tableau n°4 met en évidence la conduite thérapeutique à tenir en fonction de la numération plaquettaire du patient.

NUMERATION PLAQUETTAIRE	CONTEXTE	CONDUITE THERAPEUTIQUE
	<b>ADULTE</b>	
<b>≥ 30.10<sup>9</sup>/L</b>	Thrombopénie modérée et asymptomatique (pas de risque d'hémorragie grave)	<b>ABSTENTION THERAPEUTIQUE</b> ↓ <b>SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE</b>
<b>&lt; 30.10<sup>9</sup>/L</b>	Si présence de signes hémorragiques cutanéomuqueux <i>Ce seuil de 30.10<sup>9</sup>/L peut être augmenté en cas de :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>présence des comorbidités (HTA, insuffisance rénale etc.)</i></li> <li>- <i>prise de médicaments pouvant modifier l'hémostase (AVK, antiagrégants plaquettaires etc.)</i></li> <li>- <i>patient âgé,</i></li> <li>- <i>nécessité d'un acte chirurgical,</i></li> <li>- <i>patients dont la profession ou le style de vie prédisposent aux saignements,</i></li> <li>- <i>traumatismes.</i></li> </ul>	<b>MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT</b>

NUMERATION PLAQUETTAIRE	CONTEXTE	CONDUITE THERAPEUTIQUE
	<b>LA FEMME ENCEINTE</b>	
<b>&lt; 30.10<sup>9</sup>/L</b>	Si présence d'un syndrome hémorragique ou si programmation d'une manœuvre obstétricale  <u>Remarque :</u> ce seuil de 30.10 <sup>9</sup> /L peut être augmenté en cas de fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement	<b>MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT</b>

NUMERATION PLAQUETTAIRE	CONTEXTE	CONDUITE THERAPEUTIQUE
	<b>ENFANT</b>	
<b>≥10.10<sup>9</sup>/L</b>	Et score de Buchanan entre 0 et 2 (absence d'un syndrome hémorragique sévère)	<b>ABSTENTION THERAPEUTIQUE ↓ SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE</b>
<b>&lt; 10.10<sup>9</sup>/L</b>	Et score de Buchanan ≥ 3 (présence d'un syndrome hémorragique sévère)	<b>MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT</b>

Tableau n°4 : Conduite thérapeutique à tenir en fonction de la numération plaquettaire du patient

## 2 CIRCONSTANCES D'HOSPITALISATION ET TRAITEMENT D'URGENCE

### 2.1 CIRCONSTANCES D'HOSPITALISATION [42] [58]

Chez l'adulte (femmes enceintes incluses), la décision d'une éventuelle hospitalisation se base sur les mêmes paramètres que ceux qui conduisent à la mise en place d'un traitement (présence de saignements cutanéomuqueux excessif et numération plaquettaire inférieure à  $30.10^9/L$ ).

Une prise en charge en ambulatoire est possible chez un patient qui présente une thrombopénie profonde dès lors que celui-ci ne présente pas de syndrome hémorragique sévère. Néanmoins, l'hospitalisation est justifiée si le patient est isolé, peu compliant ou s'il présente des comorbidités associées, et ce, même si ce patient ne présente qu'un syndrome hémorragique peu important.

Une étude française rétrospective, observationnelle et monocentrique a été menée au sein de l'hôpital Henri Mondor (centre de référence du PTI) afin d'évaluer l'utilisation des ressources et les coûts annuels associés à la prise en charge du PTI chronique [58]. Cette étude incluait 57 patients atteints de PTI chronique (numération plaquettaire inférieure à  $50.10^9/L$ ), adultes ( $\geq 18$  ans), diagnostiqués entre 2005 et 2006 et suivis dans le centre Henri Mondor pendant au moins 1 an. Elle excluait cependant tout patient présentant un PTI secondaire ou n'ayant pas été diagnostiqué à l'hôpital Henri Mondor. Au terme de cette étude une quantification du nombre moyen d'hospitalisation/patient/an a été possible :

Près d'1 patient sur 2 a dû être hospitalisé en moyenne 5,6 fois dans l'année :

- ⇒ 3,5 fois : hospitalisations de moins de 48h
- ⇒ 2,1 fois : hospitalisations de plus de 48h (durée moyenne des hospitalisations longues : 12,3 jours par séjour)

Un patient atteint d'un PTI sévère passerait en moyenne 4 semaines à l'hôpital dans l'année.

Chez l'enfant, l'hospitalisation est indiquée dès lors que la thrombopénie et le syndrome hémorragique clinique sont importants. D'autres paramètres tels que le contexte familial et social de l'enfant peuvent aussi justifier une hospitalisation.

## 2.2 TRAITEMENTS D'URGENCE [50] [62]

Lorsque le pronostic vital du patient est engagé (saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif ou des voies génito-urinaires), un traitement d'urgence est instauré dans les plus brefs délais. Ce traitement d'urgence repose sur l'administration de thérapeutiques visant à faire remonter rapidement la numération plaquettaire du patient : association de perfusions d'immunoglobuline G en IV (1 g/kg à J1 +/- J3) à des bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/jour à J1 +/- J2 et J3) et à des transfusions de plaquettes. Les transfusions de plaquettes ne sont justifiées que dans les cas les plus sévères.

Des perfusions IV de vincristine (1 à 2 mg) ou de vinblastine (5 à 10 mg) peuvent être administrées en cas de thrombopénies profondes et symptomatiques résistantes à l'association IgIV- corticothérapie IV.

L'administration du facteur VII activé peut être aussi envisagée dans des situations d'impasse thérapeutique avec engagement immédiat du pronostic vital.

En cas d'urgence, des mesures générales seront aussi à adopter :

- les médicaments susceptibles d'induire une thrombopénie devront être arrêtés,
- les traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires devront être suspendus dans la mesure du possible,
- la pression artérielle devra être contrôlée,
- et les gestes à risques ainsi que les traumatismes seront à éviter.

### 3 TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE [42] [50] [106]

Lorsqu'un PTI est nouvellement diagnostiqué, que le patient présente une numération plaquettaire inférieure à  $30.10^9/L$  ainsi que des signes hémorragiques cutanéomuqueux, un traitement de première ligne est instauré (figure 21). Celui-ci repose sur trois options thérapeutiques :

- la corticothérapie,
- les perfusions intraveineuses d'immunoglobulines G
- et les perfusions intraveineuses d'immunoglobulines anti-D.

La première ligne de traitement a pour objectif de faire rapidement remonter la numération plaquettaire du patient au dessus d'un seuil ( $30.10^9/L$  à  $50.10^9/L$ ) le mettant à l'abri d'hémorragies graves.

Le choix de l'une ou l'autre de ces options est basé sur la sévérité du tableau clinique du patient et plus particulièrement sur le score hémorragique (figure 22) :

- s'il est inférieur à 8 : on administrera une corticothérapie par voie orale (si score hémorragique  $\leq 3$ ) ou par voie intraveineuse (si score hémorragique compris entre 3 et 8).
- si le score hémorragique augmente après la corticothérapie: on conclura à un échec du traitement et on mettra en place une association de perfusions intraveineuses d'immunoglobulines et des corticoïdes. Cette association sera aussi administrée si le score hémorragique est initialement supérieur à 8.

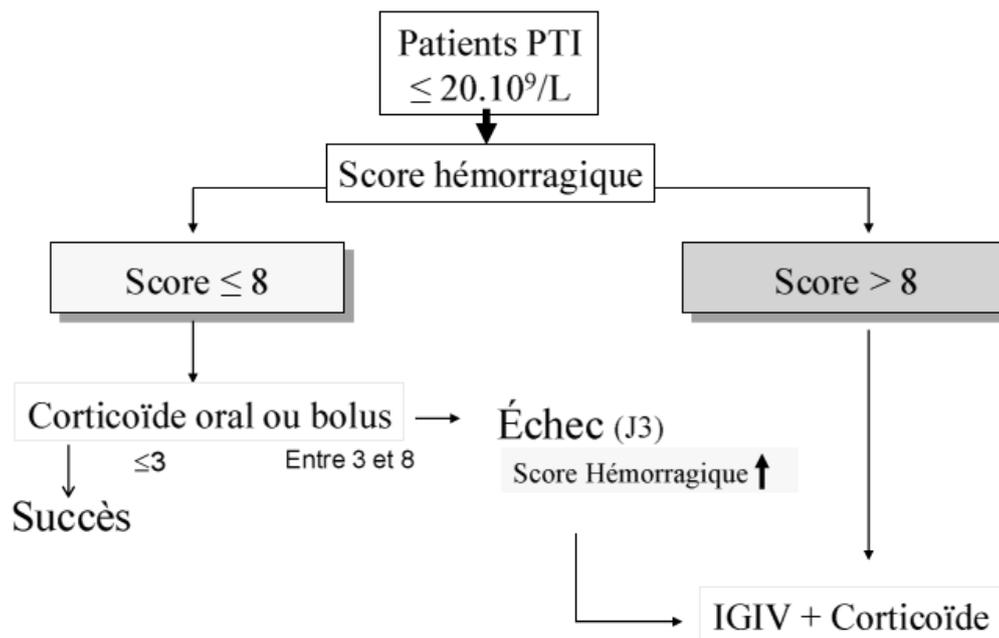


Figure 22 : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique [62]

### 3.1 LA CORTICOTHERAPIE

La corticothérapie est utilisée comme traitement initial chez l'adulte et l'enfant atteint de PTI. Elle repose sur l'administration de dérivés de synthèse de la cortisone : prednisone, dexaméthasone et méthylprednisolone [50]

Ces molécules ont une activité immunosuppressive. Elles inhibent de façon rapide l'activité phagocytaire des macrophages spléniques et diminuent secondairement la synthèse des auto-anticorps produits par les cellules B [109]. Toutefois, il n'y a pas d'étude contrôlée qui permettent de comparer valablement ces différentes molécules.

Par ailleurs, le risque fréquent de cortico-dépendance ainsi que l'apparition rapide d'effets secondaires responsables de complications significatives (diabète, ostéoporose, HTA, syndrome de Cushing, anxiété/insomnie, ulcères, immunosuppression/infections opportunistes) font de la corticothérapie une thérapie de courte durée.

Afin d'éviter un retard de croissance chez l'enfant, on privilégiera une corticothérapie associant une forte posologie et une courte durée de traitement.

Chez la femme enceinte, la corticothérapie n'est réservée qu'aux cas les plus sévères (numération plaquettaire comprise entre  $10.10^9/L$  et  $30.10^9/L$  avec présence d'un syndrome hémorragique ou lorsqu'une manœuvre obstétricale est prévue).

L'administration de corticoïdes sera contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'infections sous-jacentes et de vaccinations par des vaccins vivants.

### 3.1.1 CAS DE L'ADULTE

#### 3.1.1.1 PREDNISONE [148]

##### - Caractéristiques pharmacocinétiques

L'absorption orale de prednisone est rapide et le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures.

La demi-vie plasmatique est de 205 minutes.

Le métabolisme est hépatique.

L'élimination est urinaire sous forme de métabolites conjugués (80 %) et de prednisolone non transformée (20 %).

##### - Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités commercialisées en France	Formes pharmaceutiques	Disponibilité
Prednisone (liste I)	CORTANCYL®	Comprimés à 1 mg Comprimés sécables à 5 mg Comprimés sécables à 20 mg	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités

L'administration de prednisone est indiquée chez des patients ayant une numération plaquettaire inférieure à  $30.10^9/L$ , et ce, même s'ils sont asymptomatiques ou s'ils présentent un score hémorragique inférieur ou égal à 8 (figure 21) [62].

- Posologie et mode d'administration [50]

La prednisone est administrée *per os* à une dose initiale de 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines. L'administration de prednisone peut être arrêtée en quelques jours après avoir progressivement diminué la posologie journalière.

- Efficacité thérapeutique [98] [109]

Le service médical rendu de la prednisone est important.

Près de 70 à 80% des patients répondent à la prednisone. L'efficacité de la prednisone s'observe rapidement. En effet, le syndrome hémorragique se corrige en 24 à 48h et les plaquettes commencent à remonter dès le deuxième jour de traitement. Cependant afin d'atteindre une numération plaquettaire de  $30.10^9/L$ , plusieurs jours voire plusieurs semaines (2 à 4) de traitement sont requis. Dès lors que ce seuil de  $30.10^9/L$  est atteint sur deux numérations plaquettaires successives, la prednisone est arrêtée en quelques jours de façon progressive. En effet, une corticothérapie à long terme est délétère pour l'organisme et n'engendre pas d'effets bénéfiques sur le pronostic.

### 3.1.1.2 DEXAMETHASONE [148]

#### - Caractéristiques pharmacocinétiques

Après absorption orale de dexaméthasone, le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures après la prise et la concentration est réduite de moitié à la 6<sup>e</sup> heure.

La demi-vie plasmatique est supérieure à 300 minutes.

Le métabolisme se fait par voie rénale.

#### - Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités commercialisées en France	Formes pharmaceutiques	Disponibilité
Dexaméthasone (liste I)	DECTANCYL®	Comprimés à 0,5 mg	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités

L'administration de dexaméthasone constitue une alternative à celle de prednisone. Cependant il n'existe aucune étude qui permet d'affirmer que la dexaméthasone est plus efficace que la prednisone [62].

#### - Posologie et mode d'administration [50]

La dexaméthasone est administrée *per os* à une dose de 40 mg/jour pendant 4 jours consécutifs (équivalent à 400 mg de prednisone par jour). Afin d'obtenir une réponse durable, la cure de 4 jours de dexaméthasone est renouvelée pour 4 à 6 cycles tous les 14 à 28 jours.

- Efficacité thérapeutique

Le service médical rendu de la dexaméthasone est important.

Plus de 90% des patients [98] atteints de PTI répondent à la dexaméthasone dans un délai de réponse initiale de 2 à 14 jours [106]. 50% de ces patients affichent une réponse durable. Le délai de réponse maximale est de 4 à 28 jours [106]. Au delà de 28 jours, une réponse au traitement par dexaméthasone devient moins probable.

3.1.1.3 METHYLPREDNISOLONE [148]

- Caractéristiques pharmacocinétiques

Le pic de concentration plasmatique de la méthylprednisolone est atteint en 2 heures par voie orale.

La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.

Le métabolisme est hépatique.

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

- Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités commercialisées en France	Formes pharmaceutiques	Disponibilité
Méthylprednisolone (liste I)	MEDROL®  SOLUMEDROL®	Comprimés sécables à 4mg, 16 mg et 32 mg  Poudre et solution injectable à 500 mg, 1 g	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités  Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités

L'administration de méthylprednisolone est recommandée dans les formes les plus sévères de PTI (numération plaquettaire inférieure à  $20.10^9/L$ ) avec syndrome hémorragique important (score hémorragique entre 3 et 8) (figure 21) pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

- Posologie et mode d'administration [50]

Il est recommandé d'administrer la méthylprednisolone en dose de charge par voie intraveineuse à hauteur de 15 mg/kg/jour à J1 +/- J2 et J3 (sans dépasser 1g/jour) et de poursuivre en *per os* à une dose plus conventionnelle (1 mg/kg/jour) pendant 3 semaines.

- Efficacité thérapeutique

Le service médical rendu de la méthylprednisolone est important.

L'efficacité de la méthylprednisolone s'observe chez plus de 80% des patients dans un délai de réponse initiale de 4 à 8 jours [98]. Toutefois, l'efficacité étant transitoire, la prescription d'une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour *per os* pendant 21 jours peut être requise [50].

### 3.1.2 CAS PARTICULIERS

#### ⇒ L'ENFANT [50] [112]

Consensuellement, la corticothérapie n'est pas prescrite de façon prolongée car à terme elle engendre de graves effets secondaires dont un retard de croissance non négligeable chez l'enfant. Les cures de corticothérapie associant une forte posologie et une courte durée de traitement sont alors privilégiées.

La société d'hématologie-immunologie pédiatrique (SHIP) recommande l'administration de :

- prednisone à hauteur de 4 mg/kg/jour pendant 4 jours *ou* 2 mg/kg/jour pendant 7 jours ;
- dexaméthasone à hauteur de 10 mg/m<sup>2</sup>/jour en 2 prises pendant 4 jours consécutifs ;
- méthylprednisolone à hauteur de 30 mg/kg/jour (maximum 1g/jour) pendant 2 à 3 jours) administré par voie IV sur 30 à 60 minutes, sous surveillance tensionnelle [17]. Les injections intraveineuses sont réservées aux situations d'urgence sur le plan hémorragique où les corticoïdes peuvent être associés aux immunoglobulines en intraveineuses voire aux transfusions de plaquettes.

#### ⇒ LA FEMME ENCEINTE [42]

Dans le cadre de la grossesse, l'objectif d'un traitement est de maintenir une numération plaquettaire au dessus de 30.10<sup>9</sup>/L sans qu'il n'existe des saignements cutanéomuqueux.

Un traitement par corticoïdes n'est réservé qu'aux cas les plus sévères de PTI. Il est ainsi prescrit chez une femme ayant une numération plaquettaire comprise entre 10.10<sup>9</sup>/L et 30.10<sup>9</sup>/L accompagnée d'un syndrome hémorragique ou lorsqu'une manœuvre obstétricale est programmée.

La corticothérapie se limite dans la mesure du possible à :

- 1mg/kg/jour de prednisone *per os* pendant 3 semaines,
- Ou,
- un bolus de méthylprednisolone 1g dose totale, 2 ou 3 jours de suite.

### 3.2 PERFUSION D'IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES [50] [148]

Des immunoglobulines humaines polyvalentes sont utilisées par voie intraveineuse (IgIV). Ces médicaments dérivés du sang sont composés à 97 % d'immunoglobulines G (IgG) et sont préparées à partir de pools de plasma provenant d'un grand nombre de donneurs. Ces immunoglobulines sont utilisées au cours du PTI afin d'en moduler la composante immunitaire

- Mécanisme d'action

Les immunoglobulines G bloquent de façon immédiate les récepteurs Fc des cellules phagocytaires (macrophages) et inhibent la production et/ou la neutralisation d'auto-anticorps.

- Caractéristiques pharmacocinétiques

Les immunoglobulines polyvalentes humaines ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration par voie intraveineuse. Elles sont rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre est atteint entre les compartiments intra et extravasculaires en 3 à 5 jours environ.

La demi-vie plasmatique est de 21 à 34 jours selon l'immunoglobuline concernée.

- Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités commercialisées en France	Formes pharmaceutiques	Disponibilité
Immunoglobulines polyvalentes d'origine humaine (liste I)	TEGELINE® GAMMAGARD® OCTAGAM® CLAIRYG® KIOVIG®	Préparation pour perfusion IV à 50 mg/mL Préparation pour perfusion IV à 50 mg/mL (préparation à teneur réduite en IgA réservée aux patients ayant un déficit en IgA) Préparation pour perfusion IV à 50 mg/mL et 100 mg/mL Préparation pour perfusion IV à 50 mg/mL Préparation pour perfusion IV à 100 mg/mL	Réservé à l'usage hospitalier

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est réalisée en hospitalisation de jour. Elle est indiquée uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes :

- ✓ patients ayant une thrombopénie *de novo* et présentant des saignements importants,
- ✓ traitement des accidents hémorragiques aigus graves des formes chroniques de PTI chez un patient cortico-résistant,
- ✓ préparation à la splénectomie ou à un autre acte invasif chez un patient cortico-résistant,
- ✓ contre-indication aux corticoïdes (diabète déséquilibré, infection cours etc.)

Les IgIV sont soumises à une prescription hospitalière.

