

## La thrombopénie dans un contexte de cirrhose hépatique : faut-il ou non utiliser eltrombopag ?

Tamba Marc Sandouno<sup>1</sup>, Hacène Zerazhi<sup>2</sup>, Crescent Darius Cossou-Gbeto<sup>2</sup>, Thierry Stelve Takam Sohwe<sup>2</sup>, Safia Chebrek<sup>2</sup>, Claude Bernard Tchonko<sup>2</sup>, Borhane Slama<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine interne, CHU Mohammed VI, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed I<sup>er</sup>, Oujda, Maroc  
<sandouno.marc89@gmail.com>

<sup>2</sup> Service d'oncohématologie, CHG Henri Duffaut, Avignon, France

**Introduction :** la thrombopénie est la cytopénie la plus fréquente au cours de la cirrhose, dont certaines situations à risque hémorragique justifient la prise en charge. Cette étude vise à montrer l'efficacité d'eltrombopag dans cette indication, sur laquelle peu de données existent. **Patients et méthode :** étude rétrospective descriptive sur des patients cirrhotiques présentant une thrombopénie (plaquettes < 50 G/L), isolée ou non, survenue au cours de la cirrhose et traitée uniquement par eltrombopag après une recherche étiologique. La réponse est jugée complète (RC) si le taux de plaquettes  $\geq$  100 G/L et partielle (RP) si sa valeur atteint au moins le double de ce qu'elle était initialement ; il y a avait non-réponse dans les autres cas. **Résultats :** quatre hommes et une femme ont été inclus dans l'étude, d'âge moyen était de 71,8 ans. Des signes d'hypertension portale étaient présents chez tous les patients et des varices œsophagiennes chez quatre d'entre eux. Un syndrome myélodysplasique et deux cas de thrombopénie immunologique avaient été diagnostiqués au terme du bilan. Le traitement par eltrombopag permettait d'obtenir deux RC et deux RP à trois mois, trois RC à six et quatre RC à un an – après une médiane de suivi de vingt-quatre mois. **Conclusion :** eltrombopag est une option thérapeutique intéressante pour le contrôle de la thrombopénie au cours de la cirrhose.

**Mots clés :** thrombopénie, cirrhose hépatique, eltrombopag

La thrombopénie est la manifestation hématologique la plus fréquemment rencontrée au cours de la cirrhose : sa prévalence varie de 64 à 84 %. À l'inverse, une cirrhose est en outre notée dans 35 % des cas de thrombopénie [1]. Son mécanisme est le plus souvent multifactoriel, même si l'une des étiologies peut prédominer dans certaines circonstances [1-3].

Par ailleurs, les patients avec cirrhose présentent un risque hémorragique non négligeable, notamment en raison de l'insuffisance hépatocellulaire, des complications de l'hypertension portale, fréquente dans ce contexte, et des gestes invasifs à visée diagnostique ou thérapeutique (fibroscopie œso-gastro-duodénale

[FOGD], biopsie hépatique), nécessaires – voire indispensables – dans certaines circonstances [4, 5]. Certaines situations (maladie thromboembolique veineuse, infarctus du myocarde, etc.) accroissent ce risque hémorragique par la nécessité de maintenir au long cours et à dose efficace, un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire.

Différentes stratégies thérapeutiques ont été utilisées pour pallier ce risque hémorragique, allant du support transfusionnel à la splénectomie, avec des résultats souvent mitigés et une efficacité pour le mieux transitoire.

La thrombopoïétine (TPO) est une hormone, principalement synthétisée par le foie, intervenant à tous les

niveaux de la mégacaryopoïèse ; elle assure la croissance et la maturation des mégacaryocytes, aboutissant *in fine* à la production de plaquettes [6]. Sa synthèse est fortement diminuée au cours de la cirrhose, entraînant inexorablement l'installation d'une thrombopénie. Eltrombopag est une molécule non peptidique de faible poids moléculaire et agoniste synthétique des récepteurs de la TPO. Elle stimule la mégacaryocytopoïèse en se liant sélectivement au domaine transmembranaire du récepteur de la TPO, entraînant l'activation de la voie de signalisation des JAK/STAT (pour *Janus kinases/signal transducers and activators of transcription*) [7].

