



# Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements

S. Audia, M. Mahevas, B. Bonnotte

## ► To cite this version:

S. Audia, M. Mahevas, B. Bonnotte. Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements. La Revue de Médecine Interne, 2021, 42 (1), pp.16-24. <10.1016/j.revmed.2020.06.020>. <hal-03127742>

**HAL Id: hal-03127742**

**<https://hal.science/hal-03127742v1>**

Submitted on 13 Feb 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## **Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements.**

### **Immune thrombocytopenia: from pathogenesis to treatment.**

Sylvain AUDIA,<sup>a,b</sup> Matthieu MAHEVAS,<sup>c,d</sup> Bernard BONNOTTE<sup>a,b</sup>

a) Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Médecine 1-SOC 1, Hôpital François Mitterrand, 14 rue Paul Gaffarel, Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, CHU Dijon-Bourgogne, 21079 DIJON Cedex

b) Unité RIGHT, INSERM UMR 1098, Équipe "Immunorégulation et immunopathologie", Bâtiment B3, 15 rue Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 DIJON

c) 1 Service de Médecine Interne, Centre National de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'Adulte, Centre Hospitalier Universitaire Henri-Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

d) IMRB - U955 - Equipe n°2 "Transfusion et maladies du globule rouge" EFS Île-de-France, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny

#### Auteur correspondant :

Pr Sylvain AUDIA

[Sylvain.audia@u-bourgogne.fr](mailto:Sylvain.audia@u-bourgogne.fr)

[Sylvain.audia@chu-dijon.fr](mailto:Sylvain.audia@chu-dijon.fr)

Tel : +333 80 29 34 32

**Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements.**

**Immune thrombocytopenia: from pathogenesis to treatment.**

**Mots clés :** purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie immunologique, physiopathologie, traitements

**Key words:** immune thrombocytopenia, pathogenesis, treatment

## Résumé

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune rare qui associe une destruction périphérique des plaquettes et une insuffisance de production médullaire. Sa physiopathologie est de mieux en mieux comprise : elle implique une réponse immunitaire humorale au cours de laquelle les lymphocytes B, via une coopération lymphocytaire T, notamment avec les lymphocytes T folliculaires auxiliaires spléniques, vont se différencier en plasmocytes qui vont produire des anticorps antiplaquettes entraînant la phagocytose des plaquettes par les macrophages spléniques. L'amélioration de ces connaissances physiopathologiques a permis d'appréhender les mécanismes d'échec de certaines thérapeutiques comme le Rituximab, sans déterminer pour l'instant de facteurs prédictifs biologiques de réponse aux différents traitements. Ceci a également permis d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques ciblant par exemple la voie de signalisation des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (inhibiteur de Syk) ou en augmentant la clairance des anticorps pathogènes (inhibiteur du récepteur néonatal du fragment Fc des immunoglobulines, FcRn).

## Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare autoimmune disease due to an immune peripheral destruction of platelets and an inappropriate platelet production. The pathogenesis of ITP is now better understood: it involves a humoral immune response which depends on the stimulation of B cells by specific T cells called T follicular helper cells, leading to their differentiation into plasma cells that produce antiplatelet antibodies thus promoting the phagocytosis of platelets mainly by splenic macrophages. The deciphering of ITP pathogenesis has led to a better understanding of the inefficiency of treatments such as rituximab, although it has not provided yet the determination of biological predictive factor of response to treatments. Moreover, new therapeutic perspectives have been opened in the last few years with the development of molecules targeting Fcγ receptor signaling such as Syk inhibitor, or molecules increasing the clearance of pathogenic autoantibodies such as inhibitors of the neonatal Fc receptor (FcRn).

## 1. Introduction

Si le facteur déclenchant de la thrombopénie immunologique (ou purpura thrombopénique immunologique, PTI) est à ce jour inconnu, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont de mieux en mieux compris. Il est vraisemblable qu'une prédisposition génétique puisse exister. Il s'agit essentiellement de polymorphismes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH de classe I ou II) ou des gènes des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines de type G (FcγR) ou de cytokines, même si les associations entre ces polymorphismes et PTI sont moins fortes que pour d'autres maladies auto-immunes (MAI) et n'ont pas d'impact diagnostique ou thérapeutique [1]. Comme pour nombre de MAI, le déclenchement du PTI peut être provoqué par une stimulation environnementale, notamment d'origine infectieuse (EBV, cytomégalovirus, Virus de l'Immunodéficience Humaine, hépatite C, *Helicobacter pylori*...) [1]. Néanmoins dans la majorité des cas, il n'est pas retrouvé de facteur déclenchant évident.

La réponse auto-immune dirigée contre les plaquettes implique les mêmes cellules qu'une réponse immunitaire spécifique, avec cependant quelques spécificités qui seront détaillées ci-dessous, en indiquant les cibles thérapeutiques actuelles ou potentielles. Par ailleurs, les mécanismes de régulation de la production des plaquettes sont mieux connus depuis quelques années ; ces nouvelles connaissances seront donc développées ainsi que leurs implications dans la physiopathologie du PTI.

## 2. Physiopathologie du PTI

La **figure 1** résume la physiopathologie de la thrombopénie immunologique.

### 2.1. Destruction périphérique des plaquettes

#### 2.1.1. Réponse immunitaire humorale

##### 2.1.1.1. Lymphocytes B et lymphocytes T folliculaires auxiliaires spléniques

L'implication d'une réponse immunitaire humorale au cours du PTI est connue depuis les années 50, où Harrington a montré que la transfusion du sérum de patients atteints de PTI déclenchait une thrombopénie chez les sujets receveurs dans la plupart des cas [2]. Il a ensuite été montré qu'il s'agissait d'un anticorps de type IgG dirigés contre des glycoprotéines (GP) exprimées par les plaquettes, notamment la GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), et plus rarement GPIb/IX (récepteur du facteur Von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène) [3]. Ces anticorps sont produits par des plasmocytes qui peuvent nicher au sein de la rate [4] mais également dans la moelle osseuse [5]. Le fait que les anticorps pathogéniques soient majoritairement des IgG présentant de nombreuses mutations somatiques implique une coopération avec les lymphocytes T (LT) et nous avons montré que cette interaction impliquait des LT particuliers, les LT folliculaires auxiliaires (TFH,

*T follicular helper cells*) et que cette coopération avait lieu au sein de la rate [6]. Ces TFH sont des LT dont la fonction physiologique est de coopérer avec les lymphocytes B (LB) en sécrétant de l'interleukine (IL)-21, et en apportant une costimulation *via* l'interaction CD40/CD154. Le processus de maturation d'affinité des anticorps se produit dans des structures appelées centres germinatifs, constituées de cellules dendritiques folliculaires, de lymphocytes TFH et de cellules B. Au cours du PTI, il existe une augmentation du nombre de centre germinatifs dans la rate témoignant de la réponse auto-immune, aboutissant à la génération de cellules sécrétrices d'anticorps anti-plaquettes [6].

