

NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS LES CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES DE L'ADULTE

par

M. MICHEL*

RAPPELS SUR LES CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES DE L'ADULTE

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) et l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) sont les cytopénies auto-immunes les plus « fréquentes » de l'adulte, loin devant les neutropénies auto-immunes qui, exception faite des formes secondaires associées à des connectivites (syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus systémique...), sont tout à fait exceptionnelles chez l'adulte. Le PTI et l'AHAI surviennent le plus souvent de façon isolée mais peuvent parfois être associés chez un même patient, de façon soit contemporaine soit dissociée dans le temps, définissant ainsi le syndrome d'Evans [1, 2]. Le PTI est défini par une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/l, en l'absence de tout autre cause identifiée et/ou de maladie associée [3]. La thrombopénie est en partie liée à une destruction accrue des plaquettes dans le sang périphérique et dans la rate du fait notamment de la présence d'autoanticorps, mais également à une mégacaryopoïèse imparfaite et/ou inadaptée chez environ deux tiers des patients [4]. Le PTI peut survenir à tout âge de la vie, avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans chez l'adulte [5], et une discrète prédominance féminine (sex-ratio 2/1). Son incidence est estimée en Europe à environ 5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an [6].

* Service de Médecine interne, CHU Henri-Mondor, Créteil.

L'AHAI se caractérise quant à elle par une diminution de la durée de vie des hématies liée à la présence d'autoanticorps dirigés contre des antigènes de la membrane érythrocytaire [2]. Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle est estimée entre 1 à 3/100 000, et qui peut survenir à tout âge de la vie également avec une discrète prédominance féminine. La classification des AHAI dépend essentiellement : a) des caractéristiques immuno-chimiques et de l'isotype des autoanticorps en cause [4, 5] ; les autoanticorps sont ainsi qualifiés de « chauds » lorsqu'ils exercent leur activité hémolytique maximale, à des températures (« optimum thermique ») comprises entre 35 et 40 °C, et de « froids » lorsque qu'ils sont actifs à basse température, c'est-à-dire à des températures inférieures à 30 °C (optimum thermique = 4 °C) ; et b) de la présence ou non d'une maladie associée, et l'on distingue ainsi comme pour le PTI les formes primitives et isolées des formes secondaires (représentant environ 50 % des AHAI à anticorps « chauds ») associées à d'autres maladies (autres maladies auto-immunes, hémopathies lymphoïdes, infections, déficits immunitaires primitifs...). Pour des raisons pratiques, sachant que le traitement de la maladie des agglutinines froides est le plus souvent purement symptomatique, seul le traitement des AHAI à anticorps « chauds » qui représentent 70 % des formes de l'adulte sera abordé dans ce texte.

Dans le PTI, seuls les patients ayant des plaquettes inférieures à 30 G/l et/ou des signes hémorragiques (purpura cutané ± muqueux) justifient un traitement [3]. Les corticoïdes seuls ou associés aux immunoglobulines polyvalentes (IgIV) sont utilisés comme traitement de première ligne dans le PTI [7, 8], avec une efficacité à court terme observée chez respectivement 70 à 85 % des patients [8]. Dans la majorité des cas néanmoins (70 à 80 %), la thrombopénie rechute à l'arrêt de la corticothérapie et/ou à distance des IgIV. Au décours de la phase initiale, dans les formes dites « persistantes » (durée d'évolution de 3 à 12 mois) de PTI, d'autres traitements empiriques peuvent être essayés à visée d'épargne cortisonique (danazol, disulone, vincristine) avec une efficacité inconstante et en dehors de toute AMM [7]. Dans les formes sévères de PTI chroniques (évolution > 12 mois), la splénectomie reste le traitement de référence ; elle permet d'obtenir une guérison à long terme chez environ 60 % des patients. Dans les formes chroniques réfractaires à la splénectomie, différents traitements ont été classiquement proposés parmi lesquels, par analogie avec d'autres maladies auto-immunes, les immunosuppresseurs et/ou agents cytotoxiques (azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, ciclosporine,...) [7]. Leur efficacité est hautement inconstante (entre 30 à 50 % de réponse selon les séries rapportées) et leurs effets secondaires à moyen ou long terme sont un facteur limitant [7].

