

AHAI

1) Confirmation du risque thrombotique élevé au cours de l'AHAI

Poster 1258: Autoimmune Hemolytic Anemia Confers Risk of Thromboembolism That Is Not Attributable to Usual Thrombosis Risk Factors: A Longitudinal, Retrospective Cohort Study Using the "Stride" Database. E.C. Chen¹, P.D. Loftus², S.C. Weber³, N.M. Hoang⁴, J. Gilbert⁵ et S. Kummar⁶.

¹Massachusetts General Hospital, Boston, MA ;²Department of Medicine, Stanford University, Palo Alto, CA; ³Director of Informatics Systems and Software Development, Stanford University, Palo Alto, CA; ⁴Stanford Center for Clinical Informatics, Stanford University, Palo Alto; ⁵Chief Medical Officer, True North Rx, Palo Alto, CA; ⁶Director, Phase I Clinical Research Program, Stanford University, Palo Alto, CA.

Contexte : le risque d'événement thromboembolique (ETE) semble être augmenté au cours de l'anémie hémolytique auto-immune, mais n'a fait l'objet que de très peu d'études.¹⁻⁴

Objectifs : déterminer le risque d'ETE veineux et artériels dans une cohorte prospective et déterminer les facteurs de risque de survenue.

Méthode : 156 patients avec un diagnostic d'AHAI (anticorps chauds, agglutinines froides ou mixtes) ont été identifiés et comparés à 312 témoins suivis à l'hôpital de Stanford depuis 2003. Les témoins étaient appariés sur l'âge et le sexe, et sur la présence de facteurs de risques d'AHAI (néoplasies, infections virales, maladies auto-immunes). L'incidence des ETE a été déterminée, la présence des facteurs de risques thrombotiques a été évalué par le score de Padoue (« *Padua score* », prenant en compte la présence d'une néoplasie active, les antécédents personnels de thrombose veineuse profonde, une mobilité réduite, une thrombophilie, une chirurgie ou un traumatisme dans le mois précédent, un âge supérieur à 70 ans, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, une antécédent d'infarctus du myocarde ou accident ischémique cérébral, une infection aiguë ou une maladie rhumatismale, un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², la prise d'un traitement hormonal substitutif).

Résultats : Bien que la survenue d'ETE était plus élevée dans le groupe AHAI (29% [45/156] vs. 19% [58/312]), le score de Padoue n'était pas différent (4 vs. 4,5). L'AHAI constitue donc un facteur de risque à part entière de thrombose avec un *odds ratio* de 2,44 (95%IC [1,16-5,1] ; $p < 0,05$). Lorsque les facteurs de risques étaient étudiés séparément, une fréquence de néoplasie plus élevée dans le groupe sans AHAI (31,1% vs. 56,9%) était observée, tandis que les infections aiguës ou les rhumatismes inflammatoires étaient plus fréquents dans le groupe AHAI (53,5% vs. 25,5%) : les auteurs ne précisent pas s'il s'agit d'un défaut d'appariement ou si ce constat pourrait être relevant pour la pratique clinique.

Poster 2448: High Incidence of Venous Thromboembolism Events during Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. S. Audia^{1,2}, B. Bach³, M. Samson^{1,3}, V. Leguy³, S. Berthier³ et B. Bonnotte^{1,3}.

¹CR INSERM 1098, University of Bourgogne/Franche-Comté; ²Dijon University Hospital; ³Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, University Hospital, Dijon, France.

Objectifs : déterminer l'incidence et les facteurs de risque d'évènements thromboemboliques (ETE) veineux au cours de l'AHAI.

Méthodes: étude rétrospective monocentrique sur 10 ans. Comparaison des patients atteints d'AHAI selon qu'ils aient présenté ou non un ETE veineux. Les thromboses du système porte post-splénectomie n'étaient pas prises en compte dans l'analyse (n=2). Les données sont rapportées en fréquence (%) ou médiane avec [1^{er}-3^{ème} quartiles].

