

Anagrélide

Depuis vingt ans pour le traitement de la thrombocytose

Thomas Lehmann, Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Il y a vingt ans environ, une nouvelle substance, l'anagrélide (Xagrid®), a suscité le grand espoir de pouvoir remplacer définitivement les agents chimiothérapeutiques tels que l'hydroxyurée et les alkylants pour le traitement de la thrombocytose primaire dans les néoplasies myéloprolifératives (NMP). Figurent parmi les NMP la thrombocythémie essentielle (TE), la polycythémie essentielle (ou vraie, ou maladie de Vaquez, PV), la myélofibrose primaire (MP) et la leucémie myéloïde chronique (LMC). La thrombocytose, surtout dans la TE, peut provoquer des thromboses des gros et petits vaisseaux ainsi que des perturbations de la microcirculation.

Il est clair qu'un traitement de la thrombocytose dans les NMP diminue les accidents microvasculaires, mais il ne prolonge pas la survie globale. Jusqu'au développement de l'anagrélide, il y a vingt ans de cela, les agents chimiothérapeutiques, l'interféron- ou l'aphérese plaquettaire étaient les seuls moyens d'abaisser le nombre de thrombocytes. Ces trois formes de traitement ont leurs avantages et leurs inconvénients: l'hydroxyurée est un médicament très efficace, facile à administrer et avantageux, mais qui entraîne toujours le risque de leucémies secondaires. D'autres effets indésirables, par ex. les ulcères jambiers réfractaires, peuvent compliquer ce traitement. L'interféron est lui aussi très efficace, mais ses effets indésirables sont très importants. Il doit être administré par voie parentérale et n'est pas admis par les caisses en Suisse. Les thrombophrèses n'abaissent que passagèrement le nombre de thrombocytes et ne sont pas indiquées comme traitement à long terme.

Développement de l'anagrélide

L'anagrélide a été développé initialement comme antiplaquettaire dans les années 70 [1]. Les études de titration de la dose chez l'être humain ont, par la suite, montré une chute parallèle rapide du nombre de thrombocytes [2], et cela à des doses significativement inférieures à celles nécessaires pour un effet antiagrégant optimal.

Mode d'action

L'anagrélide agit surtout par suppression de la maturation des mégacaryocytes et réduction de leur ploïdie [3], ce qui provoque une diminution de la libération de thrombocytes par mégacaryocyte. Malgré la baisse nette

des thrombocytes en périphérie, le nombre et l'aspect des mégacaryocytes médullaires restent inchangés. Les tests précliniques n'ont montré aucun effet significatif de l'anagrélide sur la durée de vie des thrombocytes dans le sang périphérique. L'anagrélide n'a aucun effet antiprolifératif sur les mégacaryocytes ni sur le nombre de leucocytes et d'érythrocytes [4].

Ce qu'il faut savoir

Avec son effet ciblé abaissant le nombre de thrombocytes, l'anagrélide a été utilisé avec succès dans le traitement chronique de la TE et de la PV. Mais son profil de sécurité met des limitations précises à ses indications [5].

Les effets indésirables de cette substance (céphalée, rétention d'eau avec œdèmes, palpitations) reposent pour la plupart sur ses propriétés inotropes positives et vasodilatatrices. Une partie de ces effets indésirables régresse en l'espace de quatre semaines alors que d'autres persistent. Tachycardies et signes de dysfonction cardiaque (insuffisance, bloc AV, fibrillation auriculaire) peuvent se présenter, mais aucune augmentation de la morbidité ni de la mortalité cardiaques n'a pu être observée. Du fait que l'anagrélide contient du lactose, diarrhée, dyspepsie et flatulence peuvent se manifester en cas d'intolérance à ce sucre. Une titration progressive permet une meilleure tolérance. D'autres effets indésirables, dont insuffisance cardiaque, arythmies sévères, hypertension et myélofibrose, ont été rarement décrits. Une légère anémie chronique secondaire est également observée, attribuée à son effet vasodilatateur [4, 5]. Aucune étude n'a jusqu'ici pu montrer que les patients sous anagrélide couraient un risque accru de leucémies secondaires, tumeurs solides ou transformation en néoplasie myéloproliférative.

L'anagrélide n'existe que sous forme orale, il est rapidement résorbé et sa pharmacocinétique est linéaire. Sa demi-vie plasmatique est d'env. 1½ h, il doit donc être pris toutes les 8 ou 6 heures. Cette substance est métabolisée par le foie, la fonction rénale n'a donc aucune influence.

