

HORIZONS HEMATO

La revue des pratiques en **Hématologie***

Volume 07 // Numéro 03
 Juillet / Août / Septembre 2017
 Trimestriel

LMC France



Retrouvez nos publications
 sur le site :
www.intercomsante.com



Grand angle : Néoplasies myéloprolifératives : les avancées

coordonné par Christophe Marzac

TE
 JAK2 42%, CALR 54%, MPL 3%

PV
 JAK2 12%, CALR 30%, MPL 7%

MFP
 JAK2 55%, CALR 30%, MPL 7%

Eosinophiles

Suppression JAK2/STAT3 → Prolif. → LMC

Suppression JAK2/STAT3 → Prolif. → LMC

Polynucléaire neutrophile

Polynucléaire éosinophile

Polynucléaire éosinophile

* Mutations dans la LMMJ
 SHP2 35%, CBL 17%, RAS 25%, NF1 10-25%

Mécanismes d'activation constitutive de la voie RAS et d'hyper-sensibilité au GM-CSF dans la LMMJ

3.2 cm
 2.1 cm
 3.46 cm³

Paysage mutationnel dans la LMMJ

Mutation	% de patients
JAK2	~55
CALR	~30
MPL	~7
ETNK1	~15
ETNK2	~15
ETNK3	~15
ETNK4	~15
ETNK5	~15
ETNK6	~15
ETNK7	~15
ETNK8	~15
ETNK9	~15
ETNK10	~15
ETNK11	~15
ETNK12	~15
ETNK13	~15
ETNK14	~15
ETNK15	~15
ETNK16	~15
ETNK17	~15
ETNK18	~15
ETNK19	~15
ETNK20	~15

Epidémiologie - Physiopathologie - Diagnostic - Biologie moléculaire - Thrombocyémie essentielle
 Polyglobulie de Vasquez - Leucémie Myéloïde Chronique - Myélofibrose - Arrêt de traitement - Syndrome d'hyperéosinophilie
 Classification OMS 2016 - Syndromes myéloprolifératifs - Syndromes myélodysplasiques - Allogreffe

Point de vue

Flash presse

Fiche pratique SOS





Explorez de nouveaux horizons

LLC

IMBRUVICA[®], en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).^{## (1)}

Patients âgés de 65 ans ou plus. Les patients entre 65 et 70 ans présentaient nécessairement au moins une comorbidité qui empêchait l'utilisation en première ligne d'une chimio-immunothérapie comprenant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab.

Place dans la stratégie thérapeutique⁽²⁾

IMBRUVICA[®] en monothérapie reste un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation TP53. Chez les patients non porteurs de ces mutations, IMBRUVICA[®] en monothérapie représente une nouvelle option thérapeutique en première ligne, chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose.

LLC

IMBRUVICA[®], en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.*⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique⁽³⁾

Dans les autres cas de LLC, IMBRUVICA[®] en monothérapie est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab.

LCM

IMBRUVICA[®], en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.*⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique⁽³⁾

IMBRUVICA[®] en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

MW

IMBRUVICA[®], en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique⁽⁴⁾

La monothérapie par IMBRUVICA[®] est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström. La HAS stipule que IMBRUVICA[®] n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne en l'absence de données dans cette situation.

■ 1^{er} à avoir obtenu une AMM.

• Prix obtenu le 28 octobre 2015 aux USA et le 9 décembre 2015 en France.

Indications non remboursables à la date du 04/04/2017 (demande d'admission à l'étude).

*L'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée et l'indication LCM sont prises en charge selon les conditions définies à l'art L162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale, suite à l'ATU accordée du 17/02/2014 au 21/11/2014.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA[®].

(2) Avis de la Commission de Transparence de la HAS du 08/02/2017.

(3) Avis de la Commission de Transparence de la HAS du 17/06/2015.

(4) Avis de la Commission de Transparence de la HAS du 30/11/2016.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA[®].

Les mentions légales sont disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.



Éditorial

Prochain numéro : Décembre 2017

Grand Angle : L'allogreffe en 2017.

Coordinateur : Dr Sylvain CHANTEPIE, Caen.

Les Néoplasmes Myéloprolifératifs : un paradigme de la médecine de précision.

Il y a cinq ans nous vous proposons un numéro très détaillé consacré aux syndromes myéloprolifératifs (SMP) désormais dénommés Néoplasmes Myéloprolifératifs (NMP). À l'époque nos esprits résonnaient encore de la découverte des mutations de JAK2, MPL puis de TET2 dans les SMP dits « classiques » ou encore de l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération et des premiers essais d'arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique. Depuis lors les connaissances se sont encore enrichies donnant naissance à une nouvelle version de la classification OMS qui intègre toujours plus de critères histologiques et de données génétiques (mutations des gènes de la calréticuline, des protéines des complexes d'épissages, des régulateurs épigénétiques, découverte de nouveaux gènes de prédisposition). Cette nouvelle classification qui revisite jusqu'à la définition même de la polyglobulie de Vaquez permet aussi de mieux préciser les contours parfois flous dans nos esprits des néoplasies mixtes myélodysplasiques/myéloprolifératives. Les laboratoires de biologie moléculaire ont un rôle déterminant dans la caractérisation de ces hémopathies myéloïdes chroniques dont nous commençons à entrevoir la réelle complexité grâce notamment à l'étude ciblée de panels de gènes. Certains de ces gènes mutés constituent d'ores-et-déjà des cibles thérapeutiques « actionnables » (JAK2, CALR, CSF3R, KIT,...), d'autres le deviendront rapidement (IDH1/2, splicéosome), rappelant l'intérêt majeur des essais thérapeutiques dans l'amélioration continue du pronostic de ces hémopathies pour lesquelles les données épidémiologiques font parfois cruellement défaut. Les prises en charge elles aussi s'affinent avec le temps, qu'ils s'agissent des critères de choix

thérapeutique initial ou de l'adaptation de traitement dans la leucémie myéloïde chronique, de la prise en compte de la qualité de vie des patients dans ces choix, ou de la prévention des risques thrombotiques dans les SMP classiques. Malgré ces progrès constants le dogme de l'allogreffe comme seul traitement curateur reste d'actualité pour les patients présentant une maladie résistante ou évolutive. La médecine de précision à laquelle nous apportons tous au quotidien notre savoir-faire, chacun dans nos domaines respectifs, ne saurait occulter la médecine personnalisée. La prise en compte de l'individu dans sa globalité au sein de l'archipel des standards internationaux de diagnostic et de prise en charge constitue plus que jamais l'enjeu central de l'évolution de la médecine.

De la recherche fondamentale jusqu'au parcours patient, abordé au sein d'une nouvelle rubrique « Point de vue » que nous inaugurons dans ce numéro, c'est là tout le paradigme de la prise en charge des syndromes myéloprolifératifs dont nous avons tenté de nous faire l'écho en demandant aux différents spécialistes de nous résumer les avancées des cinq années écoulées. La rédaction les remercie chaleureusement pour le brillant exercice de synthèse auquel ils se sont livrés.

Bonne lecture !

Dr Christophe Marzac

Coordinateur du "Grand Angle"

Rédacteur en chef adjoint

christophe.marzac@gustaveroussy.fr

BULLETIN D'ABONNEMENT

HORIZONS
HÉMATO
La revue des pratiques en **Hématologie**

Abonnez-vous !

Vous êtes :

Raison sociale :

(si association, collectivité, entreprise...)

Nom (M, Mme)

Prénom :

Pratique : Hospitalière

Libérale

Autre

Email :

(indispensable pour profiter de nos services)

Internet : archives, newsletter...)

Adresse postale :

Ville :

Code postal :

Pays :

Tél. :

Fax :

Déductible de vos frais professionnels (vous recevrez une facture à l'adresse indiquée, cette facture pourra vous servir de justificatif pour votre accréditation de FMC). Conformément à la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données en adressant un courrier à Intercom Santé (en attente d'un décret d'application).