Résultats et conclusion: 11 patients ont présenté une thrombose parmi les 48 (22,9%) pris en charge sur cette période. Il s'agissait d'une embolie pulmonaire (EP) dans 8 cas associée à une thrombose veineuse profonde (TVP) dans 5 cas, d'une TVP isolée dans 3 cas, d'une EP seule dans 3 cas. L'ETE survenait après un délai médian de 4 semaines, avec présence d'une hémolyse dans la plupart des cas (10/11). Le score de Padoue n'était pas différent entre les patients (1 [0-3,5] vs. 1 [0-5] ; $p=0,93$). La recherche d'anticorps anticardiolipides était négative chez tous les patients.

Bien que le taux d'hémoglobine était similaire (7,4 [5,6-8,9] vs. 7,2 g/dL [6,3-8,9]; $p=0,9$), l'hémolyse et la régénération semblaient plus intenses dans le groupe avec thrombose, avec une prévalence de l'ictère plus élevée (44,4% vs. 7,1%; $p=0,02$), une bilirubine (41 [32-47,5] vs. 31 [25-39] $\mu\text{mol/L}$; $p=0,04$) et des LDH (768 [464-1254] vs. 461 UI/L [296-704]; $p=0,09$), des réticulocytes (288 [147-341] vs. $158 \times 10^9/\text{L}$ [115-249]; $p=0,06$) et des leucocytes (11,9 [8,6-18,1] vs. $7,3 \times 10^9/\text{L}$ [5,4-10,5]; $p=0,02$) plus élevés. En analyse multivariée, seuls le taux de leucocytes supérieur à $7,9 \times 10^3/\text{mm}^3$ (OR=15,7 ; 95% CI [1,6-154]; $p=0,02$) et le taux de bilirubine supérieur ou égal à 40 $\mu\text{mol/L}$ (OR=7,4 ; 95% CI [1,3-40]; $p=0,02$) étaient associés à la survenue d'un ETE veineux.

Points forts : ces deux études se sont intéressées à une manifestation clinique peu étudiée au cours des AHAI. Les résultats sont concordants et complémentaires.

Limites : il s'agit d'études rétrospectives, avec les biais inhérents à ce type d'études. Le faible effectif du deuxième poster en limite la puissance. Des études prospectives sont souhaitables pour mieux identifier les patients à risque de thrombose au cours de l'AHAI.

A retenir :

- Le risque d'évènements thromboemboliques (ETE) veineux et artériels est augmenté au cours de l'AHAI (fréquence d'ETE veineux entre 15 et 33%.¹⁻⁴)
- Les facteurs de risques « traditionnels » de thrombose ne permettent pas d'identifier les patients qui vont présenter une thrombose.
- Les thromboses surviennent souvent dans les premières semaines suivant le diagnostic d'AHAI.

Références

1. Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology*. 2003;8(1):53-56.
2. Lecouffe-Desprets M, Neel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):1023-1028.
3. Pullarkat V, Ngo M, Iqbal S, Espina B, Liebman HA. Detection of lupus anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anaemia at increased risk for venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2002;118(4):1166-1169.
4. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014;89(9):E150-155.

2) AHAI à test de Coombs direct négatif

Poster 2451: Characteristics and Outcome of Direct Antiglobulin Test-Negative Hemolytic Anemia: A Case Series. A. Ravindran¹, J. Sankaran², M. Shi³, E.K. Jacob⁴, J.D. Kreuter⁴, J.L. Winters⁴, C.C. Hook¹, T.G. Call¹, A.L. Marshall¹, R.K. Pruthi¹, A.A. Ashrani¹, K.H. Begna¹, N.E. Kay¹ et R.S. Go¹.

¹Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ²Department of Family Medicine, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA; ³Division of Hematopathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁴Division of Transfusion Medicine, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

Contexte : le diagnostic d'AHAI est posé devant une anémie régénérative avec signes d'hémolyse et un test de Coombs direct positif (test direct à l'antiglobuline, TDA). Néanmoins, il arrive que le TDA soit négatif (immunoglobulines de faible affinité, taux d'IgG en dessous du seuil de détection de la technique, anticorps d'isotype IgA)¹ alors qu'il s'agit d'une authentique AHAI. La prise en charge de ces patients et leur évolution est peu connue.

