

Dissection aortique sous fostamatinib : un effet secondaire rare et grave au cours du purpura thrombopénique immunologique ?

Paul DALMAS, interne, Département de médecine interne, Marseille, France

Stéphane ZAFFRAN, MD PhD, AMU, INSERM, Marseille Medical Genetics, Marseille, France

Nicolas SCHLEINITZ, MD, Département de médecine interne, Marseille, France

Mikael EBBO, MD PhD, Département de médecine interne, Marseille, France

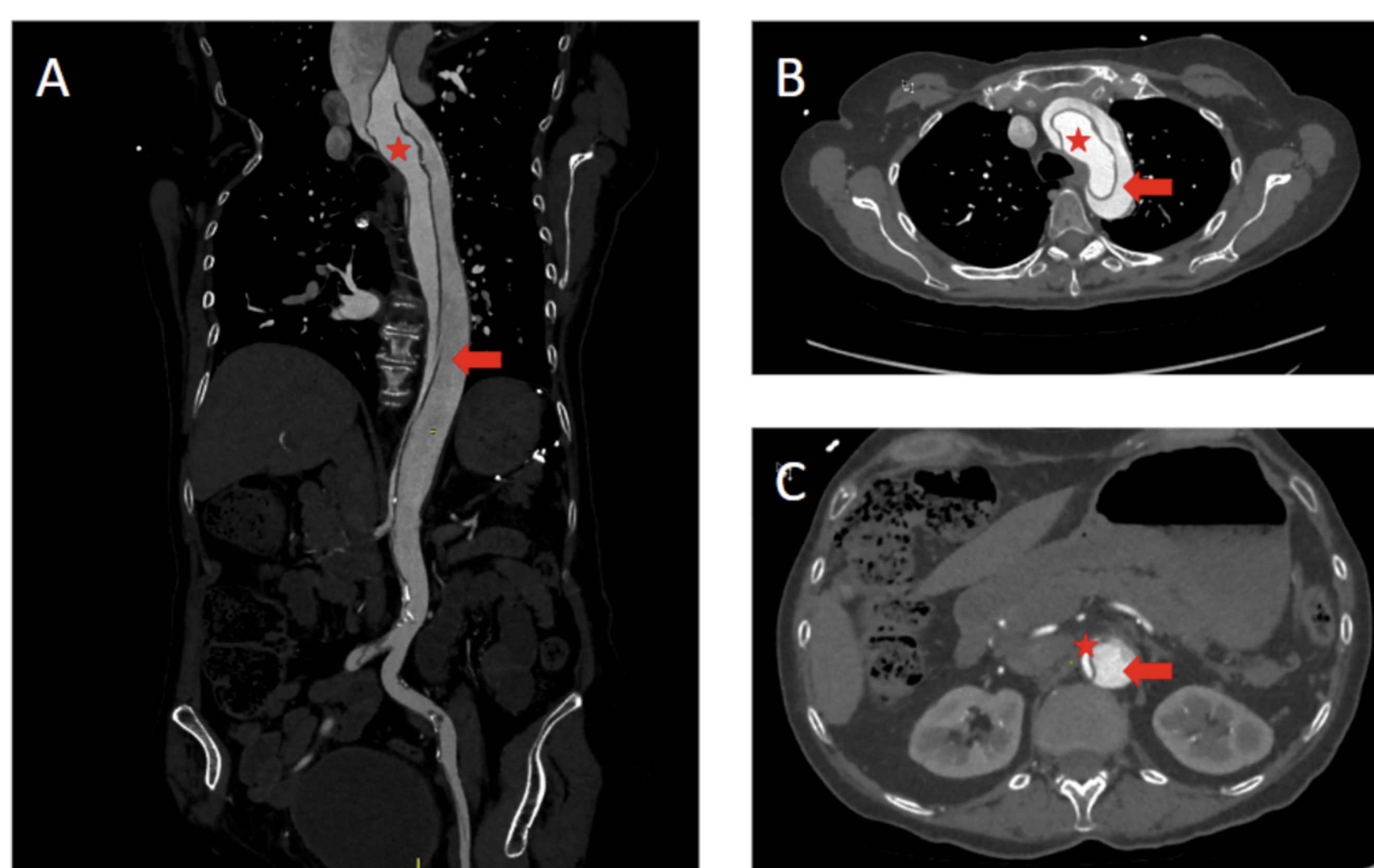
Introduction

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est caractérisé par une thrombopénie immunologique associée à un risque de saignement en cas de plaquettes inférieures à 20-30 G/L. Lorsqu'un traitement est nécessaire, il repose en première ligne sur la corticothérapie, associée aux immunoglobulines polyvalentes en cas de saignement sévère, tandis que le rituximab, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ou la splénectomie représentent les principaux traitements de deuxième ligne. De rares patients, dits multi-réfractaires, ne répondent à aucun de ces traitements. Le fostamatinib, un inhibiteur de spleen tyrosine kinase (Syk) par voie orale, a démontré son efficacité et obtenu une AMM dans cette indication (1). Des études récentes d'utilisation « en vrai vie » du fostamatinib au cours du PTI semblent montrer un profil de tolérance correct, dont les principaux effets indésirables sont des diarrhées et de l'hypertension artérielle (HTA). Nous rapportons ici un cas de dissection aortique (DA) sous fostamatinib et discutons de l'imputabilité potentielle de ce traitement dans la survenue de cet évènement grave.