Votre tarif pour un an d'abonnement (4 numéros plus suppléments)

France/DOM-TOM :
(cochez la case qui vous correspond)

Collectivité : 120 € TTC

Particulier : 90 € TTC

Étudiant : 50 € TTC*

Europe, Afrique :
(cochez la case qui vous correspond)

Collectivité : 140 € TTC

Particulier : 110 € TTC

Étudiant : 70 € TTC*

*joindre la copie de la carte d'étudiant

Règlement

Vous réglez par (cochez) :

Carte bancaire, Visa, Eurocard/Mastercard

N°

Expire le

N° CVV (trois chiffres au dos de votre carte bancaire)

Signature : Date : (obligatoire)

Chèque à l'ordre de Intercom Santé
 Virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

Bulletin à retourner accompagné de votre règlement à :

Intercom Santé – Service abonnement
3 avenue Molière – 92600 Asnières-sur-Seine
www.intercomsante.com
abohh@intercomsante.fr

NOUVEAU

 **VENCLYXTO**[®]
vénétoclax

1^{er} inhibiteur de BCL-2*
indiqué dans la LLC**

** VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Fourni par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 19 août 2016 au 14 février 2017. Non agréé aux collectivités à la date du 09 janvier 2017 (demande d'admission à l'étude).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales de VENCLYXTO[®] disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et dans la rubrique "médicaments phares" du site internet <http://www.abbvie.fr>

* Date d'AMM conditionnelle : 05/12/2016

abbvie

■ **Comités****Directeur de la publication :**

Pascale Raoul (Paris)

Rédacteur en chef :

Stéphane Chêze (Caen)

Rédacteur en chef adjoint :

Christophe Marzac (Paris)

Responsable relations associations :

Ghislaine Lasseron (Paris)

Comité de rédaction :

Frédéric Bauduer (Bayonne)
 Philippe Colombat (Tours)
 Joël Cucherousset (Montfermeil)
 Ismail Elalamy (Paris)
 Gabriel Étienne (Bordeaux)
 Nicolas Gendron (Paris)
 Emmanuel Gyan (Tours)
 Pierre Hirsch (Paris)
 Lionel Karlin (Lyon)
 Vincent Lévy (Avicenne)
 Frédéric Maloïsel (Strasbourg)
 Clémence Roux (Nice)
 Catherine Thieblemont (Paris)
 Mohamed Touati (Limoges)
 Xavier Troussard (Caen)

Comité scientifique et éditorial :

Emmanuel Andrés (Strasbourg)
 Carole Beaumont (Paris)
 Philippe Beurrier (Angers)
 Jean-Michel Cayuela (Paris)
 Bertrand Coiffier (Lyon)
 Florence Cymbalista (Bobigny)
 Jean-Loup Demory (Lille)
 François Dreyfus (Paris)
 François Guilhot (Poitiers)
 Norbert Ifrah (Angers)
 Didier Kamioner (Trappes)
 Jean-Jacques Kiladjan (Paris)
 Judith Landman-Parker (Paris)
 Véronique Leblond (Paris)
 Guy Leverger (Paris)
 François-Xavier Mahon (Bordeaux)
 Philippe Moreau (Nantes)
 Mohamad Mohty (Paris)
 Gilles Salles (Lyon)
 Jean-François Schved (Montpellier)
 Luc Sensebe (Tours)
 Gérard Socié (Paris)
 Xavier Thomas (Lyon)
 Norbert Vey (Marseille)

Comité de lecture :

Publication annuelle.

Publié par INTERCOM Santé

3, avenue Molière
 92600 Asnières sur seine
 01 74 53 36 97
Intercom@intercomsante.fr

Maquette :

Marion Savelli (Paris)

Imprimeur :

Imprimerie Vincent, Tours

Abonnement :abohh@intercomsante.fr

N° ISSN : 2119-1859

Dépôt légal : à parution

Adhérent au SPEPS

Les articles publiés dans *Horizons Hémato* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs et n'engagent en aucune façon la société editrice. Les droits de reproduction et de traduction sont réservés pour tous pays.

Les exemplaires de ce numéro sont routés avec une surcouverture non paginée.

■ **Éditorial****Christophe MARZAC****p. 95**■ **Focus sur les associations de patients : LMC France****p. 99**■ **Grand Angle : NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES (NMP) : LES AVANCÉES**coordonné par **Christophe MARZAC****p. 103**■ **Épidémiologie des Néoplasies MyéloProlifératives (NMP)****Xavier TROUSSARD, Jean Marc PONCET, Virginie DUCHENET, Edouard CORNET****p. 103**■ **Physiopathologie des néoplasmes myéloprolifératifs classiques****Isabelle PLO****p. 105**■ **Stratégie moléculaire au diagnostic : le point de vue du laboratoire****Olivier NIBOUREL****p. 107**■ **Nouvelles stratégies de prise en charge de la Thrombocythémie essentielle et de la Polyglobulie de Vaquez****Jérôme REY****p. 109**■ **Classification OMS 2016 des syndromes myéloprolifératifs****Damien LUQUE PAZ, Valérie UGO****p. 111**■ **Les syndromes myéloprolifératifs / myélodysplasiques****Nolwenn LUCAS, Éric SOLARY****p. 115**■ **Prise en charge actuelle de la LMC : quel traitement à quel patient ?****Aude CHARBONNIER****p. 119**■ **Arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique : du concept à la stratégie****Ali TURHAN****p. 121**■ **Prise en charge de la myélofibrose primitive (MFP) et post PV/TE****Brigitte DUPRIEZ****p. 123**■ **Place de l'allogreffe dans la myélofibrose et dans la LMC : pour qui ? Quand ? Comment ?****Sylvain PILORGE****p. 125**■ **Syndrome d'hyperéosinophilie avec transcrit FIP1L1 – PDGFRA révélé par une embolie pulmonaire****Crescent COSSOU-GBETO, Roxane MARI, Abdelaziz CHAÏB, Marie CIVIDIN, Thierry ALLEGRE****p. 127**■ **Flash presse****Pierre HIRSCH****p. 129**■ **Point de vue****Michel MORICEAU****p. 131**■ **Fiche pratique soins de support****Philippe COLOMBAT, Didier MAYEUR****p. 135**■ **Bulletin d'abonnement****p. 95**

Nouvelle indication

DARZALEX® est indiqué :

- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.⁽¹⁾

Non remboursable à la date du 21/04/2017.

MYÉLOME MULTIPLE EN RECHUTE

UNE NOUVELLE VOIE SE RÉVÈLE

CASTOR
en association

POLLUX
en association

SIRIUS
en monothérapie

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Les mentions légales sont disponibles à l'adresse suivante :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1) Résumé des Caractéristiques du Produit DARZALEX®



UNE INNOVATION SIGNÉE JANSSEN

DARZALEX[®]
daratumumab

1^{er} anticorps monoclonal anti-CD38*

* 1^{er} à avoir obtenu l'AMM le 20/05/2016.

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 



■ Le mot de la Présidente



Mina DABAN

Depuis sa création en 2010, LMC France porte la parole des patients, en France et dans le monde entier. Avec le développement des technologies de communication et des réseaux sociaux, l'association a multiplié les moyens de discussion, d'échange et de partage entre patients, médecins, autorités de santé et acteurs de la société civile, et a ainsi contribué à amplifier le débat public autour de la LMC. J'ai fondé l'association de patients LMC France pour combler le vide auquel étaient confrontés les patients, pour les informer et les accompagner. LMC France est une association loi 1901, soutenue par un conseil scientifique composé des meilleurs experts de la LMC qui garantit tout ce que nous diffusons. Il est important pour les patients de savoir que nos outils sont validés par des experts qui contribuent à construire et à valider des outils de e-santé, des ouvrages, des vidéos, etc., compréhensibles par tous. LMC France, c'est aussi des relais dans toute la France, qui maillent notre grand réseau composé de plus de 2 500 membres. LMC France, c'est un site Internet daté (lmc-france.fr), constamment mis à jour, avec des informations validées par notre conseil scientifique, une présence active sur les réseaux sociaux, un forum dédié à la LMC. Nous organisons aussi des événements qui permettent de financer la recherche. Après avoir parcouru la France entière avec la mise en place de tables rondes en métropole et dans les DOM-TOM, des états généraux de la LMC, des enquêtes web, nous avons publié en 2013 un premier Livre blanc pour sensibiliser les acteurs et responsables de santé aux améliorations nécessaires à notre prise en charge.

La LMC

La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente un véritable enjeu de santé publique, économique et sociétal. La nature de cet enjeu tient à 2 facteurs importants dont les effets combinés ont transformé le cadre de la prise en charge et du suivi médical des patients : la révolution apportée par les thérapies ciblées et le mode d'administration ambulatoire. Ayant contribué à la chronicisation de la maladie, ces transformations ont entraîné la nécessité pour les malades et les proches de recevoir une formation adaptée qui les aide à devenir acteurs de leur santé et à jouir d'une plus grande autonomie. La LMC est une maladie rare : chaque année, 700 nouveaux cas sont diagnostiqués en France. Aujourd'hui, nous sommes entre 10 000 et 12 000 survivants.

Les thérapies ciblées

En un peu plus de 10 ans, la LMC est passée du statut de maladie mortelle à celui de maladie chronique grâce à l'arrivée des thérapies ciblées à prendre par voie orale, avec une survie équivalente à celle de la population générale, à la condition de bien prendre ses traitements ! Ainsi, l'observance est l'un des enjeux de la LMC. Avec l'avènement des thérapies ciblées, une révolution est en marche, qui refaçonne la recherche médicale et amorce un bouleversement dans la prise en charge des cancers. En effet, l'arrêt du traitement est aujourd'hui un sujet qui interpelle beaucoup les patients qui ne pensaient pas pouvoir en bénéficier un jour. D'année en année, en suivant les avancées des recherches pionnières dans ce domaine, de la part notamment des hématologues français, cette vision abstraite, qui semblait être une vue de l'esprit, pourra peut-être un jour entrer dans notre réalité, et nous pourrions alors possiblement oser parler de guérison. Dix ans après l'apparition des thérapies ciblées, il semblait important de dresser un état des lieux de ce que nous vivons au quotidien.