### 3.2.1 CAS DE L'ADULTE

- Posologie et mode d'administration [50]

À J1, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 0.8 à 1 g/kg/jour d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Une seconde perfusion d'IgIV à la dose d' 1 g/kg à J3 (soit une dose totale de 2 g/kg) est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance. Toutefois, en cas de syndrome hémorragique grave engageant le pronostic vital ou fonctionnel du patient, une seconde perfusion d'IgIV à la dose d' 1 g/kg pourra être administrée dès J2. Contrairement à la corticothérapie, l'administration d'IgIV nécessite une hospitalisation de jour (HDJ).

- Adaptation posologique [42] [50]

Il est recommandé d'adapter la posologie des IgIV chez les patients qui présentent des facteurs de risque de mauvaise tolérance rénale des immunoglobulines (patients âgés, fonction rénale perturbée, diabète, obésité, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, insuffisance cardiaque).

Dans ces situations, les immunoglobulines seront administrées à faible dose, c'est-à-dire à hauteur de 0,4 g/kg/jour en perfusion IV de 4 à 8 heures pendant 2 à 5 jours consécutifs avec surveillance de la fonction rénale du patient.

- Effets indésirables [109] [148]

Suite à l'administration d'IgIV, des effets secondaires peuvent apparaître. La plupart d'entre eux, de nature mineure et transitoire, surviennent dans la première heure de la perfusion. Pendant la perfusion d'IgIV, le pouls et la pression artérielle du patient devront être attentivement surveillés : avant le début de la perfusion, puis toutes les 5 minutes pendant la première demi-heure, ensuite toutes les demi-heures pendant les 2 heures suivantes et chaque heure par la suite. La fréquence respiratoire doit également faire l'objet d'une surveillance.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont :

- céphalées (modérées à sévères),
- myalgies, dorsalgies, lombalgies, arthralgies,
- nausées et vomissements,
- bouffées de chaleur,
- sensations d'oppression,
- bronchospasmes,
- frissons et hyperthermie.

Ces effets peuvent être prévenus par le ralentissement du débit de perfusion ou par l'administration concomitante de paracétamol.

Plus rarement, des effets secondaires sévères peuvent survenir (réactions allergiques et hypotension, choc anaphylactique, méningite aseptique). Ils surviennent le plus souvent dès la première perfusion et chez des patients ayant des facteurs de risque sous-jacents : patients très jeunes ou très âgés, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, risque thromboembolique accru.

Avant d'initier un traitement par IgIV, il est prudent de contrôler la numération formule sanguine, les fonctions rénale et hépatique du patient. Le dosage des immunoglobulines sériques doit aussi être réalisé dans le but d'exclure un déficit en IgA. En effet, chez des sujets hypo-gamma-globulinémiques et surtout chez ceux ayant un déficit sélectif en IgA sériques, une réaction anaphylactoïde est possible à la suite d'une perfusion d'immunoglobulines contenant une petite quantité d'IgA. Dans ce cas précis, l'utilisation de perfusions dépourvues de toutes IgA est vivement recommandée.

Dans certains cas, une insuffisance rénale aiguë peut survenir. Elle est due à la charge élevée de soluté responsable d'un dysfonctionnement tubulaire proximal et est réversible en 10 à 60 jours dans la grande majorité des cas. Il convient cependant d'être prudent et d'adapter la posologie chez les insuffisants rénaux.

- Contre-indications

L'administration d'immunoglobulines polyvalentes humaines est contre-indiquée en cas d'intolérance aux immunoglobulines humaines, spécialement lors des rares cas de déficit complet en IgA et quand le patient présente des anticorps anti-IgA

- Efficacité thérapeutique

Le service médical rendu des immunoglobulines est important.

L'efficacité d'un traitement par IgIV s'observe rapidement. Plus de 80% des patients traités répondent dans un délai de 24 à 72h [98] et la réponse est maximale entre 4 et 10 jours après la première injection [109].

Les IgIV ont l'avantage d'agir plus rapidement et d'avoir une fréquence de réponse un peu plus élevée que celle observée avec les corticoïdes. Néanmoins leur efficacité est transitoire. En effet, la numération plaquettaire du patient revient au chiffre plaquettaire initial après 2 à 4 semaines. Il est alors conseillé de mettre en place un traitement d'entretien par 0,4 g/kg d'IgIV toutes les 2 semaines afin de maintenir une numération plaquettaire stable [109]. De plus, de nombreux patients deviennent progressivement réfractaires aux IgIV (la moitié en 3 mois) et le coût de ces perfusions est élevé. C'est pourquoi l'administration d'IgIV ne peut être prolongée et n'est réservée qu'aux situations où le syndrome hémorragique est important.

Par ailleurs, il a été démontré que l'addition d'un traitement par prednisone à la dose d'1 mg/kg/jour pendant 18 jours au décours de la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses augmenterait significativement la fréquence et la durée de la réponse [50].

### 3.2.2 CAS PARTICULIERS

#### - L'ENFANT [42] [50]

Les recommandations préconisent d'administrer une dose de 0,8 à 1 g/kg d'IgIV en perfusion lente sur 18 à 24 heures afin d'éviter la survenue éventuelle de céphalées. Si l'enfant tolère de façon correcte la perfusion d'IgIV, la durée de celle-ci peut être écourtée pour les cures suivantes sans dépasser la vitesse de 4 ml/kg/heure. L'administration d'une seconde perfusion d'IgIV, 48h après la première, est envisagée en cas de réponse insuffisante à la première.

Par ailleurs, si l'enfant présente des facteurs de risques de mauvaise tolérance rénale aux immunoglobulines, il est conseillé de suivre les mêmes précautions que pour l'adulte. Il conviendra ainsi d'adapter la posologie des immunoglobulines à 0,4g/kg/jour en perfusion IV de 4 à 8 heures pendant 2 à 5 jours consécutifs.

Chez l'enfant l'administration d'IgIV est un traitement de choix pour les formes aiguës de PTI lorsqu'il y a présence d'un syndrome hémorragique. Dans les formes chroniques, ces perfusions permettent d'obtenir une stabilisation dans 60% des cas et ainsi d'éviter une splénectomie [109].

#### - LA FEMME ENCEINTE [42]

L'administration d'IgIV chez la femme enceinte est possible à forte dose (1 à 2 g/kg répartis sur 2 ou 3 jours) en cas de cortico-résistance ou lorsqu'il existe un impératif pour obtenir une remontée rapide de la numération plaquettaire.

### 3.3 PERFUSION INTRAVEINEUSE D'IMMUNOGLOBULINES ANTI-D [50] [148]

Les immunoglobulines anti-D (*ou anticorps anti-Rhésus*) sont des immunoglobulines spécifiques humaines de type IgG dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains.

#### - Mécanisme d'action

Les immunoglobulines anti-D (Ig anti-D) agissent par blocage des récepteurs Fc des macrophages par les hématies autologues recouvertes d'immunoglobulines anti-D [109].

#### - Caractéristiques pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine anti-D par voie intraveineuse est complète et immédiate. L'immunoglobuline est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extravasculaire.

La demi-vie plasmatique est de 21 à 28 jours (environ).

Les immunoglobulines sont dégradées par les cellules du système réticulo-endothélial.

#### - Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité commercialisée en France	Forme pharmaceutique	Disponibilité
Immunoglobulines anti-D humaines (liste I)	RHOPHYLAC®	Solution injectable en seringue pré-remplie à 200 µg/2 mL, 300 µg/3 mL	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités

Les recommandations de l'HAS préconisent l'administration hors-AMM de perfusions d'immunoglobulines anti-D en cas d'impasses thérapeutiques chez des patients adultes qui sont rhésus D positif, non anémiques, non splénectomisés.

- Posologie et mode d'administration

L'HAS recommande l'administration intraveineuse d'Ig anti-D à la dose de 75 µg/kg en perfusion intraveineuse unique [50]. Ce choix de posologie se base sur deux études qui ont démontré qu'une perfusion de 75 µg/kg d'Ig anti-D permettait de faire remonter la numération plaquettaire du patient à une vitesse comparable à celle observée lors d'une administration d'IgIV [83] [119].

- Effets indésirables

Peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) : Réaction cutanée, érythème, prurit, céphalées, fièvre, malaise, frissons.

Afin de réduire le risque de fièvre/frissons, une prémédication par paracétamol ou corticoïdes (20 mg de prednisone) est recommandée.

Rares ou exceptionnels ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) : Hypersensibilité, choc anaphylactique, tachycardie, hypotension, dyspnée, nausées/vomissements, arthralgies.

Une légère anémie hémolytique peut aussi survenir à la suite de la perfusion d'Ig anti-D. Cependant d'exceptionnels cas d'hémolyse intravasculaire mortelle ont été rapportés.

- Contre-indications

L'administration d'Ig anti-D est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité et chez des sujets ayant un test de COOMBS direct érythrocytaire positif.

- Efficacité thérapeutique [98]

La proportion de patients répondeurs à un traitement par immunoglobulines anti-D est similaire à celle de patients traités par IgIV, c'est-à-dire plus de 80%. Le délai de réponse initiale est de 4 à 5 jours et la réponse persiste sur 3 à 4 semaines voire sur quelques mois chez certains patients.

## 4 TRAITEMENTS APRES ECHEC DE LA PREMIERE LIGNE EN ATTENDANT LA SPLENECTOMIE

En cas d'échec ou de rechute à un traitement de première ligne, certaines options thérapeutiques comme l'administration de danazol ou de dapsone peuvent être envisagées (figure 21). Ces molécules constituent une solution d' « attente » avant une éventuelle splénectomie qui n'est réalisable que 12 mois après le diagnostic du PTI [50].

### 4.1 CAS DE L'ADULTE

#### 4.1.1 DANAZOL [5] [50] [148]

Le danazol est une molécule antigonadotrope de synthèse (dérivé de l'éthistérone ou 17 a-éthynyl-testostérone) qui a une activité androgénique et anabolisante modérée et qui est dénuée de propriétés oestrogéniques et progestatives.

##### - Mécanisme d'action

Une fois administré, le danazol agit par modulation de l'expression des récepteurs Fc des macrophages et par modification des sous-populations lymphocytaires [109].

##### - Caractéristiques pharmacocinétiques

La demi-vie d'absorption après la prise orale d'une dose unique de 400 mg de danazol est d'1h30 et la concentration maximale sanguine après absorption est obtenue en 2h.

La demi-vie plasmatique moyenne du danazol est de 4 à 5 heures environ.

La métabolisation du danazol est hépatique et son élimination est urinaire (50% en 3 jours) et digestive (36% en 3 jours).

- Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité commercialisée en France	Forme pharmaceutique	Disponibilité
DANAZOL (liste I)	DANATROL®	Gélules à 200mg	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités

Les recommandations de l'HAS préconisent l'utilisation hors-AMM de danazol dans le cadre d'un PTI.

- Posologie et mode d'administration

Il est recommandé d'administrer le danazol par voie orale à une posologie inférieure ou égale à 400 mg/jour de façon prolongée [50]. Après 12 mois d'administration de danazol, on pourra conclure ou non à l'inefficacité du traitement. En cas d'efficacité, le traitement sera poursuivi à dose réduite.

- Effets indésirables

Fréquents	<p><u>Effets androgéniques :</u></p> <p>Troubles du cycle menstruel, hémorragies intermenstruelles, aménorrhées, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, irritation vaginale.</p> <p>Acné, prise de poids, séborrhée, hirsutisme, chute de cheveux, modification du timbre de la voix.</p> <p>Augmentation de l'appétit</p> <p><u>Autres troubles endocriniens et métaboliques :</u></p> <p>Augmentation de la résistance à l'insuline et une élévation du glucagon plasmatique, intolérance au glucose,</p> <p>Augmentation du LDL cholestérol, diminution du HDL cholestérol</p> <p><u>Effets sur le système nerveux central :</u> Labilité émotionnelle, anxiété, humeur dépressive, nervosité, céphalées</p> <p><u>Effets hépato-pancréatiques :</u></p> <p>Augmentation des taux de transaminases sériques, pancréatite</p> <p>Toxicité hépatique</p> <p>Le rôle du danazol dans la carcinogénèse hépatique n'a à ce jour pas été démontré</p>
Rares	<p><u>Effets cardiovasculaires :</u></p> <p>Hypertension, palpitations, tachycardie et infarctus du myocarde</p> <p>Accidents thrombotiques</p> <p><u>Autres effets :</u></p> <p>Nausées, dyspepsies, asthénie</p>

Tableau n° 5 : Principaux effets indésirables du danazol

- Contre-indications

Le danazol est contre-indiqué en cas d'adénome prostatique ou de cancer de la prostate, d'insuffisance cardiaque, rénale et hépatique mais aussi chez la femme enceinte et allaitante.

- Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées :

- antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémisants) car le danazol a un effet diabétogène. Si l'association ne peut être évitée, le patient devra renforcer l'autosurveillance glycémique. La posologie de l'antidiabétique devra être éventuellement adaptée pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.
- simvastatine car le risque de survenue de rhabdomyolyse est majoré.

Associations nécessitant une précaution d'emploi :

- carbamazépine et warfarine car le danazol potentialise leurs effets. Une surveillance clinique ainsi qu'un dosage régulier de l'INR devront être mis en place. Une adaptation posologique de la carbamazépine et de l'AVK pendant et après l'arrêt du danazol devra également être effectué.
- ciclosporine et tacrolimus car le danazol inhibe leur métabolisme hépatique. Un dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur pendant l'association et après son arrêt ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale devront être réalisés.

- Efficacité thérapeutique [51] [98]

Dans les années 80, des études ont démontré l'efficacité d'un traitement par danazol chez des patients atteints de PTI réfractaire aux traitements de première ligne (notamment aux corticoïdes).

En 2004, une autre étude a été menée chez des patients atteints de PTI réfractaire à la première ligne de traitement (corticoïdes) et présentant des contre-indications à la splénectomie [71]. Dans cette étude, une réponse complète ou partielle au traitement par danazol a été enregistrée chez 60 à 67% des patients (remontée de la numération plaquettaire au dessus de  $50.10^9/L$  sur une période supérieure à 2 mois) et dans un délai de 3 à 6 mois.

#### 4.1.2 DAPSONE [40] [50] [62] [148]

##### - Mécanisme d'action

La dapsonne est un sulfamide antilépreux. Administré dans le PTI, il agit par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Il entraîne une hémolyse modérée à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps [50]. L'adjonction d'oxalate de fer est destinée à réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsonne.

##### - Caractéristiques pharmacocinétiques

L'absorption digestive de la dapsonne est presque totale.

Sa demi-vie plasmatique est comprise entre 10 et 50 heures.

L'élimination de la dapsonne est urinaire (70 à 80%).

##### - Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité commercialisée en France	Forme pharmaceutique	Disponibilité
DAPSONE / OXALATE DE FER (liste I)	DISULONE®	Comprimés à 100 mg/200 mg	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités

Comme pour le danazol, l’HAS préconise l’administration hors-AMM de dapsons dans le cadre d’un PTI.

- Posologie et mode d’administration [50] [121]

Il est recommandé d’administrer par voie orale une dose quotidienne de 100 mg de dapsons. Cette posologie sera réduite à 50 mg par jour en traitement d’entretien dès lors qu’une réponse au traitement est observée.

- Effets indésirables

Fréquents (Effets indésirables dose-dépendants)	Hémolyse  Méthémoglobinémie (chez des patients déficients en NADH méthémoglobine réductase). Celle-ci est recherchée dès le 8 <sup>ème</sup> jour de traitement.
Rares ou exceptionnels	Anémie hémolytique (chez des patients déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et recevant au moins 50 mg par jour de dapsons)  Troubles gastro-intestinaux  Troubles neurologiques (céphalées, insomnie, neuropathies)
Susceptibilité individuelle	Hypersensibilité : le risque allergique apparaît habituellement en début de traitement et se caractérise par l’apparition d’un rash cutané (figure 23), d’un prurit, de fièvre et d’une sensation de malaise général. Dès lors que ces signes apparaissent, le traitement par dapsons doit être immédiatement arrêté.

Tableau n° 6 : Principaux effets indésirables de la dapsons

Une surveillance biologique (hémoglobininémie, méthémoglobinémie, ferritinémie, dosages des transaminases) est à réaliser chaque semaine durant toute la durée du traitement par dapsons afin de vérifier la survenue ou non d'une hémolyse.



Figure 23: Photo d'une réaction allergique consécutive à l'administration de dapsons

- Contre-indications

L'administration de dapsons est contre-indiquée en cas de :

- déficit congénital en G6PD (ceci concerne 10% des hommes de type afro-américains et 1 à 2% des méditerranéens). Le déficit en G6PD doit être recherché grâce à un bilan hématologique avant le début du traitement.
- intolérance aux sulfones,
- anémie,
- méthémoglobinémie,
- insuffisance rénale et hépatique.

- Interactions médicamenteuses

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- didanosine. Cette association provoque une diminution de l'absorption digestive de la dapsonne en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Il est conseillé de prendre la dapsonne à distance de la didanosine (plus de 2 heures).
- zidovudine. Cette association est responsable d'une augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Il est recommandé d'effectuer des contrôles fréquents de l'hémogramme.

- Efficacité thérapeutique

En 2008, une étude de phase III a été menée chez des patients atteints de PTI réfractaires à la première ligne de traitement (corticoïdes). Dans cette étude, les patients ont reçu quotidiennement 100 mg de dapsonne sur une période de 30 jours (minimum) avant que la splénectomie ne soit considérée. Au terme de cette étude, une réponse à la dapsonne a été enregistrée chez plus de 50% des patients (remontée de la numération plaquettaire au dessus de  $50.10^9/L$ ) dans un délai de 2 à 3 semaines [121].

Une fois l'efficacité observée, la dose quotidienne de dapsonne est réduite à 50 mg. Ce schéma d'administration permet d'obtenir une réponse prolongée au traitement chez 2/3 des patients [98].

## 4.2 CAS PARTICULIERS [42]

### 4.2.1 L'ENFANT

Après une première ligne de traitement, une rechute de la numération plaquettaire est fréquente. Néanmoins, on évitera de prescrire trop rapidement chez l'enfant un traitement de seconde ligne car elle est réservée aux formes chroniques « vraies » voire ou aux rares cas de PTI aigus réfractaires. Dans cette situation, on cherchera alors à privilégier par principe une abstention thérapeutique.

### 4.2.2 LA FEMME ENCEINTE

En cas d'échec ou de rechute à un traitement de première ligne, le danazol ne peut pas être prescrit chez une femme enceinte. Toutefois la prescription de dapsons est possible. Si une grossesse survient chez une femme déjà traitée par de la dapsons, le traitement ne doit pas être interrompu. Cependant si la dapsons est introduite au cours de la grossesse, le taux d'hémoglobine doit être attentivement surveillé et la dapsons immédiatement arrêtée si un rash cutané apparaît.

## 5 TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE [50]

En cas d'échec ou de réponse insuffisante à un traitement de première ligne et lorsqu'un PTI est passé à la chronicité (PTI diagnostiqué depuis plus de 12 mois), il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne (figure 21).

Ce traitement de seconde ligne est aussi indiqué :

- chez l'adulte, lorsque la splénectomie est contre-indiquée *ou* refusée par le patient, et, en cas d'échec à la splénectomie si elle a déjà été réalisée,
- chez l'enfant, avant une splénectomie.