Si ces dernières années, plusieurs essais cliniques prospectifs et contrôlés d'envergure visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de nouvelles thérapeutiques ont été réalisés dans le PTI, le traitement des AHAI reste en revanche, à ce jour, essentiellement empirique est en grande partie extrapolé de la prise en charge du PTI. Les avancées dans le traitement du PTI sont venues de deux approches radicalement différentes qui seront discutées dans cette synthèse :

- le « ciblage » spécifique des lymphocytes B par le rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 ;
- le développement de nouvelles molécules agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (Tpo-R) visant à stimuler et augmenter la production médullaire de plaquettes.

Les quelques données concernant l'efficacité et la tolérance du rituximab dans les AHAI seront également discutées dans cette synthèse.

RITUXIMAB ET CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES DE L'ADULTE

Efficacité et tolérance du rituximab dans le PTI

Le rituximab (Mabthera®, Roche) est un anticorps monoclonal murin humanisé qui se lie de façon spécifique à l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le complément et à entraîner une cytotoxicité de type ADCC (*antibody dependant cell mediated cytotoxicity*). L'expression de l'antigène CD20, dont le rôle physiologique n'est pas clairement établi, est restreinte à la lignée lymphocytaire B, et apparaît au stade de lymphocyte pré-B pour disparaître à la phase terminale de différenciation des lymphocytes B matures en plasmocytes. De façon beaucoup plus marginale, le CD20 est exprimé par une faible proportion de Ly.T (< 5 %). Le rituximab a été développé initialement pour traiter des lymphomes B folliculaires réfractaires [9] et a été prescrit depuis 1997 chez plusieurs millions de patients à travers le monde atteints de différentes formes de lymphomes malins non-hodgkiniens (LMNH) de type B. Indépendamment de son action sur les cellules B tumorales, l'administration de rituximab aux doses « classiques » (375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines) ou à la dose fixe de 1000 mg J1 et J15, entraîne une déplétion profonde et réversible en 6 à 9 mois en moyenne des lymphocytes B « normaux » dans le sang périphérique. L'efficacité du rituximab a donc été logiquement évaluée ces dernières années dans nombre de MAI, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde [10], maladie pour laquelle une extension AMM a été délivrée en 2008. Le PTI a été l'une des toutes premières maladies auto-immunes au cours de laquelle l'efficacité du rituximab a été évaluée [11]. Depuis 2002, l'efficacité du rituximab a été évaluée au cours du PTI de l'adulte dans un certain nombre d'études rétrospectives [12, 13] mais également dans 3 études prospectives dont 2 études contrôlées testant l'efficacité du rituximab prescrit en 1^{re} ligne en association à la dexaméthasone [14-16]. Globalement, le rituximab entraîne un taux de réponse jugée significative chez 40 à 50 % des patients à 1 an et de 30 % à 2 ans, et ce avec un profil de tolérance globalement satisfaisant [13, 14]. Il a été montré dans ces mêmes études [12, 13] que les taux de réponse étaient comparables chez les patients splénectomisés et chez les non-splénectomisés. Les seuls paramètres ayant été identifiés par certains comme étant possiblement associés à une meilleure probabilité de réponse au rituximab sont les suivants : a) le jeune âge [13, 14], et b) une moindre durée d'évolution de la maladie (< 15 ans dans la série de Cooper et coll. publiée en 2004 [12]). Aucun autre critère (sexe, nombre de plaquettes avant traitement, nombre de traitements antérieurs reçus, splénectomie...) n'a en effet été associé de façon statistiquement significative à une réponse accrue ou au contraire diminuée [12, 13]. Concernant la durée de la réponse, les deux critères significativement associés à une réponse durable, à savoir supérieure à 12 mois, sont : a) la rapidité d'obtention de la réponse après la première perfusion de rituximab (≤ 2 semaines) [14], et b) l'amplitude de la

réponse initiale avec une réponse d'autant plus prolongée (> 1 an) qu'elle est initialement complète [12].

Par ailleurs, il ne semble pas évident que l'association du rituximab à un traitement par dexaméthasone permette d'augmenter significativement les taux de réponse à moyen et long terme au rituximab [15, 16]. Malgré l'absence d'AMM spécifique dans le PTI, le rituximab est néanmoins prescrit dans un certain nombre de pays européens dans cette indication et notamment en France, où il relève d'un protocole temporaire de traitement (PTT) pour les formes de PTI chroniques sévères (plaquettes < 30 G/l) en cas d'échec ou de contre-indication à la splénectomie. Il s'avère toutefois dans la pratique que le rituximab est assez régulièrement proposé en France avant la splénectomie chez des patients atteints de PTI sévère persistant ou chronique [14]. Cette attitude tient entre autre au fait qu'un nombre croissant de patients refuse l'idée même d'une splénectomie et que, chez certains patients âgés ayant de nombreuses comorbidités, celle-ci peut être à haut risque voire réellement contre-indiquée.

