

MISE AU POINT

J.-P. Hermanne, F. Tassin,
Y. Béguin et G. Fillet

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

La thrombocytémie essentielle est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération clonale anormale des mégacaryocytes pouvant entraîner fréquemment des complications thrombotiques ou hémorragiques. Depuis que la relation entre le taux de plaquettes et les thromboses est discutée, il n'y a plus d'indication d'un traitement par des drogues cytostatiques potentiellement leucémogène chez les patients jeunes asymptomatiques. Cependant, en présence de facteurs de risques majeurs de thrombose, une thérapeutique visant à réduire le taux de plaquettes est indiquée. Les auteurs reprennent l'incidence et les facteurs de risques des complications thrombotiques, et révisent les différentes drogues actives au niveau de la production plaquettaire.

Mots-clés : thrombocytémie • anagrélide • syndromes myéloprolifératifs

CURRENT THERAPY IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Essential thrombocythemia is a myeloproliferative disorder affecting megakaryocyte and is characterized by frequent thrombotic or hemorrhagic complications. In young patients, the optimal management of thrombocythaemia is controversial. Since the relationship of thrombosis and hemorrhage to platelet counts is not demonstrated, there is no clear indication for using drugs capable of lowering platelet counts in young asymptomatic subjects. However, treatment should be offered to patients with a definite high risk of major or life-threatening hemostatic complications. The present paper reviews the incidence and risk factors for thrombotic complications and the use of medications inhibiting platelet production.

Méd et Hyg 1996 ; 54 : 1487-9

1. Introduction

La thrombocytémie essentielle (TE) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une augmentation chronique des plaquettes ayant comme conséquence potentielle des accidents thrombotiques ou hémorragiques. L'incidence des thromboses prédomine, au niveau cérébral, myocardique, et au niveau des artères périphériques ; les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes sont moins fréquentes. La thrombocytose et la fonction plaquettaire anormale paraissent être à l'origine de ces complications quoiqu'aucune étude n'ait réellement démontré ce type de corrélation. Toutefois, plus de deux tiers des patients porteurs d'une TE sont asymptomatiques. De ce fait, l'usage de drogues diminuant le taux plaquettaire ou altérant la fonction plaquettaire est souvent problématique étant donné les risques hémorragiques éventuels chez ces patients asymptomatiques. L'approche thérapeutique du sujet âgé et des patients jeunes, de même que la prévention des incidents thrombotiques et hémorragiques divergent généralement dans la littérature.

Cet article reprend les critères de diagnostic, les facteurs de risque thrombotique ainsi que les différentes options thérapeutiques disponibles actuellement.

2. Critères de diagnostic

Sous l'appellation de syndrome myéloprolifératif, on regroupe la polyglobulie vraie, la leucémie myéloïde chronique, la myélofibrose idiopathique et la thrombocytémie essentielle. Cette dernière est caractérisée par une prolifération clonale anormale au niveau de la cellule souche médullaire pluripotente, entraînant une élévation importante des plaquettes circulantes. La raison d'une prolifération prédominante au niveau plaquettaire reste inconnue. L'incidence de la TE se situe entre 5 et 10 cas par million d'habitants par an. L'âge moyen d'apparition est de 50 à 70 ans avec une distribution égale entre les sexes. Le diagnostic est généralement posé soit par découverte fortuite lors d'un bilan sanguin, soit lors d'accidents thrombotiques ou hémorragiques dont la fréquence varie fortement selon la sélection des patients. Cortelazzo et coll. rapportent 13 à 63% d'épisodes hémorragiques contre 8 à 84% de complications thrombotiques (1). Ce sont les causes majeures de morbidité et de mortalité. En

effet, la transformation spontanée de la TE en leucémie aiguë est rarement observée.