#### **2.1.1.2. Action des anticorps antiplaquettes**

D'une manière générale, les anticorps entraînent la mort de la cellule cible par plusieurs mécanismes. En activant le système du complément qui va entraîner la lyse cellulaire par formation du complexe d'attaque membranaire : il s'agit de la cytotoxicité dépendant du complément (CDC). L'activation du complément facilite également la phagocytose par les macrophages *via* l'opsonisation de la cellule cible par les anticorps reconnus par les FcγR pour les IgG, et certaines fractions du complément comme le C3b, reconnu par le récepteur 1 du complément (CR1). Le dernier mécanisme est la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) au cours de laquelle la liaison de l'anticorps au FcγR va activer la cellule cytotoxique, la cellule NK notamment, qui va lyser la cellule cible.

##### **2.1.1.2.1. Activation du système du complément**

L'implication du complément au cours du PTI a été peu étudiée, même si son implication a été suspectée très tôt [7]. De façon intéressante, deux études ont observé *in vitro*, à l'aide d'un test de fixation du complément, que près de 50 à 60% des sérum de patients atteints de PTI étaient capables d'activer la voie classique du complément [8, 9]. Cette activation est d'autant plus importante que des anticorps antiplaquettes sont détectés dans le sérum comparativement aux patients chez qui les anticorps ne sont détectés qu'à la surface des plaquettes ou ne sont pas du tout détectés, avec des pourcentages d'activation de la voie classique du complément respectivement de 81, 65 et 33% [8]. Les anticorps qui activent le plus le complément sont les anti-GPIIB/IIIa suivis des anti-GPIb/IX [8]. L'une de ces études a par ailleurs montré que chez les patients présentant une activation de la voie classique du complément, la fraction de plaquettes immatures sanguines, qui est le reflet de la production médullaire, était diminuée, suggérant qu'il puisse également y avoir une réponse immunitaire dépendante du complément dirigée contre les mégacaryocytes perturbant ainsi la production de plaquettes chez ces patients [9].

#### **2.1.1.2.2. Macrophages spléniques : destruction plaquettaire dépendante des FcγR**

Les anticorps antiplaquettes se fixent à la surface des plaquettes et permettent leur opsonisation, la liaison au FcγR exprimé par les macrophages spléniques entraînant leur phagocytose. Outre la destruction des plaquettes, les macrophages spléniques ont également un rôle essentiel de cellules présentatrices d'antigènes, ils surexpriment le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) ainsi que la molécule de costimulation CD86 [10], et sont donc capables de stimuler les LT autoréactifs [11]. La reconnaissance du complexe immun, plaquettes/auto-anticorps au cours du PTI, par les FcγR des macrophages spléniques entraîne une activation cellulaire qui implique plusieurs protéines de signalisation dont la *spleen tyrosine kinase* (Syk) qui constitue une nouvelle cible thérapeutique.

#### **2.1.1.2.3. Désialylation plaquettaire et récepteur Ashwell-Morell hépatocytaire : destruction plaquettaire indépendante des FcγR**

Récemment, un nouveau mécanisme de destruction des plaquettes a été suggéré, différent en fonction de la spécificité des anticorps antiplaquettes. Si les anticorps anti GPIIb/IIIa sont responsables d'une phagocytose par les macrophages spléniques, les anticorps anti GPIb/IX entraînent aussi une désialylation des plaquettes (**figure 2**). La désialylation correspond à la perte d'acide sialique par les glycoprotéines, exposant certains sucres comme le galactose qui peut être reconnu par le récepteur Ashwell-Morell, un récepteur hétéro-oligomérique (récepteur des asialoglycoprotéines 1 et 2, ASGPR1/2) exprimé par les hépatocytes. Ceci constitue un mécanisme physiologique de sénescence plaquettaire qui entraîne la reconnaissance des plaquettes vieillissantes et leur destruction par les hépatocytes [12], mais également la production de thrombopoïétine (facteur de croissance principal des mégacaryocytes) *via* la voie de signalisation JAK2/STAT3 [13]. Ainsi, chez la souris, il a été montré que les anticorps anti-GPIb/IX entraînaient une désialylation des plaquettes par l'expression membranaire de l'enzyme neuraminidase 1, favorisant leur destruction *via* un mécanisme indépendant des FcγR, contrairement à ce qui est observée avec les anticorps anti-GPIIb/IIIa [14]. De façon intéressante, l'utilisation d'un inhibiteur de la neuraminidase 1, l'antiviral oseltamivir, réduit la thrombopénie dans ce modèle murin de PTI [14]. L'existence de ces mécanismes de destruction différents en fonction de la spécificité des anticorps semble se confirmer chez l'homme, l'intensité de désialylation étant associée à une moindre réponse aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne du PTI [15]. Ainsi, il a été suggéré que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) qui inhibent la phagocytose dépendante des FcγR seraient moins efficaces chez les patients présentant des anticorps anti-GPIb/IX. Ceci a été observé dans une étude rétrospective menée chez 156 patients

atteints de PTI traités par IgIV, où le taux de réponse aux IgIV était seulement de 36,4% (24/66) chez les patients présentant des anticorps anti-GPIIb/IX contre 80% (72/90) en leur absence [16]. Nous n'avons cependant pas confirmé ces résultats, sans doute du fait de l'intrication des mécanismes dépendants et indépendants des FcγR dans la destruction des plaquettes, les patients présentant exceptionnellement des anticorps anti-GPIIb/IX de façon isolée. En effet, dans notre cohorte de 69 patients, dont 17 avaient présenté des anticorps anti-GPIIb/IX, un seul patient avait des anticorps anti-GPIIb/IX isolés [17].

La production de TPO étant stimulée par la reconnaissance des plaquettes désialylées se liant au récepteur Ashwell-Morell, l'hypothèse que les taux de TPO soient plus élevés chez les patients présentant des anticorps anti-GPIIb/IX a été évoquée. Ceci a été vérifié dans une étude, suggérant par ailleurs que les agonistes récepteurs de la TPO (ARTPO) pourraient être moins efficaces chez ces patients [18]. Bien que les anticorps anti-GPIIb/IX semblent entraîner une destruction plaquettaire préférentiellement hépatique, la spécificité des anticorps antiplaquettes n'a pas été identifiée à ce jour comme un facteur prédictif de non-réponse à la splénectomie. Par ailleurs, une équipe italienne n'a pas observé de corrélation évidente entre la présence d'anticorps anti-GPIIb/IX et une séquestration hépatique exclusive ou prédominante par étude isotopique des plaquettes [19].

### **2.1.2. Déficit en lymphocytes T régulateurs**

Un défaut de la régulation immunitaire a été observé au cours du PTI avec un déficit fonctionnel [20] ou quantitatif des lymphocytes des régulateurs (Treg), à la fois sanguin [21] et splénique [22]. Les Treg sont des lymphocytes T CD4 d'origine thymique, exprimant fortement CD25 (la chaîne alpha du récepteur de l'IL-2) et le facteur de transcription Foxp3. Ils sont capables d'inhiber de façon non spécifique d'antigène et dépendante du contact intercellulaire la plupart des acteurs de la réponse immunitaire (LT, LB, cellules dendritiques, cellules NK). De façon intéressante, ce déficit en Treg est corrigé après traitement, notamment chez les patients répondant rituximab [20] ou aux agonistes du récepteur de la TPO (ARTPO) [23].