Objectifs : déterminer la fréquence, les pathologies associées et la prise en charge des anémies hémolytiques supposées auto-immunes, à test de Coombs négatif.

Méthodes : étude rétrospective monocentrique ayant inclus les patients pris en charge entre 1997 et 2015 pour une anémie hémolytique (hémoglobine (Hb)>12 g/dL, hyper-réticulocytose, élévation des LDH, diminution de l'haptoglobine) à TDA négatif, après exclusion des anémies hémolytiques héréditaires. La réponse aux traitements était définie comme : réponse complète (RC ; Hb> 12 g/dL et normalisation d'au moins un des paramètres d'hémolyse), réponse partielle (RP ; Hb entre 10 et 11,9 g/dL avec persistance d'une hémolyse) et non-réponse (NR ; absence de réponse complète ou partielle).

Résultats : 24 patients à TDA négatifs sur 508 AHAI ont été identifiés sur la période d'étude de 19 ans. L'âge médian était de 70 ans [extrêmes : 22-87], il s'agissait d'une majorité d'hommes (67%). Une maladie auto-immune préexistait dans 25% des cas (PTI, n=3 ; Crohn, n=2 ; maladie de Basedow, n=1). La recherche de schizocytes était négative dans tous les cas, le frottis montrait une polychromatophilie et parfois des sphérocytes. Les examens complémentaires suivants étaient réalisés dans des proportions variables, en fonction du contexte clinique et étaient normaux : recherche de clone HPN en cytométrie en flux (92%), activité G6PD (67%), électrophorèse de l'hémoglobine (54%), test EMA (étude de la protéine bande 3 membranaire érythrocytaire) en cytométrie en flux à la recherche d'une sphérocytose (54%), biopsie ostéomédullaire (50%), scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'une néoplasie (46%). Le taux médian d'hémoglobine était de 8,5 g/dL (de 4,5 à 11,8). Des transfusions

étaient nécessaires dans 58% des cas. Deux tiers des patients ont reçus des corticoïdes avec une RC dans 19% des cas et une RP dans 38%. Les traitements de seconde ligne comprenaient le rituximab (n=6, 40% RP), la splénectomie (n=6, 50% RC et 33,3% RP), les IgIV (n=2, NR), le cyclophosphamide (n=2, NR) et le mycophénolate mofétil (n=1, NR). Après un suivi médian de près de 3 ans (32,9 mois [de 2 à 433]), un quart des patients a développé une hémopathie (myélofibrose primitive, n=2 ; myélodysplasie, n=1 ; lymphome du manteau, n=1 ; lymphome non typé, n=1 ; leucémie à grands lymphocytes granuleux, n=1). A la fin du suivi, 17 patients étaient toujours répondeurs (9 RC et 8 RP). Aucune rechute ne survenait après splénectomie tandis que 2/3 des malades traités par corticoïdes rechutaient.

Points forts : cette étude apporte de nouvelles connaissances au cours d'une situation clinique difficile, pour laquelle peu de données sont disponibles dans la littérature.

Limites : il s'agit d'une étude rétrospective et les explorations étiologiques étaient hétérogènes d'un patient à l'autre. Il n'est pas précisé par les auteurs si le fait d'avoir une AHAI à TDA négative entraîne un retard à la mise en route des traitements et/ou si les patients reçoivent plus de transfusions.

A retenir :

- La survenue d'une AHAI à TDA négatif est une situation rare, dont le diagnostic est retenu une fois les causes d'anémies hémolytiques mécaniques, corpusculaires et extra-corpusculaires exclues.
- Comme pour les AHAI à TDA positif, le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie et la splénectomie, avec une possible efficacité du rituximab.
- Le pronostic des AHAI à TDA négatif ne semble pas plus grave que celui des AHAI à TDA positif, ce qui est en adéquation avec une précédente étude ayant rapporté 154 cas d'AHAI à TDA négatif.²

Références:

1. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52:152-60.
2. Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *Am J Hematol.* 2013;88:93-6.