L'examen physique ne révèle généralement qu'une splénomégalie modérée présente chez environ 40% des patients. L'érythromégalie et l'ischémie microvasculaire digitale témoignent d'une atteinte des micro-artères périphériques. L'échographie peut rarement mettre en évidence des lésions des valves mitrale et aortique comme dans les endocardites thrombotiques non bactériennes (2).

Sur le plan biologique, le taux plaquettaire varie de la limite supérieure de la normale à plusieurs millions par μl . Dans la moitié des cas, on retrouve également une hyperleucocytose modérée et une anémie microcytaire ferriprive (par saignements digestifs répétés). Les phosphatases alcalines intraleucocytaires sont normales ou augmentées, rarement abaissées. Le temps de saignement se trouve augmenté dans 20% des TE mais il n'y a pas de corrélation entre celui-ci et le degré de thrombocytose ou de déficit de fonction plaquettaire. De même, le temps de saignement ne prédit pas une tendance thrombotique ou hémorragique (3). La cytogenétique est classiquement normale et ne montre jamais de chromosome de Philadelphia.

Le diagnostic cytologique d'une TE repose surtout sur l'examen du frottis de sang périphérique. On peut en effet observer des plaquettes géantes ou parfois hypogranuleuses, voire agranuleuses. Des fragments de mégacaryocytes sont rencontrés dans certains cas. La cytologie médullaire montre, outre les anomalies décrites plus haut, une très grande abondance de mégacaryocytes souvent de taille accrue présentant des atypies et regroupés sous forme de «clusters».

1. Plaquettes $\geq 600\,000/\mu\text{l}$
2. Hémoglobine $\leq 13\text{ g/dl}$ ou masse sanguine normale (homme $\leq 36\text{ ml/kg}$ et femme $\leq 32\text{ ml/kg}$)
3. Bleu de Prusse ne montrant pas d'état ferriprive ou échec d'un traitement martial (augmentation inférieure à 1 g d'Hb après un mois de traitement par fer)
4. Absence du chromosome de Philadelphia
5. Fibrose collagène de la moelle
 - a) absente ou
 - b) $\leq 1/3$ de la biopsie osseuse, sans splénomégalie ni réaction leuco-érythroblastique
6. Pas d'évidence d'une cause de thrombocytose secondaire

Tableau 1. Critères de diagnostic de la TE selon Murphy et coll. (4).

3. Facteurs de risque des complications thrombotiques

Dans la thrombocytémie essentielle, comme la relation entre les complications thrombotiques et le taux plaquettaire est controversée, il est important de connaître les facteurs de risque thrombotique et ainsi de sélectionner les patients nécessitant un traitement. Cortelazzo et coll. (1) ont identifié sur une analyse rétrospective de 100 patients, l'incidence et les facteurs de risque des complications thrombotiques dans la TE. L'incidence d'hémorragie majeure était très basse (0,33/100 patients/an) par rapport aux épisodes thrombotiques (6,6/100 patients/an). L'âge (≥ 60 ans), des accidents thrombotiques antérieurs, et une durée prolongée de la thrombocytose sont identifiés comme des facteurs de risque majeurs. Par contre, le tabagisme, le diabète, l'hyperlipémie, et l'hypertension artérielle n'influencent pas le taux d'épisode thrombotique.

4. Moyens et stratégies thérapeutiques

Le traitement de la TE a généralement été décrit comme un compromis entre la nécessité de prévenir les complications thrombotiques et hémorragiques et l'acceptation des risques potentiels de certaines drogues utilisées pour diminuer le taux plaquettaire. Ce dilemme est bien sûr plus fréquemment rencontré chez le sujet jeune étant donné le risque d'infertilité, de tératotoxicité ou de leucémie induites par certains agents chimiothérapeutiques. Quoi qu'il en soit, le praticien dispose actuellement d'agents thérapeutiques efficaces pour traiter la TE.