### **2.1.3. Polarisation des lymphocytes T CD4 auxiliaires**

Au cours du PTI, la polarisation des LT est déviée vers une polarisation Th1 [24] et Th17 [25], comme observé dans nombre de MAI, ces polarisations générant un état pro-inflammatoire par la sécrétion des cytokines comme l'IFN-γ et l'IL-17. A l'heure actuelle, ces polarisations et les cytokines qu'elles impliquent ne constituent pas des cibles thérapeutiques au cours du PTI.

### **2.1.4. Lymphocytes T CD8 cytotoxiques**



L'implication de la réponse immunitaire cellulaire cytotoxique a été mise en évidence il y a une quinzaine d'années, d'abord par la démonstration d'une cytotoxicité des lymphocytes T CD8 vis-à-vis des plaquettes [26] mais également contre les mégacaryocytes [27]. Nous avons montré que chez les patients atteints de PTI en échec traitement par rituximab, il existe une augmentation de lymphocytes T CD8 activés spléniques, suggérant que l'un des mécanismes d'échec de ce traitement soit lié à une réponse cytotoxique prédominante chez ces patients [28].

## **2.2. Défaut de production médullaire**

### **2.2.1. Réponse immunitaire contre les mégacaryocytes**

En dehors de la destruction périphérique des plaquettes, il existe une insuffisance de production liée à une réponse immunitaire humorale dirigée contre les mégacaryocytes [29], qui expriment les différentes GP reconnues par les anticorps antiplaquettes (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa). Ceci entraîne *in vitro*, une diminution du nombre de mégacaryocytes et de leur maturation [29].

Par ailleurs, le recrutement des LT cytotoxiques au niveau médullaire est augmenté au cours du PTI, favorisé par la surexpression de CX3CR1, récepteur de la fractalkine (CX3CL1), une chemokine exprimée dans la moelle osseuse [30]. Au niveau médullaire, les LT cytotoxiques sont alors capables de perturber les mécanismes physiologiques apoptotiques des mégacaryocytes, réduisant ainsi la production de plaquettes [27].

### **2.2.2. Taux de thrombopoïétine inadaptée**

L'autre cause d'une production médullaire insuffisante en plaquettes est liée aux mécanismes de régulation de la thrombopoïétine (TPO). La production de TPO par les hépatocytes est stimulée par la fixation des plaquettes sénescents désialylées au récepteur Ashwell-Morell. La TPO gagne la circulation pour atteindre ensuite les mégacaryocytes et stimuler la production de plaquettes en se fixant à son récepteur, aussi nommé cMpl (*myeloproliferative leukemia*). Cependant, les plaquettes expriment également le récepteur de la TPO, la TPO libre disponible pour se fixer sur les mégacaryocytes dépend donc de la masse plaquettaire gagnant la circulation [31]. Au cours du PTI, cette masse plaquettaire est relativement importante, la thrombopénie résultant d'une diminution de la durée de vie des plaquettes. Il y a donc une fixation importante de TPO sur les plaquettes, ce qui réduit la quantité de TPO libre pouvant stimuler la production médullaire, notamment si on compare aux taux observés au cours de l'aplasie médullaire [32]. Ceci constitue donc le rationnel à l'utilisation des ARTPO au cours du PTI, dont l'efficacité semble inversement corrélée au taux de TPO endogène [33].

### 3. Implications thérapeutiques

Une meilleure connaissance de la physiopathologie permet de mieux appréhender les sites d'action des différentes thérapeutiques et d'envisager de nouveaux traitements ou des combinaisons de traitements.

#### 3.1. Thérapeutiques actuelles du PTI

Les thérapeutiques actuellement utilisées au cours du PTI ainsi que les nouveaux traitements potentiels sont résumés sur la **figure 3**.

Les **corticoïdes** ont un effet pléiotrope et agissent sur nombre d'acteurs de la réponse immunitaire (LB, LT, macrophages, cellules dendritiques) sans que l'on ait d'explication à l'absence de réponse observée chez 10-15% des patients.

Les **immunoglobulines intraveineuses (IgIV)** ont des mécanismes d'action qui ne sont que partiellement compris, liés au fragment F(ab)2 qui neutralise les autoanticorps et les cytokines ou bloque certains récepteurs membranaires, tandis que le fragment Fc augmente la clairance des auto-anticorps en bloquant le récepteur néonatal (FcRn), bloque les récepteurs activateurs aux IgG (CD16 ou FcγRIII, CD32A ou FcγRIIA, CD64 ou FcγRI), augmente l'expression du récepteur inhibiteur FcγRIIB (CD32B), favorise la génération de cellules dendritiques tolérogènes et expand les Treg [34]. Certains mécanismes sont controversés, notamment la surexpression du récepteur inhibiteur FcγRIIB n'a pas été confirmé chez l'homme au cours du PTI à la surface des monocytes sanguins [35] ou des macrophages spléniques [10]. Les raisons de l'absence de réponse exceptionnellement observée chez certains patients ne sont pas claires et pourraient être le fait d'une destruction des plaquettes non dépendante des FcγR liée aux anticorps anti-GPIIb/IX [36], ou à l'implication préférentielle d'une réponse immunitaire cytotoxique, comme observé dans un modèle murin de PTI [37].

La **splénectomie** a un double rôle, puisqu'elle permet de supprimer à la fois le site de destruction des plaquettes mais également le site de la réponse auto-immune, la rate étant le lieu des interactions entre les TFH et les LB autoréactifs [6] et constituant une niche pour les plasmocytes autoréactifs [4]. Les causes d'échec de la splénectomie peuvent donc être multiples, soit qu'il ne s'agisse pas du site préférentiel de destruction, ce qui peut être déterminé par une étude isotopique des plaquettes [38], soit que les plasmocytes autoréactifs soient localisés dans d'autres niches comme la moelle osseuse [5].

Le **rituximab**, en déplaçant les LB qui expriment le CD20, permet de supprimer le pool cellulaire à l'origine des plasmocytes autoréactifs et par conséquent la production des anticorps antiplaquettes [39]. Une des causes d'échec du rituximab est liée à l'émergence de plasmocytes spléniques de longue durée de vie [4] dont le programme transcriptionnel est dépendant du microenvironnement, et en particulier de la cytokine BAFF (*B cell Activating Factor*), facteur essentiel

de survie pour les cellules B. La stratégie combinant du rituximab à un anticorps monoclonal anti-BAFF (belimumab) semble prometteuse puisque les résultats obtenus dans un modèle murin [40], viennent d'être confirmés sur 15 patients, ouvrant la perspective d'essais thérapeutiques de plus grande ampleur. D'autres associations thérapeutiques avec le rituximab ont été proposées. Il s'agit de l'association du rituximab à 3 cycles de dexaméthasone qui permet d'obtenir une réponse dans 64% des cas, de 44% à 1,5 an [41]. Bien que les auteurs concluent à une probable supériorité de cette association par rapport au rituximab en monothérapie, ces résultats doivent être pris avec précaution en l'absence de groupe contrôle et compte tenu du fait que la réponse à 5 ans du rituximab en monothérapie est de 30% [42]. L'association du rituximab à de la thrombopoïétine recombinante n'a quant à elle pas montré de différence en terme de réponse à court et long terme [43].