Le 1^{er} Livre blanc de la LMC

Ainsi, au lendemain de l'avènement des nouveaux médicaments, le Livre blanc des premiers états généraux de la LMC a apporté un regard inédit sur la maladie. Il a donné un visage aux patients et a contribué à créer un élan de solidarité entre les patients et leurs proches, d'une part, et entre les patients et le monde médical, d'autre part, incarné par les soignants, les hématologues et les chercheurs. LMC France est même parvenue à briser certains tabous. Les médecins le disent aujourd'hui : "il y a un après Livre blanc". Le document offrait en outre une tribune publique aux experts de la LMC et proposait un ensemble de mesures (16 propositions assorties de recommandations) visant à renforcer la prise en charge de la maladie, à améliorer la vie des patients et à encourager la mise en œuvre de nouvelles actions thérapeutiques. Répondant aux objectifs des états généraux, le Livre blanc a connu une large diffusion auprès des patients, des autorités de santé et des pouvoirs publics français. Il a reçu un formidable accueil. La ministre des Affaires sociales et de la santé, l'INCa, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, la Direction générale de la santé, les Agences régionales de santé – pour ne citer que ces institutions – ont ouvert toutes grandes leurs portes. En prélude à l'annonce du nouveau Plan cancer, LMC France a aussi été invitée au palais de l'Élysée pour y présenter son Livre blanc.

Vers une démocratie sanitaire

Les thérapies ciblées du cancer sont en majorité des traitements oraux pris sur de très longues périodes, chassant ainsi de l'hôpital et de l'immédiateté la prise en charge de la maladie. Cela nécessite de ce fait une réorganisation complète du soin. Le système de santé en oncologie n'était pas adapté à ces changements, pourtant urgents autant qu'indispensables. Le Livre blanc a été un porte-parole pour les patients, en tant que partie prenante de cette réorganisation, illustrant le fait

■ Site

www.lmc-france.fr



Image :
second livre blanc

que la notion émergente de “démocratie sanitaire” en cancérologie n'est pas un vœu pieux mais, au contraire, une évolution nécessaire, presque évidente. C'est ainsi qu'en réponse aux demandes des patients d'égalité des chances de prise en charge et d'amélioration de leur parcours de soins, un travail avec l'INCa a débuté. Cette collaboration a d'abord pour objectif d'identifier l'organisation globale de la prise en charge de la LMC en France (traitements et examens de suivi, expertises biologiques et cliniques, acteurs de santé, bases de données, etc.), travail fondamental pour offrir à chaque patient un traitement optimal.

Le patient acteur

Le deuxième objectif de cette collaboration entre hématologues, patients et INCa est d'utiliser la LMC comme un des modèles de la nécessaire réorganisation des soins liée aux thérapies ciblées orales : la prise en charge doit s'appuyer sur un patient acteur du soin et être organisée autour des problématiques d'un traitement au très long cours, à domicile, chez des patients de plus en plus nombreux. Pour cela, nous encourageons des programmes d'éducation thérapeutique et nous portons des projets de e-santé comme le service mobile LMCcoach. En reconnaissance de son engagement et de ses réalisations, LMC France a eu l'honneur d'être récompensée 2 fois par la communauté internationale. Elle a reçu un Award, à Prague, en mai 2013, pour la réalisation des premiers états généraux de la LMC, et un Award, à Belgrade, en mai 2014, pour la publication du Livre blanc de la LMC et les résultats obtenus.

Le 2^{ème} Livre blanc de la LMC

Très récemment, nous avons publié un deuxième opus du Livre blanc qui fait le point sur les progrès accomplis et les suites qui ont été données aux propositions et recommandations formulées. Ce deuxième Livre blanc montre comment les patients ont grandi face à la maladie et combien l'espoir entretenu s'est consolidé au fil des années. Ce nouvel état des lieux de la LMC rend compte des avancées dont bénéficie la thérapie, non seulement sous l'angle de la pathologie elle-même mais aussi en tant que problématique de santé publique. Le Livre blanc des deuxièmes états généraux de la LMC est ainsi enrichi de nouvelles propositions visant à améliorer la qualité des soins et le soutien aux patients et à leurs familles. Conçus et organisés par l'association de patients LMC France à l'intention des malades et de leurs proches, ces deuxièmes

états généraux de la LMC retransmettent la parole qu'ils ont exprimée lors des tables rondes au printemps 2016. Réflétant fidèlement leurs attentes et leurs espoirs, cet espace de rencontre constitue une précieuse source de réflexions, de débats d'idées, d'échanges d'expérience, rendant possible l'élaboration de nouveaux projets d'action. Une enquête nationale a été réalisée en parallèle pour compléter la démarche. Ce nouveau Livre blanc présente de nombreux témoignages de patients et de proches, anciens et actuels, ainsi que des messages de nombreux experts de la LMC qui ont souhaité apporter leur soutien et leur éclairage scientifique. Enfin, des exemples sont rapportés de ce que réalise l'association LMC France pour concrétiser son objectif essentiel : l'amélioration de la vie des patients. La deuxième édition du Livre blanc reflète donc les détails de l'évolution qui a eu lieu entre les premiers états généraux et ceux d'aujourd'hui. Le lecteur y découvrira les réalisations en cours depuis 2013 ainsi que les recommandations qui restent à mettre en œuvre. Enrichi de paroles d'experts, ce nouveau document apporte en outre, à la lumière des réponses obtenues auprès du public interrogé, des propositions nouvelles autour d'axes essentiels visant à améliorer la prise en charge de la maladie, la vie des patients, et à encourager l'accomplissement de nouvelles actions en faveur des malades.

Parole d'expert

Comme le souligne le Docteur Aude Charbonnier, Présidente du Conseil Scientifique de LMC France et membre du Fi-LMC, « la LMC est aujourd'hui devenue une maladie chronique au bon pronostic à la condition d'un traitement adapté et suivi [...] Les patients doivent pouvoir s'appuyer sur un accompagnement vigilant d'équipes médicales expertes, dont les préoccupations concerneront autant la réponse thérapeutique que l'aide à l'observance et à la conservation d'une bonne qualité de vie ».

Les principales recherches concernant la LMC s'articulent autour de deux questions : comment améliorer la réponse des mauvais répondeurs aux traitements pour leur éviter tout risque d'évolution en leucémie aiguë ? Comment se débarrasser définitivement de la maladie en éradiquant les cellules souches malades* ? En résumé, grâce aux avancées récentes de la recherche en biologie, le pronostic de la LMC est bien meilleur. Il reste néanmoins de nombreux pas à franchir pour la guérir !

* cf. Livre Blanc des 1^{ers} Etats Généraux de la LMC édité par LMC France.

Une innovation de l'association : la e-université LMC France



L'e-université LMC France : un pôle de formation e-learning créé par LMC France à destination des patients et leurs proches. Répondant aux engagements pris dans *le Livre Blanc des 2^{ds} Etats généraux de la LMC* paru lors de la 6^{ème} Journée mondiale, l'e-université LMC France s'inscrit dans l'évolution du rôle du patient dans la gestion de sa maladie. Connaître sa propre pathologie permet aux patients de mieux vivre sa maladie et de devenir acteur de sa santé au quotidien et auprès des soignants. Selon une enquête émanant des seconds Etats Généraux de la LMC, 91% des personnes atteintes de la LMC sont intéressées par une formation afin de mieux vivre leur maladie et mieux connaître leur environnement. La LMC est une maladie rare dont les patients sont géographiquement isolés et parfois fatigués par leur traitement, c'est pourquoi LMC France a choisi de créer une formation en ligne. La e-université LMC France est proposée gratuitement aux patients et

à leurs proches. La formation est composée de plusieurs modules autour de thèmes spécifiques liés à la maladie et un conseil scientifique garantit les informations diffusées. L'e-université participe au processus du parcours de soins du patient de façon ludique, simple et innovante avec, entre autres, des vidéos, des documents, des quiz, des cours virtuels en direct avec des experts et des regroupements en présentiel.

Pour tout renseignement ou inscription, rendez-vous sur : www.lmc-france.fr



Carte patient : "Mon parcours de soins : LMC"

« Mon parcours de soin » est un dépliant qui tient dans la poche et permet au patient en un seul coup d'œil, de visualiser :

- ses contacts hôpital ;
- des conseils de préparations de consultation ;
- des conseils pour contacter son hématologue ou son généraliste entre 2 consultations ;
- un mini glossaire des termes fréquemment rencontrés ;
- un espace numéros utiles ;
- un calendrier de rendez-vous médicaux ;
- des sources d'informations fiables.

Ce dépliant a été transmis aux patients lors de conférences, réunions et par courrier. Il a bénéficié d'un excellent accueil de la part des utilisateurs. La carte « Mon parcours de soin : LMC » est un outil réalisé en partenariat avec *Horizons Hémato*, LMC France, Incyte Biosciences France, et en concertation avec le Docteur Aude CHARBONNIER qui le décrit comme « un outil vrai, simple et non-anxiogène pour les patients ».