Observation

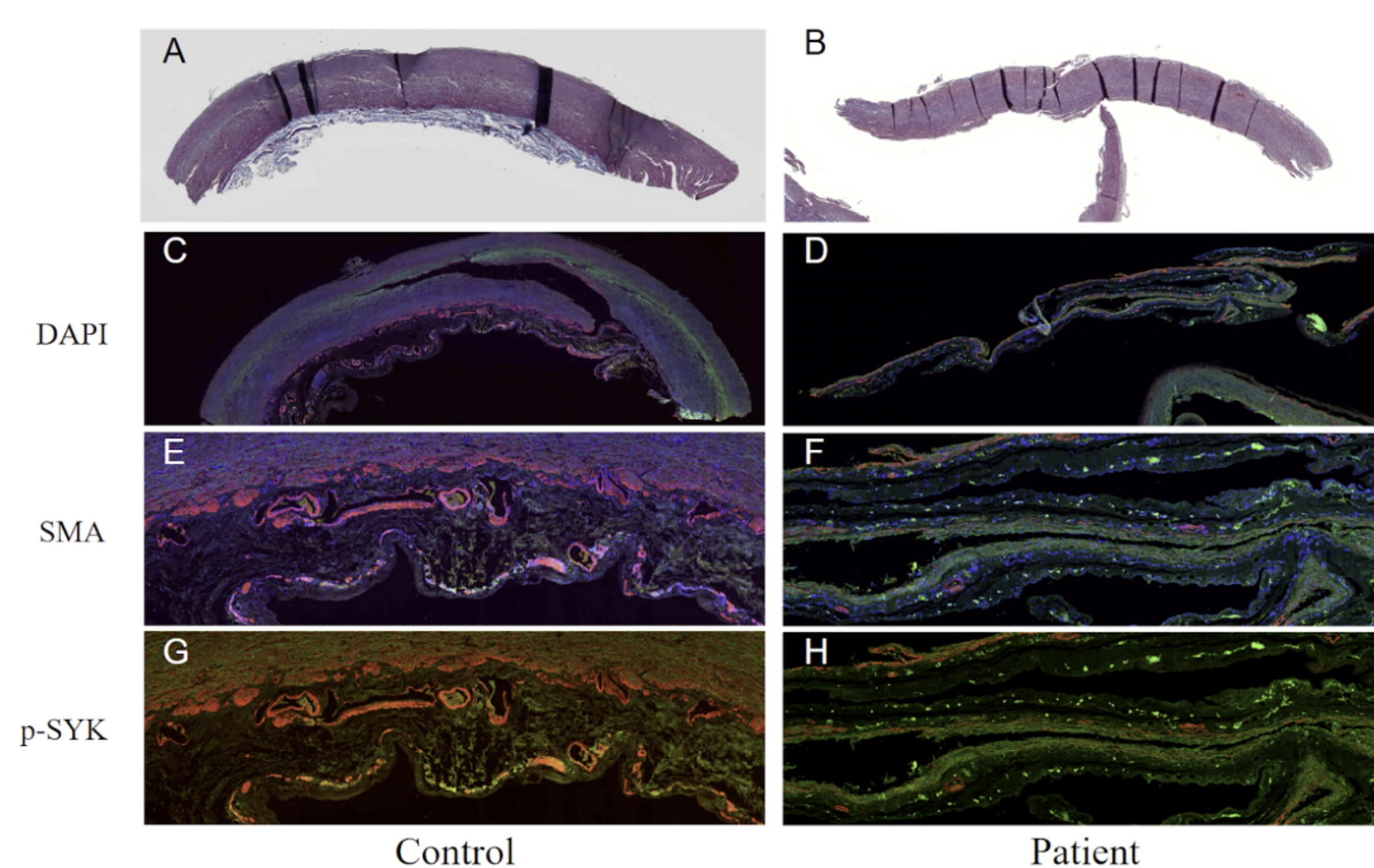
Une femme de 70 ans se présente au service d'accueil des urgences avec une douleur thoracique brutale et perte de conscience transitoire. Son principal antécédent est un PTI évoluant depuis 30 ans, multiréfractaire, traité par fostamatinib 100 mg x2 par jour depuis 3 mois avec une bonne réponse hématologique. Elle ne présentait pas d'antécédent d'HTA, ni d'antécédent familial de DA, de valvulopathie ou de mort subite. Une imagerie aortique réalisée 6 mois plus tôt ne retrouvait pas d'anomalie. Sur le plan clinique, la patiente était bradycarde, avec une asymétrie tensionnelle et une absence de pouls fémoral. La biologie retrouvait une thrombopénie modérée (128 G/L) et des fonctions rénales et hépatiques normales. L'ECG était normal. Le scanner révélait une DA Stanford A s'étendant du segment 1 aortique à l'aorte abdominale avec un épanchement péricardique (Fig 1). La patiente bénéficiait en urgence d'une chirurgie ouverte de remplacement prothétique des segments 1 et 2. Le fostamatinib était arrêté. Une rechute plaquettaire était observée en post-opératoire, avec réponse complète à une corticothérapie. Après 20 jours, la patiente est sortie d'hospitalisation et l'imagerie de contrôle montrait une stabilité de la DA de l'arche aortique aux artères iliaques. Les plaquettes de sortie étaient à 625 G/L. Quatre mois après la DA, l'imagerie retrouvait une stabilité de la dissection sans anomalie prothétique.