Les anticorps anti-CD19 pourraient aussi être intéressants car les plasmocytes spléniques expriment suffisamment de CD19 pour être une cible thérapeutique. Enfin, des essais sont en cours pour cibler les plasmocytes spléniques ou médullaires par les inhibiteurs du protéasome ou des anticorps anti-CD38.

Une autre cause d'échec du rituximab pourrait être liée à l'implication préférentielle des LT cytotoxiques, comme en témoigne l'augmentation des LT CD8 mémoires activés, sécrétant plus d'interféron- $\gamma$  et présentant une restriction clonale au sein des rates de patients en échec de rituximab [28]. Malheureusement, à l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueurs prédictifs de réponse au rituximab. Même si les taux de réponse sont plus importants chez les patients présentant des anticorps anti-GPIIb/IIIa (75%) que ceux sans (46%) [44], ceci ne peut pas constituer un facteur de choix de traitement par rituximab en pratique clinique. En effet, les anticorps antiplaquettes qui ne sont détectés que chez 60-85% des patients atteints de PTI [44, 45] ne semblent pas être prédictifs des échecs ou du succès du rituximab.

Par ailleurs, bien que le rituximab puisse être efficace chez les patients splénectomisés, les résultats de la cohorte prospective française constituée de 248 patients traités par rituximab montrent que le taux de réponse à 5 ans est faible chez les patients en échec de splénectomie [42]. En effet, parmi les 220 patients analysables, dont 24 étaient splénectomisés avant rituximab, le taux de réponse prolongée est de 8,3% (2/24) contre 33,3% (49/147) pour les patients non splénectomisés.

Le taux de réponse après rituximab est évalué à 30% à 5 ans [42], ce qui reste très inférieur à celui de la splénectomie, de l'ordre de 66-80% sur le long terme [46, 47]. A la différence du rituximab, la splénectomie permet d'éliminer de nombreux acteurs de la réponse immunitaire de façon simultanée. En effet, la splénectomie élimine à la fois les cellules impliquées dans la destruction plaquettaire (LB et plasmocytes qui produisent les auto-anticorps, les macrophages qui

phagocytent les plaquettes) et également les cellules impliquées dans l'entretien de la réponse auto-immune (macrophages et cellules dendritiques qui ont des fonctions de cellules présentatrices d'antigène, TFH qui stimulent les LB), tandis que le rituximab ne déplete que les LB, de façon transitoire, avec possibilité de réémergence de clones auto-réactifs lors de la reconstitution lymphocytaire B dans un environnement propice.

Les **agonistes du récepteur de la thrombopoïétine** (ARTPO : eltrombopag et romiplostim) entraînent une augmentation de la production de plaquettes par les mégacaryocytes. Ce mécanisme d'action suggère donc une action seulement suspensive de ces traitements, néanmoins, plusieurs études ont montré qu'une réponse prolongée après utilisation transitoire d'ARTPO était possible dans 15% des cas [48 , 49]. Les mécanismes impliqués restent hypothétiques mais pourraient être le fait d'une restauration de la régulation immunitaire notamment par les lymphocytes Treg [23].

Les **alcaloïdes de la pervenche** (vinblastine, vincristine) agissent en inhibant la phagocytose par les macrophages spléniques. Les mécanismes d'échec ne sont pas expliqués.

Les mécanismes d'action de la **dapsone** ne sont pas clairs. La corrélation entre l'efficacité de ce traitement et l'intensité de l'hémolyse induite par ce traitement avait fait évoquer un effet « leurre » des macrophages spléniques [50]. Néanmoins, cette corrélation entre hémolyse et efficacité n'a pas été observée dans toutes les études [51], et il est vraisemblable que la dapsone ait des propriétés immunomodulatrices plus spécifiques à en juger par son utilisation et son efficacité dans d'autres pathologies immunologiques comme les vascularites cutanées, dermatose neutrophiliques ou la polychondrite atrophiante.

### 3.2. Nouveaux traitements immunomodulateurs

#### 3.2.1. Inhibiteurs des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines

Comme mentionné précédemment, la destruction des plaquettes par les macrophages spléniques est dépendante de FcγR. Une des nouvelles stratégies récemment développées consiste à bloquer la voie de signalisation des FcγR, en ciblant la molécule Syk (*Spleen Tyrosine kinase*). Lorsque le complexe immun est reconnu par le FcγR activateur, cela entraîne une phosphorylation des motifs ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motives*) intracellulaires et le recrutement de Syk qui par son activité de phosphorylation va activer plusieurs cascades de signalisation intracellulaire activant la phagocytose et la production de cytokines notamment [52]. Le **fostamatinib** est une molécule inhibitrice de Syk qui a récemment obtenue l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du PTI aux Etats-Unis. Les études cliniques menées chez des patients en échec de plusieurs lignes thérapeutiques (médiane égale à 3 lignes) montrent un taux de réponse de 43%, avec une réponse prolongée dans 18% [53]. Les effets indésirables principaux sont la survenue de diarrhée (31%) et d'une hypertension (28%), possiblement liées à une inhibition du VEGFR (*Vascular*

*Endothelial Growth Factor Receptor*). D'autres inhibiteurs de Syk sont en développement, et le fostamatinib est également étudié dans d'autres MAI dépendantes des anticorps, comme l'anémie hémolytique auto-immune.

Le récepteur néonatal aux immunoglobulines (FcRn) est un récepteur impliqué dans le « recyclage » des immunoglobulines G (IgG) mais également de l'albumine, conférant à ces protéines une demi-vie longue de 3 semaines. Le FcRn a été initialement découvert dans le placenta où il permet le transfert des IgG maternelles au fœtus. Il est en fait exprimé par les cellules endothéliales et se lie à pH acide aux IgG et à l'albumine au sein des vésicules d'endocytose, permettant leur recyclage dans la circulation, les protéines non fixées au FcRn étant détruites dans les lysosomes [54]. Des molécules inhibant le FcRn comme le **rozanolixizumab**, un anticorps monoclonal [55] et l'**efgartigimod**, un fragment Fc d'IgG1 modifiée ont été développées [56]. Les études de phase 1 ont montré une diminution du taux sérique d'IgG, sans diminuer les IgM ni les IgA, et sans diminution significative de l'albumine [55, 56]. Une étude de phase 2 a montré que l'efgartigimod était bien toléré, avec une augmentation du taux de plaquettes au-dessus de 50 G/L pendant au moins 10 jours consécutifs dans 38% des cas contre 0% sous placebo [57]. D'autres essais cliniques sont menés avec ces 2 molécules au cours du PTI.

Les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (I) sont très efficaces au cours du PTI, mais le fait qu'il s'agisse de produits dérivés du sang et les problèmes d'approvisionnement parfois rencontrés ont naturellement fait rechercher des alternatives, avec notamment le développement d'**Ig recombinantes multimériques** (stradomer, PF-06755347, GL-2045) [58].