L'objectif principal de cette seconde ligne de traitement est de maintenir la numération plaquettaire du patient au dessus de  $30.10^9/L$  voire de  $50.10^9/L$  en cas de facteur de risque de saignement (prise concomitante d'antiagrégants et/ou d'anticoagulants, sujet âgé avec une comorbidité associée). Une numération plaquettaire au dessus de ce seuil permet au patient d'être hémostatiquement stable. Toutefois, une numération plaquettaire plus basse peut être tolérée chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de syndrome hémorragique notamment s'ils sont répondeurs à la corticothérapie.

Avant de prescrire un traitement de seconde ligne, le médecin prescripteur devra se baser sur plusieurs paramètres qui sont : l'historique des saignements et leur sévérité, les comorbidités associées, les attentes du patient et l'observance de celui-ci vis-à-vis des traitements médicamenteux.

### 5.1 TRAITEMENT CHIRURGICAL: LA SPLÉNECTOMIE [38] [50] [62] [109] [112]

#### 5.1.1 INDICATIONS [50]

Chez l'adulte comme chez l'enfant, la splénectomie (ou exérèse de la rate) constitue le meilleur traitement curatif d'un PTI devenu chronique. La rate est le principal organe où sont

fabriqués les anticorps qui interviennent dans la destruction des plaquettes et où sont situés les macrophages qui détruisent les plaquettes.

Chez l'enfant, les recommandations de la SHIP préconisent d'attendre un âge supérieur à 5 ans en raison d'un risque infectieux non négligeable en dessous de cet âge.

### 5.1.2 EFFICACITE

La splénectomie est efficace dans 70% des cas [96]. Cette efficacité s'observe très rapidement. En effet, la numération plaquettaire du patient remonte dès la première semaine qui suit l'intervention et est maximale en 15 jours. La remontée rapide des plaquettes dans la première semaine de la splénectomie constitue un facteur de bon pronostic [109].

Cependant, il existe un risque de rechutes dans 10 à 15% des cas [109]. Ces rechutes s'observent dans les six semaines qui suivent l'intervention (voire dans la première année) et sont d'autant plus fréquentes que la remontée de plaquettes dans les quinze premiers jours postopératoires a été minime.

### 5.1.3 LES MODALITES DE L'INTERVENTION [144] [145] [147]

Une splénectomie est un acte chirurgical qui peut être réalisé suivant deux méthodes distinctes:

- Une méthode conventionnelle : *la laparotomie*. L'intervention s'effectue à ciel ouvert par incision abdominale.
- Une méthode « mini-invasive » : *la laparoscopie*. L'intervention s'effectue par de petites incisions.

Dés que possible les chirurgiens se tournent vers la laparoscopie. En effet, bien qu'il n'existe pas d'étude prospective randomisée démontrant la supériorité de celle-ci par rapport à la laparotomie, la plupart des séries rétrospectives montre qu'il y a de nombreux avantages à cette approche : moins de douleur post-opératoire, une courte durée d'hospitalisation, une reprise plus rapide de l'alimentation et du transit et une récupération plus rapide.

Par ailleurs, le chirurgien recherchera par principe une rate accessoire (tissus spléniques résiduels) présente dans 10 à 20% des cas et pouvant être à l'origine d'un risque de rechute [50].

#### 5.1.4 PRECAUTIONS A ADOPTER EN CAS DE SPLENECTOMIE [88]

La splénectomie est une stratégie thérapeutique qui a un taux d'efficacité élevé. Cependant, elle expose le patient à un risque d'infections sévères (pouvant être mortelles). Chez un patient splénectomisé, la mortalité par infection est 50 à 100 fois supérieure à celle d'un patient non splénectomisé. Bien que les infections surviennent en général dans les premières années qui suivent l'intervention, les patients splénectomisés sont considérés à vie comme étant des patients à risque.

Les germes les plus à craindre sont *Streptococcus pneumoniae* (dans 50 à 80% des cas), *Hæmophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* qui sont des agents pathogènes encapsulés responsables de graves infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient et entraîner le décès de celui-ci en quelques heures.

La prévention des infections est essentielle et se base sur trois mesures qui sont : la vaccination (anti-pneumococcique, anti-hæmophilus et anti-méningocoque), l'antibioprophylaxie anti-pneumococcique et l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

- Vaccinations [88]

**La vaccination anti-pneumococcique** doit idéalement débuter 15 jours avant la splénectomie si celle-ci est programmée. Si la splénectomie s'effectue en urgence, le vaccin anti-pneumococcique doit être administré dans les 15 jours à 6 semaines qui suivent l'intervention. Deux vaccins anti-pneumococciques sont disponibles en France. Il s'agit des vaccins PNEUMO 23® (vaccin polysaccharidique à 23 valences) et PREVENAR® (vaccin conjugué à 7 valences).

Le schéma vaccinal de ces deux vaccins apparaît dans le tableau n°7.

Primo-vaccination à	Vaccination initiale	Rappels
Avant 2 ans	PREVENAR® : 3 injections à 1 mois d'intervalle	Rappel PREVENAR® à 12 à 15 mois Rappels par PNEUMO 23® ou PNEUMOVAX® tous les 5 ans
Entre 24 et 59 mois	PREVENAR® : 2 doses à 2 mois d'intervalle + Pneumo 23® 1 dose au moins à 2 mois d'intervalle	Rappels ultérieurs par PNEUMO 23® tous les 5 ans par PNEUMO 23® ou PNEUMOVAX® tous les 5 ans
Enfant de plus de 5 ans et adulte	PNEUMO23® ou PNEUMOVAX® : 1 dose	Rappels ultérieurs par PNEUMO 23® ou PNEUMOVAX® tous les 5 ans

Tableau n° 7: Schéma vaccinal du vaccin anti-pneumococcique [88]

**La vaccination anti-hæmophilus b** est normalement prévue dans le schéma vaccinal de l'enfant (tableau n°8). Chez l'adulte, en l'absence de consensus, on recommande toutefois cette vaccination 15 jours avant la splénectomie avec un rappel tous les 10 ans.

	<b>ENFANT</b>	<b>ADULTE</b>
<b>Vaccination anti-hæmophilus b</b>	<p>Vaccin combiné (INFANRIXQUINTA/HEXA®): 3 injections (IM/SC) à 1 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois (à 2, 3, et 4 mois) et rappel à 16-18 mois.</p> <p>Rattrapage pour les enfants non vaccinés par un vaccin monovalent (ACT HIB®) ou combiné :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- entre 6 et 12 mois : 2 injections (IM/SC) à 1 mois d'intervalle, rappel à l'âge de 18 mois</li> <li>- au-delà d'1 et jusqu'à 5 ans : 1 injection (IM/SC)</li> </ul>	<p>Rappel tous les 10 ans</p>

Tableau n°8 : Schéma vaccinal du vaccin anti- hæmophilus b

**La vaccination anti-méningocoque C** par le vaccin monovalent MENINGITEC® (disponible en France) est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 12 mois avec un rattrapage possible jusqu' l'âge de 24 ans révolus et un rappel à 5 ans.

Schéma vaccinal :

- nourrissons âgés de 2 à 11 mois révolus : administration de deux doses à 2 mois d'intervalle avec un rappel au cours de la deuxième année de vie en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la deuxième dose,
- enfants à partir de l'âge de 1 an, adolescents et adultes : administration d'une dose unique.

- Antibioprophylaxie

Même si une antibioprophylaxie est systématiquement indiquée chez l'enfant, elle reste discutée chez l'adulte. En effet, chez l'adulte le niveau de preuve de son efficacité est moindre mais compte tenu des données épidémiologiques et de la diminution du risque infectieux en cas de bonne observance l'antibioprophylaxie reste recommandée [28] [114].

Cette antibioprophylaxie repose sur l'utilisation de pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline ORACILLINE®). Cette molécule à spectre étroit, qui dispose depuis 2001 d'une AMM pour « patients splénectomisé, drépanocytaires majeurs et les autres aspléniques fonctionnels », est administrée dès le lendemain de la splénectomie et à la dose de :

- 1 000 000 d'UI matin et soir pendant 2 à 3 ans **chez l'adulte** (voire à vie),
- 50 000 UI/kg/jour en 2 prises **chez l'enfant**, chez qui la prescription de pénicilline V est plus longue et dépend en pratique de l'âge auquel la splénectomie est réalisée. L'antibioprophylaxie devra couvrir la période de l'enfance voire de l'adolescence dans certains cas [42].

L'administration de pénicilline V a un effet significatif sur la morbidité et la mortalité des patients puisqu'elle diminue de 84% les infections à pneumocoque dans les années qui suivent la splénectomie [35].

En cas d'allergie à la pénicilline V, l'administration hors-AMM d'un macrolide (roxythromycine RULID®) est possible [88].

## 5.2 TRAITEMENT MEDICAL EN CAS DE CONTRE-INDICATION A LA SPLENECTOMIE

La splénectomie constitue le meilleur traitement curatif d'un PTI devenu chronique et sévère. Elle peut être réalisée après une période de 12 mois qui suit le diagnostic.

Il existe cependant certaines circonstances cliniques qui contre-indiquent sa réalisation [147] :

- un âge inférieur à 5 ans,
- une cirrhose avec hypertension portale,
- un taux de plaquettes pré-opératoire inférieur à  $30.10^9/L$ ,
- des troubles graves de l'hémostase ainsi qu'une instabilité hémodynamique.

Dans ces situations, le clinicien aura recours à des traitements médicaux tels que le rituximab ou les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine.

### 5.2.1 RITUXIMAB [25] [148]

- Mécanisme d'action

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) anti-CD20 utilisé en hématologie.

Il se lie, de façon spécifique grâce au fragment Fab à l'antigène transmembranaire CD20 présents sur les lymphocytes pré-B et lymphocytes B matures (figure 24).

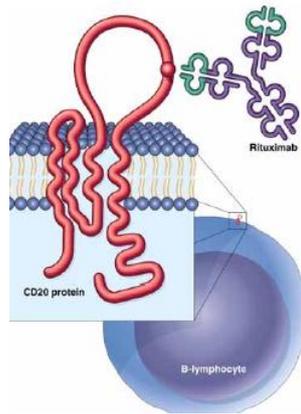


Figure 24 : Fixation du rituximab à l'antigène transmembranaire CD20 [91]

Le mécanisme de cytotoxicité induit par les anticorps anti-CD20 repose sur trois modes d'action (figure 25):

- la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC),
- la cytotoxicité dépendante du complément (CDC),
- l'apoptose induite.

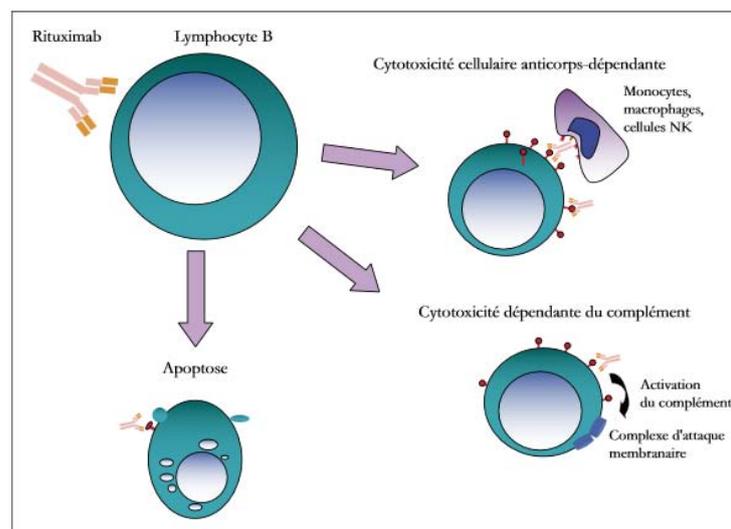


Figure 25: Mécanisme de cytotoxicité induite par les anticorps anti-CD20 [25]

- Caractéristiques pharmacocinétiques

L'administration de rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion.

La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures.

Le rituximab est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions. Il en découle que la déplétion B induite par le rituximab dure 6 à 9 mois. La récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survient pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement.

- Présentation et indications

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité commercialisée en France	Forme pharmaceutique	Disponibilité
RITUXIMAB (liste I)	MABTHERA®	Solution à diluer pour perfusion à 10 mg/mL	Agrée aux collectivités

Le 1<sup>er</sup> avril 2008, l'ANSM accorde au rituximab un protocole temporaire de traitement (PTT) dans le cadre d'un purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30.10<sup>9</sup>/L) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ ou aux IgIV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie [149].

Le Mabthera® est soumis à une prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie, médecine interne, oncologie médicale et rhumatologie.

- Posologie et mode d'administration

En l'absence d'études de recherche de dose et en fonction des données publiées, l'ANSM recommande de se référer au RCP de l'AMM du rituximab, soit une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle de rituximab administré en une perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant quatre semaines en hospitalisation de jour [149].

Il est cependant probable que des doses inférieures de rituximab (2 fois 1 g à 15 jours d'intervalle) aient une efficacité comparable [97].

Chez l'enfant, l'administration de rituximab est possible. En effet, le rituximab dispose d'un PTT en pédiatrie. Néanmoins les données disponibles sur l'administration de rituximab chez l'enfant sont limitées et la pharmacocinétique a été insuffisamment étudiée, c'est pourquoi certaines équipes médicales préconisent l'administration de rituximab avant la splénectomie uniquement [42].

- Effets indésirables [50] [111]

Les principaux risques liés à l'administration de rituximab sont :

- le risque d'hypersensibilité. Il est rare et potentiellement grave. Une réaction immédiate est souvent observée lors de la première perfusion de rituximab (dans les 2h qui suivent). Elle se caractérise par une sensation de malaise général avec fièvre, frissons, hypotension et dyspnée. Afin de prévenir cette réaction allergique, une prémédication par corticoïdes, antihistaminiques et antalgiques doit être instaurée. Une surveillance rapprochée pendant au moins 6 à 8h après la perfusion doit aussi être mise en place.
- le risque cardiovasculaire. Le rituximab peut se compliquer d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et de troubles du rythme.
- le risque infectieux (difficilement quantifiable) et notamment le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive. Ces risques nécessitent un suivi post-traitement.
- le risque de neutropénie et d'hypogammaglobulinémie prolongées chez l'enfant surtout si celui-ci est atteint d'un déficit commun variable.

- le risque non évalué de tératogénicité. En cas de désir de grossesse, le délai entre la dernière perfusion de rituximab et la conception est d'au moins 12 mois, ce qui permet l'élimination de 97% du produit en cinétique linéaire.

- Contre-indications

L'administration de rituximab est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines, de déficit immunitaire, d'infection sévère évolutives, d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée [149].

- Efficacité :

Trois études ouvertes et plusieurs séries de cas publiés (menés chez des patients atteints de PTI chronique réfractaire à la première ligne de traitement voire à la splénectomie) ont fait état de l'utilisation du rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines avec une réponse complète (remontée de la numération plaquettaire au dessus de 150.10<sup>9</sup>/L) chez 30% des patients (en moyenne) et une réponse partielle (remontée de la numération plaquettaire au dessus de 50.10<sup>9</sup>/L) chez 20 % des patients (en moyenne) [41][149].

En cas de rechute après une cure de 4 injections de rituximab, l'administration d'une seconde cure est possible. La réponse à celle-ci sera comparable à la première mais ne permettra pas d'obtenir une guérison. Etant donné le manque de données concernant la sécurité d'emploi du rituximab à long terme, les cures itératives de celui-ci sont déconseillées [42].

## 5.2.2 LES AGONISTES DU RECEPTEUR DE LA THROMBOPOÏÉTINE [42] [50] [60] [63] [77]

Grâce au développement des biotechnologies, aux nouvelles informations obtenues sur la physiopathologie du PTI et l'action physiologique de la TPO, deux molécules ont été commercialisées en 2009 et 2010. Il s'agit du **romiplostim** (NPLATE®, laboratoire AMGEN) et d'**eltrombopag** (REVOLADE®, laboratoire GSK) qui sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine indiqués dans la seconde ligne de traitement d'un PTI devenu chronique et réfractaire. Ces agonistes du récepteur de la TPO n'ont aucune homologie de structure avec la thrombopoïétine endogène. Cependant, ils se lient à son récepteur et l'activent. Ceci stimule le développement des mégacaryocytes et la production de plaquettes (figure 26), et, permet ainsi de compenser l'excès de destruction périphérique des plaquettes.

Romiplostim et eltrombopag constituent une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement du PTI puisqu'ils sont les seuls à cibler le défaut de production plaquettaire, tous les autres traitements ciblant le phénomène de destruction périphérique des plaquettes par le système auto-immun.

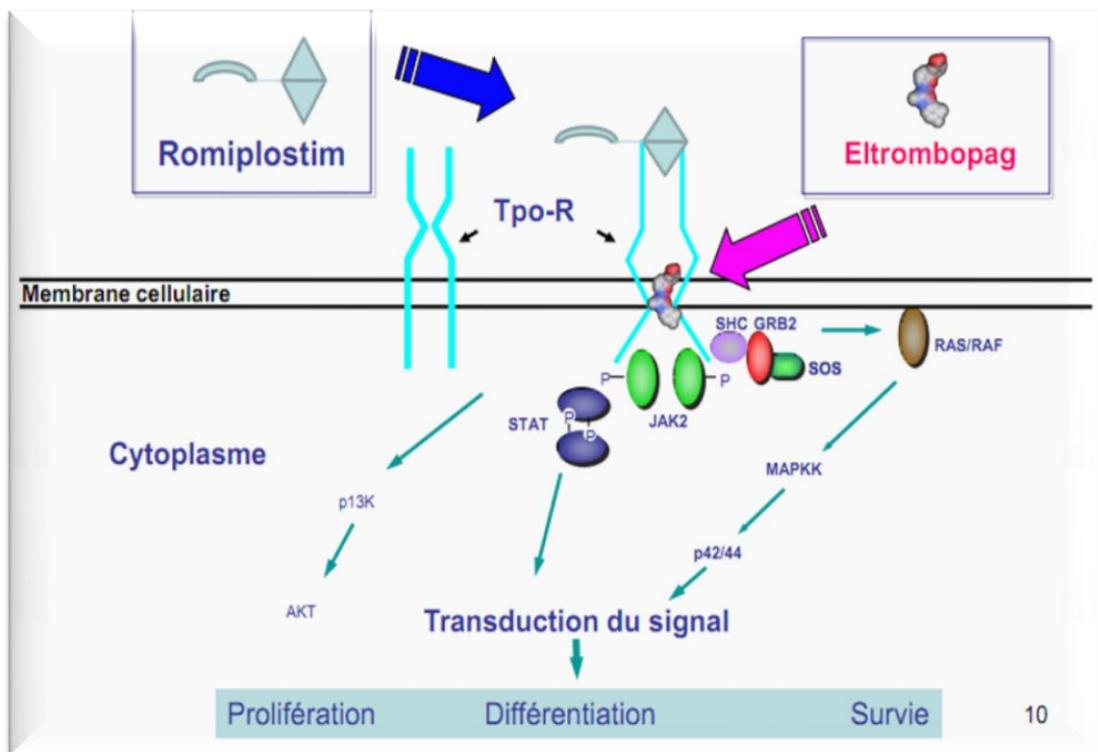


Figure 26 : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO [60]

### 5.2.2.1 ROMIPLOSTIM [31] [48] [50] [78] [81] [98] [148]

Romiplostim ou AMG 531 (Amgen megakaryopoiesis protein-531) est une protéine recombinante produite par « génie génétique » à partir de cellules de la bactérie *Escherichia coli*. Elle est appelée « peptibody » ou « pepticorps » et comprend deux domaines (figure 27) [125]:

- **Une partie peptide** qui ne possède aucune homologie de séquence avec la TPO endogène mais qui à le pouvoir de se fixer au même récepteur (TPO-R). Cette partie confère l'activité pharmacologique de la molécule.
- **Une partie « anticorps »** qui correspond au fragment Fc d'une IgG. Cette partie, qui est fusionnée avec la partie peptide, permet d'augmenter la demi-vie plasmatique de la molécule.