Cytopénies auto-immunes

- 1) Purpura thrombotique thrombocytopénique diagnostiqué à tort comme cytopénies auto-immunes

Poster 3730: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Misdiagnosed As Autoimmune Cytopenia: Causes of Diagnostic Errors and Consequence on Outcome. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. M. Grall^{1,2}, Y. Benhamou^{2,3}, E. Azoulay^{2,4}, E. Mariotte^{2,4}, L. Galicier^{2,5}, S. Grange^{2,6}, V. Barbay^{2,7}, D. Bordessoule^{2,8}, A. Veyradier^{2,9} et P. Coppo^{2,10}.

¹Internal Medicine, Rouen University Hospital, Rouen; ²Saint-Antoine Hospital, Centre National de Référence sur les Microangiopathies Thrombotiques, Paris; ³Internal medicine, Rouen University Hospital, Rouen; ⁴Intensive Care Unit, St-Louis University Hospital, Paris; ⁵Clinical Immunology, Saint-Louis University Hospital, APHP, Paris; ⁶Intensive Care Unit, Rouen University Hospital, Rouen; ⁷Biological Hematology, Rouen University Hospital, Rouen; ⁸Hematology, Limoges University Hospital, Limoges; ⁹Biological Hematology, Lariboisière University Hospital, APHP, Paris; ¹⁰Hematology, Saint-Antoine University Hospital, APHP, Paris, France.

Contexte : le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique grave dont le retard diagnostique aggrave le pronostic. Les causes d'erreur diagnostique doivent donc être identifiées pour améliorer la prise en charge des patients.

Objectifs : Décrire les patients pour lesquels un diagnostic de cytopénies auto-immunes a été porté à tort au cours du PTT.

Méthodes : Etude réalisée à partir des données colligées entre mai 2000 et mai 2014 dans le registre prospectif français du centre national de référence des microangiopathies thrombotiques, incluant tous les patients atteints de PTT et/ou présentant un déficit sévère en ADAMTS13. Les résultats sont rapportés en fréquence (%) ou moyenne [extrêmes].

Résultats : La cohorte comprend 423 patients. Pour 84 d'entre eux, le diagnostic de PTT n'a pas été porté d'emblée : un diagnostic initial de syndrome d'Evans a été retenu dans 51% des cas et de PTI dans 37%. Ces patients ont eu un retard au diagnostic de quelques jours (5 [2-8] vs. 1 [0-3] jours ; $p=0,008$), lié à une fréquence plus élevée de schizocytes indétectables ou à taux faible (57,5 vs. 32% ; $p=0,001$) et de test de Coombs positif (18% vs. 4%). Le test de Coombs était néanmoins faiblement positif chez tous les patients. Ces patients avaient une présentation clinique moins sévère avec une atteinte d'organe moins fréquente (67 vs. 80% ; $p=0,006$). Le taux d'hémoglobine était plus élevé chez les patients pour lesquels le diagnostic de PTT n'était pas porté d'emblée (8,4 [6,7-9,7] vs. [6,5-9,1] ; $p=0,008$). La présence d'anticorps antinucléaires (65% vs. 51% ; $p=0,045$) et d'une maladie auto-immune (24% vs. 13% ; $p=0,02$) était également plus fréquente. En analyse multivariée, la positivité du test de Coombs (Odds

Ratio=8,71 ; 95% CI [1,8-43,2] ; $p=0,008$) et le taux d'hémoglobine étaient significativement associés au retard diagnostique (OR= 1,27 ; 95% CI [1,002-1,602] ; $p=0,048$). Bien qu'à l'origine d'un retard à l'initiation des traitements, « l'erreur diagnostique » n'entraînait pas de surmortalité.

Point forts : Il s'agit d'une étude prospective à partir d'un registre national.