Le **PRTX-100** est une forme hautement purifiée de la **protéine A du staphylocoque**, protéine de virulence qui présente des propriétés immunomodulatrices en se liant au fragment Fc des IgG, perturbant ainsi la phagocytose. Dans modèle murin de PTI, le PRTX-100 a une efficacité similaire aux immunoglobulines intraveineuses polyvalentes [59], validant l'intérêt d'un essai clinique actuellement mené au cours du PTI (NCT02566603).

### 3.2.2. Molécules ciblant les lymphocytes B

L'efficacité du rituximab a fait envisager l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux ciblant le CD20, comme le **veltuzumab**, qui bien qu'ayant montré son efficacité et une bonne tolérance [60]

n'est pas utilisé en pratique clinique. D'une manière générale, les nouveaux anti-CD20 ont été optimisés pour limiter la survenue d'anticorps dirigés contre leur partie murine (anticorps humanisés : veltuzumab, obinutuzumab) ou pour augmenter leur cytotoxicité (obinutuzumab). La bonne tolérance clinique du rituximab, le fait que son inefficacité ne soit pas liée à une déplétion lymphocytaire B incomplète, limitent l'utilisation en pratique clinique de ces nouvelles molécules plus coûteuses, n'ayant pas d'AMM dans le PTI ou non commercialisées en France.

Compte tenu du fait que l'inefficacité du rituximab puisse être liée à la persistance de plasmocytes de longue durée de vie, des études sont actuellement menées en utilisant des molécules ciblant les plasmocytes comme les **inhibiteurs du protéasome** (bortezomib : NCT03013114, KZR-616 : NCT04039477) ou le daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38. L'autre stratégie est d'utiliser de façon séquentielle le rituximab et le **belimumab**, anticorps anti-BAFF, afin de supprimer cette cytokine favorisant la survie des plasmocytes (étude française RITUX-Plus, NCT03154385).

### 3.2.3. Molécules ciblant les lymphocytes T ou la coopération LT/ lymphocytes B

Compte tenu de l'implication des TFH dans la physiopathologie du PTI, notamment via la production d'IL-21 et les interactions via CD40 exprimé par les LB, de nouvelles stratégies pourraient être d'**antagoniser l'IL-21** [61], ou de bloquer les **interactions CD40/CD154** [62, 63]. Dans ce dernier cas, cependant, CD154 (CD40L) étant également exprimé par les plaquettes, certaines études étudiant un anticorps anti-CD154 ont dû être interrompues compte tenue de la survenue de thromboses.

Compte tenu de l'implication des LT auxiliaires, certains ont proposer d'étudier le **daclizumab**, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD25, chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2 : en antagonisant cette cytokine, une inhibition des lymphocytes T effecteurs est attendue (NCT00049725).

Une autre stratégie consiste à restaurer les fonctions immunosuppressives des Treg ou d'entraîner leur expansion notamment par l'utilisation d'**IL-2 à faible dose** (NCT01988506). Récemment, il a été montré que l'activité immunosuppressive des Treg et l'augmentation de leur proportion par conversion à partir de LT effecteurs pouvait être obtenue *in vitro* en utilisant une molécule comme la **chidamide**, un inhibiteur d'histone désacétylase [64]. Par ailleurs, la chidamide augmente le taux de plaquettes dans un modèle murin de PTI, incitant à la réalisation d'essais cliniques de molécules corrigeant des anomalies épigénétiques au cours du PTI.

### 3.2.4. Molécules ciblant le complément

Compte tenu de la possible implication de l'activation du complément à la fois dans la destruction périphérique des plaquettes et dans la perturbation de la mégacaryopoïèse, une première étude a été menée *in vitro* à partir du plasma de 55 patients atteints de PTI. Une activation de la voie classique était observée dans 50% des cas, et était diminuée en présence d'un anticorps monoclonal murin **inhibiteur du C1s** (TNT003), constituant la première preuve de concept de cette stratégie [65]. Sa forme humanisée, le BIVV009, présente les mêmes propriétés *in vitro* et diminue la fixation des fractions C3b et la formation du complexe d'attaque membranaire à la surface des plaquettes, ce qui a conduit à la mise en œuvre d'une étude de phase 1 au cours du PTI chronique (NCT03275454).

### 3.2.5. Molécules ciblant la désialylation plaquettaire

Dans une cohorte de 35 patients, dont 16 atteints de PTI multiréfractaires, il a été observé une surreprésentation d'anticorps anti-GPIb/IX chez les patients multiréfractaires. Ces patients avaient une désialylation plus importante des plaquettes et des taux de TPO plus élevés, corroborant les données physiologiques de régulation de la TPO exposés précédemment [18]. De façon intéressante, un traitement par **oseltamivir**, un inhibiteur de neuraminidase, une enzyme impliquée dans la désialylation des plaquettes, a été proposé à 10 patients multiréfractaires en combinaison avec un immunosuppresseur ou un ARTPO et a permis d'observer une réponse dans deux tiers des cas, tous les patients répondeurs ayant des anticorps anti-GPIb/IX. Cette stratégie d'inhibition de la désialylation des plaquettes semble intéressante chez les patients des anticorps anti-GPIb/IX isolés, situation clinique rare.

### 3.3. Les nouveaux traitements favorisant la production de plaquettes

Actuellement les seuls ARTPO disponibles en France sont le romiplostim et l'eltrombopag. D'autres ARTPO sont disponibles aux USA. L'**avatrombopag** et le **lusutrombopag** se prennent oralement, de façon quotidienne, comme l'eltrombopag mais ont l'avantage de ne pas avoir d'interactions alimentaires. L'avatrombopag a une efficacité similaire aux autres ARTPO avec une bonne tolérance au cours du PTI [66]. Le lusutrombopag est pour l'instant indiqué dans les thrombopénies associées aux hépatopathies chroniques [67]. D'autres ARTPO sont à l'étude comme l'hetrombopag éthanolamine (NCT02614846) et le LGD-4665 (NCT00621894). Une **thrombopoïétine recombinante humaine** utilisée en Chine a montré son efficacité au cours du PTI [68], notamment pendant la grossesse [69].

## 4. Conclusion

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI montre qu'il s'agit probablement plus d'un syndrome que d'une pathologie unique. En effet, si la thrombopénie en constitue le phénotype commun, les mécanismes physiopathologiques différents d'un patient à l'autre, expliquent sans doute l'efficacité différente des thérapeutiques chez les patients. À terme, la détermination à l'échelle individuelle des mécanismes physiopathologiques plus particulièrement impliqués chez un patient donné pourrait permettre un traitement plus adapté, « à la carte ». À ce jour, la meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI a permis d'augmenter l'arsenal thérapeutique en proposant de nouvelles cibles thérapeutiques comme les inhibiteurs de Syk, les inhibiteurs de FcRn, les inhibiteurs du complément et des combinaisons de traitements.