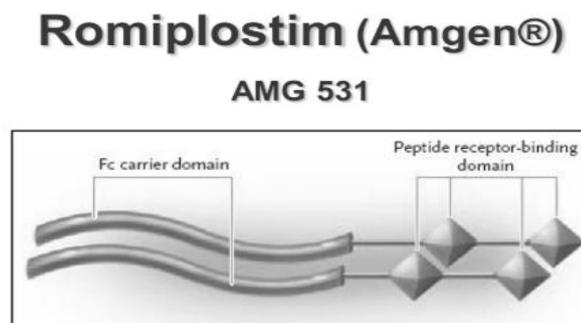


Figure 27: Structure du romiplostim [125]

#### - Mécanisme d'action

En se fixant au domaine extra-membranaire du récepteur de la TPO (TPO-R ou *c-Mpl*) (figure 28) le romiplostim modifie la structure de ce récepteur ce qui stimule la mégacaryopoïèse. Cette stimulation se fait par mimétisme moléculaire (figure 29), c'est-à-dire par les mêmes voies de signalisation que la TPO endogène et plus particulièrement par transduction d'un signal via différentes voies de signalisation comprenant la phosphorylation des protéines JAK2 et STAT5 (figure 26).

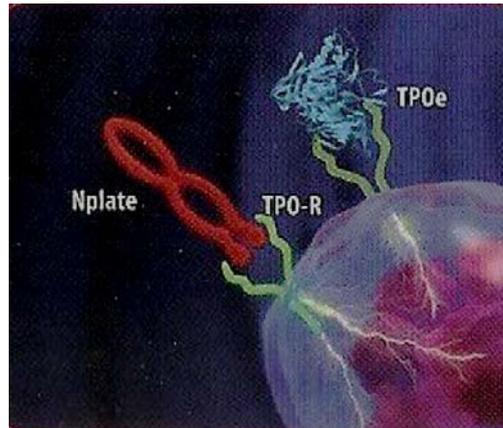


Figure 28 : Liaison du romiplostim au récepteur de la TPO (TPO-R) [129]

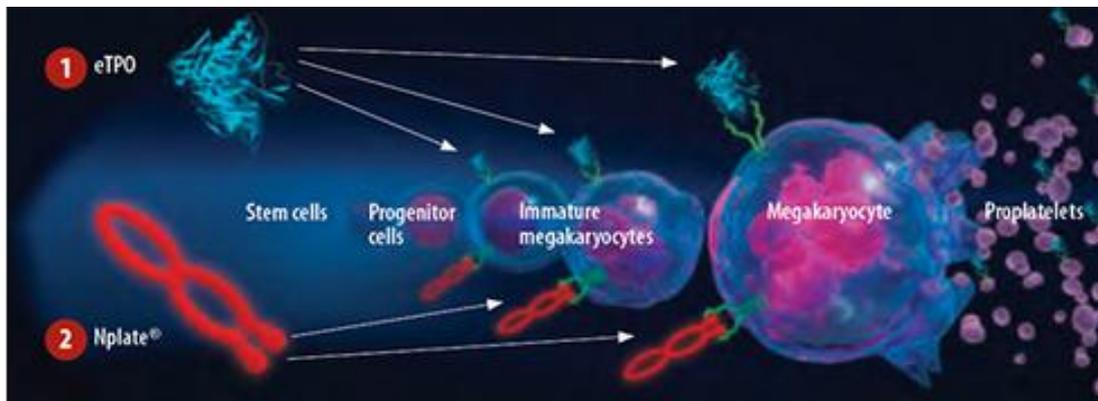


Figure 29: Mimétisme moléculaire du romiplostim [129]

- ❶ Produite de façon continue par le foie, la TPO endogène (eTPO) induit une production plaquettaire via son récepteur TPO-R, plus connu sous le nom c-Mpl.
- ❷ Romiplostim (NPLATE<sup>®</sup>) augmente la production plaquettaire par le même mécanisme que la TPO endogène.

- Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration sous-cutanée de 3 à 15 µg/kg de romiplostim, les taux sériques maximaux sont obtenus après 7 à 50 heures (médiane 14 heures). Les concentrations sériques fluctuent d'un patient à l'autre et sont pas corrélées à la dose administrée de romiplostim.

Distribution :

Après administration intraveineuse de doses croissantes de romiplostim, le volume de distribution décroît de façon non linéaire chez le volontaire sain. Cette diminution est en rapport avec la liaison du romiplostim sur les récepteurs cibles, ceux-ci pouvant être saturés après administration des plus fortes doses.

Élimination :

La demi-vie d'élimination du romiplostim est comprise entre 1 et 34 jours (médiane 3,5 jours). L'élimination sérique du romiplostim est en partie dépendante des récepteurs plaquettaires à la TPO. Il en résulte que, pour une dose donnée, les patients ayant des numérations plaquettaires élevées ont des concentrations sériques basses et inversement.

- Présentation et indications [48] [100] [148]

Dénomination commune internationale	<b>ROMIPLOSTIM</b> (Liste I)
Spécialités commercialisées en France	NPLATE® 250 µg : 18 mai 2009 NPLATE® 500 µg : 11 octobre 2010
Laboratoire	AMGEN®
Désignation	Médicament orphelin selon l'EMA (2005)
AMM	Août 2008 aux Etats-Unis Février 2009 en Europe
Formes pharmaceutiques disponibles	Poudre et solvant pour solution injectable (SC) dans un kit : - NPLATE® 250µg (500µg/ml) et seringue pré-remplie de 0,72 ml de solvant - NPLATE® 500µg (500µg/ml) et seringue pré-remplie de 1,2 ml de solvant
Disponibilité	Pharmacie d'officine et agréé aux collectivités
Conservation	2 ans <u>Avant reconstitution</u> : au réfrigérateur entre +2°C et +8°C et à l'abri de la lumière <u>Après reconstitution</u> : la solution doit être administrée immédiatement. Si ce n'est pas le cas, la conservation ne doit pas excéder 24h à 25°C ou 24h au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et à l'abri de la lumière
Prescription	Médicament soumis à prescription initiale hospitalière et réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne
Renouvellement	Renouvellement réservé aux médecins spécialisés en hématologie ou en médecine interne
Remboursement Sécurité Sociale	65% dans toutes les indications de son AMM ; Exonération du ticket modérateur pour une durée de 5 ans renouvelable lorsque le patient est reconnu atteint d'une affection longue durée (ALD) comprenant le purpura thrombopénique immunologique chronique

NPLATE® est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique), chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). NPLATE® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée [48] [50].

Etant donné l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance du romiplostim en pédiatrie et chez la femme enceinte, l'utilisation de romiplostim n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans et pendant la grossesse (absence d'AMM) [1].

- Posologie et mode d'administration [48] [125] [131] [132]

#### Posologie initiale

Une étude de phase II a été menée chez 21 adultes atteints de PTI chronique et présentant une numération plaquettaire inférieure à  $30 \cdot 10^9/L$  [67] [78]. Dans cette étude, 17 patients ont reçu six injections de romiplostim à une dose fixe comprise entre 1 et 6  $\mu g/kg$  et à une semaine d'intervalle, et, 4 patients ont reçu le placebo. Au terme des six semaines de l'étude, 88% des patients traités par romiplostim à la dose d'1  $\mu g/kg$  ont retrouvé une numération plaquettaire normale (comprise entre  $50 \cdot 10^9/L$  et  $450 \cdot 10^9/L$ ) contre 38% chez ceux traités avec une dose de 3  $\mu g/kg$ . Par ailleurs, aucun effet indésirable grave n'a été déclaré au cours de cette étude.

Sur la base de ces résultats, la dose d' 1  $\mu g/kg$  de poids corporel réel de romiplostim a été retenue comme dose initiale (dose d'attaque) à administrer en une injection hebdomadaire par voie sous-cutanée.

### Ajustement de la posologie

L'augmentation de la posologie de romiplostim s'effectue de façon progressive (tableau n°9). La posologie doit être augmentée par palier de 1 µg/kg par semaine jusqu'à ce que le patient atteigne une numération plaquettaire supérieure ou égale à 50.10<sup>9</sup>/L. Un dosage hebdomadaire de la numération plaquettaire doit être réalisé jusqu'à obtention d'une numération plaquettaire stable (≥ 50.10<sup>9</sup>/L pendant au moins 4 semaines à la même posologie). Ensuite ce dosage doit être réalisé mensuellement.

La dose maximale hebdomadaire de romiplostim est de 10 µg/kg.

<b>Numération plaquettaire</b>	<b>Ajustement de la posologie</b>
< 50.10 <sup>9</sup> /L	Augmenter la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 150.10 <sup>9</sup> /L pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
>250.10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement et réaliser la numération plaquettaire de façon hebdomadaire. Quand la numération plaquettaire redevient < 150.10 <sup>9</sup> /L : reprendre le traitement hebdomadaire avec la dernière posologie en la diminuant de 1 µg/kg.

Tableau n°9 : Ajustement de la posologie de romiplostim

#### - Effets indésirables

La tolérance du romiplostim a été évaluée dans deux études internationales de phase III (S1 et S2). Nous détaillerons l'ensemble des effets indésirables consécutifs à l'administration de romiplostim dans le paragraphe 5.2.3.1 (ETUDES CLINIQUES CONCERNANT ROMIPLOSTIM).

- Contre-indications

L'administration du romiplostim est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, à l'un de ses excipients ou aux protéines dérivées d'*Escherichia coli*, et, dans une indication autre que celle d'un PTI. En effet, aucun rapport Bénéfice/Risque n'a été établi dans ce cas. Le romiplostim ne pourra donc pas être prescrit pour traiter des thrombopénies associées à d'autres situations cliniques.

Par ailleurs, aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $\geq 7$ ). Par conséquent, le romiplostim ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque identifié de thrombose de la veine porte chez les patients présentant une thrombopénie associée à une insuffisance hépatique et traitée par agonistes de la TPO [1].

Le romiplostim est aussi déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante car il existe un risque de toxicité sur la reproduction chez l'animal (l'administration de romiplostim relève alors d'une nécessité absolue).

- Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée, c'est pourquoi les interactions potentielles entre le romiplostim et d'autres médicaments co-administrés résultant de la liaison aux protéines plasmatiques restent inconnues.

### 5.2.2.2 ELTROMBOPAG [23] |47] [60] [63] [148]

Eltrombopag ou SB-497115, petite molécule non peptidique de poids moléculaire 442 kDa (figure 30) est le second agoniste du récepteur de la thrombopoïétine à avoir été commercialisé. Il est aussi le seul à être administrable *per os* [125].

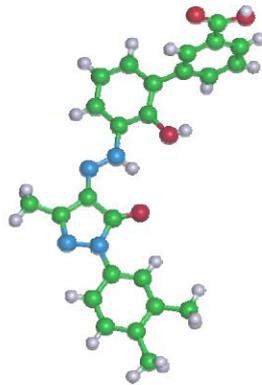


Figure 30: Structure d'eltrombopag [62]

#### - Mécanisme d'action

Eltrombopag interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain (figure 31). Le site de fixation d'eltrombopag est différent de celui de la TPO endogène, ce qui explique qu'il n'y ait aucun phénomène de compétition entre les deux entités.

La fixation d'eltrombopag provoque un changement de conformation du TPO-R puis une transduction du signal par les mêmes voies d'activation empruntées par la TPO endogène, voies qui sont à l'origine de la différenciation et de la prolifération des mégacaryocytes et donc de l'augmentation de la production plaquettaire.

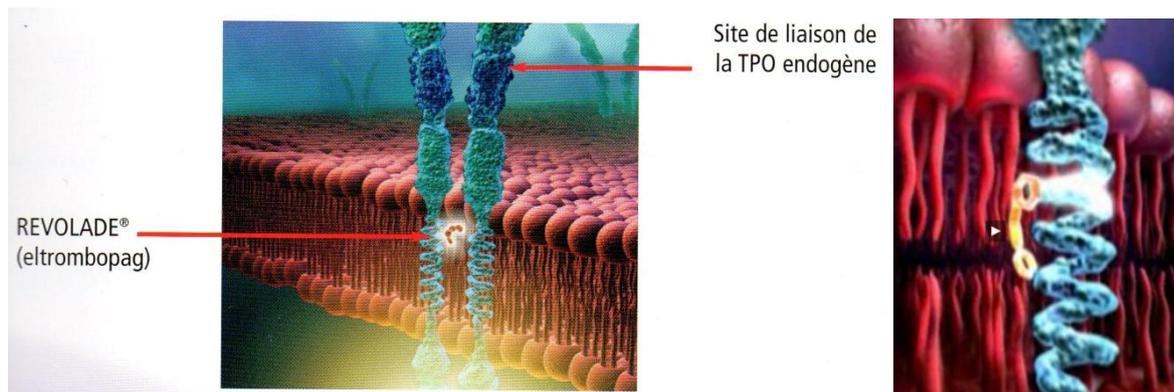


Figure 31: Fixation de la molécule d'eltrombopag au domaine transmembranaire du TPO-R humain [134]

- Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale d'eltrombopag, la concentration maximale est atteinte en 2 à 6 heures.

Distribution :

L'eltrombopag est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (>99,9%), principalement à l'albumine.

Métabolisme et élimination:

L'eltrombopag est principalement métabolisé par clivage, oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique, le glutathion ou la cystéine.

La principale voie d'élimination d'eltrombopag est par les fèces (59 %) avec 31 % de la dose retrouvée dans les urines sous forme de métabolites. L'eltrombopag inchangé excrété dans les fèces représente approximativement 20 % de la dose.

La demi-vie d'élimination plasmatique d'eltrombopag est d'environ 21 à 32 heures.

- Présentation et indications [47] [148]

Dénomination commune internationale	<b>ELTROMBOPAG</b> (Liste I)
Spécialités commercialisé en France	REVOLADE® 25 mg et REVOLADE® 50 mg : janvier 2011
Laboratoire	GSK®
Désignation	Médicament orphelin selon l'EMA (2007)
AMM	11 mars 2010
Formes pharmaceutiques disponibles	REVOLADE® 25 mg : boîte de 28 ou de 14 comprimés (comprimés blanc rond et biconvexe) REVOLADE® 50 mg : boîte de 28 ou de 14 comprimés (comprimés marron rond et biconvexe)
Disponibilité	Pharmacie d'officine et agréée aux collectivités
Conservation	4 ans à température ambiante
Prescription	Médicament soumis à prescription initiale hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne
Renouvellement	Réservée aux médecins spécialisés en hématologie et médecine interne
Remboursement Sécurité Sociale	65% dans toutes les indications de son AMM ; Exonération du ticket modérateur pour une durée de 5 ans renouvelable lorsque le patient est reconnu atteint d'une affection longue durée (ALD) comprenant le purpura thrombopénique immunologique chronique

REVOLADE® est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). REVOLADE® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée [47].

De même que pour romiplostim (NPLATE®), on manque de données concernant les conséquences d'une administration d'eltrombopag chez l'enfant et chez la femme enceinte. Par principe de précaution il n'est donc pas recommandé de l'administrer chez le sujet de moins de 18 ans et pendant une grossesse (absence d'AMM) [2].

- Posologie et mode d'administration [14]

### Posologie initiale

L'étude **TRA 100773 A**, étude de phase II internationale (recherche de dose), randomisée, en double aveugle a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration de doses croissantes d'eltrombopag (30 mg, 50 mg et 75 mg) une fois par jour versus placebo pendant 6 semaines chez des patients adultes précédemment traités pour un PTI chronique.

Parmi les 117 patients qu'incluait l'étude :

- 29 étaient dans le groupe placebo,
- 30 dans le groupe eltrombopag 30 mg,
- 30 dans le groupe eltrombopag 50 mg,
- 28 dans de le groupe eltrombopag 75 mg.

Chaque patient était âgé de plus de 18 ans, était atteint de PTI chronique, avait reçu au moins un traitement antérieur pour leur PTI et présentait une numération plaquettaire  $< 30.10^9/L$ .

Au terme de cette étude,

- **la proportion de patients répondeurs** (patients ayant une numération plaquettaire  $\geq 50.10^9/L$  à J43 ou ayant atteint une numération plaquettaire  $> 200\ 000/\mu L$  en cours d'étude) était plus importante pour l'administration de 75 mg d'eltrombopag (81%) contre 70% pour l'administration de 50 mg, 28 % pour l'administration de 30 mg versus 11% pour l'administration du placebo (figure 32).

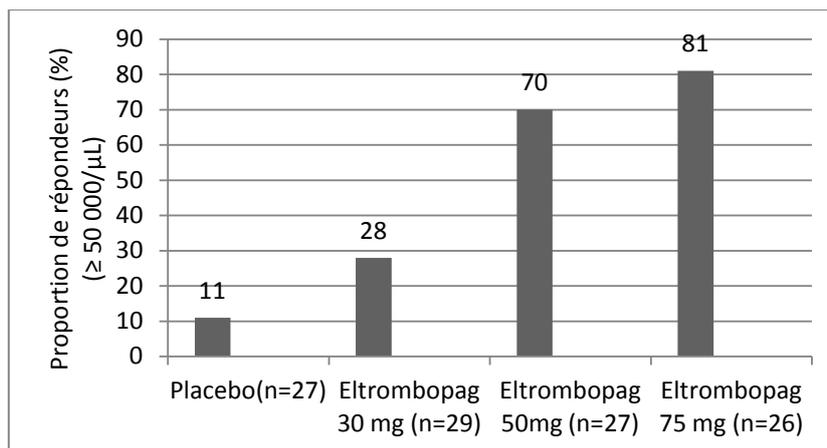


Figure 32 : Proportion de patients répondeurs à des doses croissantes d'eltrombopag

- **la proportion de patients présentant au moins un effet indésirable** au cours de l'étude était, quant à elle, plus élevée pour l'administration de 75 mg d'eltrombopag contre 47% pour l'administration de 50 mg et 30 mg versus 59% pour l'administration du placebo.

Sur la base de ces résultats (efficacité et tolérance), la dose de 50 mg d'eltrombopag a été retenue comme dose initiale à administrer une fois par jour par voie orale chez la plupart des patients.

#### Ajustement de la posologie :

La posologie d'eltrombopag peut être réduite à 25 mg une fois par jour chez des patients originaires d'Asie de l'Est (Chine, Japon, Taïwan et Corée) et chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $\geq 5$ ) uniquement si les bénéfices attendus chez ces patients sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.

L'objectif d'un traitement par eltrombopag est de maintenir la numération plaquettaire du patient au dessus de  $50.10^9/L$ . C'est pourquoi après la période d'initiation du traitement à 50 mg *per os* une fois par jour, la posologie d'eltrombopag sera adaptée (augmentée ou diminuée) toutes les 2 semaines (voire 3 si le patient est insuffisant hépatique) en fonction

de la numération plaquettaire du patient (évaluée par un hémogramme complet). Ce délai de 2 ou 3 semaines correspond à la période nécessaire pour évaluer l'effet d'eltrombopag sur la réponse plaquettaire du patient avant d'envisager une adaptation posologique. L'ajustement de la posologie d'eltrombopag se fera par palier de 25 mg/jour sans dépasser la dose journalière de 75 mg/jour (tableau n°10).

