

Thrombopénie et thrombocytose – nouveaux traitements

Michele Zoppi

Hämatologie-Onkologie, Spitalnetz Bern

SGKSSH Thrombopénie immune (ITP)

La thrombopénie immune, à l'origine purpura thrombopénique idiopathique ou thrombopénie idiopathique, est définie par une chute des thrombocytes en dessous de $100 \times 10^9/l$ parfois transitoire mais souvent prolongée. L'ITP est due à une destruction plus marquée des thrombocytes par le système monocytes-phagocytes et peut faire augmenter la tendance aux saignements, même si les graves complications hémorragiques sont rares. Cette maladie est connue depuis longtemps déjà mais a été décrite pour la première fois en 1775 par Paul Werlhof. Les étiologies de l'ITP sont nombreuses mais la plupart du temps inconnues (ITP primitive), un facteur déclenchant peut parfois être identifié, par ex. un syndrome lymphoprolifératif, une infection, un lupus érythémateux, etc. (ITP secondaire). Même si le diagnostic présente parfois des difficultés en raison de l'absence d'examen de laboratoire spécifique – contrairement aux anticorps antiérythrocytaires dans l'anémie immunohémolytique, la mise en évidence d'anticorps antithrombocytaires n'est pas plus sensible que spécifique –, le traitement a longtemps été simple: les stéroïdes donnent toujours une rémission chez 50–90% des patients, tout comme les immunoglobulines intraveineuses. En cas d'échec des stéroïdes ou s'il en faut de hautes doses à long terme, il y avait la splénectomie et en réserve d'autres immunosuppresseurs tels qu'azathioprine ou ciclosporine.

Avec les premiers rapports de l'efficacité de l'anticorps anti-CD20 rituximab dans le traitement de l'ITP, les choses bougent depuis quelques années. Le rituximab – en perfusion hebdomadaire 4 semaines successives – donne une rémission chez 50–70% des patients, définie par une remontée des thrombocytes à plus de $50 \times 10^9/l$. Ces rémissions ne sont malheureusement que passagères, elles ne se maintiennent pendant 1 an que chez 30% des patients. Ce médicament est bien toléré mais aucune étude n'est parvenue à préciser jusqu'ici si à long terme il est supérieur à la splénectomie. Ses coûts ne sont en outre pas négligeables, ils dépassent 12000 CHF par cycle pour un homme de 175 cm et 75 kg et ne sont pas pris en charge par les caisses maladie en Suisse.

Un grand espoir est maintenant placé dans les nouveaux analogues de la thrombopoïétine, le romiplostim et l'eltrombopag. Ces deux médicaments stimulent le récepteur de la thrombopoïétine des mégacaryocytes et peuvent faire monter le nombre de thrombocytes au-dessus du seuil critique de $50 \times 10^9/l$. Le romiplostim s'injecte à une dose de 1 à 10 mg/kg une fois par semaine en sous-cutanée, l'eltrombopag peut être pris per os à

une dose de 50 à 75 mg une fois par jour. Ces deux médicaments sont maintenant enregistrés en Suisse et pris en charge par les caisses pour le traitement de l'ITP avec certaines limitations. Cette maladie peut-elle maintenant être considérée comme traitable sans problème? Ce n'est probablement pas encore le cas car:

- les expériences avec ces deux médicaments en traitement prolongé sont encore très limitées et la plupart des patients souffrant de cette maladie doivent être traités à long terme. Le risque de myélofibrose notamment n'est pas encore sûrement estimable.
- Le pathomécanisme à l'origine d'une ITP – la présence d'anticorps contre les thrombocytes et leurs précurseurs – n'est pas influencé par ce traitement (contrairement au rituximab). Si l'ITP est la manifestation d'une maladie auto-immune dans laquelle d'autres systèmes sont impliqués (par ex. un lupus érythémateux ou une hémolyse auto-immune) ladite maladie n'est pas traitée par ces médicaments.
- Comme l'étiologie n'est pas influencée et que cette maladie a souvent une évolution chronique pendant de nombreuses années, les coûts de traitement sont énormes: pour le romiplostim (Nplate®) entre 4250 et 8250 CHF par mois et pour l'eltrombopag (Revolade®) entre 1700 et 5000 CHF par mois.
- Ces deux médicaments et leurs modes d'administration ont leurs inconvénients: le romiplostim doit être dilué et injecté s.c., ce que les patients apprennent pour la plupart rapidement à faire eux-mêmes mais ressentent en général comme compliqué et désagréable; l'eltrombopag doit se prendre une fois par jour mais pas avec des aliments contenant du calcium comme le lait car sinon sa résorption s'en trouverait diminuée.

Ces deux médicaments sont une très précieuse option thérapeutique, mais leur intérêt dans la séquence de traitement des adultes souffrant d'une ITP reste encore à préciser.

Thrombocythémie essentielle et autres maladies myéloprolifératives (MPS)

Les patients ayant un syndrome myéloprolifératif (MPS) – en font partie en plus de la leucémie myéloïde chronique (LMC) la polycythémie essentielle (PE), la thrombocythémie essentielle (TE) et l'ostéomyélofibrose (OMF) – ont souvent trop de cellules. Alors que le pathomécanisme de la LMC est connu depuis longtemps déjà, celui des autres MPS n'a été découvert (au moins en partie) que récemment. Dans de nombreux MPS, il est pos-



Michele Zoppi

L'auteur certifie qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

sible de démontrer une mutation de la tyrosine kinase (souvent du gène JAK2) et de poser le diagnostic exact: la mutation JAK2-V617F peut être décelée chez env. 95% des patients ayant une PE et env. 50% de ceux avant une TE et une OMF.

Le traitement consistait jusqu'ici à pratiquer des phlébotomies, à administrer hydroxyurée et/ou interféron pour la PE et la TE, et l'OMF ne pouvait généralement être traitée que symptomatiquement. Les modalités de traitement auparavant courantes telles que radiophosphore (^{32}P) ou busulfan ne sont plus utilisées de routine en raison du risque d'évolution de la maladie vers une leucémie aiguë.

Les premiers résultats des études de phase II avec inhibiteurs de la JAK-kinase sont maintenant publiés avec des résultats très prometteurs, surtout dans l'OMF qu'il était pratiquement impossible de traiter. L'INCB018424, un inhibiteur JAK2 et JAK1, a fait diminuer de plus de 50% le volume de la rate et amélioré rapidement les symptômes (perte de poids, fatigue, sudation nocturne, prurit) chez plus de la moitié des patients. Ce traitement a été bien toléré mais souvent limité par une thrombopénie. D'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase sont actuellement testés dans des études de phases I et II dans l'OMF, la PE et la TE et quelques premiers résultats sont

encourageants. Il reste à espérer que des traitements aussi efficaces que pour la LMC seront bientôt à disposition pour ces maladies. Ce qui ferait le plus grand plaisir à ces patients et à leurs médecins traitants. Les économistes de la santé se réjouiront aussi du fait que ces maladies sont très rares, encore plus rares que l'ITP.

Correspondance:

Dr Michele Zoppi
Konsiliararzt, Belegarzt
Hämatologie-Onkologie
Spitalnetz Bern
Morillonstrasse 77
CH-3007 Bern
mzoppi@bluewin.ch

Références

- 1 Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86.
- 2 Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica*. 2007;92:1691–4.
- 3 Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB0108424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117–27.
- 4 Kühne T. *Immune Thrombocytopenia (ITP)*. 1st ed. Bremen: Uni-Med Science; 2010.