À propos de l'association LMC France

LMC France, association de patients reconnue sur le plan national et international, fédère aujourd'hui plus de 2 000 adhérents et a été créée le 5 février 2010 par Mina Daban. L'association LMC France (Leucémie Myéloïde Chronique France) est une association de patients à but non lucratif qui lutte contre la leucémie myéloïde chronique (LMC). Ce cancer de la moelle osseuse touche plus de 12 000 personnes en France, et environ 700 nouveaux cas sont découverts chaque année. Tout au long de l'année, LMC France offre aux personnes atteintes de LMC et à leurs proches des services de soutien, des groupes de parole dans toute la France (écoute, rencontres, forum, droit, social...). LMC France crée et diffuse de nombreux outils d'éducation et d'information sur la LMC destinés aux patients (Entre autres, une série de vidéos « Parcours du Patient LMC », les mallettes « Observance » et « Parcours de vie », les ouvrages « le Guide de l'aidant LMC », « Mon carnet de suivi LMC », « Quelle est ma PCR », un conte pour enfant et un outil e-santé innovant « LMCoach », qui a reçu 3 récompenses*) Grâce à la création de manifestations fédératrices, elle soutient et finance des projets de recherche sur la leucémie myéloïde chronique. LMC France est à l'origine de la création de la Journée Mondiale de la LMC du 22 Septembre (date symbolique car elle représente les chromosomes 22 et 9 impliqués dans la maladie) et du Livre Blanc des 1^{ers} Etats Généraux de la LMC. Pour cette initiative unique dans le monde de la LMC, LMC France a reçu deux « Awards » de la communauté internationale. LMC France est dotée d'un Conseil Scientifique qui garantit les informations diffusées sur différents supports : www.lmc-france.fr/conseil-scientifique-lmc-france/ LMC France compte à ce jour plus de 2 000 membres et 12 antennes-relais dans toute la France.

À propos de Mina DABAN, Fondatrice et Présidente de LMC France

Fondatrice et Présidente de l'association de patients LMC France qui lutte contre la leucémie myéloïde chronique (LMC), Mina Daban, atteinte de cette pathologie depuis plus de 15 ans qu'elle arrive à combattre notamment grâce à une observance stricte de son traitement, elle est en rémission profonde aujourd'hui ; Mina Daban a été particulièrement sensibilisée à la problématique de l'observance, par son vécu, pendant toute la durée de son traitement. Mina Daban a obtenu, en 2014, le diplôme Universitaire d'Education Thérapeutique (ETP) pour Patients-Experts à la Faculté de Médecine de Marseille.

Elle est l'auteur de nombreux ouvrages dont le « Livre Blanc des 1^{er} Etats Généraux de la leucémie myéloïde chronique ». Cet ouvrage recueille la parole des patients et de leurs proches. Il présente un état des lieux de la LMC en France ainsi que des propositions visant à améliorer la qualité des soins et le soutien aux patients et leurs familles.

Fin 2014, elle crée et lance un outil e-santé innovant « LMCoach » qui a reçu 3 récompenses*. Conçu en collaboration avec un comité scientifique de professeurs en médecine, d'hématologues, de pharmaciens, d'infirmières et de patients, ce service e-santé dédiée à l'observance (via des sms ou messages vocaux), a vocation d'accompagner au quotidien les patients, à répondre à leurs interrogations et les aider dans leurs démarches. LMCoach est un service qui a été élaboré sur-mesure en fonction des attentes du patient et des décisions prises avec l'aide de l'hématologue.

*Pour LMCoach, LMC France a été 3 fois primée :

- le prix de la communication associative au Festival de la Communication Santé de Deauville, ce prix récompense les communications santé les plus innovantes – Paris, 8 janvier 2015.
- Un Award au CML Horizons, le congrès mondial des associations de patients touchés par la LMC, ce prix récompense un projet novateur, unique dans le monde de l'hématologie et notamment dans la LMC – Barcelone, 3 mai 2015.
- Prix Unicancer de l'innovation, Finaliste Catégorie Association, Paris, 25 Aout 2015. (La cérémonie de remise des Prix : 2 novembre 2015 à Toulouse).

LMC France en chiffres clés

700 nouveaux cas diagnostiqués chaque année

Plus de 2 500 adhérents à LMC France (environ 12 000 patients en France)

135 vidéos patients

23 ouvrages et outils LMC

5 Prix et Awards obtenus pour diverses actions innovantes

2 appels d'offres de 20 000 euros pour soutenir la recherche

Création Journée Mondiale de la LMC

Nouvelle forme pharmaceutique
Comprimés
pelliculés

Bientôt disponible



Comprimés non présentés à leur taille réelle

Exjade[®], plus simplement*

EXJADE[®] est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une β -thalassémie majeure. **EXJADE[®] est aussi indiqué** dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants : • Les patients âgés de 2 à 5 ans présentant une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). • Les patients âgés de 2 ans et plus présentant une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). • Les patients âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies. **EXJADE[®] est également indiqué** dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté⁽¹⁾. AMM pour EXJADE[®] comprimés pelliculés obtenue le 22/03/2016.

Médicament non remboursé et non agréé aux collectivités en date de ce jour (demande d'admission à l'étude).

* Mode d'administration simplifié par rapport à la forme d'EXJADE[®] en comprimés dispersibles ; pour plus d'informations, se référer au RCP.

(1) Résumé des caractéristiques produit.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

EXJADE[®]
(deferasirox) COMPRIMÉS
PELLICULÉS
90 mg - 360 mg

 **NOVARTIS**



Épidémiologie des Néoplasies MyéloProlifératives (NMP)

Les néoplasies myéloprolifératives chroniques (NMP) incluent la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec chromosome Philadelphie (Ph) t(9;22)(q34;q11) et/ou présentant le gène de fusion bcr-abl (NPM bcr-abl positives) et les autres proliférations NMP bcr-abl négatives.

Nous présenterons ici l'organisation des registres en France, le nombre de cancers incidents en France en 2015 et les hémopathies malignes (HM) les plus fréquentes avant d'aborder les données épidémiologiques descriptives des NMP bcr-abl positives et négatives.

Organisation des registres en France

Les premiers registres français ont été créés à partir des années 1975 sur des initiatives individuelles. En 1986, le Comité National des Registres (CNR) a inscrit définitivement les registres dans une politique nationale de santé publique et de recherche. En 1991, les registres, qualifiés par le CNR tous les quatre ans, se sont regroupés en association au sein du réseau français des registres de cancer, FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité).

Ce réseau est constitué de 14 registres généraux métropolitains couvrant 19 départements français et environ 24% de la population française, 3 registres généraux outre marins (Guadeloupe, Guyane et Martinique) et dix registres spécialisés, dont 3 en hématologie (Côte d'Or, Gironde et Basse Normandie) regroupés au sein du réseau REPIH (Réseau Etudiant l'Épidémiologie des Hémopathies malignes). Deux registres nationaux de l'enfant : le registre national des hémopathies de l'enfant (RNHE) et le registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE) complètent le réseau FRANCIM.

La base commune est gérée par le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon. Elle est administrée par un comité de pilotage associant le réseau FRANCIM, les Hospices Civils de Lyon, l'Institut national de la Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa). Les registres métropolitains fournissent les indicateurs épidémiologiques : incidence et mortalité au niveau national, régional et départemental.

Cancers en France

Le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine en 2015 est de 384 442, dont 210882 chez l'homme et 173560 chez la femme. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 362,4 pour 100 000 hommes et 272,6 pour 100000 femmes. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme. Il existe dans le même temps 149456 décès, dont 84041 chez l'homme et 65415 chez la femme. Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est de 124,0 pour 100000 hommes et 72,9 pour 100000 femmes. L'âge médian est de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme.

Parmi ces cancers, 35000 nouveaux cas d'hémopathies malignes (HM) sont identifiés. Les trois premières causes

d'HM les plus fréquentes sont chez l'homme la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le myélome multiple des os (MM) et les lymphomes diffus à grandes cellules (DLBC). Chez la femme, il s'agit du MM, des syndromes myélodysplasiques (SMD) puis de la LLC.

Classification révisée des hémopathies myéloïdes

La classification révisée des hémopathies myéloïdes (HM) distingue parmi les néoplasies myéloprolifératives (NMP) la leucémie myéloïde chronique (LMC) BCR-ABL positive, la leucémie à polynucléaires neutrophiles (LPN), la polyglobulie primitive (PV), la myélofibrose primitive (PMF), la thrombocythémie essentielle (TE), la leucémie chronique à éosinophiles et enfin les NPM inclassables ⁽¹⁾.

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Existe-t-il des facteurs de risque ?

La cause de la LMC est inconnue. Les radiations ionisantes représentent un facteur de risque établi, notamment chez les survivants des bombes atomiques. Néanmoins, l'impact de la radioactivité à faible dose reste à déterminer. Les études suédoises ne montrent pas de gène de prédisposition.

Quelle est l'incidence de la LMC en France ?

La LMC est une HM rare, avec en France 807 nouveaux cas incidents en 2012, 476 nouveaux chez l'homme et 331 cas chez la femme. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 1,0/100000 chez l'homme et 0,6/100000 chez la femme. Il augmente avec l'âge. Entre 1980 et 2012, les effectifs ont augmenté passant de 709 cas en 1990 à plus de 800 nouveaux cas incidents en 2012. Une diminution du taux annuel d'incidence de 1% est observée entre 1990 et 2012 et de 0,7% sur la période calendaire 2006-2012. La diminution est chez la femme de 0,6% sur la première période et l'incidence reste stable sur la période 2006-2012. Les critères du diagnostic de la LMC ont peu évolué avec le temps : la stabilité d'incidence au cours du temps laisse suggérer le rôle peu important des facteurs environnementaux dans la survenue de cette HM.