Limites : Le seuil de positivité du test de Coombs n'est pas précisé de même que le seuil de détection des schizocytes.

A retenir :

- Un faible taux de schizocytes ou leur absence sur le bilan initial peut faire méconnaître un PTT entraînant un diagnostic à tort de cytopénie auto-immune : il faut savoir répéter la recherche de schizocytes devant un tableau évocateur de PTT ou un tableau atypique de cytopénie auto-immune.
- Un test de Coombs faiblement positif ne doit pas faire conclure à tort à un mécanisme auto-immun et ne doit pas faire éliminer à tort le diagnostic de PTT.

PTI

1) Impact des IgIV sur la réponse à long terme dans le PTI de l'enfant et implication du polymorphisme des FcγR dans cette réponse

Communication orale 0866: Treatment with Intravenous Immunoglobulin Does Not Prevent Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Results of a Randomized Controlled Trial. K.M.J. Heitink-Polle^{1,2}, C.S.P.M. Uiterwaal³, L. Porcelijn⁴, R.Y.J. Tamminga⁵, F.J. Smiers⁶, N.L. van Woerden⁷, J. Wesseling⁸, A.G. Laarhoven^{9,10}, M. de Haas^{4,9,10,11,12} et M.C.A. Bruin^{1,13}.

¹Department of Pediatric Hematology, University Medical Center Utrecht/ Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht; ²Department of Pediatrics, Flevoziekenhuis, Almere; ³Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht ; ⁴Department of Immunohematology Diagnostics, Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam; ⁵Department of Pediatric Hematology, University Medical Center Groningen, Groningen; ⁶Department of Pediatric Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden; ⁷Department of Pediatrics, Meander Medical Center, Amersfoort; ⁸Department of Pediatrics, Rijnstate Hospital, Arnhem; ⁹Landsteiner Laboratory, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam; ¹⁰Department of Experimental Immunohematology, Sanquin Research, Amsterdam; ¹¹Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden; ¹²Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin Research, Amsterdam; ¹³Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands.

Contexte : la prise en charge du PTI de l'enfant, en l'absence de manifestations hémorragiques graves, repose sur une surveillance clinique. Néanmoins, une méta-analyse récente a suggéré qu'un traitement par IgIV à la phase aiguë du PTI est associé à une incidence moindre de PTI chronique (OR=0,71 ; 95% CI [0,5-0,97] ; $p=0,03$).¹

Objectifs : évaluer l'impact du traitement par IgIV sur l'évolution du PTI de l'enfant.

Méthodes : étude multicentrique prospective néerlandaise ayant inclus 200 enfants, âgés de 3 mois à 16 ans, avec un PTI nouvellement diagnostiqué entre 2009 et 2015. Les patients étaient randomisés entre IgIV (0,8 g/kg) ou surveillance active avec instauration d'un traitement seulement en cas de manifestations hémorragiques sévères. L'objectif principal était de déterminer la fréquence d'évolution vers un PTI chronique. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs prédictifs d'évolution du PTI. La réponse était définie comme un taux de plaquettes ≥ 30 G/L avec au moins doublement du taux basal. La réponse complète était définie comme un taux de plaquettes ≥ 100 G/L. Les résultats sont donnés en moyennes [valeurs minimales-maximales] et en fréquences (%).

Résultats et discussion: les caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	Surveillance (n=100)	IgIV (n=100)
Garçons	55 (55%)	54 (54%)
Age (années)	4,5 (0,5-16,6)	3,6 (0,3-16,1)
Durée des symptômes (jours)	3 (0-60)	3 (1-60)
Taux de plaquettes au diagnostic (G/L)	5 (0-20)	6 (0-20)
Infection préalable	47 (48%)	43 (43,4%)
Vaccination préalable	5 (5,1%)	3 (3%)
Saignement muqueux (grade 3)	42 (42,4%)	38 (38,4%)
Taux de leucocytes (G/L)	8 (4-18,6)	8,7 (4,5-17,5)
Taux de lymphocytes (G/L)	3,7 (0,9-14)	4 (1,3-12,6)
Anticorps antiplaquettes (MAIPA indirecte, réalisée chez 173 patients)	5 (6,3%)	13 (13,8%)
Taux de thrombopoïétine (UI/ml, dosé chez 168 patients)	42,5 (4-693)	36,5 (76153)