<b>Numération plaquettaire</b>	<b>Ajustement de la posologie</b>
<50.10 <sup>9</sup> /L après 2 semaines de traitement au moins	Augmenter la posologie d'eltrombopag à 75 mg/jour [50 mg + 25 mg] et réévaluer la numération plaquettaire 2 semaines plus tard.
entre 50.10 <sup>9</sup> /L et 150.10 <sup>9</sup> /L	Maintenir la posologie d'eltrombopag à 50 mg/jour.
entre 150.10 <sup>9</sup> /L et 250.10 <sup>9</sup> /L	Réduire la posologie d'eltrombopag à 25 mg/jour et réévaluer la numération plaquettaire 2 semaines plus tard.
> 250.10 <sup>9</sup> /L	Arrêt du traitement et augmenter la fréquence de surveillance de la numération plaquettaire à deux fois par semaine. Lorsque celle-ci revient inférieure à 100.10 <sup>9</sup> /L, réintroduire eltrombopag à une dose réduite de 25 mg/jour.

Tableau n°10 : Ajustement de la posologie d'eltrombopag

L'administration d'eltrombopag sera aussi arrêtée si la numération plaquettaire du patient n'augmente pas de façon suffisante après 4 semaines de traitement à 75 mg/jour d'eltrombopag.

#### Mode d'administration :

Le(s) comprimé(s) d'eltrombopag (REVOLADE®) doit (vent) être pris au moins 4h avant ou après la prise de produits tels que des antiacides, produits laitiers et compléments alimentaires contenant des cations polyvalents (fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium, zinc).

- Effets indésirables

La tolérance d'eltrombopag a été évaluée dans deux études internationales de phase III (TRA 100773B et RAISE). Nous détaillerons l'ensemble des effets indésirables consécutifs à l'administration de romiplostim dans le paragraphe 5.2.3.2 (ETUDES CLINIQUES CONCERNANT ELTROMBOPAG).

- Contre-indications

L'administration d'eltrombopag est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule (ou à un des ses excipients) mais aussi en pédiatrie, chez la femme enceinte ou allaitante et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Son utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $\geq 5$ ) en raison des risques non négligeables de thrombose veineuse portale. Des précautions d'emploi sont aussi nécessaires en cas d'évènements thromboemboliques. Dans ces deux cas précis, un rapport Bénéfice/Risque doit être évalué avant toute administration.

- Interactions médicamenteuses

Avec les statines : Surveillance particulière en cas de co-administration afin de détecter la survenue d'effets indésirables des statines. Envisager de réduire la posologie des statines.

Avec les substrats d'OATP1B1 et BCRP (méthotrexate et topotécan par exemple) : Prudence en cas de co-administration.

Avec Lopinavir/Ritonavir : Surveillance étroite de la numération plaquettaire du patient afin de s'assurer que la posologie d'eltrombopag soit la plus appropriée médicalement lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par Lopinavir/Ritonavir.

Avec les cations polyvalents : Distancer de 4h la prise d'eltrombopag en cas de co-administration.

## 5.2.3 EFFICACITE DES AGONISTES DU RECEPTEUR DE LA TPO

### 5.2.3.1 ETUDES CLINIQUES CONCERNANT ROMIPLOSTIM [66]

Deux études pivotales internationales de **phase III** menées en double aveugle et contrôlées versus placebo ont été réalisées sur 6 mois chez des patients splénectomisé ou non et souffrant de PTI chronique afin d'**évaluer l'efficacité et la tolérance du romiplostim**.

L'étude S1 a évalué 62 patients non splénectomisés (21 dans le groupe placebo, 41 dans le groupe romiplostim).

L'étude S2 a évalué 63 patients splénectomisés (21 dans le groupe placebo et 42 dans le groupe romiplostim).

Ces deux études, menées en parallèles, présentaient la même méthodologie :

- Les patients adultes ( $\geq 18$  ans) ont été randomisés selon un rapport 2 :1 pour recevoir soit romiplostim (à une dose initiale de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) soit un placebo en injection hebdomadaire sous-cutané sur une durée de 24 semaines.
- Afin de maintenir une numération plaquettaire entre 50 et 200.10<sup>9</sup>/L, un ajustement de la posologie de romiplostim a été effectué.
- Après les 24 semaines de traitements, romiplostim a été interrompu et la numération plaquettaire surveillée jusqu'à la 36<sup>ème</sup> semaine.
- Dans ces deux études, les traitements anti-PTI concomitants ont été autorisés (corticostéroïdes, IgIV, danazol etc.) à schéma posologique identique.
- En cas de risque ou d'apparition d'évènements hémorragiques graves : un traitement d'urgence (IgIV, transfusions de plaquettes, corticothérapie) a été administré.

Pour ces deux études, les critères d'évaluation étaient les suivants :

- Critère principal : **Obtention d'une réponse plaquettaire durable.**

La réponse plaquettaire durable est définie par une numération plaquettaire hebdomadaire  $\geq 50.10^9/L$  pendant une durée d'au moins six semaines sur les huit dernières de traitement, sans qu'un traitement d'urgence n'ait été nécessaire pendant la durée de l'étude.

Résultats : Quelle que soit la population étudiée dans les 2 études, l'objectif d'une réponse plaquettaire durable a été acquis. En effet, il y a eu une augmentation significative des numérations plaquettaires des patients traités sous romiplostim versus placebo (figure 33).

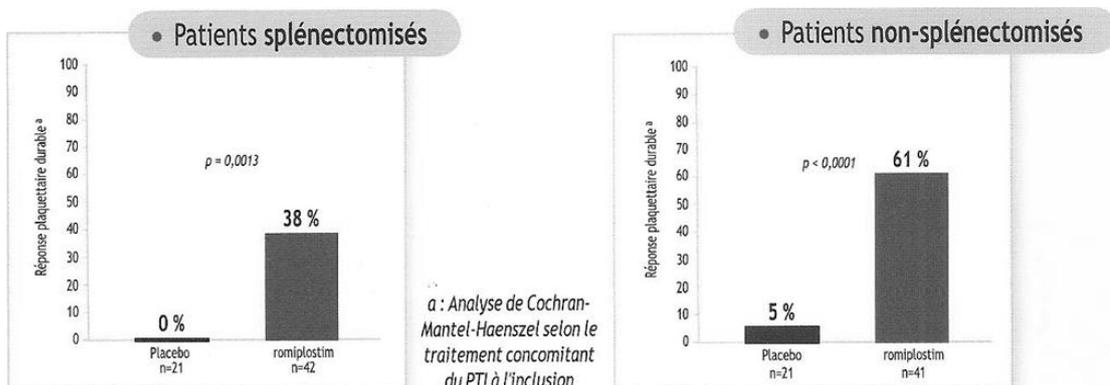


Figure 33 : Réponse plaquettaire durable

▪ Critères secondaires :

- **Obtention d'une réponse plaquettaire globale**

La réponse plaquettaire globale est définie comme étant la somme des taux de réponse plaquettaire durable et transitoire (numération plaquettaire  $\geq 50.10^9/L$  pendant une durée d'au moins quatre semaines, entre les semaines S2 et S25 de l'étude, sans réponse plaquettaire durable).

Résultats : Dans les deux études, l'objectif plaquettaire global fut atteint pour près de 8 patients sur 10 traités sous romiplostim (figure 34).

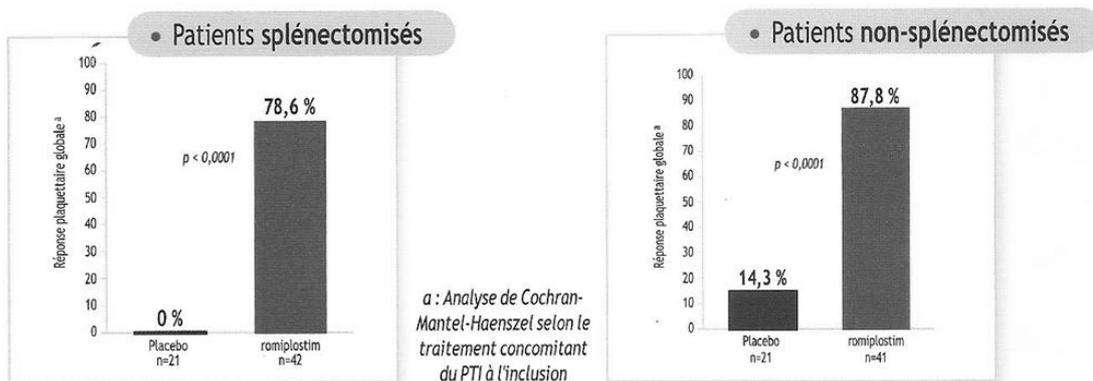


Figure 34 : Réponse plaquettaire globale

- **Nombre de semaines avec une réponse plaquettaire**

Celui-ci est défini par le nombre de semaines avec un taux de plaquettes  $\geq 50 \cdot 10^9/L$  pendant les semaines S2 à S25 de l'étude.

Résultats : Dans les deux études, une réponse plaquettaire fut maintenue pendant 12 à 15 semaines chez les patients recevant romiplostim versus placebo (figure 35 et 36).

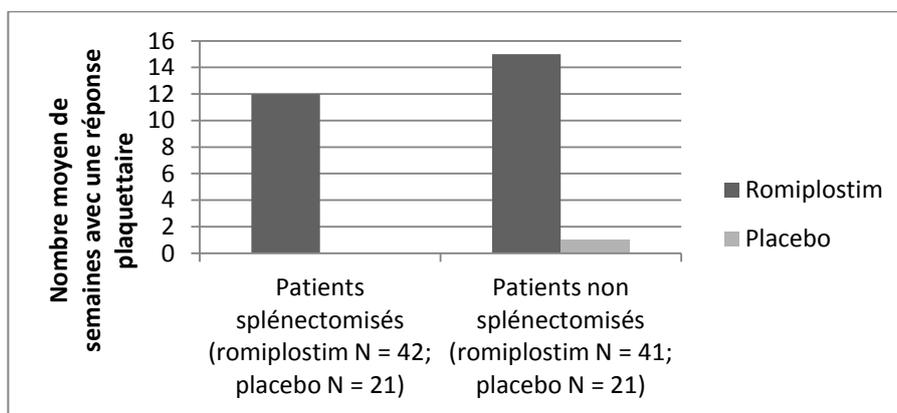


Figure 35 : Nombre de semaines avec une réponse plaquettaire

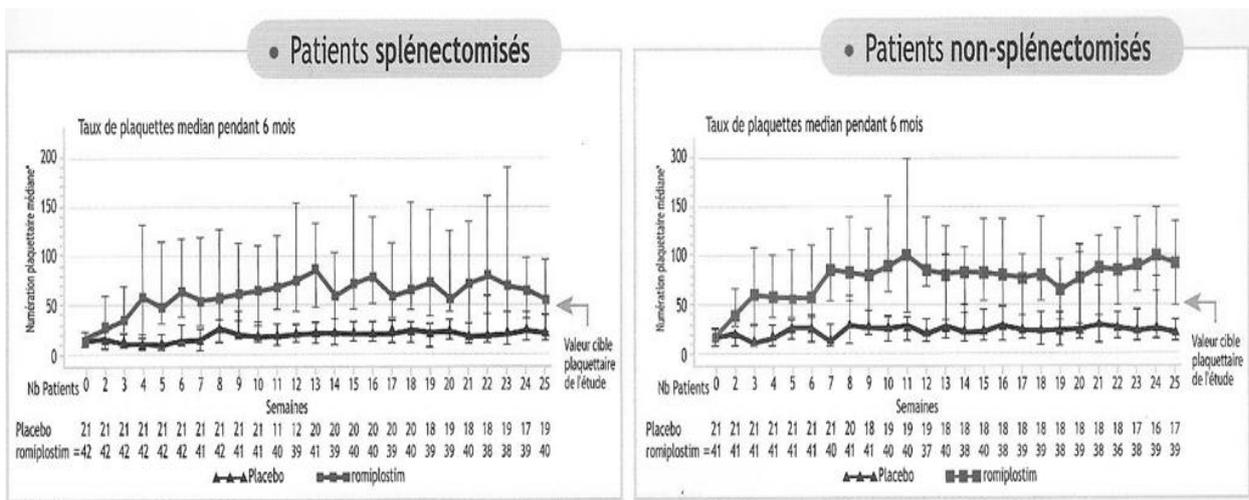


Figure 36 : Numérations plaquettaires pendant les 6 mois de l'étude

- **Proportion de patients ayant recours à un traitement d'urgence**

La proportion de patients ayant recours à un traitement d'urgence est définie comme toute augmentation de dose d'un traitement anti-PTI concomitant ou le recours à un nouveau traitement destiné à augmenter la numération plaquettaire.

Résultats : Dans les deux études, une diminution significative de la proportion de patients ayant recours à un traitement d'urgence a été observée. En effet, en combinant les résultats des deux études, on a constaté que 23% des patients sous romiplostim ont eu recours à un traitement d'urgence contre 60% des patients sous placebo (figure 37).

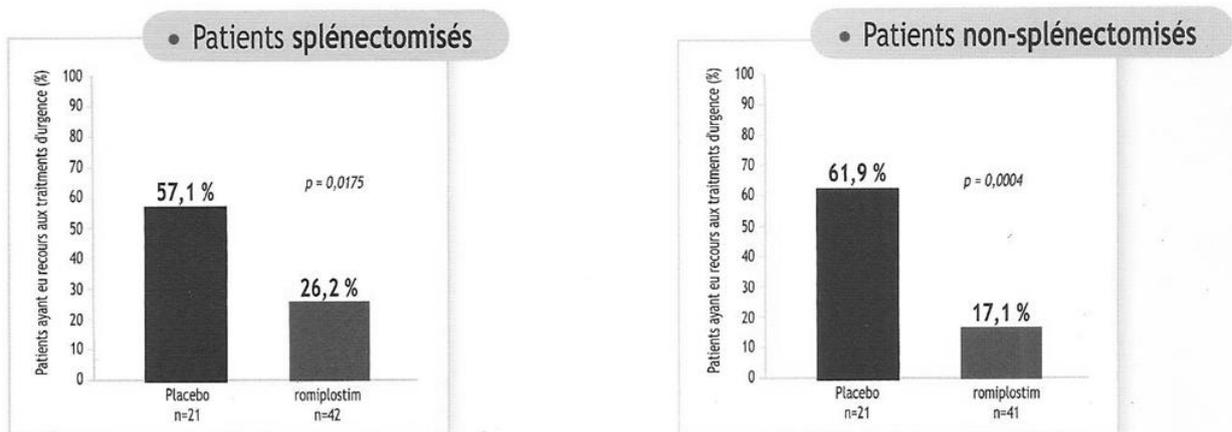


Figure 37 : Proportion de patients ayant recours à un traitement d'urgence

Les traitements anti-PTI concomitants ont pu être suspendus ou diminués (de plus de 25 % de la dose) chez 100% des patients splénectomisés sous romiplostim (versus 17%) et chez 73% des patients non-splénectomisés (versus 50%) (figure 38).

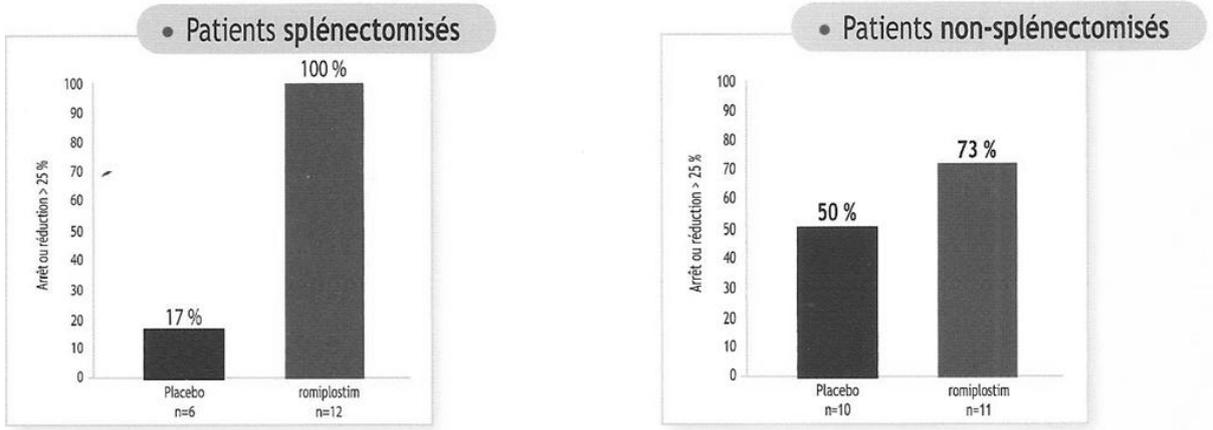


Figure 38 : Arrêt ou diminution de la dose de plus de 25% des traitements concomitants

Evaluation de la tolérance [1] [66]

Sur les 271 patients qui ont été exposés au romiplostim lors des études cliniques (4 études contrôlées et 5 études non contrôlées) 248 d'entre eux ont souffert d'effets indésirables (soit une incidence globale de 91,5%).

Ces effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence (tableau n°11) :

<b>FREQUENCE</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
Très fréquents (≥1/10)	Céphalées
Fréquents (≥1/100 et <1/10)	Anomalies de la moelle osseuse, thrombopénie Nausées, diarrhées, douleur abdominale, constipation, dyspepsie Fatigue, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal, douleur, asthénie, pyrexie, frissons, réaction au site d'injection Contusion Arthralgies, myalgies, spasmes musculaires, douleurs des extrémités, douleur du dos, douleurs osseuses Vertiges, paresthésies, migraines Insomnies Embolie pulmonaire Prurit, rash, ecchymoses Bouffées vasomotrices

Tableau n°11 : Principaux effets indésirables du romiplostim

Sur les 271 patients traités par romiplostim, ont aussi été rapportés :

- **4 cas de dépôts réticuliniques médullaires** ayant nécessité la suspension du traitement. La réticuline a aussi été observée sur biopsie de moelle osseuse chez six autres patients. L'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse pourrait être le résultat d'une stimulation du récepteur à la TPO, générant un nombre accru de mégacaryocytes dans la moelle osseuse et pouvant entraîner ensuite la libération des cytokines.

Avant l'initiation du traitement, il est recommandé de réaliser un frottis sanguin périphérique afin d'établir un profil initial des anomalies cytologiques. Après l'établissement d'une dose stable de romiplostim, un hémogramme complet mensuel sera réalisé. Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphérique doivent être réalisés afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes. Si une perte d'efficacité de romiplostim et des anomalies cytologiques sont observées sur le frottis sanguin, l'administration de romiplostim doit être interrompue, un examen clinique doit être effectué et une biopsie de la moelle osseuse avec coloration de la réticuline appropriée doit être envisagée.

- **3 cas de thrombocytose** sans conséquence clinique associée. Romiplostim agit en augmentant la numération plaquettaire de manière dose-dépendante. Si la numération plaquettaire est trop élevée, il est recommandé de suivre les modalités d'arrêt du traitement.
- **4 cas de réapparition de la thrombopénie** après arrêt du traitement. Lors de l'arrêt d'un traitement par romiplostim, il est recommandé de surveiller régulièrement la numération plaquettaire du patient afin de déceler toute diminution de celle-ci.

- **2 cas d'immunogénicité** : 2 patients étaient positifs aux anticorps neutralisant l'activité de romiplostim mais aucune réaction croisée avec la TPO endogène n'a été constatée.

En cas de diminution de la réponse ou de l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées, il est nécessaire d'en rechercher l'origine, notamment l'immunogénicité.