L'âge médian des patients avec une LMC est variable, avec un âge médian de 57-60 ans suivant les registres, un âge de 10 ans supérieur à celui observé dans les essais

■ Auteurs



Xavier TROUSSARD ^{(1),(2)}

Hématologue, PU-PH.
Chef du pôle de Biologie/
Pharmacie.
Directeur du Registre
Régional des Hémopathies
Malignes de Basse
Normandie. membre du
CA et du CS du FILO.

Expertise :

Syndromes
lymphoprolifératifs
chroniques matures.

Liens d'intérêts :

Gilead, GSK, Roche.

Correspondance :

Laboratoire hématologie
CHU de Caen,
14000 Caen ⁽¹⁾
Registre régional des
Hémopathies Malignes
de Basse Normandie
(RRHMBN) ⁽²⁾
troussard-x@chu-caen.fr

Co-auteurs :

Jean Marc PONCET ⁽²⁾,
Virginie DUCHENET ⁽²⁾,
Edouard CORNET ^{(1),(2)}.

MOTS CLÉS

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE
CHRONIQUE, LMC,
ÉPIDÉMIOLOGIE,
INCIDENCE, SURVIE,
ÉTIOLOGIE.

■ Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19; 127(20):2391-405
2. Penot A, Preux PM, Le Guyader S et al. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980-2009. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun; 56(6):1771-7
3. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M et al. EURO-CARE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EURO-CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015 Sep 6. pii: S0959-8049(15)00778-9.
4. Gunnarsson N, Höglund M, Stenke L et al. No increased prevalence of malignancies among first-degree relatives of 800 patients with chronic myeloid leukemia: a population-based study in Sweden. *Leukemia*. 2017 May 2. doi: 10.1038/leu.2017.131. [Epub ahead of print]
5. James C, Ugo V, Le Couédic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005 Apr 28; 434(7037):1144-8.
6. Srour SA, Devesa SS, Morton LM et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol*. 2016 Aug; 174(3):382-96

cliniques. Dans l'étude du REPIH ⁽²⁾, 781 nouveaux cas de CML, 440 hommes (56%) et 341 femmes (44%), ont été enregistrés sur la période 1980-2009. La LMC est rare avant 15 ans, avec seulement 8 cas (1%). La répartition de la LMC est équilibrée dans les autres tranches d'âge, avec 172 cas (22%) chez les 15-44 ans, 136 cas (18%) chez les 45-54 ans, 165 cas (21%) chez les 55-64 ans 173 cas (22%) chez les 65-74 ans et enfin 122 cas (16%) chez les 75-99 ans.

Existe-il des variations géographiques de l'incidence de la LMC ?

Les registres américains identifient des variations ethniques, avec une incidence plus faible chez les américains indiens et les natifs d'Alaska mais aussi les Asiatiques et les natifs du Pacifique comparée à celle plus élevée dans le registre de Détroit (Chen).

Quelle est la survie de la LMC en France ?

La survie nette (survie où la seule cause de décès est l'HM étudiée) à 5 ans est identique chez l'homme et chez la femme : 85% chez l'homme et 86% chez la femme. Elle diminue avec l'âge chez l'homme et chez la femme, passant chez l'homme respectivement de 88% dans la tranche d'âge 15-45 ans à 62% chez les 75 ans et plus et de 100% à 60% chez la femme. Il existe une amélioration significative de la survie nette en fonction des périodes calendaires étudiées : la survie nette à 10 ans passe de 24% sur la période 1989-1993 à 60% sur la période 1999-2004. Elle s'améliore dans toutes les tranches d'âge étudiées, mais de façon plus marquée dans les tranches d'âge jeunes. Cette amélioration s'explique par l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et de l'imatinib dans les années 2000/2001. Après un suivi médian de 51 mois, l'amélioration de la survie nette dans l'étude REPIH a été aussi identifiée, passant de 40.2% [28.7-56.4] chez les patients dont le diagnostic a été effectué sur la période 1980-1986 avant l'utilisation de l'interféron à 59.4% [53.0-66.5] sur la période 1987-1999 et 82.6% [78.3-87.1] à la période des inhibiteurs de tyrosine kinase ⁽²⁾. Une amélioration spectaculaire de la survie qui laisse suggérer qu'elle est identique à une population normale sans LMC.

Existe-t-il entre pays des différences de survie ?

Les données françaises sont superposables aux études européennes, avec néanmoins des légères différences expliquées par la disponibilité ou non de l'imatinib ⁽³⁾.

S'il n'existe pas de différence significative de survie relative à 10 ans entre les caucasiens et les afro-américains, elle est en revanche meilleure chez les asiatiques.

Existe-t-il un risque de cancers secondaires après le diagnostic de LMC ?

Le risque de cancers secondaires après LMC est débattu; les résultats dans la littérature restent contradictoires ⁽⁴⁾. Si ce risque existe, il n'est probablement pas important, même si la surveillance prolongée de ces patients reste nécessaire.

Les autres néoplasies myéloprolifératives BCR/ABL négatives

Incidence

Les données françaises sont plus limitées, l'ensemble des NMP étant analysé de façon conjointe. Les autres NMP sont plus fréquents que la LMC ; 1965 cas de NMP BCR/ABL négatifs ont été enregistrés en 2012, 988 cas chez l'homme et 977 nouveaux cas incidents chez la femme. Le taux standardisé sur la population mondiale est de 1,8/100000 chez l'homme et 1,4 chez la femme. Contrairement à la LMC, il existe une diminution de l'incidence des NMP BCR/ABL négatifs, avec une incidence passant de 3,2/100000 chez l'homme en 2003 à 1,8 en 2012 (diminution annuelle de 6,4% sur la période) et de 2,2 à 1,4 chez la femme (diminution de 4,8% sur la même période). Cette diminution d'incidence peut être liée aux modifications importantes de critères de diagnostic au cours du temps. Ainsi, le diagnostic de la TE a bénéficié de l'identification de la mutation JAK2 V617F depuis les années 2005 ⁽⁵⁾.

Les données américaines de registres concernant 31904 cas de NMP BCR/ABL négatifs montrent un taux d'incidence ajusté à l'âge plus élevé chez l'homme comparé à celui de la femme à l'exception de l'ET ou ce taux est de 10,6 chez la femme et de 9,6 chez l'homme. Pour la LPN, l'âge médian est de 71 ans, et le taux standardisé ajusté à l'âge est de 0.1/1000000 chez l'homme et de 0.04 chez la femme. Pour la PV, l'âge médian est de 65 ans avec un taux standardisé ajusté à l'âge respectivement de 10.9 et 8.4. Pour la PMF, l'âge médian est de 70 et le taux standardisé ajusté à l'âge de 3.1 et 2.3/1000000 ⁽⁶⁾.

Survie

Il n'existe pas de données de survie de registres pour les NMP BCR/ABL négatives.

■ Ce qu'il faut retenir

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare.
- Avec 807 nouveaux cas en France, la LMC touche plus fréquemment l'homme (476 cas chez l'homme, 807 chez la femme). L'âge médian des patients au diagnostic est de 62 ans chez l'homme et de 64 ans chez la femme. L'incidence augmente avec l'âge. Le taux standardisé sur la population mondiale est de 1.0/100000 chez l'homme et de 0.6/100000 chez la femme. Alors que les critères de diagnostic de la LMC n'ont pas changé avec le temps, les études de tendance entre 2005 et 2012 montrent chez l'homme une diminution de 0,7% du taux annuel d'incidence et une stabilité chez la femme.
- Les registres américains identifient des variations ethniques, avec une incidence plus faible chez les américains indiens, les Asiatiques et les natifs du Pacifique.
- La survie nette à 5 ans est identique chez l'homme et chez la femme : 85% chez l'homme et 86% chez la femme. L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et de l'imatinib dans les années 2000 a permis une amélioration de la survie nette passant de 40.2% dans la période 1980-1986 avant l'utilisation de l'interféron à 59.4% sur la période 1987-1999 puis 82.6% à la période des inhibiteurs de tyrosine kinase.
- Les données épidémiologiques des autres néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont moins bien connues.



Physiopathologie des néoplasmes myéloprolifératifs classiques

Les néoplasmes myéloprolifératifs classiques sont des hémopathies malignes qui aboutissent à une surproduction de globules rouges, de plaquettes et/ou de granuleux. Elles sont dues à l'acquisition de mutations activant la voie JAK2/STAT sur les gènes *MPL*, *JAK2* et *CALR*. L'hétérogénéité repose sur l'acquisition d'autres mutations qui agissent comme des modificateurs de la maladie. Cependant, le déclenchement de ces maladies reste encore incompris.