Devant l'inefficacité des stratégies thérapeutiques habituelles et pour les raisons physiopathologiques évoquées précédemment, nous avons estimé que l'utilisation d'eltrombopag dans ce contexte était susceptible de permettre un contrôle efficace et durable de la thrombopénie.

Par cette étude nous voulons montrer qu'eltrombopag est une option thérapeutique durablement efficace dans le contrôle de la thrombopénie du patient cirrhotique.

### Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée entre janvier 2016 et mai 2018, dans le service d'onco-hématologie du centre hospitalier général d'Avignon. Ont été inclus les patients suivis pour cirrhose et présentant une thrombopénie, isolée ou non, survenue au cours de l'évolution de la cirrhose et traitée par eltrombopag, sans recours à la transfusion ni à aucun autre traitement de la thrombopénie. N'ont pas été inclus les patients ayant une hémopathie connue ou présentant au moins une cytopénie préalable au diagnostic de la cirrhose. Nous avons fixé le seuil de la thrombopénie à moins de 50 G/L en raison de la coagulopathie inhérente à la cirrhose. Un bilan étiologique minimal était réalisé chez tous les patients : le myélogramme était indiqué chez tous les patients âgés d'au moins 65 ans, une recherche des anticorps antiplaquettes (Maipa) et les sérologies VIH, hépatites B et C étaient systématiquement réalisées chez tous les patients. Eltrombopag était donné à la dose initiale de 50 mg/j ; la posologie était ajustée par palier de 25 mg selon le taux de plaquettes au moment de l'évaluation thérapeutique. Une évaluation globale (taux moyen de plaquettes) et individuelle du traitement était réalisée tous les trois mois pendant les six premiers mois, puis tous les six mois dès obtention d'une réponse. La réponse partielle (RP) était définie par au moins un doublement du taux plaquettaire initial, la réponse complète (RC) par un taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 G/L ; la non-réponse correspondait à tous les autres cas. Les patients ont été suivis jusqu'en janvier 2019.

### Résultats

Cinq patients ont été inclus dans l'étude avec une nette prédominance du sexe masculin (quatre hommes pour une femme). L'âge moyen était de 71,8 ans [67-82 ans]. La cirrhose avait été diagnostiquée en moyenne 7,6 ans auparavant [1-16 ans] ; elle était d'origine alcoolique chez tous nos patients. Au moment de la prise en charge de la thrombopénie, quatre patients avaient des varices œsophagiennes dont la moitié de grade 1 et l'autre moitié de grade 2 ; deux patients étaient au stade A de Child-Pugh et trois au stade B.

On notait des signes d'hypertension portale chez tous les patients. Le taux moyen de plaquettes au diagnostic était de 31,6 G/L [18-49 G/L]. Le myélogramme révélait un syndrome myélodysplasique dans un cas ; il était normal dans les quatre autres. Les anticorps antiplaquettes étaient positifs dans deux cas. Les sérologies VIH, hépatites B et C étaient négatives dans les cinq cas. Il n'y avait aucune manifestation hémorragique ; deux patients étaient sous antiplaquettaire pour une cardiopathie ischémique et un patient était sous antiplaquettaire et anticoagulant pour, respectivement, une cardiopathie ischémique et une embolie pulmonaire. Eltrombopag était utilisé à la dose de 50 mg/j uniquement chez trois patients, et à 75 mg/j chez un patient. Un patient a reçu eltrombopag 50 mg puis 75 mg/j.