Des complications thrombotiques /thromboemboliques, dont un risque de thrombose de la veine porte a aussi été rapporté. En cas d'administration de romiplostim, des précautions sont recommandées chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thromboembolie (facteur de Leiden, déficience en ATIII, syndrome des antiphospholipidiques, âge avancé, immobilisation, pathologies malignes, traitements contraceptifs/hormono-substitutif, obésité, tabagisme, maladie hépatique).

Un risque de progression vers une hémopathie maligne (leucémie aiguë myéloïde) chez des patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) a aussi été signalé. Avant la mise en place d'un traitement par agoniste, il est important d'exclure toutes autres causes de thrombopénie par la réalisation d'une ponction et d'une biopsie de la moelle osseuse, en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans et présentant des symptômes systémiques et signes anormaux. Romiplostim ne doit pas être administré chez des patients présentant une thrombopénie associée à un SMD ou à toute autre cause que le PTI.

### 5.2.3.2 ETUDES CLINIQUES CONCERNANT ELTROMBOPAG [13]

Deux études internationales de phase III, randomisées et menées en double aveugle ont été réalisées dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une administration quotidienne de 50 mg d'eltrombopag versus placebo pendant 6 semaines (Etude TRA 100773B) et pendant 6 mois (Etude RAISE- étude internationale contrôlée versus placebo).

L'étude TRA 100773B a évalué 114 patients (76 dans le groupe eltrombopag 50 mg et 38 dans le groupe placebo).

L'étude RAISE a évalué 197 patients (135 dans le groupe eltrombopag 50 mg et 62 dans le groupe placebo).

Chaque patient inclus dans ces études était âgé de plus de 18 ans, atteint de PTI chronique, avait reçu au moins un traitement antérieur pour leur PTI et présentait une numération plaquettaire  $< 30.10^9/L$ .

Pour ces deux études, les critères d'évaluation étaient les suivants :

- Critère principal : **Proportion de patients répondeurs**

Un patient est considéré répondeur s'il présente une numération plaquettaire :

- $\geq 50.10^9/L$  à J 43 ou  $> 200.10^9/L$  en cours d'étude (étude TRA 100 773B),
- comprise entre  $50.10^9/L$  et  $400.10^9/L$  (étude RAISE).

#### Résultats :

Dans l'étude TRA 100 773B, on a constaté qu'eltrombopag augmentait de façon significative la numération plaquettaire du patient. En effet, la proportion de patients répondeurs avec eltrombopag 50 mg est de 59% versus 16% sous placebo. De plus, une réponse plaquettaire est observée dès la première semaine de traitement et maintenue tout au long des 6 semaines de l'étude.

Dans l'étude RAISE, la numération plaquettaire médiane du patient augmente dès la première semaine de traitement et se maintient au dessus de  $50 \cdot 10^9/L$  dès la deuxième semaine et tout au long des 6 mois de l'étude (figure 39).

La réponse plaquettaire avec eltrombopag au cours de ces deux études est similaire indépendamment du statut de splénectomie du patient, de la numération plaquettaire ou des traitements concomitants du PTI à l'inclusion dans l'étude.

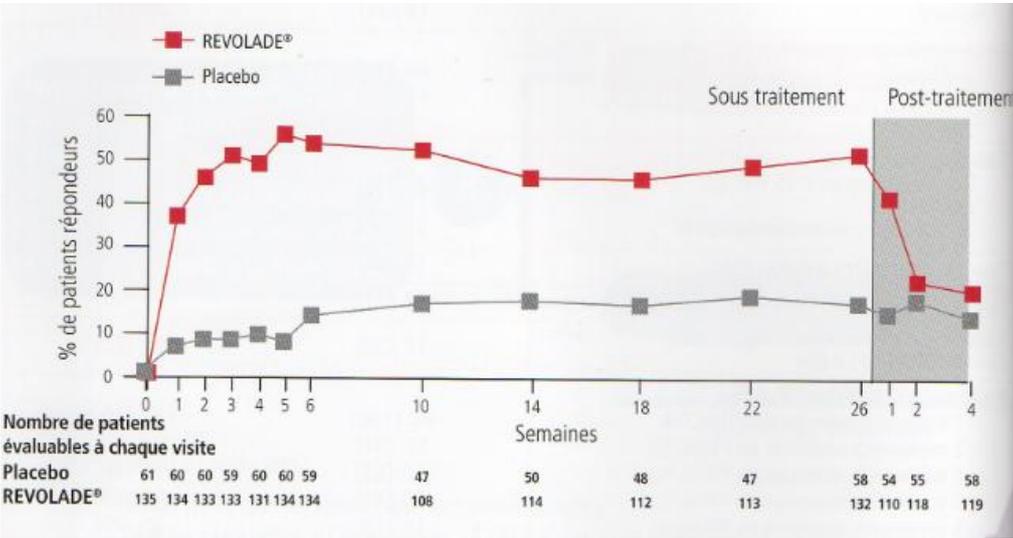


Figure 39: Proportion de patients répondeurs à eltrombopag 50 mg (Etude RAISE)

▪ Critères secondaires :

- **Incidence des saignements (grade OMS 1-4)**

Le grade OMS (1-4) se définit par : grade 0 = aucun saignement ; grade 1 = pétéchies ; grade 2 = perte sanguine légère ; grade 3 = perte sanguine importante ; grade 4 = perte sanguine sévère.

Résultats :

Dans l'étude TRA 100 773B, on a constaté que eltrombopag réduisait significativement l'incidence des saignements au jour 43 de l'étude (sixième semaine) (figure 40).

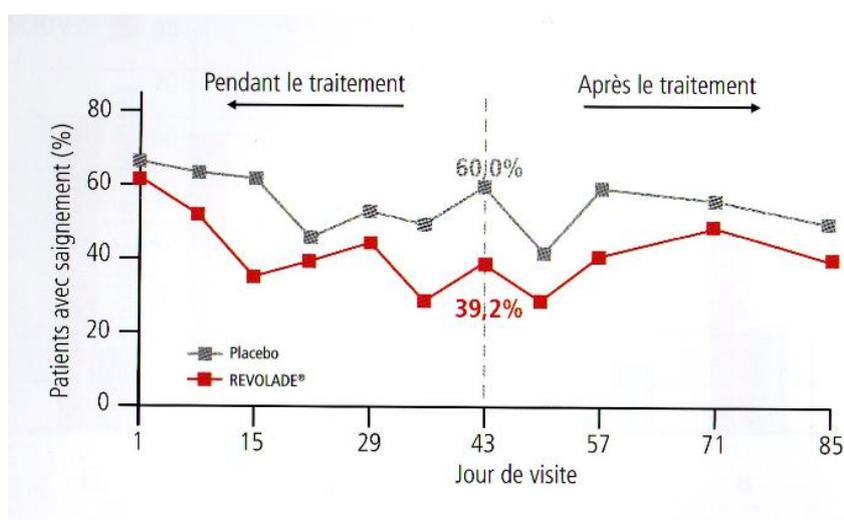


Figure 40 : Incidence des saignements sous eltrombopag (Etude TRA 100 773B)

Dans l'étude RAISE, eltrombopag réduit significativement l'incidence des saignements (grade OMS 2-4) dès la première semaine de traitement et tout au long des 6 mois de l'étude (figure 41).

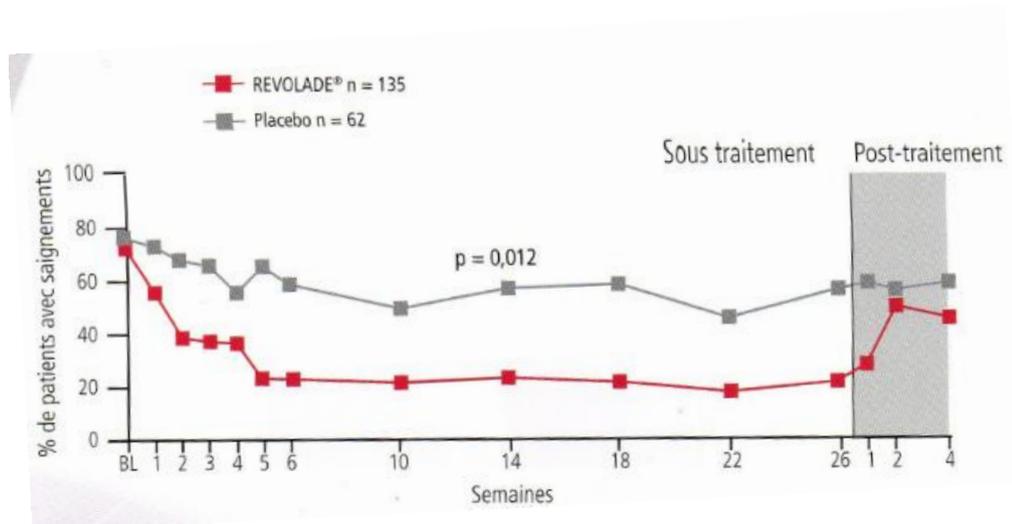


Figure 41 : Incidence des saignements sous eltrombopag (Etude RAISE)

#### - Traitements concomitants et de secours

L'étude RAISE a permis d'évaluer :

- la proportion de patients ayant réduit voire arrêté au moins un traitement concomitant.

Résultats : On a constaté au cours de cette étude que 59% des patients du groupe eltrombopag avaient réduit voir arrêté au moins un traitement concomitant versus 32% des patients pour le groupe placebo.

- la proportion de patients nécessitant un traitement de secours (principalement composé de corticoïdes) pendant les 6 mois de l'étude.

Résultats : Au terme de l'étude, on a constaté que seuls 18% des patients du groupe eltrombopag ont eu recours à un traitement de secours versus 40% pour le groupe placebo.

Evaluation de la tolérance : [2] [13] [47]

Sur les 446 patients qui ont été exposés à eltrombopag dans l'ensemble des études cliniques menées 367 d'entre eux ont souffert d'effets indésirables (soit une incidence globale de 82%).

Ces effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence (tableau n°12):

<b>FREQUENCE</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
Très fréquents (≥1/10)	Céphalées
Fréquents (≥1/100 et <1/10)	Insomnie  Paresthésie  Cataracte, sécheresse oculaire  Nausée, diarrhée, constipation, douleur abdominale haute  Augmentation des taux d'ALAT et ASAT, fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie [Une surveillance hépatique avant et pendant le traitement (toutes les 2 semaines) est recommandé]  Fatigue  Myalgie, arthralgie, spasmes musculaires, douleur osseuse  Eruption cutanée, prurit, alopecie

Tableau n°12 : Principaux effets indésirables d'eltrombopag

Sur les 446 patients traités par eltrombopag, ont aussi été rapportés [2]:

- **17 cas de complications thrombotiques /thromboemboliques.** Eltrombopag doit être administré avec précautions chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thromboembolisme et une surveillance régulière de la numération plaquettaire doit être mise en place. Si la numération plaquettaire excède le seuil cible, une diminution voire une suspension du traitement doit être envisagée. En cas de surdosage en eltrombopag, il est recommandé d'administrer *per os* une préparation à base de cations métalliques (Calcium, aluminium, magnésium) pour chélater et limiter l'absorption d'eltrombopag.
- **Des cas de réapparition de la thrombopénie** dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Une surveillance hebdomadaire de la numération plaquettaire jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement doit être mise en place.
- **Des cas de formation de dépôts réticuliniques médullaires et de fibrose.** Il est nécessaire de mettre en place une surveillance hématologique régulière (frottis sanguin et hémogramme complet).
- **Un risque de progression vers une hémopathie maligne** (leucémie aiguë myéloïde) chez des patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD).

### 5.2.3.3 AVIS DES AUTORITES DE SANTE [47] [48]

La Commission de la Transparence est une commission de la Haute Autorité de Santé (HAS). C'est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle a pour but d'émettre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement d'inscription des médicaments à la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique).

La Commission de Transparence a notamment pour missions :

- d'apprécier le **Service Médical Rendu (SMR)** du médicament. Ce SMR prend en compte la gravité de la pathologie, le rapport efficacité/effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ainsi que son intérêt pour la santé publique. Le SMR est évalué en 4 niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant.
- d'apprécier l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** du médicament par comparaison aux autres médicaments à même visée thérapeutique déjà commercialisés. L'ASMR est évalué en 6 niveaux dont 5 avec avis favorable à l'inscription au remboursement (de niveau I « amélioration majeure » au niveau V « absence d'amélioration »), le niveau VI correspond à un avis défavorable de prise en charge.
- de contribuer au bon usage du médicament par publication d'une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

#### ⇒ Service Médical Rendu

En juin 2009 et 2010, la commission de transparence a évalué l'utilisation de romiplostim et eltrombopag. Au vu des résultats des études cliniques et des traitements actuellement disponibles, il apparaît que ces deux nouvelles molécules n'ont qu'un faible impact en termes de morbidité.

Néanmoins, compte tenu de la courte durée des études (24 semaines) et de l'élément comparateur (placebo), les résultats ne sont pas transposables à la pratique. C'est pourquoi romiplostim et eltrombopag ne sont pas en mesure d'apporter une réponse partielle au problème de santé publique qu'est le PTI.

Malgré ce point, romiplostim et eltrombopag présentent de réels avantages dans la prise en charge thérapeutique du PTI puisqu'ils :

- constituent une alternative thérapeutique importante aux patients adultes splénectomisés réfractaires ou non-splénectomisés (lorsque la splénectomie est contre-indiquée) répondant peu/pas aux autres traitements déjà entrepris ;
- présentent un rapport Efficacité/Effets indésirables important ;
- permettent de diminuer de façon significative le recours au traitement d'urgence (notamment le recours aux perfusions intraveineuses d'immunoglobulines).

La commission de transparence a conclu à l'importance du service médical rendu par ces 2 molécules.

#### ⇒ Amélioration du service médical rendu

L'ASMR qui a évalué le bénéfice apporté par romiplostim et eltrombopag par rapport aux thérapies anti-PTI déjà commercialisées est de niveau II (« amélioration importante ») dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

## 6 TRAITEMENT D'ÉCHEC DE LA SECONDE LIGNE DE TRAITEMENT [42] [50] [98] [124]

Au cours d'un PTI, il arrive que certains patients soient réfractaires aux deux premières lignes de traitements.

Dans un premier temps, le clinicien tentera chez ces patients les traitements en échec avant la splénectomie (corticoïdes ou immunoglobulines).

Dans un deuxième temps, il proposera les agonistes du récepteur de la TPO ou le rituximab (hors-AMM).

En dernier recours, le clinicien tentera un traitement par immunosuppresseurs (figure 21), une autogreffe de cellules souches ou un traitement par Alemtuzumab.

### 6.1 AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Habituellement prescrit pour prévenir un rejet de greffe ou pour traiter des maladies auto-immunes inflammatoires comme une polyarthrite rhumatoïde, les agents immunosuppresseurs peuvent être prescrits en dernier recours uniquement (selon les recommandations de l'HAS) chez des patients adultes présentant un PTI chronique sévère réfractaire aux deux premières lignes de traitements.

Un traitement immunosuppresseur est possible chez l'enfant avant splénectomie à l'exception du cyclophosphamide. Dans les formes les plus sévères de PTI réfractaire l'association de plusieurs immunosuppresseurs est possible mais elle reste exceptionnelle.

Chez la femme enceinte, seule l'azathioprine peut être administrée. Les autres agents immunosuppresseurs sont contre-indiqués du fait du leur risque tératogène.

### 6.1.1 PRESENTATION

	<b>MECANISME D'ACTION</b>	<b>RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS</b> [46]	<b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b> [50]	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
<b>AZATHIOPRINE</b>  <b>IMUREL®</b>  <b>Comprimés à 25mg et à 50 mg,</b>  <b>Solution injectable à 50mg</b>	Inhibe de façon spécifique la synthèse des purines dont dépendent essentiellement la prolifération des lymphocytes B et T, en inhibant l'enzyme (PRPP) responsable de la synthèse de novo des bases puriques	Antimétabolite  Liste I  AMM : 2004  SMR : niveau important  Disponible en pharmacie d'officine Seule la forme injectable est réservée exclusivement à l'usage hospitalier	<u>Dose usuelle :</u> 2 mg/kg/jour <i>per os</i>  <u>Posologie maximale :</u> 150 mg/jour.  <u>Durée de traitement :</u> 3 à 6 mois  Adaptation posologique en fonction du rapport bénéfice/risque.  Si l'administration doit se faire par voie parentérale, il est préférable de mettre en place un cathéter central car la solution injectable est une solution irritante.	Myélotoxicité dose-dépendante  Infections  Une surveillance hématologique par NFS est nécessaire tout au long du traitement

	<b>MECANISME D'ACTION</b>	<b>RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS</b> [49]	<b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b> [49]	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
<b>VINCRIStINE</b>  ONCOVIN® 2mg/ml	<p>Agit par inhibition de l'assemblage des microtubules.</p> <p>Elle entre dans les cellules grâce à un système de transport membranaire non saturable et ne nécessitant pas d'énergie et se fixe sur la tubuline ce qui inhibe l'assemblage des microtubules et ainsi altère l'insertion/mobilisation des récepteurs Fc membranaires.</p>	<p>Poison du fuseau</p> <p>Alcaloïdes extraits de la pervenche de Madagascar (Vinca rosea)</p> <p>Liste I</p> <p>AMM : 1973</p> <p>SMR : niveau modéré</p> <p>Réservée au milieu hospitalier</p>	<p><u>Adulte et l'enfant &gt; 10kg :</u> 1 à 2 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par administration</p> <p><u>Enfant &lt; 10 kg :</u> la dose de départ doit être de 0,05 mg/kg par administration</p> <p><u>Dose maximale:</u> 2 mg/ administration</p> <p>Administration hebdomadaire par cathéter central (<i>plutôt que par voie périphérique du fait du caractère nécrosant de la vincristine</i>)</p> <p>Traitement de 4 à 6 semaines maximum du fait de la toxicité de la vincristine [106]</p>	<p>Neuropathies sensori-motrices</p> <p>Alopécie</p> <p>Troubles digestifs</p> <p>A dose élevée : atteinte hépatique et neuropathie du système végétatif</p>

	<b>MECANISME D'ACTION</b>	<b>RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS</b>	<b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b> [148]	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
<b>VINBLASTINE</b> VELBE® 10 mg pdre injectable	<p>Agit par l'inhibition de la formation des microtubules dans le fuseau mitotique, ce qui conduit à un arrêt de la division cellulaire au stade de la métaphase.</p> <p>La vinblastine interfère aussi dans le métabolisme des acides aminés et la synthèse des acides nucléiques.</p>	<p>Poison du fuseau Alcaloïdes extraits de la pervenche de Madagascar (Catharanthus roseus)</p> <p>Liste I</p> <p><i>Utilisation hors-AMM</i> [50]</p>	<p><u>Adultes :</u></p> <p>Posologie initiale : 4 mg à 7 mg/m<sup>2</sup> par administration</p> <p>Dose maximale : 18,5mg/m<sup>2</sup> par administration</p> <p><u>Enfant :</u></p> <p>Posologie initiale : 2,5 mg/m<sup>2</sup> par administration</p> <p>Dose maximale : 12,5 mg/m<sup>2</sup> par administration</p> <p>Administration par voie intraveineuse</p>	<p>Leucopénie</p> <p>Neuropathies sensorimotrices</p> <p>Alopécie</p> <p>Troubles digestifs</p>