Schéma d'administration et réponse à long terme

Le schéma le plus couramment utilisé est le schéma extrapolé du traitement des LMNH B, à savoir 4 injections hebdomadaires à la dose unitaire de 375 mg/m². Dans notre expérience, un schéma tel que celui couramment utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde – une dose fixe de 1 000 mg à J1 et J15 – donne des taux de réponse au moins équivalents (données non publiées) aux schémas classiques. Plusieurs équipes ont enfin rapporté des réponses satisfaisantes avec l'utilisation du rituximab à des doses nettement plus faibles, à savoir 100 mg/semaine pendant 4 semaines consécutives [17, 18]. Il semble toutefois que si ce type de schéma entraîne un taux de réponse initiale comparable à celui obtenu avec un schéma classique, la durée de la réponse soit moindre du fait notamment d'une repopulation lymphocytaire B plus précoce.

Mécanismes d'action du rituximab dans le PTI

Au-delà de ses effets directs sur les lymphocytes B matures, les mécanismes par le biais desquels le rituximab peut induire une réponse parfois durable dans un certain nombre de MAI, dont le PTI, sont loin d'être clairement établis. Les plasmocytes n'expriment pas dans leur grande majorité le CD20, et l'efficacité du rituximab observée dans certaines MAI comme le lupus systémique ou, en l'occurrence, le PTI n'est d'ailleurs pas associée à une diminution significative du taux des autoanticorps, autoanticorps qui ont pourtant un rôle potentiellement pathogène. Les études cliniques et les analyses séquentielles des Ly.B matures (détermination des cellules CD19+ en cytométrie de flux) faites après traitement par rituximab conduisent aux observations suivantes dans le PTI :

– le profil de réponse au rituximab (cinétique et degré de la réponse) est variable d'un patient à l'autre [12] (Figure 1), suggérant l'existence de plusieurs mécanismes d'action possibles non mutuellement exclusifs. Chez environ un tiers des patients répondeurs, la réponse peut survenir dans les 5 à 10 jours suivant la première perfusion suggérant un mécanisme de type ADCC dépendant de l'interaction avec les Fc γ Rs ;

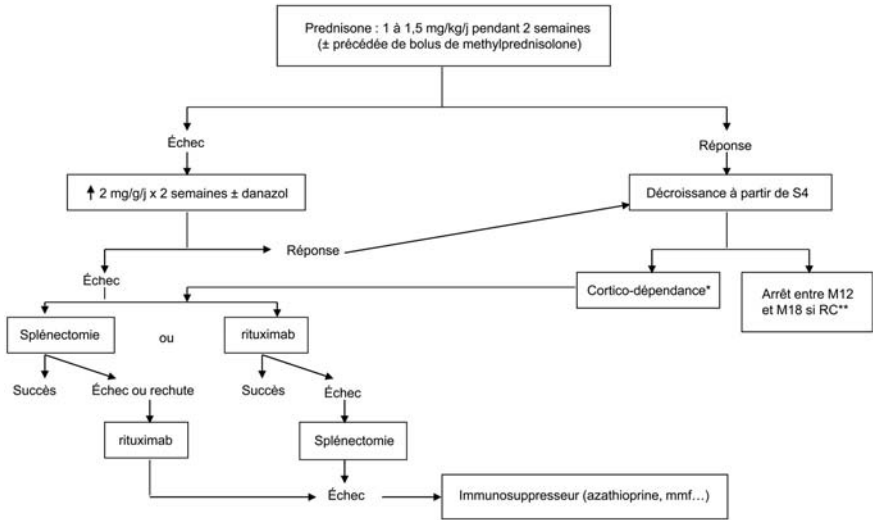


FIG. 1. – Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des AHA à anticorps « chauds » idiopathiques de l'adulte.

* Dose de prednisone >10 mg/j pour maintenir une rémission.

** Rémission complète = Hémoglobine > 12 g/dl sans hémolyse.

– la déplétion lymphocytaire B dans le sang périphérique, qui est quasi-constante, est une condition nécessaire mais non suffisante à l'obtention d'une réponse au traitement puisque « seuls » 40 à 60 % des patients atteints de PTI répondent initialement au traitement [13] ;

– bien qu'il existe une tendance non statistiquement significative à une repopulation lymphocytaire B plus précoce dans le sang périphérique chez les patients non répondeurs comparés aux répondeurs [12], cette repopulation, qui survient habituellement entre 6 et 12 mois après le traitement, est également une condition nécessaire mais non suffisante à la survenue d'une éventuelle rechute chez les patients initialement répondeurs.