Vingt-deux patients de cette cohorte ont développé un PTI chronique. La fréquence du passage à la chronicité était similaire entre les 2 groupes (12% dans le groupe observationnel et 10% dans le groupe IgIV, risque relatif : 0,98 [0,89-1,08] ; $p=0,65$). Comme attendu, le taux de réponse globale et complète était plus fréquent dans le groupe traité par IgIV, à 1 semaine et à 1 mois. Seule la réponse complète était plus fréquente dans le groupe IgIV à 3 mois (81% vs. 64%, $p=0,01$), mais cette différence disparaissait à 6 mois.

Les facteurs de risque d'évolution vers la chronicité comprenaient un âge plus élevé au diagnostic (3,8 ans [0,3-16,5] vs. 6,6 ans [1,3-16,6] ; $p=0,04$), une durée des symptômes plus importante (3 [0-60] vs. 7 [1-60] jours) et un syndrome hémorragique moins grave (saignements de grade 3 : 76 (43,2%) vs. 4 (18,2%) ; $p=0,02$). Le taux de plaquettes au diagnostic, la présence d'une infection ou une vaccination avant la survenue du PTI n'avaient pas d'influence.

Chez les patients ayant reçu un traitement par IgIV, l'absence de réponse complète à 1 semaine était plus fréquente dans le groupe évoluant vers un PTI chronique (6 (19,4%) vs. 4(5,9%) ; $p=0,04$).

L'utilisation des IgIV réduisait les saignements muqueux de grades 2/3 (6% vs. 0 ; $p=0.03$), et de grades 4/5 nécessitant la mise en route d'un traitement (9% vs. 1% ; $p=0.03$).

Points forts : il s'agit d'une étude multicentrique prospective nationale.

Limites : la détermination d'un score prédictif d'évolution vers un PTI chronique à partir des facteurs prédictifs identifiés aurait été intéressante pour la pratique clinique.

A retenir :

- L'évolution vers un PTI chronique est de 11% dans cette cohorte pédiatrique prospective.
- Les facteurs prédictifs d'une évolution chronique sont : un âge plus élevé, des symptômes évoluant depuis plus longtemps, des manifestations hémorragiques muqueuses moins fréquentes et l'absence de réponse complète une semaine après IgIV.
- Le traitement par IgIV diminue les manifestations hémorragiques, notamment de grade 4/5 mais n'influence pas l'évolution du PTI.

Références

1. Heitink-Polle KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014; 124: 3295-307.

Communication orale 0867: *Fc-Gamma Receptor Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to and Recovery from Pediatric Immune Thrombocytopenia.* K.M.J. Heitink-Polle^{1,2}, A.G. Laarhoven^{3,4}, M.C.A. Bruin^{2,5}, B. Veldhuisen^{3,4}, S.Q. Nagelkerke^{3,6,7}, T. Kuijpers^{3,6,7}, C.E. van der Schoot^{3,4}, G. Vidarsson^{3,4} et M. de Haas^{3,4,8,9,10}.

¹Department of Pediatrics, Flevoziekenhuis, Almere; ²Department of Pediatric Hematology, University Medical Center Utrecht/ Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht; ³Landsteiner Laboratory, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam; ⁴Department of Experimental Immunohematology, Sanquin Research, Amsterdam; ⁵Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht; ⁶Department of Blood Cell Research, Sanquin Research, Amsterdam, Netherlands ⁷Department of Pediatric Hematology, Immunology and Infectious Disease, Academic Medical Center, Emma Children's Hospital, Amsterdam; ⁸Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden; ⁹Department of Immunohematology Diagnostics, Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam; ¹⁰Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin Research, Amsterdam, Netherlands