	<b>MECANISME D'ACTION</b>	<b>RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS</b>	<b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b> [109]	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
<p><b>CYCLO-PHOSPHAMIDE</b></p> <p>ENDOXAN®</p> <p>Comprimés à 50mg,</p> <p>Poudre injectable à 500 mg et à 1000mg</p>	<p>Entraine la diminution de la production d'auto-anticorps par un mécanisme de suppression lymphocytaire</p>	<p>Agent alkylant de la famille des moutardes azotés</p> <p>Liste I</p> <p>Prescription hospitalière</p> <p><i>Utilisation hors-AMM [50]</i></p> <p>Réservé au milieu hospitalier</p>	<p><u>Administration en continu</u> : 100 à 150 mg par jour <i>per os</i>, de préférence en une prise le matin à jeun pendant plusieurs semaines.</p> <p><u>Administration en discontinu</u> : 1 à 1,5 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 4 semaines en perfusion intraveineuse lente (30 minutes à 2h)</p> <p><u>Durée de traitement</u> : 6 mois (environ)</p>	<p>Toxicité hématologique,</p> <p>Aménorrhée/azoospermie,</p> <p>Alopécie</p> <p><u>Remarque</u> :</p> <p>Avis d'un médecin spécialisé requis Pas de prescription chez l'enfant du fait des risques oncologiques secondaires non négligeables.</p>

	<b>MECANISME D'ACTION</b>	<b>RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS</b>	<b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
<p><b>CICLOSPORINE A</b></p> <p>NEORAL®</p> <p>Capsule à 10mg, 25mg, 50mg et 100mg, Solution buvable à 100mg/ml</p> <p>SANDIMMUN® capsule à 25mg, 50mg et 100mg, solution buvable à 100mg/ml, solution injectable à 50mg/ml</p>	<p>Inhibe la production et la libération des cytokines, notamment celle de l'interleukine 2 (IL-2).</p> <p>Après s'être fixée sur un récepteur cytoplasmique, le complexe ainsi formé se lie à la calcineurine et empêche la transcription des gènes des lymphocytes T codant pour les cytokines.</p>	<p>Inhibiteur de la calcineurine</p> <p>Liste I</p> <p>Prescription hospitalière</p> <p><i>Utilisation hors-AMM</i> [50]</p> <p>Disponible en pharmacie d'officine et agréé aux collectivités</p>	<p><u>Dose usuelle</u> : 2,5 à 3 mg/kg/jour seule ou en association avec de la prednisone [50]</p> <p><u>Durée de traitement</u> : 4 mois (environ)</p>	<p>Hypertension artérielle</p> <p>Insuffisance rénale, néphrotoxicité</p> <p>Hypertrophie gingivale</p> <p>Nombreuses interactions médicamenteuses</p>

	<b>MECANISME D'ACTION</b>	<b>RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS</b>	<b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES</b>
<p><b>MYCOPHENOLATE MOFETIL</b></p> <p>CELLCEPT® gélule à 250mg comprimé à 500mg, solution buvable à 1g/5ml</p>	<p>Est rapidement hydrolysée en acide mycophénolique (MPA), inhibiteur réversible et non compétitif de l'IMPDH (enzyme impliquée dans la synthèse des nucléotides guanosidiques).</p> <p>Les lymphocytes B et T dépendent de la synthèse de ces nucléotides guanosidiques pour leur prolifération.</p> <p>Le MPA inhibe donc sélectivement la prolifération des lymphocytes et la formation des anticorps, ainsi que l'adhésion cellulaire, la fonction des lymphocytes.</p>	<p>Antimétabolite</p> <p>Liste I</p> <p>Prescription hospitalière</p> <p><i>Utilisation hors-AMM [50]</i></p> <p>Disponible en pharmacie d'officine et Agréé aux collectivités</p>	<p>Administration progressive de 250 mg jusqu'à atteindre une dose usuelle d'1 g par jour en deux prises [50]</p>	<p>Accidents infectieux opportunistes sévères</p> <p>Myélotoxicité dose-dépendante</p>

## 6.1.2 EFFICACITE

Le tableau qui suit s'appuie sur l'*International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia* (publié par Drew PROVAN) et met en évidence le taux d'efficacité des différents agents immunosuppresseurs qui peuvent être administrés en seconde ligne de traitement d'un PTI chronique et réfractaire.

AZATHIOPRINE	VINCRIStINE	CYCLO-PHOSPHAMIDE	CICLOSPORINE A	MYCOPHENOLATE MOFETIL
<p>Réponse lente</p> <p>Il faut poursuivre le traitement au moins 3 à 6 mois avant de pouvoir conclure à un échec [50]</p> <p>Réponse complète chez 45% des patients de l'étude [101]</p>	<p>Réponse rapide mais courte</p> <p>Augmentation variable et transitoire de la numération plaquettaire chez 2/3 des patients après 5 à 7 jours de traitement. [118]</p> <p>En l'absence de réponse après 3 à 6 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement</p>	<p>Réponse variable</p> <p>24% à 85% des patients sont répondeurs en dans un délai d'1 à 16 semaines [103] [122]</p>	<p>50% à 80% des patients sont répondeurs dans un délai de 3 à 4 semaines.</p> <p>Réponse complète chez 42% des patients de l'étude [29]</p>	<p>Plus de 75% des patients sont répondeurs dans un délai de 4 à 6 semaines</p> <p>Réponse complète chez plus de 45% des patients de l'étude [65]</p>

Réponse complète : numération plaquettaire  $\geq 100.10^9/L$  et absence de saignements

## 6.2 AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES APRES CONDITIONNEMENT PAR CYCLOPHOSPHAMIDE A HAUTES DOSES [50]

L'autogreffe de cellules souches périphériques consiste à administrer de fortes doses de cyclophosphamide après recueil de cellules souches CD34+ qui seront réinjectées après chimiothérapie. Cette technique est uniquement réservée aux patients atteints de PTI chronique sévère réfractaire et en cas d'impasse thérapeutique. 45% des patients traités sont répondeurs mais avec un risque infectieux (associant neutropénie, hyperthermie, hémorragie cérébrale et septicémie) pouvant être fatal.

## 6.3 ALEMTUZUMAB [50] [98]

Alemtuzumab (CAMPATH®) est un anticorps monoclonal anti-CD52 qui reconnaît un antigène exprimé aussi bien par les lignées lymphocytaire B que T. Son effet immunosuppresseur étant puissant et associé à un risque infectieux potentiellement élevé, une prophylaxie antifongique, antibactérienne et antivirale est requise.

Les données d'efficacité étant minimales et décevantes, l'utilisation d'alemtuzumab (hors-AMM) n'est réservée qu'aux cas d'impasses thérapeutiques.

## 7 CONSEILS ET RECOMMANDATIONS AU PATIENT ATTEINT DE PTI

### 7.1 AIDE AU DIAGNOSTIC

Le pharmacien, qui est très souvent le premier interlocuteur des patients, a un rôle très important dans l'aide au diagnostic d'un PTI. Quand un patient se présente à l'officine et fait part au pharmacien d'une fatigue intense associée à des saignements fréquents et multiples, le pharmacien doit aussitôt déceler si ces symptômes sont associés à des signes cliniques représentatifs d'une thrombopénie comme:

- pétéchies (petites taches cutanées rouges-violacées causées par l'extravasation sous cutané de sang et ne s'effaçant pas à la pression),
- épistaxis uni/bilatérales,
- sang dans les urines,
- ecchymoses spontanées ou apparaissant suites à de petits traumatismes,
- céphalées inhabituelles,
- gingivorragies,
- bulles intra-buccales.

Si le pharmacien reconnaît les signes d'une thrombopénie, il doit aussitôt diriger le patient vers son médecin traitant.

### 7.2 CONSEILS RELATIFS A LA VIE COURANTE

Le PTI passe à la chronicité dans 70% des cas, et, comme toute maladie chronique il entraîne une altération de la qualité de vie des patients. Le rôle du pharmacien sera d'aider le patient dans la compréhension de sa maladie et plus particulièrement dans l'acquisition de compétences telles que [27]:

- Comprendre les conséquences de la maladie, savoir expliquer les principes de traitement ;

- Savoir repérer les signes annonciateurs d'une hémorragie, connaître les précautions simples pouvant éviter la survenue de saignements ;
- Connaître la conduite à tenir face un saignement, savoir appliquer cette conduite, être capable de prendre la décision de l'appliquer dans l'urgence ;
- Savoir aménager un environnement et un mode de vie favorable au maintien en bonne santé ;
- Savoir quand consulter ? Où consulter ? Qui appeler ?, faire valoir ses droits (au niveau du travail, des assurances etc.).

Le pharmacien apportera aussi un ensemble d'informations relatives à la pratique d'activités sportives, aux voyages à l'étranger et à la vie scolaire.

Un livret regroupant un ensemble d'informations sur le PTI a été rédigé par le GECAI en collaboration avec l'association française des pathologies plaquettaires (AFPP) et l'association française du syndrome d'Evans (AFSE) (figure 42). Ce livret d'informations constitue un outil précieux pour l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille. Il pourra être remis au patient par le pharmacien ou être consulté sur le site internet du GECAI.



Figure 42 : Livret d'information sur le PTI [139]

### 7.2.1 PRECAUTIONS SIMPLES POUVANT EVITER LA SURVENUE DE SAIGNEMENTS [50]

- **proscrire la prise de médicaments susceptibles de déprimer l'hémostase :** aspirine, ibuprofène, AINS, héparine, AVK. En revanche, la prise de paracétamol est sans risque en cas de douleur.
- **proscrire l'automédication :** le malade doit prendre contact avec son médecin référent avant de prendre un médicament qui ne lui a pas été prescrit.
- **proscrire une consommation d'alcool en quantité trop importante.**
- **les injections intramusculaires** sont contre-indiquées ainsi que **les ponctions** (lombaires, pleurales, péricardiques).
- **éviter la prise de température rectale** chez l'enfant [19].
- **programmer toutes interventions chirurgicales non urgentes.** Le patient doit prévenir tout professionnel de santé quant à l'existence d'un PTI. Les professionnels de santé, notamment les chirurgiens-dentistes, ont le devoir de suivre les recommandations de l'HAS avant d'entreprendre tout acte de chirurgie (figure 43). En effet, les soins dentaires doivent être réalisés avec prudence et encadrés par des mesures spécifiques lorsque la thrombopénie est sévère.

Détartrage dentaire	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Extractions dentaires	$\geq 30 \times 10^9/L$
Anesthésie dentaire régionale	$\geq 30 \times 10^9/L$
Chirurgie mineure	$\geq 50 \times 10^9/L$
Chirurgie majeure	$\geq 80 \times 10^9/L$
Neurochirurgie majeure	$\geq 100 \times 10^9/L$

Figure 43 : Recommandations du nombre de plaquettes nécessaire pour les actes de chirurgie [50]

- **éviter la pratique d'activités et/ou sports à risque traumatique.**

Le pharmacien conseillera aussi au patient :

- de redoubler de vigilance dans les gestes de la vie quotidienne, en particulier dans la manipulation d'objets ou d'outils tranchants (de type rasoirs, couteaux, ciseaux) afin d'éviter toutes blessures, bosses ou coups ;
- de signaler au médecin la présence d'un PTI avant que celui-ci ne prescrive tout nouveau médicament ;
- de faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception.

À l'exception des rappels de vaccination anti-pneumococcique qui sont nécessaires chez les patients splénectomisés, tout projet de vaccination doit donner lieu à une discussion avec le médecin spécialiste.

Le désir de grossesse doit aussi faire l'objet d'un avis spécialisé car il déconseillé d'envisager une grossesse lorsque le PTI est en phase aiguë ou non stabilisé.

### 7.2.2 SIGNES ANNONCIATEURS D'UNE HEMORRAGIE [50]

Le pharmacien sensibilisera le patient aux signes annonciateurs d'une hémorragie :

- purpura important et extensif,
- épistaxis répétés surtout si elles sont bilatérales,
- saignements spontanés des gencives ou dans la cavité buccale,
- sang dans les selles ou dans les urines,
- céphalée inhabituelle par son intensité ou sa durée,
- règles anormalement abondantes surtout s'il y a présence de caillots,
- hématomes importants pour des traumatismes minimes.

Des l'apparition de ces saignements, le patient devra s'orienter au plus vite vers son médecin traitant qui fera le nécessaire pour la suite de sa prise en charge.

### 7.2.3 PRATIQUE D'ACTIVITES SPORTIVES [43] [113]

La pratique d'une activité sportive est possible et n'occasionne aucun risque particulier lorsque le patient présente une numération plaquettaire supérieure à  $50.10^9/L$ .

En dessous de  $50.10^9/L$  cependant, tout dépend de l'activité sportive que le patient souhaite pratiquer. Alors que la natation, l'aquagym ou encore le fitness peuvent être pratiqués sans limitation, des sports à risque traumatique tels que le football, hand-ball, basket-ball, rugby, vélo, moto, plongée sous-marine et arts martiaux devront être évités.

### 7.2.4 VOYAGES [43] [113]

Rien ne contre-indique un voyage si le patient présente une numération plaquettaire supérieure à  $30.10^9/L$ . L'avis du médecin spécialiste est néanmoins requis lorsque la

numération plaquettaire du patient est en dessous de  $30.10^9/L$  ou que le séjour doit s'effectuer dans un pays à faible niveau sanitaire.

Dans la situation où un séjour ne peut être différé, le rapport bénéfice/risque d'éventuelles vaccinations utiles doit être réévalué au cas par cas.

#### 7.2.5 VIE SCOLAIRE [19] [43] [113]

Il est important qu'un enfant atteint d'un PTI poursuive une scolarité normale.

A la demande des parents et après concertation avec le médecin scolaire, les enseignants et le médecin traitant, le chef d'établissement peut mettre en place un projet d'accueil individualisé (PAI).

Ce PAI a pour objectif :

- d'organiser l'accueil de l'enfant dans les meilleures conditions qui soient.
- d'informer les équipes enseignantes et le personnel scolaire sur la maladie et les risques éventuels.
- de préciser ce qui est autorisé en matière de sport à l'école.

Afin de stopper tout saignement éventuel, une trousse de secours de premiers soins (composée de compresses hémostatiques et de mèches de fibres d'alginate de calcium) sera prescrite par le pédiatre.

L'accès à la cour de récréation est possible pour la plupart des enfants exceptés pour ceux qui présentent une numération plaquettaire inférieure à  $20.10^9/L$ .

## 7.2.6 SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE [37] [43] [45]

Le PTI cause très souvent des moments de fatigue, de doute et d'anxiété (peur de saigner, peur des infections) mais aussi un ensemble d'effets indésirables (liés aux traitements), une diminution de l'activité sociale du patient (arrêt maladie, sports/loisirs), une image corporelle négative (ecchymoses, cicatrices, virilisation etc.) entraînant des troubles de l'humeur.

Afin d'évaluer l'impact réel du PTI sur la qualité de vie du patient, des outils d'évaluation ont été testés auprès des patients. Il s'agit entre autre de l'auto-questionnaire SF-36 [75] ou encore de l'ITP-PAQ. Ce dernier fut élaboré à la suite de travaux menés à l'occasion d'une étude ouverte visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du romiplostim [73]. L'ITP-PAQ apporte plus d'informations sur les symptômes liés au PTI et sur le retentissement professionnel que le SF-36. Il se compose de 10 échelles de qualité de vie et de 44 items explorant les conséquences physiques, les conséquences psychologiques, les conséquences sur la vie sexuelle, l'activité sociale et professionnelle [73]. Les résultats qui ressortent de ce questionnaire sont éloquentes : 93% des patients se plaignent de fatigue, 87% d'effets indésirables, 73% de moments de peur/stress/anxiété etc. [73]. Ces résultats permettent de rappeler que l'amélioration de la qualité de vie du patient est un objectif important dans la prise en charge globale du patient. Cette amélioration passerait par une limitation de la « médicalisation », des contraintes (régime et autre), du stress ou encore des effets indésirables liés aux traitements. A ce titre, il est judicieux de proposer aux patients (ou aux parents de jeunes patients) un soutien psychologique.

Ce soutien psychologique peut être trouvé auprès du pharmacien, du médecin, d'un psychologue ou encore auprès d'associations de patients. Il a pour but d'aider les patients à surmonter toutes les difficultés liées à la maladie. En France il n'existe pas d'association française dédiée uniquement aux patients souffrant de PTI. Les patients ainsi que leur famille peuvent cependant se tourner vers *Maladies Rares Info Services* (0 810 63 19 20). En ce qui concerne les patients anglophones, deux associations de patients existent, à savoir : <http://www.itpsupport.org.uk> (association anglaise) et <http://www.pdsa.org> (association américaine).

### 7.2.7 PRESTATIONS SOCIALES [43] [50]

Le PTI est une maladie qui peut être reconnue par la Sécurité Sociale comme une affection de longue durée (ALD) dès lors qu'elle passe à la phase chronique.

Afin que les frais médicaux liés à la maladie soient pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale, le médecin traitant doit remplir et signer un formulaire de demande de prise en charge (ou protocole de soins) et l'adresser au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donnera son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins.

Si elles le souhaitent, les familles pourront aussi déposer une demande auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) afin d'obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints.

## CONCLUSION

Quatre années se sont écoulées depuis que les premiers facteurs de croissance plaquettaire synthétiques de la thrombopoïétine endogène ont été commercialisés.

Jusque là, l'ensemble des traitements utilisés dans le purpura thrombopénique idiopathique ciblait uniquement la réduction de la destruction périphérique des plaquettes.

Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine constituent une innovation dans le traitement du PTI de part leur mécanisme d'action original puisqu'ils stimulent la production plaquettaire par activation des mêmes voies de signalisation que la thrombopoïétine endogène.

Aujourd'hui, leur place dans la stratégie de prise en charge de cette pathologie est clairement définie dans un protocole national de diagnostic et de soins proposé par la Haute Autorité de Santé. Romiplostim et eltrombopag sont indiqués en seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée, et, chez l'adulte splénectomisé présentant un PTI chronique réfractaire aux autres traitements.

Les études cliniques, ayant permis à ces molécules l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché, ont montré les avantages de leur utilisation. Elles permettent notamment d'augmenter et de maintenir la numération plaquettaire, de diminuer significativement la proportion de patients ayant recours à un traitement d'urgence et de suspendre les traitements « anti-PTI » concomitants. De plus, il faut ajouter que leur bonne tolérance à court terme et que leur administration à domicile peuvent être des éléments favorisant l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Néanmoins, ces qualités ne doivent pas occulter les inconnues qui persistent sur l'implication de ces molécules sur la survenue d'effets indésirables graves comme des complications thromboemboliques, des risques de myélofibrose, d'hémopathies malignes ou encore d'immunogénicité.

En effet, nous avons encore peu de recul par rapport à l'utilisation prolongée de cette nouvelle classe de médicaments. Aussi, ceux-ci font l'objet d'une surveillance renforcée avec la mise en place d'un plan de gestion des risques européen qui prévoit la mise en place d'études visant à déterminer la sécurité d'emploi à long terme et la constitution de registres de patients évaluant certains effets secondaires à leur utilisation.

Au niveau national, l'agence nationale de sécurité du médicament met à disposition des guides d'information aux professionnels de santé afin de sensibiliser ces derniers aux principaux risques, aux modalités de surveillance ainsi qu'au bon usage du médicament.