Des études récentes réalisées dans d'autres maladies auto-immunes (lupus, PR, cryoglobulinémies) ont montré qu'après traitement par le rituximab, la reconstitution lymphocytaire B dans le sang périphérique, qui survient en moyenne 8 mois après le traitement, était essentiellement le fait de Ly.B « naïfs » (CD19+, IgD+, CD38^{high}) et qu'une proportion plus importante de cellules B mémoire « switchées » CD27+ IgM- IgD- était observée chez les patients non répondeurs comparés aux répondeurs [19]. Ces données suggèrent que des Ly.B mémoire à potentiel autoréactif et/ou des plasmocytes à longue durée de vie producteurs d'autoanticorps antiplaquettes pourraient jouer un rôle dans la « résistance » au rituximab et la pérennisation du processus auto-immun.

Indépendamment de l'impact attendu sur les Ly.B matures, Stasi et coll. ont montré qu'au cours du PTI, le rituximab restaurait, et ce uniquement chez les patients répondeurs, un certain nombre d'anomalies préexistantes touchant les Ly.T parmi lesquelles : la balance TH1/TH2 et Tc1/Tc2 [20] mais également la proportion de lymphocytes T régulateurs [21] qui redevenait comparable à celle

des contrôles sains. Bien que les mécanismes moléculaires et les signaux impliqués dans ces interactions B/T médiées par le rituximab ne soient pas connus, il s'agit là de la première démonstration de l'effet indirect du rituximab sur le compartiment lymphocytaire T. Même si les analyses fonctionnelles portant sur les sous-populations de Tregs corroborant ces données manquent, l'impact possible du rituximab sur les Tregs a été également mis en évidence au cours des cryoglobulinémies liées au VHC [22].

Efficacité et tolérance du rituximab dans les AHAI à anticorps « chauds »

L'AHAI de l'adulte est également une maladie évoluant sur un mode chronique dont la mortalité globale varie entre 5 et 20 % dans la littérature [2, 23]. Il s'agit d'une maladie qui est le plus souvent cortico-sensible, cependant seuls environ un tiers des patients sont « guéris » après 12 à 18 mois d'une corticothérapie à dose dégressive [2]. Dans les formes cortico-résistantes (environ 10 à 15 % des cas) ou cortico-dépendantes (environ deux tiers des cas), le recours à la splénectomie (taux de succès d'environ 60 %) et/ou aux immunosuppresseurs est classiquement recommandé. Ces dernières années, des études non contrôlées rapportant l'effet du rituximab au cours des AHAI ont montré des résultats très prometteurs notamment chez l'enfant [24, 25] mais également et de façon plus récente chez l'adulte [26, 27].

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique portant sur 27 adultes (âge moyen 47,9 ans) atteints d'AHAI à anticorps « chauds » idiopathique (n = 17) ou secondaire (n = 10), cortico-résistante (n = 5) ou cortico-dépendante (n = 22) traités par le rituximab [27]. Dans cette étude, une réponse initiale a été obtenue chez 25 (8 réponses complètes et 17 réponses partielles) des 27 patients, soit dans 93 % des cas. Après un suivi moyen de 20,9 mois, 5 des patients initialement répondeurs ont rechuté, parmi lesquels 3 ont été retraités avec succès par rituximab [27]. La réponse au rituximab était effective dans les 8 semaines suivant la première perfusion chez 90 % des répondeurs. La tolérance a été globalement bonne : une réaction immédiate modérée (grade II) et rapidement réversible à la perfusion a été observée chez 2/27 patients et 2 événements indésirables graves sont survenus chez des patients atteints d'AHAI associée à une hémopathie lymphoïde. Une patiente ayant une AHAI secondaire à une leucémie lymphoïde chronique a présenté une agranulocytose lentement réversible à J11 de la première perfusion, et un patient de 73 ans très immunodéprimé (diabète, maladie de Castleman, sarcome de Kaposi et antécédent de cancer de vessie) a présenté une pneumocystose non fatale. L'ensemble de ces données ont incité en France les membres du Comité de la Juste Prescription de l'AP-HP (DPM/DAM-AP-HP-16/12/04) à considérer l'utilisation du rituximab comme pertinente dans les AHAI chroniques réfractaires (classement en groupe II). Par ailleurs, afin d'évaluer l'intérêt du rituximab à une phase précoce de la maladie, un essai thérapeutique prospectif et randomisé (étude RAHIA) coordonné par le centre de référence du CHU Henri-Mondor et promu par l'AP-HP, devrait débuter au début de l'année 2011. La stratégie thérapeutique actuellement préconisée dans l'AHAI à anticorps « chauds » de l'adulte est résumée dans la Figure 2.

