

Etude physiopathologique du prurit aquagénique dans le cadre du protocole clinique de phase III : APHY PAP (Aprepitant versus Hydroxyzine en association avec les traitements cytoréducteurs pour les patients avec néoplasies myéloprolifératives souffrant d'un Prurit Aquagénique Persistant

Promoteur : CHRU de Brest

Investigateur principal : Dr Ianotto Jean-Christophe

Service d'Hématologie – Institut de Cancéro-Hématologie
Bat3 – Hôpital Morvan – CHRU de Brest - Avenue Foch
29609 Brest Cedex

Investigateurs associés : Professeur Laurent MISERY

Service de Dermatologie et Vénérologie
Bat4 – Hôpital Morvan – CHRU de Brest - Avenue Foch
29609 Brest Cedex

Dr Christelle LE GALL-IANOTTO
Laboratoire LIEN
Faculté de Médecine de Brest
29200 BREST

Centres associés : Brest (promoteur), Angers, Nantes, Rennes, Quimper, Saint-Brieuc, Morlaix, Douarnenez.

RESUME

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des pathologies hématologiques clonales et chroniques des lignées myéloïdes. Elles sont secondaires à l'acquisition de mutations génétiques, dont la principale est JAK2V617F, induisant une hyperplasie cellulaire médullaire puis sanguine : polyglobulie, thrombocytose et/ou leucocytose. Cette hypercellularité sanguine est responsable des principaux risques associés à court et moyen terme aux NMP : les thromboses artérielles/ veineuses et les hémorragies.

Parmi les symptômes physiques dominants la prise en charge du patient, le prurit aquagénique (PA) est souvent le plus gênant. Il s'agit d'une sensation intense de démangeaison au niveau de la peau induit après un contact avec l'eau, présent chez 30% des patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV), et 10% dans les thrombocytémies essentielles (TE) et myélofibrose. Il est parfois accompagné de manifestations psychiques comme une irritabilité et une agitation. Il peut altérer de façon très importante la qualité de vie des malades atteints de ce symptôme.

Sa physiopathologie est largement méconnue. Plusieurs pistes peuvent être envisagées en analysant celle d'autres prurits. Ainsi, le prurit naît dans la peau au niveau des terminaisons nerveuses libres et la Substance P, associé à d'autres neuropeptides, en est le principal médiateur. Une variation de leur densité, une surexpression des récepteurs aux neuropeptides ou à d'autres médiateurs pruritogènes et/ou une libération excessive de ces médiateurs pourraient être à l'origine du PA. De même, les cytokines jouent un rôle crucial dans la signalisation du prurit, notamment les cytokines Th17. De plus, des variations d'expression des profils cytokiniques peuvent jouer un rôle crucial dans la

physiopathologie des différentes NMP. Leur implication dans la physiopathologie du PA demeure inconnue.

Ainsi, la prise en charge du PA associe souvent un traitement à visée hématologique (« étiologique ») et un traitement dermatologique (symptomatique) :

- Du point de vue étiologique, malgré la normalisation de l'hémogramme par les traitements cytoréducteurs classiques (Hydroxyurée, Pipobroman, Interféron pégylé, Anagrélide) n'apporte une solution que dans 50% des cas. Ainsi, ce symptôme peut persister malgré plusieurs années de traitement même bien conduit. Récemment, le ruxolitinib ou Jakavi[®], inhibiteur (non spécifique) de la mutation JAK2V617F, a récemment reçu son AMM en deuxième ligne dans la PV, pour la réduction de l'hématocrite et non des signes cliniques comme le PA. Cependant, son prix (>3000 euros/mois/patient) et l'absence de recommandation pour une association thérapeutique afin de traiter le PA, sont clairement un frein à la prescription de ce médicament dans cette situation.

- Du point de vue symptomatique, il n'existe pas de traitement efficace. De nombreuses pistes médicamenteuses ont été rapportées dans la littérature mais sans franc succès (antihistaminiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, photothérapie...). Cependant, depuis 2012, un groupe de dermatologues-experts dans le domaine du prurit chronique a recommandé l'utilisation de l'Hydroxyzine (anxiolytique, 25mg/jour) dans le traitement du PA dans la PV, sans toutefois le résoudre.

- L'Aprepitant, préalablement développé comme anti-dépresseur, est surtout connu en cancérologie comme un antiémétique efficace. Depuis quelques années, cet inhibiteur sélectif du récepteur à la substance P (SP, un neuropeptide impliqué dans la physiopathologie du prurit), montre une grande efficacité dans le traitement de certains prurits chroniques associés à des maladies dermatologiques, systémiques out à des prises médicamenteuses. De plus, son utilisation en Hématologie a montré une efficacité intéressante dans le traitement du prurit lié au lymphome T cutané ou au lymphome de Hodgkin avec une réduction d'intensité pouvant aller jusqu'à 80% (auto-évaluation sur une échelle de visualisation analogique ou EVA).

=> Cependant, aucune étude n'a jamais été réalisée pour évaluer son efficacité dans le PA des NMP.

Dans ce contexte :

- Le PA est un symptôme clinique impliquant de nombreuses complications physiques, psychiques voire sociales.
- Malgré un traitement hématologique bien conduit (avec une réponse hématologique complète), plus de 50% des patients voient leur PA persister plus de 5 ans après le diagnostic de leur NMP.
- Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude spécifique clinique et biologique du prurit aquagénique chez les patients atteints de NMP.
- Il n'existe pas de traitement efficace dans le PA des NMP.
- L'Aprepitant semble être une alternative médicamenteuse intéressante dans le traitement du PA.

Ainsi, un protocole thérapeutique de phase 3 randomisant l'Aprepitant contre l'Hydroxyzine dans le PA va être mis en place dans plusieurs centres hospitaliers du Grand-Ouest, à partir de mars 2019. Il aura un double objectif : 1) démontrer que l'Aprepitant est une alternative thérapeutique valable pour traiter le PA sans modifier le traitement cytoréducteur bien toléré et efficace par ailleurs ; 2) identifier les mécanismes physiopathologiques de ce prurit grâce à la constitution d'une tissuthèque (biopsies cutanées et d'une sérothèque/plasmathèque : analyses des cytokines, des neuropeptides, de l'innervation cutanée de l'expression des pruricepteurs dans la peau.