## Références

1. Audia S, Mahevas M, Samson M, Godeau B, and Bonnotte B, Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 620-632.
2. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, and Moore CV, Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1-10.
3. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, and Woods VL, Jr., Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70: 1040-5.
4. Mahevas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al., B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Invest* 2013; 123: 432-42.
5. Kuwana M, Iki S, and Urabe A, The role of autoantibody-producing plasma cells in immune thrombocytopenic purpura refractory to rituximab. *Am J Hematol* 2007; 82: 846-8.
6. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al., Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 124: 2858-66.
7. Kurata Y, Curd JG, Tamerius JD, and McMillan R, Platelet-associated complement in chronic ITP. *Br J Haematol* 1985; 60: 723-33.
8. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S, et al., Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 2012; 88: 167-74.
9. Peerschke EI, Andemariam B, Yin W, and Bussel JB, Complement activation on platelets correlates with a decrease in circulating immature platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010; 148: 638-45.
10. Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, Vidarsson G, Facy O, Ortega-Deballon P, et al., Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2017; 188: 275-282.



11. Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y, Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 322-9.
12. Grewal PK, The Ashwell-Morell receptor. *Methods Enzymol* 2010; 479: 223-41.
13. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, et al., The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med* 2015; 21: 47-54.
14. Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Youghbare I, Ma L, et al., Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015; 6: 7737.
15. Tao L, Zeng Q, Li J, Xu M, Wang J, Pan Y, et al., Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 46.
16. Peng J, Ma SH, Liu J, Hou Y, Liu XM, Niu T, et al., Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 497-504.
17. Rogier T, Mourey G, Magy-Bertrand N, Picque JB, Mausservey C, Imbach A, et al., Réponse aux immunoglobulines polyvalentes au cours du PTI en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-GPIb/IX : une étude rétrospective, multicentrique. *La Revue de Médecine Interne* 2018; 39: A40-A41.
18. Revilla N, Corral J, Minano A, Mingot-Castellano ME, Campos RM, Velasco F, et al., Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Platelets* 2019; 30: 743-751.
19. Cantoni S, Carpenedo M, Sica Lanfranco D, Nichelatti M, Milella M, Centroni A, et al., *Is Ashwell-Morell Receptor Mediated Hepatic Clearance of Platelet Clinically Relevant in Immune Thrombocytopenia (ITP)? a Retrospective Analysis of Platelet Kinetic Studies and Autoantibody Type Data*, in *57th American Society of Hematology* 2015: Orlando.
20. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al., Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008; 112: 1147-50.
21. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, et al., Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007; 120: 187-93.
22. Audia S, Samson M, Guy J, Janikashvili N, Fraszczak J, Trad M, et al., Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118: 4394-400.
23. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al., Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010; 116: 4639-45.
24. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, et al., Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 1996; 87: 4245-54.
25. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, and Hou M, Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94: 1326-9.

26. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al., T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003; 9: 1123-4.
27. Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J, and Hou M, CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; 139: 605-11.
28. Audia S, Samson M, Mahevas M, Ferrand C, Trad M, Ciudad M, et al., Preferential splenic CD8(+) T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 122: 2477-86.
29. McMillan R and Nugent D, The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* 2005; 81: 94-9.
30. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, and Wadenvik H, Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 2008; 112: 1078-84.
31. Kuter DJ, Beeler DL, and Rosenberg RD, The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 11104-8.
32. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al., Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996; 93: 704-6.
33. Al-Samkari H and Kuter DJ, Thrombopoietin Level Predicts Response to Treatment with Eltrombopag and Romiplostim in Immune Thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2018; 93: 1501-1508.
34. Schwab I and Nimmerjahn F, Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 176-89.
35. Shimomura M, Hasegawa S, Seki Y, Fukano R, Hotta N, and Ichiyama T, Intravenous immunoglobulin does not increase FcγRIIB expression levels on monocytes in children with immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2012; 169: 33-7.
36. Li J, van der Wal DE, Zhu L, Vadasz B, Simpson EK, Li C, et al., Fc-independent phagocytosis: implications for IVIG and other therapies in immune-mediated thrombocytopenia. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013; 13: 50-8.
37. Chow L, Aslam R, Speck ER, Kim M, Cridland N, Webster ML, et al., A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood* 2010; 115: 1247-53.
38. Najean Y, Rain JD, and Billotey C, The site of destruction of autologous <sup>111</sup>In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997; 97: 547-50.
39. Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, Smith JW, Liu Y, Ivetic N, et al., The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2017; 178: 302-307.
40. Thai LH, Le Gallou S, Robbins A, Crickx E, Fadeev T, Zhou Z, et al., BAFF and CD4(+) T cells are major survival factors for long-lived splenic plasma cells in a B-cell-depletion context. *Blood* 2018; 131: 1545-1555.

41. Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al., Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica* 2014; 99: 1264-71.
42. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al., Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol* 2019; 94: 1314-1324.
43. Zhou H, Xu M, Qin P, Zhang HY, Yuan CL, Zhao HG, et al., A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rHTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood* 2015; 125: 1541-7.
44. Feng R, Liu X, Zhao Y, Zhu Y, Peng J, Hou M, et al., GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP. *Br J Haematol* 2017; 182: 305-307.
45. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, and de Haas M, Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol* 2018; 182: 423-426.
46. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, and George JN, Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34.
47. Chaturvedi S, Arnold DM, and McCrae KR, Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 2018; 131: 1172-1182.
48. Mahevas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al., The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014; 165: 865-9.
49. Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT, Fernandez-Fuertes F, Sanchez-Gonzalez B, Caparros I, et al., Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015; 90: E40-3.
50. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tenneze A, Oksenhendler E, Kaplanski G, et al., Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997; 97: 336-9.
51. Esteve C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, et al., Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. *PLoS One* 2017; 12: e0187296.
52. Deng GM, Kyttaris VC, and Tsokos GC, Targeting Syk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol* 2016; 7: 78.
53. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al., Fostamatinib for the Treatment of Adult Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia: Results of Two Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Am J Hematol* 2018; 93: 921-930.
54. Roopenian DC and Akilesh S, FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 715-25.
55. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al., The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaan1208.

56. Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al., Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest* 2018; 128: 4372-4386.
57. Newland AC, Sanchez-Gonzalez B, Rejto L, Egyed M, Romanyuk N, Godar M, et al., Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2019; 95: 178-187.
58. Zhang X, Owens J, Olsen HS, So E, Burch E, McCroskey MC, et al., A recombinant human IgG1 Fc multimer designed to mimic the active fraction of IVIG in autoimmunity. *JCI Insight* 2019; 4: e121905.
59. Kapur R, Catalina MD, Aslam R, Speck ER, Francovitch RF, and Semple JW, A highly purified form of staphylococcal protein A alleviates murine immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2018; 183: 501-503.
60. Liebman HA, Saleh MN, Bussel JB, Negrea OG, Horne H, Wegener WA, et al., Comparison of two dosing schedules for subcutaneous injections of low-dose anti-CD20 veltuzumab in relapsed immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2016; 101: 1327-1332.
61. Spolski R and Leonard WJ, Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 379-95.
62. Karnell JL, Albulescu M, Drabic S, Wang L, Moate R, Baca M, et al., A CD40L-targeting protein reduces autoantibodies and improves disease activity in patients with autoimmunity. *Sci Transl Med* 2019; 11: eaar6584.
63. Patel VL, Schwartz J, and Bussel JB, The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008; 141: 545-8.
64. Zhao HY, Ma YH, Li DQ, Sun T, Li LZ, Li P, et al., Low-dose chidamide restores immune tolerance in ITP in mice and humans. *Blood* 2019; 133: 730-742.
65. Peerschke EI, Panicker S, and Bussel J, Classical complement pathway activation in immune thrombocytopenia purpura: inhibition by a novel C1s inhibitor. *Br J Haematol* 2016; 173: 942-5.
66. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al., Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018; 183: 479-490.
67. Kim ES, Lusutrombopag: First Global Approval. *Drugs* 2016; 76: 155-8.
68. Wang S, Yang R, Zou P, Hou M, Wu D, Shen Z, et al., A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2012; 96: 222-8.
69. Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R, et al., A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017; 130: 1097-1103.