L'évaluation du traitement à trois mois, réalisée chez quatre patients, montrait un taux plaquettaire moyen de 94,5 G/L dont deux RP avec des taux de plaquettes à 63 et 78 G/L, et deux RC avec des taux de 115 et 117 G/L. À six mois, le taux moyen de plaquettes était de 142,2 G/L dont trois RC avec un taux moyen de 211 G/L [114-329 G/L] et deux non-réponses avec 33 et 44 G/L de plaquettes, respectivement. À douze mois, l'évaluation – possible chez seulement quatre patients – avait montré un taux moyen de 124 G/L de plaquettes, réparti entre trois RC, avec une moyenne de 157 G/L [140-180 G/L] et une non-réponse à 25 G/L. Après un suivi médian de vingt-quatre mois [7-32 mois], le taux moyen de plaquettes était de 143 G/L dont quatre RC avec en moyenne 162 G/L [124-200 G/L] et une non-réponse avec 67 G/L. La *figure 1* montre, pour chaque patient, l'évolution du taux de plaquettes sous traitement, et la *figure 2* montre le taux moyen de plaquettes aux différentes phases d'évaluation.

Aucun cas de thrombose ou de décompensation hépatique n'a été détecté sous traitement pendant toute la durée du suivi.

### Discussion

En dépit de ses limites, cette étude montre qu'eltrombopag est une option thérapeutique intéressante dans

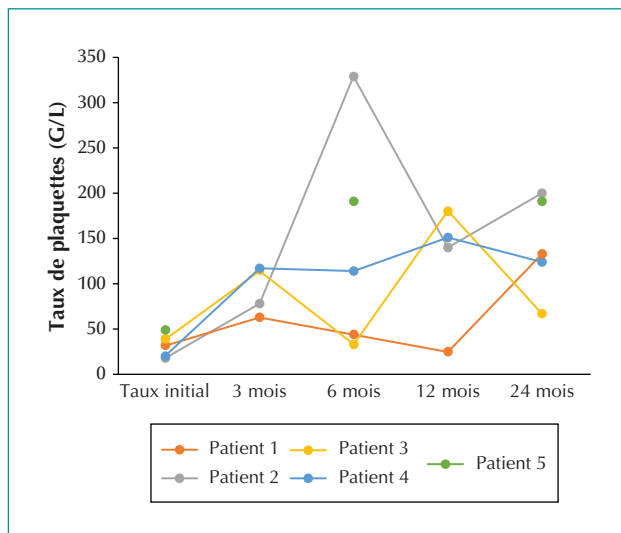


Figure 1. Évolution du taux de plaquettes sous traitement.

la prise en charge de la thrombopénie du sujet cirrhotique ; son efficacité porte à la fois sur le taux plaquettaire et le maintien de la réponse sous traitement prolongé. En augmentant ainsi le taux de plaquettes, eltrombopag réduit le surrisque hémorragique lié aux procédures invasives (fibroscopie, biopsie) et permet la poursuite du traitement anticoagulant lorsque ce dernier est indispensable (trois patients dans notre série). La décompensation hépatique et la thrombose portale constituent les principales complications du traitement sur ce terrain. Celles-là n'ont cependant pas été observées dans notre série même si, soulignons-le, notre effectif ne permet pas de conclure avec certitude.

La tendance qui se dégage de notre observation s'accorde avec les résultats d'une étude précédente, portant sur des patients thrombopéniques infectés par le

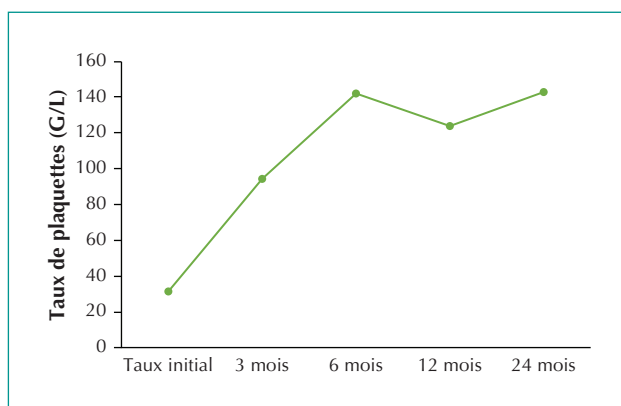


Figure 2. Taux moyen de plaquettes sous traitement.

virus de l'hépatite C et traités par interféron. L'utilisation d'eltrombopag chez ces patients avait permis de maintenir un taux de plaquettes suffisamment élevé pour poursuivre l'interféron [8].