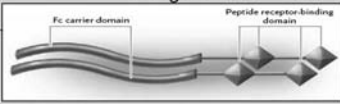
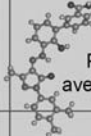
	AMG 531: Romiplostim: Nplate®	Eltrombopag: Revolade®
Structure	Dipeptide lié à un fragment Fc des IgG (↑ ½ vie), pas d'homologie avec Tpo endogène 	Petite molécule (PM=442) Pas d'homologie avec Tpo endogène 
Cible	Cible la portion extra membranaire du Récepteur Mpl	Interagit avec Tpo-R de façon différente que la Tpo native (portion trans-membranaire)
Bio-disponibilité	S.C (hebdomadaire) ½ vie: médiane = 3,5 jours Doses: 1 à 10 µg/kg	Orale (1 prise/j) ½ vie ~ 30 h 50 à 75 mg/j
Immunogénicité	Absente ou minime	Non
AMM dans PTI	OUI (USA, Europe en 2009)	OUI (USA 2009, Europe 05/2010)

FIG. 2. – Caractéristiques des analogues du Tpo-R.

Autres biothérapies dans le PTI ?

Les publications rapportant l'efficacité d'un traitement par anti-TNF α au cours du PTI, et notamment de l'etanercept, restent tout à fait anecdotiques [28] et, sur le plan physiopathologique, il n'y a pas d'arguments solides justifiant leur utilisation à l'heure actuelle ni même la mise en place d'un essai avec cette classe thérapeutique.

Parmi les nombreux anticorps monoclonaux anti-CD20 humanisés récemment développés par l'industrie pharmaceutique [29], et ce essentiellement pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et de la PR, seul le veltuzumab a fait à ce jour l'objet d'une évaluation préliminaire dans le PTI avec des taux de réponse qui semblent comparables à ceux obtenus avec le rituximab. Les autres pistes potentielles concernent prioritairement les autres biomédicaments ciblant les lymphocytes B tels que l'epratuzumab (anticorps monoclonal anti-CD22), le belimumab, anticorps monoclonal anti-BAFF en cours de développement dans la PR et le lupus systémique, ou encore l'atacept (TACI Ig), protéine de fusion recombinante inhibant à la fois BAFF/Blys et APRIL également à l'étude dans la PR, le LS et la sclérose en plaques. D'autres biothérapies ciblant plus spécifiquement les voies de co-stimulation et notamment la voie CD40-CD40 ligand ont été ponctuellement testées au cours du PTI [30, 31] mais ne sont pas actuellement développées dans cette indication soit du fait d'un mauvais profil de tolérance (risque accru de thrombose), soit du fait de l'absence de résultats préliminaires très prometteurs.

Enfin récemment, une étude ouverte de phase II d'escalade de dose a rapporté des résultats intéressants chez 16 patients atteints de PTI traités par un inhibiteur sélectif de Syk visant à inhiber l'activation du récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines (Fc γ R) exprimé à la surface des macrophages [32].

LES AGONISTES DU RÉCEPTEUR À LA THROMBOPOÏÉTINE (TPO-R) : UNE NOUVELLE APPROCHE DANS LE TRAITEMENT DU PTI OU LA FIN D'UN « DOGME »

Rationnel pour l'utilisation des agonistes du Tpo-R dans le PTI

Depuis les années 1950, et l'expérience unique de « transfert passif » chez l'homme réalisée par Harrington [33], l'idée a très longtemps prévalu que la présence d'anticorps antiplaquettes pouvait à elle seule rendre compte de la destruction accrue des plaquettes sensibilisées par les macrophages spléniques (via le récepteur Fc γ) et, au-delà, de la thrombopénie. De nombreux arguments ont apporté depuis et notamment ces dernières années la démonstration de l'existence d'un défaut relatif, à la fois quantitatif et qualitatif, de production de plaquettes au cours du PTI (résumé dans [4]). Ainsi le concept même de thrombopénie purement « périphérique » est définitivement remis en cause.