## **Déclaration de liens d'intérêts**

Aucun

## Légende des figures

**Figure 1. Physiopathologie de la thrombopénie immunologique.** **1)** Les lymphocytes B (LB) autoréactifs, sous la stimulation de lymphocytes T folliculaires auxiliaires (TFH, *T follicular helper cells*), via la sécrétion d'interleukine-21 (IL-21) et la costimulation CD40/CD40L, se différencient en plasmocytes. **2)** Ils sécrètent des anticorps antiplaquettes, dont la cible antigénique principale est la glycoprotéine GPIIb/IIIa. Les anticorps antiplaquettes entraînent une activation du complément qui va participer à la destruction des plaquettes (cytotoxicité dépendante du complément) et **3)** faciliter leur reconnaissance par les macrophages spléniques qui expriment les récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines G (FcγR) et des récepteurs des fractions du complément. La signalisation intracellulaire du FcγR implique notamment une molécule appelée Syk (*Spleen Tyrosine Kinase*). Les plaquettes ainsi opsonisées sont phagocytées, et **4)** leurs antigènes apprêtés sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II), conférant aux macrophages un rôle essentiel de cellule présentatrice d'antigènes au cours du PTI, capables de stimuler les lymphocytes T (LT) autoréactifs. **5)** Cette réaction auto-immune est favorisée par un déficit en lymphocytes T régulateurs (Treg). **6)** La destruction périphérique des plaquettes implique également les LT CD8 cytotoxiques. **7)** Dans le sang, tout comme dans la rate, il a été observé une sécrétion plus importante d'interféron-γ par les LT CD4 et CD8, et d'IL-17 par les LT CD4, témoignant de polarisations Th1/Th17 et Tc1, associées à un déficit en lymphocytes Treg. **8)** Par ailleurs, la réponse auto-immune est également dirigée contre les mégacaryocytes qui expriment également les glycoprotéines plaquettaires comme la GPIIb/IIIa. Les mégacaryocytes sont donc la cible des auto-anticorps qui sont responsables d'une cytotoxicité dépendante du complément et d'une cytotoxicité cellulaire (LT CD8), perturbant la production de plaquettes. **9)** L'autre cause de cette insuffisance de production plaquettaire est liée aux concentrations relativement basses de thrombopoïétine (TPO), le facteur principal de croissance des mégacaryocytes produit par les hépatocytes. Les concentrations de TPO libres sont relativement basses puisqu'une fraction se fixe aux plaquettes qui gagnent la circulation sanguine et qui est ainsi éliminée avec les plaquettes phagocytées.

**Figure 2. Production plaquettaire et destruction en fonction de la spécificité des anticorps antiplaquettes. A.** **1)** La thrombopoïétine est produite par les hépatocytes. **2)** Sa fraction libre pouvant stimuler les mégacaryocytes au sein de la moelle osseuse dépend de la masse plaquettaire gagnant la circulation : plus il y a de plaquettes, plus la TPO se fixe au récepteur de la thrombopoïétine exprimé par les plaquettes et moins il y a de TPO libre pour stimuler les mégacaryocytes ; à l'inverse, si le taux de plaquettes est bas, la fraction libre de TPO est élevée. **3)** La

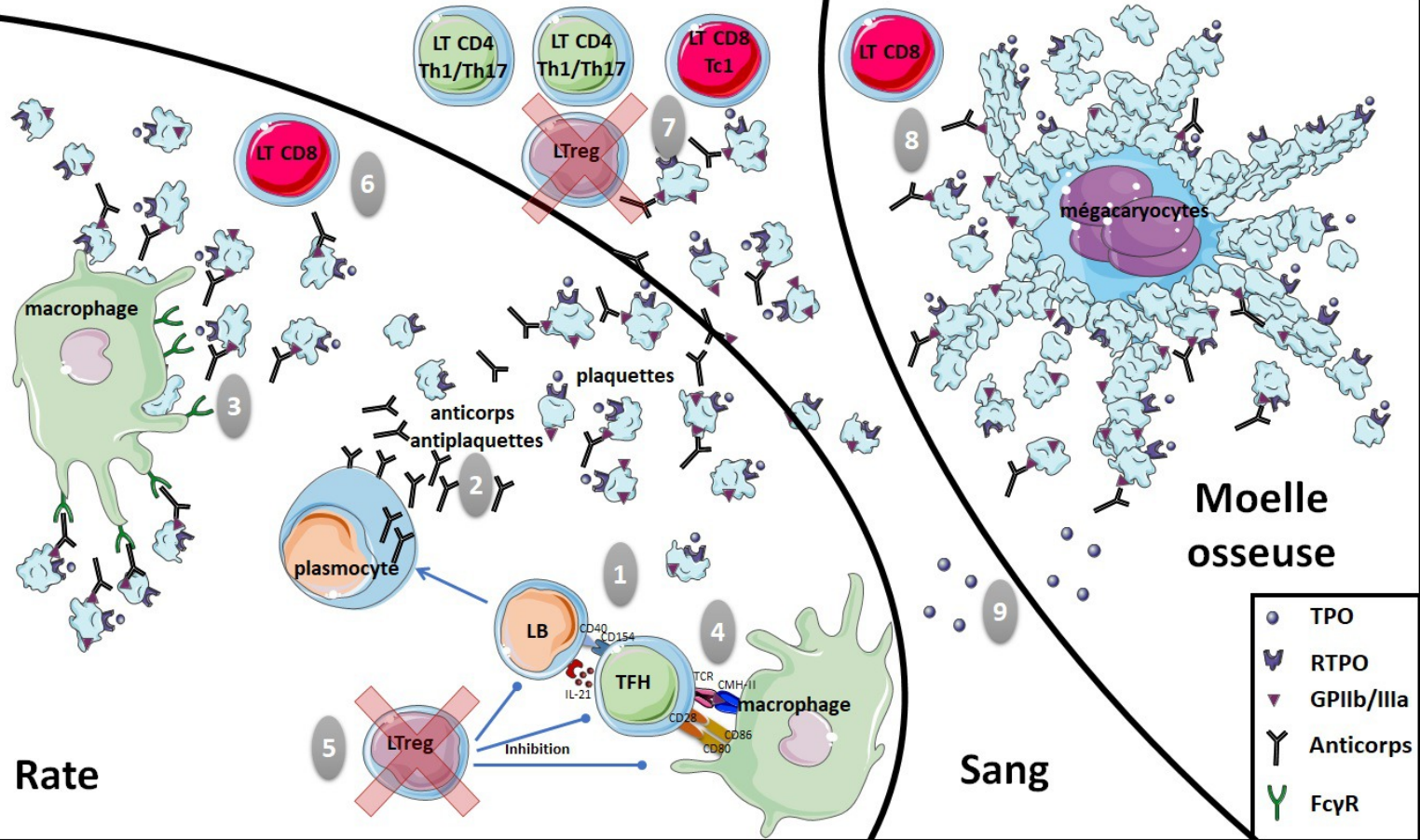
production de TPO par l'hépatocyte est quant à elle stimulée par les plaquettes sénescents. En effet, les plaquettes sénescents désialylées sont reconnues par le récepteur Ashwell-Morell, qui via une voie de signalisation JAK/STAT va stimuler la production de TPO. **4)** Les anticorps anti-GPIb/IX, au cours du PTI, entraînent également une désialylation plaquettaire qui entraîne leur destruction par les hépatocytes, selon un mécanisme indépendant des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (FcγR). **B.** A l'inverse, les anticorps anti-GPIIb/IIIa entraînent une reconnaissance des plaquettes par les FcγR et leur phagocytose par les macrophages spléniques.