A. La cytoréduction

La cytaphérèse permet de réduire rapidement en une à trois séances le taux de plaquettes dans des valeurs acceptables. Classiquement, on réserve ce moyen thérapeutique pour des situations d'urgence, en particulier dans le syndrome d'ischémie micro-vasculaire digitale ou les ischémies cérébro-vasculaires. On appellera que plusieurs études rétrospectives ont démontré que le taux plaquettaire n'était pas corrélé avec l'incidence des thromboses. De même, il n'y a pas d'évidence d'une amélioration du pronostic des TE par cytoréduction chronique chez les patients asymptomatiques (3).

B. Les agents myélosupresseurs

La réduction de la thrombocytose par cytaphérèse est transitoire et doit être normalement suivie de l'administration de drogues permettant une diminution de la production médullaire de plaquettes.

Le phosphore 32 et les agents alkylants tels le melphalan, le busulfan, le thiotépa et l'ypérite ont été largement abandonnés notamment à cause de leur potentiel leucémogène.

Malgré l'arrivée de nouvelles médications, le praticien utilise souvent l'hydroxyurée (un agent antimétabolite) comme traitement initial de la TE. Cette molécule a une bonne relation dose-réponse, peu d'effets secondaires, un coût réduit et théoriquement un faible risque mutagène. La dose moyenne est en général de 10 à 30 mg/kg. Quatre-vingts pour-cent des patients atteignent un taux de plaquettes inférieur à 500 000/ μ l en huit semaines. Cortelazzo et coll. (5) ont conduit une étude prospective sur 114 patients atteints de TE (27 mois de «follow-up») portant sur l'efficacité de l'hydroxyurée chez les patients à haut risque de thrombose. Celle-ci montre que l'hydroxyurée est efficace non seulement pour réduire le nombre de plaquettes mais aussi pour prévenir les thromboses chez ces patients. Cependant, la prescription d'une telle médication chez le sujet jeune n'est peut-être pas justifiée compte tenu de l'état asymptomatique de ces patients et du risque inconnu de leucémie secondaire (6).

C. L'interféron alpha

L'interféron- α représente une alternative plus récente dans le traitement de la thrombocytémie essentielle et des thrombocytoses liées à d'autres syndromes myéloprolifératifs. Le mécanisme d'action est la suppression de la prolifération du clone anormal du mégacaryocyte via des récepteurs cytoplasmiques et nucléaires. Ce traitement requiert des injections sous-cutanées fréquentes de l'ordre de 3 à 7 fois par semaine. Les doses varient de 3 à 3 millions d'unités par semaine à 5 millions U/m²/jour selon la tolérance et l'efficacité clinique et biologique.

Les effets secondaires les plus fréquents sont un syndrome grippal avec état subfibrile et une asthénie. Le paracétamol avant injection d'interféron peut permettre de contrôler ces effets secondaires et d'améliorer la tolérance clinique. Sur le plan biologique, on observe classiquement des leucopénies pouvant limiter l'escalade des doses.

Etant donné la rareté de l'affection, les données de la littérature sont peu nombreuses sur le réel avantage de l'interféron. Toutefois, différentes études non randomisées lui montrent une certaine efficacité (7, 8).

D. L'anagrélide

L'anagrélide, un autre agent efficace non mutagène et de découverte récente, est un dérivé de la quinazoline inhibant une phosphodiésterase et le relargage de l'acide arachidonique des phospholipases. Ceci entraîne une diminution de la mégacaryopoïèse (inhibition de la maturation des mégacaryocytes). Les mécanismes mo-

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G. Incidence and risk factors for thrombotic complications in historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 556-62.
- 2 Beutler E, Lichtman M, Coller B. *Williams Hematology*, Fifth edition. New York: McGraw-Hill, 1995: 340-4.
- 3 Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Köpcke W. Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988; 61: 2487-94.
- 4 Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: An interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23: 177-82.