La thrombopoïétine (Tpo), clonée et purifiée en 1994 [34], est la principale cytokine impliquée dans la prolifération, la différenciation et la maturation de la lignée mégacaryocytaire. Il s'agit d'une protéine produite essentiellement par le foie et à un moindre degré par le rein, qui agit en se fixant à son récepteur membranaire et ligand c-Mpl (ou Tpo-R), membre de la superfamille des facteurs de croissance hématopoïétiques exprimés à la surface des mégacaryocytes. Sous l'effet de la Tpo endogène la taille, le nombre et la ploïdie des mégacaryocytes augmentent ainsi que l'expression de marqueurs plaquettaires. Alors même que le niveau d'expression de la Tpo est relativement constant, son taux sérique est, globalement, inversement corrélé au taux de plaquettes et à la masse mégacaryocytaire [35]. Les plaquettes sont en effet, tout comme les mégacaryocytes, pourvues de récepteurs fonctionnels pour la Tpo, à l'origine d'une adsorption et d'une internalisation de la Tpo circulante [35]. Ainsi, lorsque le taux de plaquettes diminue de façon significative, du fait d'un moindre nombre de récepteurs disponibles, le taux sérique de Tpo augmente. L'augmentation du taux de Tpo circulante est donc la règle en cas de thrombopénie d'origine « centrale » (thrombopénie chimio-induite, aplasie médullaire...). Au cours du PTI, à nombre de plaquettes équivalent, le taux de Tpo est le plus souvent normal ou légèrement au-dessus de la normale chez des contrôles sains [36]. Depuis le clonage de la Tpo, des formes recombinantes avaient été initialement développées et évaluées dans des études cliniques dans différentes indications dont le PTI. Leur développement clinique avait dû toutefois être rapidement interrompu en 1998 du fait de leur implication démontrée dans l'apparition d'anticorps neutralisants ayant une réactivité croisée avec la Tpo endogène, à l'origine de thrombopénies secondaires survenant dans 1,2 à 8,9 % des cas selon le nombre d'injections reçues, voire plus rarement de pancytopenies sévères. Afin de s'affranchir de ce problème de réactivité croisée, les recherches de l'industrie pharmaceutique se sont ensuite portées sur la mise au point et le développement de peptides ou de petites molécules non peptidiques n'ayant pas d'homologie de séquence avec la Tpo endogène, agissant comme des agonistes du Tpo-R. Deux molécules, le romiplostim (Nplate® Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA) et l'eltrombopag (Revolade®, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA) qui satisfont ces critères et ont passé à ce jour les différents

phases de développement, ont reçu une AMM dans le PTI et sont disponibles en France (*voir* Figure 2 pour caractéristiques principales).

Dans les études pivots randomisées de phase III, ces deux molécules ont démontré des taux d'efficacité globale comparables (de l'ordre de 70 à 80 % de réponse selon les critères de réponse prédéfinis) et, quoi qu'il en soit, nettement supérieurs à ceux observés sous placebo chez des patients adultes ayant un PTI chronique avec des plaquettes inférieures à 30 G/l splénectomisés ou non [37, 38]. Hormis une tendance à un taux de réponse moindre avec le romiplostim chez les patients atteints d'un PTI chronique réfractaire (en échec après splénectomie), il n'y a pas à ce jour de facteurs clairement corrélés au profil de réponse avec cette classe thérapeutique. En France, certains patients ont pu bénéficier du romiplostim avant sa mise sur le marché dans le cadre d'une ATU nominative. Une étude rétrospective (article soumis à publication) a analysé les données de 72 patients traités pour un PTI dans ce cadre avec une durée de suivi minimal de 12 mois. Dans cette étude, le taux global de réponse (72 % de répondeurs) dans la « vraie vie » était comparable à celui observé dans les essais randomisés

Malgré des fluctuations parfois importantes des plaquettes sous dose stable de romiplostim ou eltrombopag chez certains patients, dans la grande majorité des cas, chez les patients répondeurs, la réponse perdure sous traitement à moyen et long terme (plus de 5 ans de recul chez certains patients sous romiplostim) [39].