NB : pour ne pas surcharger le schéma, la sialylation plaquettaire n'a pas été représentée sur toutes les plaquettes.

### Figure 3. Traitements actuels et perspectives thérapeutiques au cours du PTI

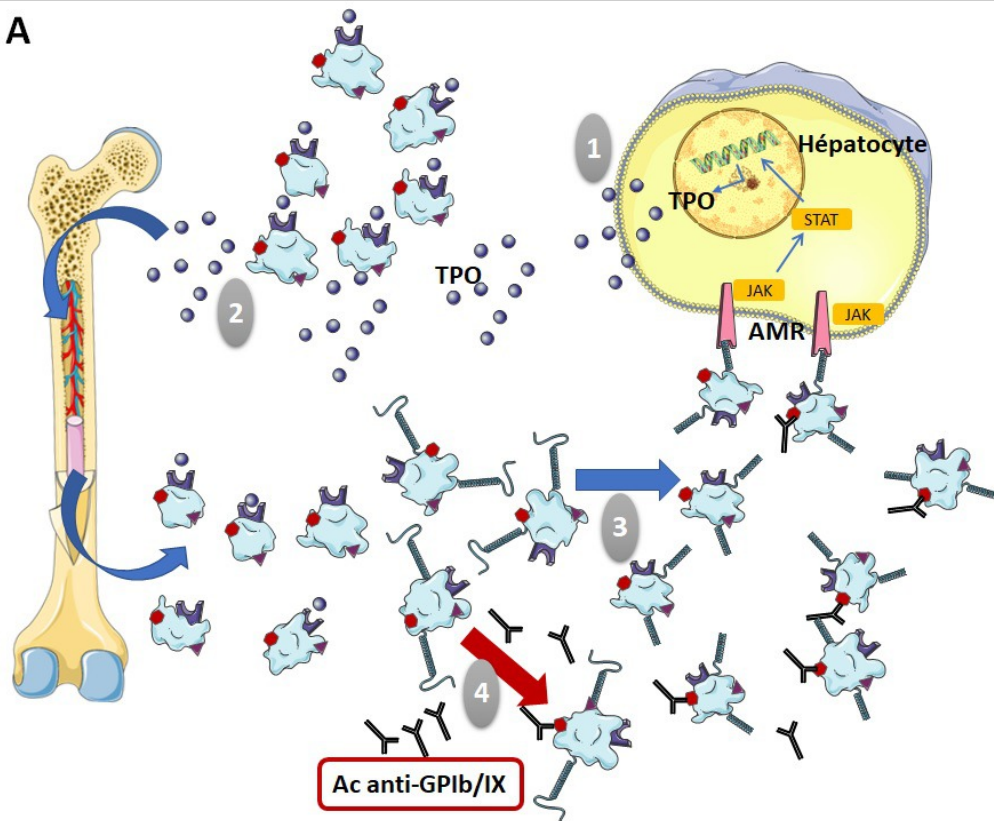
Les **corticoïdes** ont une action inhibitrice sur l'ensemble des cellules immunitaires. Les macrophages spléniques sont plus spécifiquement la cible des **alcaloïdes de la pervenche (vinblastine et vincristine)**. Les **immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV)** inhibent les récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (FcγR) activateurs à la surface des macrophages et diminuent ainsi la phagocytose. Des IgIV de synthèse sont en cours de développement. Des nouvelles molécules comme les inhibiteurs de Syk, inhibent la signalisation des FcγR : le **fostamatinib** a obtenu une AMM aux Etats-Unis. **PRTX-100**, en se liant aux IgG, perturbe la phagocytose des plaquettes reconnues par les auto-anticorps. Les IgIVaturent également les récepteurs néonataux (FcRn) exprimés à la surface des cellules endothéliales qui participent normalement au recyclage des IgG ; ainsi, une fois les FcRn saturés, le recyclage des IgG, notamment des auto-anticorps n'est plus possible. De nouvelles thérapeutiques, inhibant les FcRn comme le **rozanolixizumab** et l'**efgartigimod** font l'objet d'essais cliniques. Le **rituximab** permet la déplétion des lymphocytes B autoréactifs. D'autres anticorps ciblant les LB comme le **veltuzumab** ont été testés, le CD19 pourrait également constituer une nouvelle cible. Les plasmocytes n'exprimant pas le CD20, des molécules comme les **inhibiteurs du protéasome** ou les **anti-CD38** comme de **daratumumab** constituent des traitements potentiellement intéressants. Le **belimumab**, en inhibant la cytokine BAFF qui est impliquée dans la survie des plasmocytes, constitue également une piste intéressante pour inhiber la réponse humorale. La **splénectomie** reste un traitement de référence supprimant à la fois le site de destruction des plaquettes et le site de la réponse auto-immune. Les **agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO)** comme l'**eltrombopag** et le **romiplostim** augmentent la production plaquettaire. D'autres ARTPO sont à l'étude comme l'**avatrombopag**, le **lusutrombopag** et l'**hetrombopag**. Les lymphocytes T effecteurs pourraient être inhibés par le **daclizumab**, un anticorps anti-CD25 qui inhibe la fixation de l'IL-2, cytokine indispensable à l'activation des LT. La coopération entre les LT folliculaires

auxiliaires (TFH) pourrait être inhibée par des **molécules inhibant l'interleukine 21** (IL-21) ou **l'axe CD40/CD40 ligand** (CD154). Une restauration de l'activité des lymphocytes T régulateurs (Treg) peut être obtenu par de **faibles doses d'IL-2** ou un agent acétylant, la **chidamide**. Enfin, compte tenu de l'implication de l'activation du complément dans la destruction des plaquettes et des mégacaryocytes, des inhibiteurs de la voie classique du complément (**inhibiteur du C1s** notamment) sont à l'essai.





A



B