Plusieurs arguments physiopathologiques permettent de justifier l'efficacité d'eltrombopag dans cette indication :

- l'insuffisance hépatocellulaire responsable d'un défaut de production de TPO, hormone indispensable à toutes les étapes de la mégacaryopoïèse [6],

- il n'est pas rare que des mécanismes dysimmunitaires soient associés à la cirrhose, indépendamment de son étiologie. La cirrhose alcoolique (observée chez tous nos patients) serait associée à une hyperactivation et une dysrégulation du système immunitaire, ce qui accroîtrait le risque de maladies auto-immunes chez ces patients [9]. Cette dysimmunité peut être responsable de la survenue d'une thrombopénie immunologique médiée par des anticorps antiplaquettes. Ces anticorps ont été retrouvés chez deux de nos patients,

- la thrombopénie immunologique peut être en rapport avec une myélodysplasie sous-jacente dont le diagnostic est souvent aléatoire dans ce contexte où les cytopénies sont quasi systématiquement attribuées à l'hypersplénisme. Or, d'après une étude publiée en 2017, portant sur 183 patients splénectomisés avec cirrhose posthépatitique et splénomégalie hypertensive, les cytopénies étaient dues à l'hypersplénisme dans 80,5 % des cas, d'origine multifactorielle dans 15,9 % des cas, et sans aucun rapport avec l'hypersplénisme dans 3,6 % des cas [3].

Nous pouvons déduire de ces arguments physiopathologiques que la réalisation d'un bilan étiologique minimal peut revêtir un caractère informatif et même pronostique – dans le cas d'une myélodysplasie par exemple. En effet, la thrombopénie peut être la seule expression hématologique de la cirrhose ou du syndrome myélodysplasique ; un myélogramme réalisé dans ce contexte permettrait au moins de ne pas méconnaître une myélodysplasie sous-jacente ; cela est d'autant plus indiqué si le sujet a plus de 65 ans.

## Conclusion

En dépit de son faible effectif et de son caractère rétrospectif, qui en constituent les principales limites, cette étude montre l'intérêt de l'eltrombopag dans la prise en charge de la thrombopénie au cours de la cirrhose. Elle met par ailleurs en lumière le caractère multifactoriel de la thrombopénie, en révélant l'existence de mécanismes étiologiques autres que l'hypersplénisme classiquement évoqué.

Des études randomisées de plus grande taille sont cependant nécessaires pour confirmer ces données.

**Remerciements :** Les auteurs remercient l'équipe médicale de gastroentérologie du centre hospitalier d'Avignon pour leur collaboration dans la prise en charge de ces patients.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

---

1. Oscar M, David MF, Marla D, Samuel HS. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med* 2016 ; 8 : 39-50.
2. Hiromitsu H, Toru B, Ken S, Yoshihiko M, Hideo B. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20(10):2595-605.
3. Yunfu Lv, Wan YL, Hongfei W, et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med* 2017 ; 242(7):744-9.
4. Craxi A, Camma C, Giunta M. Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000 ; 11(Suppl 1):S75-9.
5. Bissonnette J, Valla D, Rautou PE. Managing periprocedural thrombocytopenia in cirrhosis: aiming for a safety window. *J Hepatol* 2014 ; 61(6):1199-201.
6. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013 ; 98(1):10-23.
7. Cheng G. Eltrombopag, a thrombopoietin-receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: a review of the efficacy and safety profile. *Ther Adv Haematol* 2012 ; 3(3):155-64.
8. Maan R, De Knecht RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies. *Drugs* 2015 ; 75(17):1981-92.
9. Gronbaek L, Vilstrup H, Deleuran B, Wiest R, Krag A, Jepsen P. Alcoholic cirrhosis increases risk for autoimmune diseases: a nationwide registry-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13(11):2017-22.