Contexte: le PTI est une maladie auto-immune au cours de laquelle la réponse immunitaire humorale joue un rôle majeur comme en témoigne la présence d'anticorps antiplaquettes. Les récepteurs au fragment Fc des IgG (FcγR) sont impliqués dans la clairance des plaquettes opsonisées par les auto-anticorps. On distingue des récepteurs activateurs (FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIc et FcγRIII) et un récepteur inhibiteur (FcγRIIb), dont la stimulation relative permet de réguler l'activation de la cellule. Des polymorphismes peuvent modifier les propriétés des FcγR. Notamment, le polymorphisme *FCGR2B*232T* diminue la fonction régulatrice du FcγRIIb. Par ailleurs, le récepteur activateur FcγRIIc n'est exprimé à la surface des cellules myéloïdes et NK qu'en présence du *FCGR2C-ORF (Open Reading Frame)*. Différents polymorphismes semblent être associés à la survenue d'un PTI (*FCGR2A-131H*, *FCGR31-158V*, *FCCGR2C-ORF*),^{1,2} à l'évolution vers un PTI chronique (*FCGR2B-232I/I*),² sans pour autant influencer la réponse aux IgIV (*FCGR2A*, *FCGR3A*).³

Objectifs : déterminer si ces polymorphismes sont associés à une évolution vers un PTI chronique et s'ils modifient la réponse aux IgIV.

Méthodes : A partir de la cohorte prospective de 200 enfants inclus au stade de PTI nouvellement diagnostiqué (cf. résumé précédent), 180 ont eu une analyse des polymorphismes des FcγR par MLPA (*Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification*).

Résultats : la prévalence de certains polymorphismes est plus fréquente au cours du PTI, en comparaison à une population témoin (cf. tableau).

Polymorphismes	PTI (n=180)	Témoins (n=199)	<i>p</i>
<i>FCGR2C-ORF</i>	57 (31,7%)	39 (19,6%)	0,007
<i>FCGR3A-158V/V</i>	33 (18,3%)	25 (12,6%)	0,03
<i>FCGR3B-HNA1α/HNA1α</i>	17 (9,4%)	36 (18,1%)	0,03

La présence d'au moins un allèle *FCGR2B-I* était nécessaire mais n'était pas suffisante pour observer une réponse aux IgIV. Lorsqu'une homozygotie *FCGR2B-I* était associée à la présence du promoteur 2B.4, le taux de réponse aux IgIV était de 93% (vs. 64,6 % ; $p=0,03$).

Dans le groupe observationnel (n=81), tous les patients en réponse complète une semaine après le diagnostic (n=17) étaient homozygotes *FCGR2B-I*.

Points forts : il s'agit d'une étude prospective avec étude systématique des différents polymorphismes des FcγR. Ces résultats laissent entrevoir le génotypage des FcγR au diagnostic de PTI chez l'enfant comme un outil potentiel permettant d'adapter la prise en charge thérapeutique et la surveillance des patients.

Limites : ces résultats doivent être confirmés dans une cohorte indépendante.

A retenir :

- La présence de *FCGR2C-ORF*, et donc l'expression de FcγRIIc, est associée à la survenue d'un PTI, probablement du fait de la modification de la balance des FcγR activateurs/inhibiteurs, entraînant soit une augmentation de la phagocytose par les macrophages, soit une diminution de l'inhibition des lymphocytes B (qui expriment fortement FcγRIIb).
- *FCGR2B-232I* est associé à la réponse aux IgIV et à la réponse complète à 1 semaine chez les patients non traités.

Références

1. Breunis WB, van Mirre E, Bruin M, et al. Copy number variation of the activating FCGR2C gene predisposes to idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2008;111(3):1029-1038.

2. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study. *Br J Haematol.* 2004;127(5):561-567.
3. Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, et al. FcγRIIIa and FcγRIIIb polymorphisms in childhood primary immune thrombocytopenia: implications for disease pathogenesis and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(1):35-39.