Physiopathologie des NMP

Les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) sont caractérisés par une atteinte de la cellule souche hématopoïétique qui conduit à une prolifération anormale et clonale de cellules myéloïdes sans blocage de différenciation. Ils sont classés en plusieurs entités selon la classification de l'OMS révisée en 2016 avec d'une part, la leucémie myéloïde chronique *BCR-ABL* positive et d'autre part les NMP *BCR-ABL* négatifs comprenant des formes classiques dont la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primaire (MFP), et des formes plus rares dont les leucémies chroniques à neutrophiles ou éosinophiles et les NMP non classables⁽¹⁾. La TE et la PV sont caractérisées par une surproduction de plaquettes et globules rouges respectivement. La MFP qui est la forme la plus sévère des NMP classiques est caractérisée par une prolifération anormale de lignées myéloïdes et est associée à une fibrose médullaire. Leur incidence annuelle dans la population générale est d'environ 1/100.000 avec un âge médian au diagnostic de 65 à 75 ans⁽²⁾. Ces maladies sont chroniques avec des complications thrombo-hémorragiques parfois dans des sites atypiques comme les thromboses splanchniques (4% des TE et PV). Une autre complication à long

terme est la transformation en leucémie aiguë myéloïde (10-20% à 10 ans dans les MFP)⁽³⁾ qui est généralement de très mauvais pronostic.

Anomalies moléculaires motrices de signalisation (figure 1)

La myéloprolifération est contrôlée par l'axe cytokines/récepteurs aux cytokines. Après la fixation de leurs ligands, les récepteurs homodimériques de type 1 comme les récepteurs à l'érythropoïétine (EPOR), à la thrombopoïétine (MPL) et au G-CSF (G-CSFR) sont responsables respectivement de la prolifération érythroïde, mégacaryocytaire et granuleuse via l'activation des voies de signalisation dont la voie JAK2/STAT. Les NMP sont dus à des mutations affectant cette voie et touchant trois gènes majeurs : *JAK2*, *MPL* et la calréticuline (*CALR*)⁽⁴⁾. Ce sont des mutations acquises qui présentent des activités gain-de-fonction permettant une prolifération accrue via une indépendance aux cytokines et une activation constitutive des voies de signalisation. *JAK2V617F* est la mutation la plus récurrente retrouvée dans plus de 95% des PV et environ 50% des TE et MFP. Dans la PV, d'autres mutations de *JAK2* appelés exon 12 ont été identifiées. *JAK2V617F* est principalement hétérozygote

Auteur



Isabelle PLO

Docteur en Sciences de l'Université Paul Sabatier (Toulouse) - physiopathologie humaine.

Expertise :

Directrice de Recherche (DR2) INSERM. Membre du FIM de la SFH et du Gr-EX.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

INSERM U1170, Gustave Roussy, Villejuif, 94805, France, isabelle.plo@gustaveroussy.fr

MOTS CLÉS

NÉOPLASMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS CLASSIQUES, JAK2V617F, CALR, MPL.

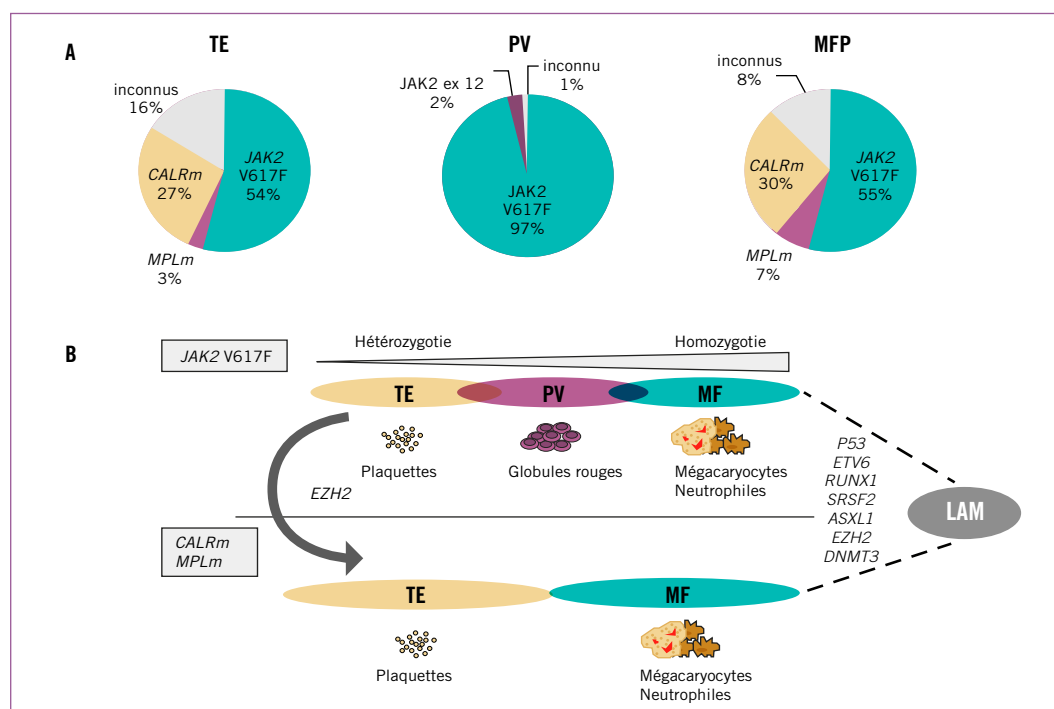


Figure 1 : mutations responsables des NMP classiques et de leur hétérogénéité.

A) Fréquence des mutations de signalisation dans chaque maladie.

B) Schématisation des 2 principales entités moléculaires des NMP et de leurs progressions. Implication des mutations associées dans l'hétérogénéité de développement et de transformation.

dans la TE et homozygote après une recombinaison mitotique dans la PV et la MFP suggérant un effet de dosage génique corrélé avec la gravité de la maladie. *JAK2V617F* s'active spontanément en présence des trois récepteurs MPL, EPOR ou G-CSFR. Dans les TE et MPF, des mutations de *CALR* situées dans l'exon 9 du gène ont été trouvées dans 25-30% des cas. Elles induisent un décalage du cadre de lecture générant une nouvelle séquence peptidique en C-terminal et la perte du motif de rétention dans le réticulum endoplasmique (RE) KDEL. Il existe de nombreuses mutations différentes dont les 2 principales sont *CALRdel52* (type 1) et *CALR ins5* (type 2). Alors que *CALRdel52* est plus prépondérante que *CALRins5*, elle est aussi plus présente dans la MFP. Bien que *CALR* soit une protéine chaperon localisée dans le RE, les mutants de *CALR* acquièrent une nouvelle fonction capable de déclencher la signalisation JAK2/STAT via l'activation de MPL par une interaction spécifique⁽⁵⁾. Dans les TE et MPF, on trouve aussi plus rarement des mutations de *MPL* (3-7%). Elles sont principalement localisées dans l'exon 10 sur le résidu W515K/L/A/G/S/R mais aussi sur d'autres résidus dans les domaines transmembranaire (S505N), extracellulaire et intracytoplasmique (S204P/F, E230G, Y591D/N, T119I). Enfin, des mutations beaucoup plus rares mais à activité perte-de-fonction et affectant des régulateurs négatifs de la voie JAK2/STAT ont également été identifiées dans les TE et MFP comme des mutations de *SH2B3* (appelé *LNK*) codant pour une protéine adaptatrice et de *CBL* codant une ubiquitine ligase. Toutefois, leur implication unique dans le développement des NMP n'est pas encore complètement claire car elles sont associées dans de nombreux cas à des mutations de *JAK2V617F*.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les NMP classiques regroupent la thrombocythémie essentielle, la polyglobulie de Vaquez, la myéfibrose primaire.
- Les NMP classiques sont des maladies de la signalisation JAK2/STAT.
- Les principales mutations sont acquises dans 3 gènes (*JAK2*, *MPL*, *CALR*).
- L'hétérogénéité des NMP est due à d'autres anomalies génétiques (épigénétique, épissage, facteurs de transcription).

■ Références

1. Arber et al. 2016. *Blood* 127:2391.
2. Moulard et al. 2014. *Eur J Haematol* 92:289.
3. Ugo et al., 2012. *Médecine Thérapeutique* 18:108.
4. Vainchenker, and Kralovics. 2017. *Blood* 129:667.
5. Chachoua et al. 2016. *Blood* 127:1325.
6. Rumi, and Cazzola. 2017. *Blood* 129:680.
7. Yang et al. 2016. *Blood* 127:3410.
8. Kent et al. 2015. *N Engl J Med* 372:1865.
9. Hinds et al. 2016. *Blood* 128:1121.
10. Rumi and Cazzola. 2017. *Br J Haematol*. In press.