- 5 Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1132-6.
- 6 MacIntyre K, Hoagland H, Silverstein M, Pettit R. Essential thrombocythemia in young adults. *Mayo Clin Proc* 1991 ; 66 : 149-54.
- 7 Giles F, Singer C, Gray A, et al. Alpha-interferon therapy for essential thrombocythaemia. *Lancet* 1988 ; 2 : 70-6.
- 8 Gisslinger H, Chott A, Scheithauer H, et al : Interferon in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1991 ; 79 (Suppl. 1) : 42-8.
- 9 ■■■ Silverstein M, Pettit R, Solberg L, et al. (Anagrelide Study Group). Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states : Experience in 577 patients. *Am J Med* 1992 ; 92 : 69-76.
- 10 Alving B, Collier B, Duffy T, et al. Platelets : Pharmacologic and transfusion strategies to alter function and production. ASH educational program, 37th meeting of the American Society of Hematology, Seattle, December 2-5, 1995.

■ à lire
■■■ à lire absolument.

Adresse des auteurs :

Drs J.-P. Hermanne, F. Tassin, Y. Béguin et Pr G. Fillet
Service d'hémat-o-oncologie médicale
Centre hospitalier universitaire
Domaine universitaire du Sart Tilman
4000 Liège 1
Belgique

létulaires responsables de cette inhibition restent à définir. Antérieurement, cette molécule avait été développée comme antiagrégant. Administrée à une dose orale de 2 à 3 mg/j, on observe une réduction du taux de plaquettes de l'ordre de 50 % en ± 11 jours. En parallèle, une régression de la symptomatologie des accidents ischémiques transitoires, de thrombose veineuse profonde et d'érythromégalgie est généralement rapportée. Les effets secondaires sont modérés. On relève surtout des réactions neurologiques, gastro-intestinales, cardiaques et hypotensives (tableau 2). On retiendra tout de même la possibilité de rétention hydrosodée importante pouvant contre-indiquer l'anagrélide chez les patients porteurs de cardiomyopathie sévère.

L'anagrélide pourrait devenir le traitement de premier choix de la thrombocytémie essentielle et des autres thrombocytoSES liées à un syndrome myéloprolifératif, non seulement par l'efficacité sélective de l'inhibition de la maturation des mégacaryocytes, mais aussi par l'absence d'effets leucémogènes démontrée après 8 ans d'usage clinique (9).

Le tableau 2 montre les différents effets secondaires de l'anagrélide.

• Neurologiques (céphalées, confusion)	21%
• Gastro-intestinaux (nausées, douleurs, diarrhée)	28%
• Cardiaques (décompensation, œdèmes)	21%
• Pulmonaires (fibrose)	1%
• Autres (éruptions)	11%

Tableau 2. Effets secondaires de l'anagrélide.

E. Les traitements préventifs

Les anti-agrégants, dont le chef de file est l'acide acétylsalicylique, sont des agents très efficaces chez les patients présentant une thrombocytémie essentielle, particulièrement dans les cas d'ischémie cérébro-vasculaire et digitale. Cependant, le temps de saignement peut être considérablement accru et le risque de complications hémorragiques imprévisibles est à prendre en considération. Leur usage doit être discuté individuellement (10).

5. Conclusions

Malgré la disponibilité de plusieurs agents efficaces dans le traitement des TE, il existe toujours beaucoup de controverses pour les critères de leur introduction en thérapie. Aucune relation stricte n'a été établie entre le nombre de plaquettes et la fréquence des complications dans les états thrombocytémiques. Cependant, il a été bien démontré que plus la période où les plaquettes se trouvent en dessous des 600 000/μl est large, plus l'incidence des thromboses est basse. Aucun schéma thérapeutique de référence n'est actuellement disponible pour initier un traitement. Cependant, chez les patients âgés de plus de 60 ans avec un passé de thrombose, un traitement doit être entrepris. Chez les jeunes patients asymptomatiques, les recommandations thérapeutiques restent conservatrices. Aucune intervention autre que des anti-agrégants n'apparaît indiquée chez cette catégorie de patients. ■