Figure 1: angioscanner de l'aorte



A: reconstruction curvilinéaire de l'aorte descendante montrant une DA touchant l'aorte thoracique, abdominale et les artères iliaques
B: aorte thoracique, C: aorte abdominale. Les étoiles rouges représentent le vrai chenal. Les flèches rouges montrent le faux chenal.

Figure 2: biopsie d'aorte



Discussion

La DA résulte dans l'irruption de sang dans la média du mur aortique responsable d'un flap intimal. Les facteurs de risques de DA agissent via l'augmentation de la tension sur le mur aortique, principalement par le biais de l'HTA soit par fragilisation de la paroi. Le fostamatinib inhibe Syk mais aussi d'autres kinases de façon non spécifique, comme le VEGF-R, ce qui peut conduire au développement d'une HTA. Hashimoto et al. ont montré que Syk était activé dans un modèle murin de DA, principalement au niveau des cellules musculaires lisses (CML) et des macrophages (3). Dans ce modèle, l'inhibition de Syk par le fostamatinib augmente la taille des lésions aortiques et la mortalité via la répression de phospho-SYK et STAT-3, ce dernier étant connu comme un facteur protecteur au cours de la DA (4). Ces éléments nous font supposer que le fostamatinib a pu augmenter la fragilité de la paroi vasculaire de cette patiente, et une analyse de phospho-Syk sur les prélèvements histologiques aortiques montre une diminution de l'expression de phospho-SYK ainsi qu'une diminution des cellules musculaires lisses sur l'aorte de notre patiente. Le fostamatinib peut également inhiber le VEGFR. La survenue d'une DA sous thérapie anti-VEGFR a été documentée. Une explication serait que l'inhibition du VEGFR entraîne une vasoconstriction systémique et une surcharge volémique induisant une HTA. Néanmoins cette hypothèse semble peu probable ici car la patiente était normotendue dans les semaines précédentes, et que le fostamatinib avait été initié depuis seulement trois mois, contrastant avec le fait que les DA sont le plus souvent liées à des HTA anciennes. Enfin, l'inhibition du VEGF pourrait fragiliser le mur aortique en inhibant la voie PI3K-Akt qui entraîne une surexpression de MMP9 et dégrade la matrice extracellulaire, en induisant l'apoptose des CML et en empêchant la régénération endothéliale.

Conclusion

Nous décrivons ici pour la première fois un cas de DA chez une patiente avec un PTI multiréfractaire sous fostamatinib, sans autres facteurs favorisant. La chronologie, la plausibilité mécanistique décrite dans des modèles animaux et l'effet de classe déjà décrit avec d'autres inhibiteurs de tyrosines kinases nous font suggérer que le fostamatinib peut avoir favorisé la survenue de la DA. Un contrôle de la tension artérielle et l'utilisation prudente chez des patients avec antécédents aortiques paraît nécessaire sous ce traitement.

Références bibliographiques principales

1. González-López TJ et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood*. 2024;144(6):646-656. doi:10.1182/blood.2024024250
2. Abstract 16322: Role of Spleen Tyrosine Kinase in Pathomechanism of Aortic Dissection RYO SHIBATA
3. Syk activates the protective mechanism of aorta in the mouse model of aortic dissection Y. Hashimoto ESC congress 2020