Ce que nous savons aujourd'hui, vingt ans plus tard

Plusieurs petites études d'observation non randomisées, rétrospectives et prospectives, ont montré un effet de l'anagrélide sur la diminution du nombre de thrombo-

cytes dans la TE, la PV, la MP et la LMC [5]. La réponse a été jugée positive si les thrombocytes chutaient à moins de 600 G/l ou d'au moins 50%. Ces buts ont été atteints en quelques semaines. Dans la TE, la proportion de réponse a été de 60 à 90%. Dans une étude prospective de 17 patients avec une TE et présentant des symptômes thrombotiques et hémorragiques microvasculaires, tous leurs problèmes ont disparu avec la normalisation du nombre de thrombocytes. Ils n'ont pas récidivé sous traitement par anagrélide pendant 2–6 ans. Une étude prospective multicentrique ayant porté sur 79 patients avec TE, 16 avec PV et 2 avec MP a montré une diminution des complications thromboemboliques graves (infarctus du myocarde, AOMI, thromboses veineuses iléofémorales, infarctus pulmonaires, thromboses portes) de 5 à 2% après 6 mois de traitement [6]. Chez les patients avec TE par contre, cette diminution fut significative. L'incidence des complications microemboliques (AIT, angor, troubles microcirculatoires) a baissé de 25 à 14%. Malgré le contrôle du nombre de thrombocytes, de discrètes hémorragies ont été constatées chez des patients sous anagrélide et acide acétylsalicylique (AAS, 13%) contre 2% sous anagrélide en monothérapie.

Deux études prospectives randomisées et contrôlées ont comparé l'anagrélide à l'hydroxyurée [7, 8]. Dans l'étude PT1, 809 patients avec TE à haut risque ont été traités soit par hydroxyurée (dose initiale 0,5–1 g/j, n = 404) soit par anagrélide (dose initiale 2 × 0,5 mg/j, n = 405) [7]. Les doses ont été adaptées de manière à atteindre un nombre de thrombocytes inférieur à 400 G/l. Les patients jugés à haut risque présentaient au moins un des facteurs suivants: âge >60 ans, thrombocytes >1000 G/l, accident ischémique, thromboembolique ou hémorragique, hypertension ou diabète. La non-réponse a été définie comme la persistance des thrombocytes à plus de 600 G/l après 3 mois. Tous ces patients ont reçu de l'AAS 75–100 mg/j ou, si contre-indication, du dipyridamole (n = 13) ou du clopidogrel (n = 4). La baisse des thrombocytes pendant les 6 premiers mois a été plus rapide sous hydroxyurée, mais comparable entre les deux groupes à partir du 9^e mois. Le nombre de leucocytes a été significativement plus bas dans le groupe hydroxyurée à partir du 3^e mois après le début de l'étude. Cette observation a son importance, car un nombre élevé de leucocytes est associé à un risque accru de thrombose chez les patients TE. Malgré le nombre d'accidents légèrement augmenté dans le groupe anagrélide, il n'y a eu aucune différence significative pour les paramètres principaux (décès, thromboses artérielles/veineuses ou hémorragies graves). Seules les thromboses artérielles et les TIA surtout ont

été significativement moins fréquentes dans le groupe hydroxyurée (9% contre 4%).

L'étude ANAYDRET a comparé l'hydroxyurée à l'anagrélide en monothérapie, sans AAS, chez 258 patients [8]. Le follow-up à 12 mois a montré une non-infériorité de l'anagrélide. L'analyse statistique complète est encore en cours.

Que recommander encore en 2009?

Pour le traitement de la thrombocytose primaire dans une NMP, il faut choisir un traitement efficace ayant une toxicité à court et à long terme la plus faible possible [4]. Dans la TE avec une espérance de vie pratiquement normale, le choix du traitement repose sur le profil de risque d'accidents thromboemboliques [9].

L'hydroxyurée reste le médicament de choix pour la plupart des patients ayant une TE ou une PV nécessitant une cytoréduction. Ce sont les patients à haut et moyen risque âgés de >60 ans qui en profitent le plus. Pour les plus jeunes, les traitements de choix sont l'interféron (forme pégylée) et l'anagrélide en raison de leur absence de mutagénicité. L'anagrélide ne doit pas être administré pendant une grossesse ni chez les femmes en âge de procréer sans contraception. Dans ce groupe, l'interféron est le seul médicament permettant de traiter la thrombocytose. Les patients avec TE ayant un faible risque de complications vasculaires n'ont besoin d'aucun traitement; avec des symptômes microvasculaires sans AIT, c'est l'acide acétylsalicylique (AAS) qui est indiqué, associé à l'hydroxyurée chez les patients ayant eu des AIT.

L'anagrélide à son début a éveillé de grands espoirs pour le traitement de la thrombocytose primaire. Aujourd'hui, vingt ans plus tard, il n'a pas remplacé l'hydroxyurée. Mais cette substance a lentement trouvé sa place dans le traitement des NMP. De nouvelles substances, efficaces et moins toxiques, sont cependant ardemment attendues.

Remerciements

Nous remercions cordialement le Prof. A. Tichelli d'avoir bien voulu lire le manuscrit et de nous avoir fait part de ses critiques et suggestions.

Correspondance:

PD Dr D. A. Tsakiris
Diagnostische Hämatologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
dtsakiris@uhbs.ch

Références recommandées

- Emadi A, Spivak JL. Anagrelide: 20 years later. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(1):37–50.
- Petrides PE. Anagrelide: What was new in 2004 and 2005? *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(4):399–408.

- Birgegard G. Long-term management of thrombocytosis in essential thrombocythemia. *Ann Hematol.* 2009;88:1–10.