Autres anomalies moléculaires et hétérogénéité

L'hétérogénéité de ces maladies est en partie due à d'autres anomalies génétiques acquises surtout dans les MFP. Ce sont des mutations beaucoup moins spécifiques des NMP classiques puisque retrouvées dans d'autres hémopathies malignes. Elles concernent des régulateurs épigénétiques (*TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*), d'épissage (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*) ou des facteurs transcriptionnels (*P53*, *RUNX1*, *ETV6*). Elles ne sont pas responsables de la myéloprolifération mais sont des modificateurs de la maladie en coopérant avec les mutations de signalisation⁽⁶⁾. Alors que les mutations de *TET2*, *DNMT3A* et *EZH2* sont plutôt impliquées dans la dominance clonale, d'autres comme celles de *SF3B1* ou *U2AF1* induisent des dysplasies (présence de sidéroblastes, anémie), d'autres enfin jouent sur la sévérité ou la transformation de la maladie (*EZH2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*). De plus, elles peuvent changer le phénotype induit par *JAK2V617F* en favorisant le développement TE/MF au dépend de la PV (ex : perte d'*EZH2*)⁽⁷⁾. L'ordre des mutations (mutations de *TET2* ou de *DNMT3A* avant ou après *JAK2V617F*) peut également faire varier le phénotype TE ou PV⁽⁸⁾. L'hétérogénéité peut être aussi causée par des anomalies moléculaires constitutionnelles, comme le polymorphisme au locus *HBS1L-MYB* qui s'associe aux TE.

Initiation et déclenchement

Il n'existe que peu de données pour comprendre comment les NMP sont initiés. Ces dernières années, *JAK2V617F* a été retrouvée à une très faible fréquence chez des sujets non atteints⁽⁹⁾ et cette fréquence augmente avec l'âge, suggérant que *JAK2V617F* doit coopérer avec d'autres événements pour déclencher la maladie. Certaines études ont suggéré que des mutations acquises (*TET2*, *DNMT3A*, *EZH2*) ou germinales peuvent favoriser cette initiation⁽⁹⁾. D'autres altérations génétiques plus rares comprenant des mutations germinales de *LNK*, de *RBBP6* ou l'amplification de 5 gènes comprenant *ATG2B/GSKIP* prédisposent avec une pénétrance très élevée au développement de NMP familiaux⁽¹⁰⁾. Enfin, d'autres événements extrinsèques pourraient également favoriser ce déclenchement comme des conditions inflammatoires ou environnementales liées à l'âge.

Deux grandes entités moléculaires

Les mutations de *JAK2*, *MPL* ou *CALR* sont responsables de la myéloprolifération puisqu'elles miment les principales caractéristiques des NMP classiques dans tous les modèles de souris⁽⁴⁾. Les modèles *JAK2V617F* récapitulent la TE et la PV ainsi que leur progression vers la myélofibrose, les modèles *MPLW515L*, *CALRdel52/ins5* se caractérisent par une TE suivie d'une myélofibrose.

Au total, ces maladies forment un continuum et il est légitime de les classer en 2 grandes entités moléculaires, les NMP *JAK2V617F* qui peuvent présenter TE/PV/MF selon le degré de charge allélique et les NMP *CALR* et *MPL* mutés qui développent des TE/MF.

Une rentrée riche en événements :

20 septembre, de 9h15 à 12h15, Amphithéâtre Constant Burg - Institut Curie, 12 rue Lhomond, 75005 Paris, projet CancerAdom « Construire ensemble le virage ambulatoire en cancérologie » séance de restitution des propositions et idées.

14 octobre 2017 : 12^{ème} journée nationale d'information sur le myélome, avec cette année un développement spécifique des questions relatives à prise en charge de la fatigue et de la douleur ; <http://www.af3m.org/inm-2017.html>

16 octobre 2017 : démarrage de la première session du MOOC « Comprendre le myélome et vivre avec », un parcours éducatif élaboré avec le soutien du Laboratoire JANSSEN : <http://www.af3m.org/mooc-af3m.html>

Courant octobre : programme d'accompagnement Hémapvie, programme élaboré en partenariat par CELGENE et l'AF3M, lancement de la phase pilote dans cinq centres : <http://www.af3m.org/l-association/nos-actions.html>





Stratégie moléculaire au diagnostic : le point de vue du laboratoire

La révision 2016 de la classification OMS des néoplasies myéloproliférative *BCR-ABL*-négatives classiques repose sur l'hémogramme, la biopsie ostéo-médullaire et la biologie moléculaire. La présence des mutations de *JAK2*, *CALR* ou *MPL* est considérée comme un critère diagnostique majeur, ce qui impose au laboratoire d'adopter une stratégie d'analyse fiable et rationnelle pour leur détection.

Introduction

Les néoplasies myéloproliférative (MPN) sont des maladies hématologiques clonales et acquises caractérisées par une surproduction de cellules d'une ou plusieurs lignées sans blocage de maturation. Les 4 principales entités sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). Ces 3 dernières résultent de la dérégulation de la voie de signalisation *JAK2/STAT* principalement par altération de *JAK2*, *CALR* ou *MPL*. Les mutations de ces gènes « driver » sont de nature, de fréquence et de charge allélique variable, ce qui implique l'utilisation d'une combinaison de méthodes complémentaires pour leur détection ⁽¹⁾.

Méthodes d'étude des mutations au diagnostic

Source des acides nucléiques

La majorité des méthodes utilisent de l'ADN génomique. L'isolement des leucocytes à partir de la moelle n'apporte pas de gain significatif par rapport au sang périphérique. En revanche, le tri de polynucléaires permet d'améliorer la sensibilité par concentration des cellules malignes. Cependant, l'utilisation de leucocytes issus du sang périphérique est moins contraignante et la moindre sensibilité peut être compensée par l'utilisation de techniques moléculaires plus performantes. Le tri de polynucléaires garde cependant un intérêt en cas de dilution cellulaire importante. Les colonies obtenues par culture de progéniteurs érythroblastiques sans EPO ont également un intérêt pour certaines anomalies sous-clonales. L'utilisation de l'ARN permettant d'étudier spécifiquement les plaquettes a un intérêt diagnostique limité.

Mutations classiques

La mutation *JAK2* V617F est détectée dans 95% des PV et environ 60% des TE et MFP. Cette mutation récurrente résulte généralement de la substitution c.1849G>T. En revanche, elle est caractérisée par une charge allélique variable significative dès 1% ⁽²⁾. Ceci permet l'utilisation de méthodes spécifiques mais avec une limite de détection basse. Les techniques de Q-PCR utilisant des amorces spécifiques sont particulièrement adaptées. La discrimination allélique est également une méthode robuste, mais non quantitative et dont la sensibilité ne permet pas l'exploration des charges alléliques faibles. En revanche, la PCR digitale en gouttelette est une technique quantitative qui offre

une alternative particulièrement intéressante dans ce contexte en raison de sa précision et de sa limite de détection très basse ⁽³⁾.

Les mutations de *CALR* sont retrouvées dans 20% des TE et MFP. Il s'agit d'insertions ou délétions exclusivement localisées dans l'exon 9 et provoquant un décalage du cadre de lecture de +1 paire de bases. Ces mutations sont variables mais le cumul des 2 types majoritaires (c.1092_1143del52 : Type 1, c.1154_1155insTTGTC : Type 2) représente 80% des cas. Les charges alléliques de ces mutations sont en général élevées mais rarement >50%. L'analyse de fragment constitue une technique de criblage sensible des insertions et délétions particulièrement adaptée à cette cible. Elle est quantitative et caractérise partiellement la mutation par détermination de la taille ⁽⁴⁾. Cette analyse peut être complétée par séquençage Sanger. La technique HRM est également envisageable mais ne discrimine pas la taille et possède une moins bonne limite de détection. L'exon 12 de *JAK2* est principalement altéré par des insertions ou délétions de petite taille concernant les acides aminés 537 à 543, ou par la substitution K539L. L'exon 10 de *MPL* est principalement altéré par les substitutions W515L/K/A/R et S505N retrouvées dans 5% des TE et MFP. Dans les deux cas, la variabilité des mutations impose une méthode de criblage telle que la technique HRM (*High resolution Melt*), suivie d'une caractérisation par séquençage. Cependant, la charge allélique potentiellement faible de ces mutations empêche leur détection par la technique Sanger.

Intérêt du Séquençage à haut débit

La combinaison de ces méthodes permet de détecter la majorité des mutations, cependant certaines variations ne sont pas recherchées. La mutation *JAK2* V617F peut être causée par la substitution c.1848_1849TG>CT ou s'accompagner de variations sur des codons proches (Y613Y, C616C, C618R). Ces variations atypiques sont indétectables par les techniques spécifiques de la substitution classique. Ensuite, des variations germinales ou somatiques associées à un phénotype myéloprolifératif ont été rapportées en dehors des zones d'intérêt classiquement étudiées pour *MPL* (T119I, S204P/F, E230G, Y591D/N) et *JAK2* (F556V, V625F) ^{(5),(6)}. De même, des mutations du gène *SH2B3* ont été identifiées dans des cas de PV sans mutation de *JAK2* ⁽⁷⁾. Le séquençage à haut débit permet de détecter et caractériser des mutations de nature variable sur des régions d'intérêt plus étendues et avec une meilleure limite de détection que le séquençage Sanger. Il est donc adapté pour détecter ces événements rares et variables mais dont la fréquence cumulée pourrait

Auteur



Olivier NIBOUREL
Hématologue, Praticien Hospitalier.