Ces médicaments étant dispensés en officine, il est important que le pharmacien soit sensibilisé à ces effets indésirables. Il doit fournir des informations et des conseils tout au long du parcours de soin du patient afin de favoriser la bonne observance du traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS). Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Nplate®, 2011.
- 2 AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS). Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Revolade®, 2011.
- 3 ALTINTAS A, OZEL A & OKUR N. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007, 24, 2, 163-168.
- 4 AMOURA Z, DIEMERT MC, MUSSET L, PIETTE JC. Conduite à tenir devant une recherche d'anticorps antinucléaires positive. *Médecine thérapeutique, Démarches diagnostiques*. 1998, 4, 10, 801-805.
- 5 AHN Y, HARRINGTON W, SIMON S, MYLVAGANAM R, PALL L, et al. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1983, 308, 1396-1399.
- 6 ASTER R. & BOUGIE D. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2007, 357, 580-587.
- 7 AUDIA S, LORCERIE B, GODEAU B, BONNOTTE B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *Revue de médecine interne*. 2011, 32, 6, 350-357.
- 8 AZERAD M. et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy: Diagnosis and treatment. *Références en gynécologie obstétrique*. 1993, 1, 7, 624-632.
- 9 BOEHLEN F, KUHNE T, DE MOERLOOSE P. Purpura thrombopénique auto-immun et syndrome des anticorps antiphospholipides - différences et similitudes. *Hématologie Mini revue*. 2003, 9, 2, 117-124.
- 10 BONNOTTE B. Physiopathologie du purpura thrombopénique idiopathique. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 2-5.
- 11 BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003, 120, 4, 574-596.
- 12 BUCHANAN G. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003, 25s1, 42-46.
- 13 BUSSEL J, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009, 373, 641-648.

- 14 BUSSEL J, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The new england journal of medecine*. 2007, 357, 2237-2247.
- 15 BUSSEL J, KUTER D. & PULLARKAT V. Safety and efficacy of long term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009, 113, 2161-2171.
- 16 CASTRO V, OLIVEIRA GB, ORIGA AF, ANNICHINO-BIZZACCHI JM, ARRUDA VR. The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2000, 84, 360-361.
- 17 CEREVANCE. Approches thérapeutiques en cas d'hémorragies graves chez un enfant atteint de PTI. 2007, 1-2.
- 18 CEREVANCE. Purpura thrombopénique idiopathique aigu de l'enfant : quel bilan initial effectuer ? 2007, 1-5.
- 19 CEREVANCE. Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: mesures d'accompagnement. 2007, 1-9.
- 20 CEREVANCE. Quel bilan faire chez un enfant atteint de PTI arrive au stade de chronicité ? 2007, 1-6.
- 21 CEREVANCE. Recommandations de prise en charge d'un PTI aigu de l'enfant. 2007, 1-8.
- 22 COHEN Y, DJULBEGOVIC B, SHAMAI-LUBOVITZ O. & MOZES B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000, 160, 1630-1638.
- 23 COOK L. & COOPER N. Eltrombopag - a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: review and safety considerations. *Drug design, development and therapy*. 2010, 4, 139-145.
- 24 CROSS A, KLEIN R, PICCIO L. Rituximab combination therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012, 5, 6, 311-319.
- 25 DALLE S, DUMONTET C. Rituximab: mode d'action et de résistance. *Bull cancer*. 2007, 94(2), 198-202.
- 26 DELMAS Y. et al. Le CD154 plaquettaire: une nouvelle interface dans l'hémostase et la réaction inflammatoire. *M/S: Médecine Sciences*. 2005, 21, 10, 825-831.
- 27 D'IVERNOIS JF, HYPERLINK "<http://recherche.fnac.com/ia4687/Remi-Gagnayre>" GAGNAYRE R. Apprendre à éduquer le patient, approche pédagogique. *Education du patient*, 2011.

- 28 EL-ALFY MS, EL-SAYED MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J*. 2004, 5(1), 77-80.
- 29 EMILIA G, MORSELLI M, LUPPI M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin an in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002, 99(4), 1482-1485.
- 30 EMMERICH F, BAL G. & BARAKAT A. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematology*. 2007, 136, 2, 309-314.
- 31 EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Nplate® (romiplostim), Résumé du rapport européen public d'évaluation. 2009.
- 32 FAIN O. & ROSENTHAL E. Actualité dans la prise en charge du Purpura Thrombopénique Idiopathique. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 1-15.
- 33 FILLATREAU S, GRAY D. & ANDERTON S. Not always the bad guys: B cells as regulators of autoimmune pathology. *Nature Reviews Immunology*. 2008, 8, 391-397.
- 34 FREDERIKSEN H. & SCHMIDT K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999, 94, 3, 909-913.
- 35 GASTON MH, VERTER JI, WOODS G, PEGELOW C, KELLEHER J, PRESBURY G, ZARKOWSKY H, VICHINSKY E, IYER R, LOBEL JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986, 19, 314(25), 1593-1599.
- 36 GEORGE JN, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med*. 1998, 129, 886-890.
- 37 GEORGE J, MATHIAS S. & GO R. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Hematol*. 2008, 144, 3, 409-415.
- 38 GHANIMA W, GODEAU B, CINES D. & BUSSEL J. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012, 120, 5, 960-969.
- 39 GILL KK, KELTON JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000, 37, 275-289.
- 40 GODEAU B. et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol*. 1997, 97, 336-339.
- 41 GODEAU B. et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008, 112, 4, 999-1004.
- 42 GODEAU B. & VARET B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. *John Libbey Eurotext*. 2010.

- 43 GROUPE D'ÉTUDE DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES (GECAl). Le purpura thrombopénique immunologique. 2007, 1-8.
- 44 GYNEPRO, Fédération de Gynécologie-Obstétrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Pré-éclampsie. 2001, 1-6.
- 45 HAMIDOU M. Qualité de vie et purpura thrombopénique immunologique. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 6-8.
- 46 HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Avis de la Commission de Transparence Azathioprine. février 2006, 1-5.
- 47 HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Avis de la Commission de Transparence Eltrombopag. juin 2010, 1-18.
- 48 HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Avis de la Commission de Transparence Romiplostim. juin 2009, 1-15.
- 49 HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Avis de la Commission de Transparence Vincristine. février 2006, 1-7.
- 50 HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009, 1-45.
- 51 HEYD J, HERSHKO C. Use of danazol in the management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Isr J Med Sci*. 1985, 21(5), 418-420.
- 52 HELM R, QUAN D, et al. TextBook of therapeutics: drug and Disease management. *Lippincott Williams & Wilkins*. 2006.
- 53 HE R, REID D. & JONES C. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994, 83, 1024-1032.
- 54 ISNARD F, Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte. *Référentiel d'hématologie CancerEst*. 2008, 3-6
- 55 JANDROT-PERRUS M, NURDEN P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *Revue de médecine interne*. 2010, 31S, S319-S323.
- 56 JOBIN F. L'hémostase. *Les Presses de l'Université Laval*. 1995, 237-247.
- 57 KHELLAF M. et al. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005, 90, 6, 829-832.
- 58 KHELLAF M, LEMOINE JG, POITRINAL P. et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2011, 90, 441-446.
- 59 KHELLAF M, MAHEVAS M, LANGUILLE L, 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. *60ème congrès de médecine interne de Toulouse*. 2009, C010.

- 60 KHELLAF M. Les nouveautés thérapeutiques dans le purpura thrombopénique immunologique: les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 13-15.
- 61 KHELLAF M, MICHEL M, BIERLING P. & GODEAU B. Le Purpura Thrombopénique Immunologique. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. 2010.
- 62 KHELLAF M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*. 2010, 31, 329–332.
- 63 KHELLAF M. Traitement des thrombopénies par les agonistes du récepteur de la TPO: actualités et perspectives. *Congrès d'hématologie*. 2009, 1-28.
- 64 KIEFEL V, SANTOSO S, WEISHEIT M. & MUELLER-C E. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987, 70, 6, 1722-1726.
- 65 KOTB R, PINGANAUD C. & TRICHET C. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory autoimmune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol*. 2005, 75, 1, 60-64.
- 66 KUTER D. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008, 371, 395-403.
- 67 KUTER DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood*. 2007, 109, 4607-16.
- 68 LANDGREN O, et al. Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and white veterans. *Blood*. 2006, 108, 1111-1112.
- 69 MACKAY F. & SCHNEIDER P. Cracking the BAFF code. *Nature Immunology*. 2009, 9, 491-502.
- 70 MAIA MH, PEIXOTO RDE L, DE LIMA CP, MAGALHAES M, SENA L, COSTA PDO S, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol*. 2009, 70, 179-183.
- 71 MALOISEL F, ANDRES E. & ZIMMER J. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long term results. *Am J Med*. 2004, 116, 9, 590-594.
- 72 MALOISEL F. et al. Purpura thrombopénique idiopathique et grossesse : expérience personnelle et revue de la littérature. *Médecine thérapeutique*. 2006, 12, 5, 348-353.

- 73 MATHIAS S. et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008, 6, 13.
- 74 McCRAE K. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood*. 2003, 17, 7-14.
- 75 McMILLAN R. et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008, 83, 150-154.
- 76 McMILLAN R, WANG L. & TOMER A. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004, 103, 1364-1369.
- 77 METJIAN A. & ABRAMS C. New advances in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura: role of thrombopoietin receptor-stimulating agents. *Biologics: targets & therapy*. 2009, 3, 499-513.
- 78 MICHEL M. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine : actualités et perspectives. *Hématologie*. 2006, 12, 5, 305-314.
- 79 MICHEL M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for treatment. *Eur J Haematol*. 2009, 71, 3-7.
- 80 MOUTET A, FROMONT P. & FARCET J. Pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 1990, 150, 10, 2141-2145.
- 81 MOWATT G. et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal. *Health technology assessment*. 2009, 13, 2, 63-68.
- 82 NEUNERT C. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011, 117, 16, 4190-4207.
- 83 NEWMAN GC, NOVOA MV, FODERO EM, et al. A dose of 75 µg/kg/d of IV anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001, 112(4), 1076-1078.
- 84 NEYLON AJ, et al. Clinically significant newly presenting auto-immune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003, 122, 6, 966-974.
- 85 NOMURA S, MATSUZAKI T, OZAKI Y, YAMAOKA M, YOSHIMURA C, KATSURA K, et al. Clinical Significance of HLA-DRB1\*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1998, 91, 10, 3616-3622.
- 86 OLSSON B, RIDELL B, CARLSON L, et al. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibility due to devated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood*. 2008, 112, 1078-1084

- 87 OLSSON B, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003, 9, 1123-1124.
- 88 OMEDIT (Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques) - Commission anti-infectieux. Fiche de prescription: prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. 2004, 1-2
- 89 ORPHANET. Le syndrome des antiphospholipides. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. 2008, 1-11.
- 90 PETITPIERRE S. et al. Utilité de la recherche d'autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Revue de médecine suisse*. 2009, 5, 823-831.
- 91 PESCOVITZ M.D. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6(5), 859-866.
- 92 PHILIPPE P. Conduite à tenir devant une thrombopénie. *Revue de médecine interne*. 2010, 31S, S324-328.
- 93 PICARD C. La recherche d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires. EFS, 2010, 1-27.
- 94 PIERROT-DESEILLIGNY DESPUJOL C, MICHEL M, KHELLAF M. et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol*. 2008, 142, 638-643.
- 95 PLANTAZ D, Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'enfant. Université de Grenoble, 2004, 1-5.
- 96 PORTIELJE JE, WESTENDORP RG, KLUIN-NELEMANS HC, BRAND A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001, 97, 2549-2554.
- 97 PROVAN D, BUTLER T, EVANGELISTA ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007, 92 (12), 1695-1698.
- 98 PROVAN D. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010, 115, 2, 168-186.
- 99 PULLARKAT V, GERNESHEIMER T. & WASSER J. Quantifying the reduction in immunoglobulin user over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531). *Am J Hematol*. 2009, 84, 538-540.
- 100 PUNGIER V. Nplate, premier facteur de croissance plaquettaire. Le Moniteur des pharmacies. 2009 n°2799.
- 101 QUIQUANDON I, FENAUX P, CAULIER MT, et al. Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report of 53 cases. *Br J Haematol*. 1990, 74(2), 223-228.

- 102 RAZAFIJAONIMANANA M. & AYME S. Centres de référence labellisés et centres de compétence désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. *Les cahiers d'Orphanet*. 2009, n°2.
- 103 REINER A, GERNSHEIMER T. & SLICHTER S. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995, 85, 351-358.
- 104 RESEAU ELENA. Thrombopénie et grossesse. 2011, 1-8.
- 105 RICE L. Treatment of immune thrombocytopenic purpura: focus on eltrombopag. *Biologics: targets & therapy*. 2009, 3, 151-157.
- 106 RODEGHIERO F, STASI R. & GERNSHEIMER T. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009, 113, 2386-2393.
- 107 SAMANA M. Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. Edition Masson. 2008, 2<sup>ème</sup> édition, 84-92.
- 108 SCHUTLZE H, GAEDICKE G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica*. 2011, 96, 12, 1739-1741.
- 109 SEBAHOUN G. Purpura thrombopénique auto-immun. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette. 1998, 2<sup>ème</sup> édition, 185-191.
- 110 SEGAL JB, POWE NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006, 4, 2377-2783.
- 111 SIBILIA J. Surveillance et précautions à prendre lors d'un traitement par un immunomodulateur biologique. *Revue de médecine interne*. 2010, 31S, S315-S318.
- 112 SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE PEDIATRIQUE (SHIP). Recommandations de prise en charge d'un PTI aigu de l'enfant. 2007.
- 113 SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE PEDIATRIQUE (SHIP). Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: mesures d'accompagnements. 2007.
- 114 SPELMAN D, BUTTERY J, DALEY A, ISAACS D, JENNENS I, KAKAKIOS A, LAWRENCE R, ROBERTS S, TORDA A, WATSON DA, WOOLLEY I, ANDERSON T, STREET A; Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J*. 2008, 38(5), 349-356.
- 115 STASI R, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009, 113, 1231-1240.

- 116 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*. 2007, 110, 2924-2930.
- 117 SUTOR AH, HARMS A, KAUFMEHL K. Acute immune thrombocytopenia ITP in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*. 2001, 27, 3, 253-267.
- 118 SZCZEPANIK A, SIKORSKA A, SLOMKOWSKI M. & KONOPKA L. The use of vinca alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients. *Int J Lab Hematol*. 2007, 29, 5, 347-351.
- 119 TARANTINO MD, YOUNG G, BERTOLONE SJ, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr*. 2006, 148(4), 489-494.
- 120 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 auto-immune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang*. 1999, 77, 149-153.
- 121 VANCINE-CALIFANI S, DE PAULA E. & OZELO M. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2008, 19, 7, 489-495.
- 122 VERLIN M, LAROS RK, PENNER JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1976, 1(1), 97-104.
- 123 VEYRADIER A, MARFAING-KOKA A, GIRMA J. & MEYER D. Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopenique: actualités et perspectives. *Hématologie*. 2002, 8, 2, 141-149.
- 124 VIALARD J. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 9-12.
- 125 WAGNER S. et al. De nouvelles perspectives dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique: les agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine. *Médecine thérapeutique*. 2008, 14, 2, 96-104.
- 126 ZARANDONA J. & YAZER M. The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. *CMAJ*. 2006, 31, 74, 305-307.
- 127 ZELLER B, et al. NOPHO ITP Working Group. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr*. 2005, 94, 2, 178-184.
- 128 ZHU X, YANN S. & PENG J. The effects of BAFF and BAFF-RFc fusion protein in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2009, 114, 5362-5367.

### **DOCUMENTS PROVENANT DE LABORATOIRES:**

- 129 LABORATOIRE AMGEN. Nplate (romiplostim): guide d'information à destination des prescripteurs. 2011
- 130 LABORATOIRE AMGEN. Soins de support et thérapies ciblées; Amgen, l'innovation en biotechnologie dans le traitement du cancer.
- 131 LABORATOIRE AMGEN. Informations importantes sur le bon usage du traitement par Nplate (romiplostim). 2011
- 132 LABORATOIRE AMGEN. Nplate (romiplostim) - Modification des modalités d'adaptation posologique chez les patients présentant un PTI et des mises en garde concernant les patients insuffisants hépatiques présentant un PTI. 2010
- 133 LABORATOIRE GSK. Une nouvelle option thérapeutique contre le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) chronique est approuvée au Canada. 2011
- 134 LABORATOIRE GSK. Revolade (eltrombopag) *MOA video*. 2012.

### **SITES INTERNET CONSULTES :**

- 135 <http://fondation-maladiesrares.org/>  
[Consulté en 2012-2013]
- 136 <http://www.chubordeaux.fr/chub/professionnelsante/centresreferences/centres-de-referance-des-maladies-rares/presentation/cerevance-cytopenies-auto-immunes-de-lenfant/2011>  
[Consulté en 2012-2013]
- 137 <http://www.cnil.fr/>  
[Consulté en 2012-2013]
- 138 <http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/splenectomie.pdf>  
[Consulté en 2012-2013]

- 139 [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net)  
[Consulté en 2012-2013]
- 140 [www.pti-ahai.fr](http://www.pti-ahai.fr)  
[Consulté en 2012-2013]
- 141 [www.sfpediatricie.com](http://www.sfpediatricie.com)  
[Consulté en 2012-2013]
- 142 <http://medapod.univ-rennes1.fr/medcast5/wp-content/uploads/PTI.pdf>  
[Consulté en 2012-2013]
- 143 [www.sebia.com](http://www.sebia.com)  
[Consulté en 2012-2013]
- 144 [http://www.chirurgiedigestivemontpellier.fr/fr/chirurgiedigestivefonctionnelle/splenectomie/technique-chirurgicale\\_215.html](http://www.chirurgiedigestivemontpellier.fr/fr/chirurgiedigestivefonctionnelle/splenectomie/technique-chirurgicale_215.html)  
[Consulté en 2013]
- 145 <http://www.chirurgie-viscerale.org/main/formationcontinue/mise-aupoint/1-chirurgievisceraleetdigestive/krate/Splenectomieslaparoscopiques/article.phtml?id=c%2Forg%2Fchirurgie-viscerale%2Fhtm%2FArticle%2F2008%2Fmie20080529173618-11628>  
[Consulté en 2013]
- 146 <http://www.sfar.org/article/561/gestion-du-patient-splenectomise>  
[Consulté en 2013]
- 147 <http://www.chirurgievisceraledelouest.com/splenectomielaparoscopiqueadultebail2005.pdf>  
[Consulté en 2013]

- 148 <http://www.theriaque.org>  
[Consulté en 2012-2013]
- 149 [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bb7855682c373819754203f89b41e63d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bb7855682c373819754203f89b41e63d.pdf)  
[Consulté en 2013]
- 150 <http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/bouamoud/Chap2.pdf>  
[Consulté en 2012-2013]
- 151 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar1703.pdf>  
[Consulté en 2012-2013]

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 novembre 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : ANGELIQUE CARNIEL

Sujet : LA PLACE DES NOUVELLES MOLECULES  
DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE  
DU PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE

Jury :Président : Mme. BEATRICE FAIVRE, Professeur des  
Universités, Hématologie-Biologie cellulaire.Directeur : Mme. NADEGE NICOLAS, Pharmacien  
hospitalier.Juges : Mr. FABRICE RUMILLY, Médecin hématologue.  
Mme YVONNE CARPENTIER, Pharmacien d'officine.

Vu,

Nancy, le 18 octobre 2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

**Nadège NICOLAS**  
Hôpitaux privés de Metz  
Pharmacien 114955H

Vu et approuvé,

Nancy, le 21/10/2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,**Francine PAULUS**

Vu,

Nancy, le 29.10.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,

**Pierre MUTZENHARDT**

N° d'enregistrement : 6678

173