Le profil de tolérance du romiplostim et de l'eltrombopag est globalement bon à court et moyen terme et l'effet secondaire le plus souvent observé dans les essais cliniques était les céphalées (25 à 30 % des patients). Le risque global de survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles sous agonistes du Tpo-R est de l'ordre de 5 %, soit un taux comparable de celui observé de façon générale au cours du PTI quels que soient les traitements utilisés. Une des inquiétudes des cliniciens était le risque de développement d'une myélofibrose chez les patients traités par analogie avec les données disponibles chez la souris. Bien qu'il faille attendre les résultats des études actuellement en cours pour préciser l'incidence de ce risque, globalement des dépôts médullaires de réticuline ont été observés chez 3 à 4 % des patients [39, 40]. Il ne s'agit pas d'une maladie clonale à type de myélofibrose primitive (caryotype normal, pas de dépôts de collagène) et les dépôts de réticuline sont réversibles à l'arrêt du traitement dans la très grande majorité des cas rapportés à ce jour [40]. Outre leur coût particulièrement élevé, la principale limite à l'utilisation des agonistes du Tpo-R tient à leur effet purement « suspensif », une rechute du nombre de plaquettes survenant quasi-immanquablement dans les 10 jours après l'interruption du traitement. Des résultats préliminaires suggèrent toutefois que les agonistes du Tpo-R pourraient potentiellement induire une tolérance en favorisant l'expansion de populations de lymphocytes T régulateurs dans le PTI. Dans la pratique cependant, et en dehors de quelques cas anecdotiques, il n'y a pas de preuve de la réalité d'un tel effet à ce jour.

En France et dans un certain nombre de pays européens, le romiplostim dans un premier temps (mai 2009) puis l'eltrombopag plus récemment on obtenu une autorisation de mise sur le marché chez l'adulte splénectomisé présentant un PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Ce traitement peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Le rapport bénéfice/risque n'a pas été établi en pédiatrie dans le traitement du PTI, en consé-

quence l'utilisation des agonistes du Tpo-R n'est pas recommandée à l'heure actuelle chez les enfants de moins de 18 ans.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Comme pour d'autres maladies auto-immunes, la prise en charge du PTI a bénéficié au cours de ces dernières années de l'essor de thérapeutiques innovantes et ciblées. La place du rituximab a pu être mieux évaluée ces dernières années grâce à des études prospectives et/ou contrôlées. Même si les taux d'efficacité à long terme sont quelque peu décevants et sont loin d'égaliser ceux de la splénectomie, et si la place de ce traitement prescrit sans AMM reste controversée dans de nombreux pays, cette biothérapie a de façon indéniable la capacité d'induire une réponse durable (> 5 ans) chez une minorité de patients et de « reverser » le processus d'auto-immunité. Les études en cours et à venir sur le mécanisme d'action des anti-CD20 et les facteurs prédictifs de réponse (pharmacogénétique) permettront peut-être d'identifier à terme le sous-groupe de patients susceptible de bénéficier le plus de ce traitement. Au cours des AHAI, bien que les données soient moindres, le taux de réponse globale au rituximab est bien supérieur à celui observé au cours du PTI. Une étude prospective contrôlée française conduite à l'initiative du centre de référence devrait permettre à terme de savoir si l'utilisation du rituximab à la phase initiale de la maladie se justifie ou non. Enfin d'autres biothérapies ciblant soit le lymphocyte B soit des voies de co-stimulation actuellement développées dans d'autres maladies auto-immunes mériteraient d'être évaluées au cours des cytopénies auto-immune. La deuxième avancée majeure dans la prise en charge du PTI est venue de la démonstration de l'efficacité élevée des agents stimulant la mégacaryopoïèse que sont les agonistes du Tpo-R. Si la finalité de cette approche thérapeutique est radicalement différente puisque ces médicaments n'ont pas, jusqu'à preuve du contraire, vocation à restaurer « la tolérance au soi » et à avoir un effet « curatif », leur grande efficacité et leur profil de tolérance plutôt rassurant à ce stade de leur développement en font d'ores et déjà des médicaments incontournables chez les patients atteints de forme chronique et réfractaire de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. MICHEL M, CHANET V, DECHARTRES A et al. The spectrum of Evans' syndrome in adults : new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*, 2009, *114* : 3167-3172.
2. MICHEL M. Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps «chauds» et du syndrome d'Evans de l'adulte *Presse Med*, 2008, *37* : 1309-1318.
3. RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children : report from an international working group. *Blood*, 2009, *113* : 2386-2393.
4. NUGENT D, McMILLAN R, NICHOLS JI, SLICHTER SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia : increased platelet destruction and/or decreased platelet production *Br J Haematol*, 2009, *146* : 585-596.

5. FREDERIKSEN H, SCHMIDT K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*, 1999, *94* : 909-913.
6. ABRAHAMSON PE, HALL SA, FEUDJO-TEPIE M et al. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Among Adults : A Population-Based Study and Literature Review. *Eur J Haematol*, 2009, *83* : 83-89.
7. PROVAN D, STASI R, NEWLAND AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010, *115* : 168-186.
8. GODEAU B, CHEVRET S, VARET B F et al, French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura : a randomized, multicentre trial. *Lancet*, 2002, *359* : 23-29.
9. MALONEY DG, GRILLO-LOPEZ AJ, WHITE CA et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1997, *90* : 2188-2195.
10. COHEN SB, EMERY P, GREENWALD MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy : Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 2006, *54* : 2793-2806.
11. STASI R, PAGANO A, STIPA E, AMADORI S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2001, *98* : 952-957.
12. COOPER N, STASI R, CUNNINGHAM-RUNDLES S et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2004, *125* : 232-235.
13. ARNOLD DM, DENTALI F, CROWTHER MA et al. Systematic review : efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*, 2007, *146* : 25-33.
14. GODEAU B, PORCHER R, FAIN O et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura : results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*, 2008, *112* : 999-1004.
15. ZAJA F, BACCARANI M, MAZZA P et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010, *115* : 2755-2762.
16. GUDBRANDSDOTTIR S et al. Efficacy of rituximab in combination with dexamethasone vs dexamethasone in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia- An interim analysis of a prospective randomized study. *Hematologica*, 2010, *95* : S2 Abst.
17. PROVAN D, BUTLER T, EVANGELISTA ML et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*, 2007, *92* : 1695-1698.
18. ZAJA F, VIANELLI N, VOLPETTI S et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*, 2010, *85* : 329-334.
19. ALBERT D, DUNHAM J, KHAN S et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus *Ann Rheum Dis*, 2008, *67* : 1724-1731.
20. STASI R, DEL POETA G, STIPA E et al. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2007, *110* : 2924-2930.
21. STASI R, COOPER N, DEL POETA G et al. Analysis of regulatory T cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B-cell depleting therapy with rituximab. *Blood*, 2008, *112* : 1147-1150.
22. SAADOUN D, ROSENZWAIG M, LANDAU D et al. Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood*, 2008, *111* : 5334-5341.
23. GERHRS BS, FRIEDBERG RC. Autoimmune haemolytic anemia. *Am J Hematol*, 2002, *69* : 258-271.
24. QUARTIER P, BRETHON B, PHILIPPET P et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anemia with rituximab. *Lancet*, 2001, *358* : 1511-1513.
25. ZECCA M, NOBILI B, RAMENGI U et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 2003, *101* : 3857-3861.
26. D'ARENA G, CALIFANO C, ANNUNZIATA M et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia : a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Hematol*, 2007, *79* : 53-58.

27. BUSSONE G, RIBEIRO E, DECHARTRES A et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia : Retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*, 2009, *84* : 153-157.
28. McMINN JR Jr, COHEN S, MOORE J et al. Complete recovery from refractory immune thrombocytopenic purpura in three patients treated with etanercept. *Am J Hematol*, 2003, *73* : 135-140.
29. VAN MEERTEN T, HAGENBEEK A. CD20-Targeted Therapy : The Next Generation of Antibodies. *Semin Hematol*, 2010, *47* : 199-210.
30. KUWANA M, NOMURA S, FUJIMURA K et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2004, *103* : 1229-1236.
31. BUSSEL J, WISSERT M, OATES B et al. Humanized monoclonal anti-CD40 ligand antibody (hu5c8) rescue therapy of 15 adults with severe chronic refractory ITP. *Blood*, 1999, *94* : A646.
32. PODOLANCIUK A, LAZARUS AH, CROW AR et al. Of mice and men : an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood*, 2009, *113* : 3154-3160.
33. HARRINGTON WJ, MINNICH V, HOLLINGSWORTH JW, MOORE CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*, 1951, *38* : 1-10.
34. BARTLEY TD, BOGENBERGER J, HUNT P et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell*, 1994, *77* : 117-1124.
35. KAUSHANSKY K. Thrombopoietin. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 746-754.
36. KOSUGI S, KURATA Y, TOMIYAMA Y et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 1996, *93* : 704-706.
37. KUTER DJ, BUSSEL JB, LYONS RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, *371* : 395-403.
38. CHENG G, SALEH MN, MARCHER C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE) : a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2010, Aug 23 [Epub ahead of print].
39. BUSSEL JB, KUTER DJ, PULLARKAT V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, 2009, *113* : 2161-2171.
40. KUTER DJ, MUFTI GJ, BAIN BJ et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*, 2009, *114* : 3748-3756.