Expertise :

Diagnostic et suivi moléculaire des hémopathies malignes. Membre de La SFH et du GBMHH.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

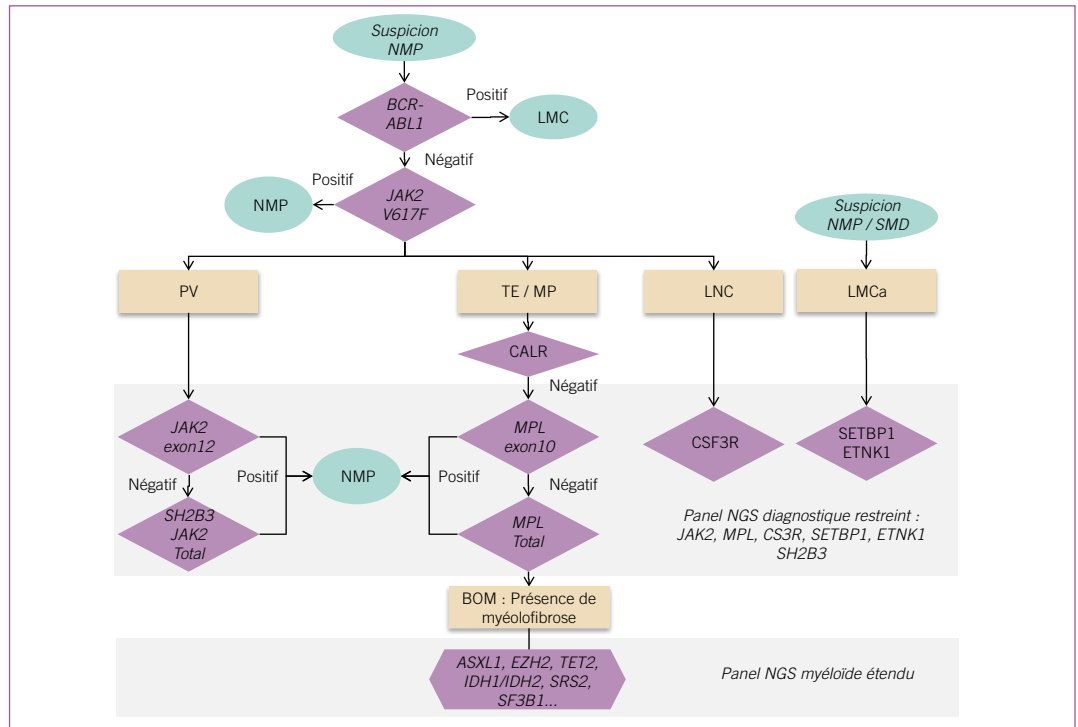
Correspondance :

Laboratoire d'hématologie CHRU de Lille
1 Boulevard du Professeur Leclercq
59000 Lille
olivier.nibourel@chru-lille.fr

MOTS CLÉS

NÉOPLASIE
MYÉLOPROLIFÉRATIVE,
DIAGNOSTIC,
BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE.

Figure 1 : stratégie de réalisation des analyses.



être non négligeable. L'utilisation d'un panel restreint de gènes à valeur diagnostique (*JAK2*, *CALR*, *MPL*, *SH2B3*) pourrait compléter les méthodes classiques spécifiques et remplacer les approches de criblages utilisant le séquençage classique peu sensible. De plus, ce panel pourrait être complété par *CSF3R* dont les mutations sont retrouvées dans la leucémie chronique à neutrophile, et par *SETBP1* et *ETNK1* impliqués dans les leucémies myéloïdes chroniques atypiques. Ce panel constituerait un outil diagnostique moléculaire commun permettant d'améliorer la détection de ces entités. En parallèle, la classification OMS 2016 intègre la recherche de marqueurs de clonalité pour la MFP parmi une liste de gènes contenant au moins *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, ce qui constitue une zone d'intérêt trop étendue pour le séquençage classique ⁽¹⁾.

Stratégie de réalisation des analyses

En cas de suspicion de MPN classique, il est important de réaliser au préalable une recherche de transcrite *BCR-ABL* afin d'éliminer la LMC qui se manifeste parfois par une thrombocytose isolée. Ensuite, la démarche peut être rationalisée par l'analyse séquentielle de *JAK2*, *CALR* et *MPL* avec arrêt des explorations dès qu'une

mutation est identifiée (figure 1). Dans cette démarche, la mutation *JAK2* V617F est recherchée chez tous les patients. Dans le cadre d'une suspicion de PV, cette recherche est complétée par une exploration de l'exon12 de *JAK2*, voire de l'intégralité de *JAK2* et de *SH2B3*. Dans les cas d'une suspicion de TE ou MFP, le bilan est complété par la recherche de mutations de *CALR*, puis de l'exon 10 de *MPL*, voire de l'intégralité de *MPL* si la méthode est disponible. Dans le cas particulier de la MFP « triple négative » documentée par une biopsie ostéo-médullaire et après exclusion de tout autre MPN, l'exploration peut être complétée par l'étude d'un panel de gènes étendu par séquençage haut débit. En raison de la faible spécificité diagnostique de ces gènes, l'analyse systématique d'un tel panel ne semble pas justifiée pour le diagnostic en dehors de ce cas.

Conclusion

L'analyse séquentielle de *JAK2*, *CALR* et *MPL* permet de rationaliser la réalisation d'analyses dans le cadre du diagnostic des MPN. L'analyse d'un panel diagnostique par séquençage à haut débit pourrait améliorer la détection de mutations par une augmentation de la sensibilité et des régions étudiées.

Ce qu'il faut retenir

- La classification OMS 2016 des néoplasies myéloprolifératives *BCR-ABL* confirme l'importance diagnostique des gènes *JAK2*, *CALR* et *MPL*.
- L'exploration de ces mutations nécessite une combinaison de plusieurs méthodes moléculaires.
- L'analyse séquentielle de ces gènes permet de rationaliser la réalisation des analyses.
- Cette stratégie diagnostique pourrait être optimisée par le séquençage à haut débit.

Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
2. Mason J, Akiki S, Griffiths MJ. Pitfalls in molecular diagnosis in haemato-oncology. *J Clin Pathol*;64(4):275-8.
3. Waterhouse M, Follo M, Pfeifer D, et al. Sensitive and accurate quantification of *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative neoplasms by droplet digital PCR. *Ann Hematol*;95(5):739-44.
4. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-90.
5. Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, et al. Presence of atypical thrombopoietin receptor (*MPL*) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. *Blood*. 2016;127(3):333-42.
6. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel *MPL* and *JAK2* mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2015;127(3):325-32.
7. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A. *LNK* mutations in *JAK2* mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1189-90.



Nouvelles stratégies de prise en charge de la Thrombocytémie essentielle et de la Polyglobulie de Vaquez

Les essais thérapeutiques dans les néoplasies myéloprolifératives sont en augmentation et permettent d'espérer une meilleure prise en charge globale des patients. À côté des nouvelles thérapeutiques, les progrès attendus sont un meilleur « positionnement » des molécules, une prise en charge des symptômes et de la qualité de vie des patients et enfin une action sur le risque évolutif de ces pathologies.

Depuis la description des néoplasies myéloprolifératives il y a plus d'un siècle, peu d'études randomisées avaient été réalisées. Les essais thérapeutiques ont connu un essor important ces dernières années, suite à la découverte en 2005 de la mutation de JAK2. Des progrès restent toutefois nécessaires dans la prise en charge de ces pathologies afin de réduire les complications thrombotiques, contrôler les symptômes et influencer le risque de progression. Les patients nécessitent toujours la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. La prise en charge actuelle repose sur les recommandations de l'ESMO⁽¹⁾. Cet article fait le point sur les actualités thérapeutiques dans la thrombocytémie essentielle et la polyglobulie primitive.

Thrombocytémie essentielle

Stratification du risque vasculaire :

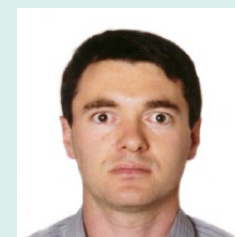
La stratification du risque thrombotique repose sur deux paramètres simples : l'âge et la présence d'antécédents de thrombose. Les patients de moins de 60 ans et sans antécédent de thrombose sont considérés à faible risque de thrombose ; les patients de plus de 60 ans et/ou avec antécédent de thrombose sont à haut risque. Les patients de haut risque nécessitent un traitement cytoréducteur⁽¹⁾. Plus récemment a été introduit un nouveau score pronostique de thrombose (IPSET-thrombose) intégrant les facteurs de risque cardiovasculaires et la présence de la mutation V617F de JAK2⁽²⁾. Ce nouveau score semble plus pertinent mais nécessite au mieux d'être validé d'une manière prospective (figure 1).

Traitement de première ligne

Anti agrégant plaquettaire : l'intérêt de l'aspirine n'a jamais été démontré par un essai randomisé. L'aspirine est recommandée chez les patients à haut risque. Pour les patients à faible risque, des études rétrospectives suggèrent que son intérêt est limité aux patients avec la mutation V617F de JAK2 ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ; chez les patients avec la mutation CALR, l'aspirine ne semble pas réduire le risque de thrombose et semble augmenter le risque de saignement. Chez les patients avec une thrombocytose extrême, le bénéfice de l'aspirine est à évaluer du fait du risque majoré d'hémorragie. Des études sont en cours pour évaluer la place de l'aspirine. Le bras faible risque de l'essai PT1 a inclus des patients TE à faible risque traités par aspirine. Les résultats sont en attente. Une étude du FIM est en cours pour évaluer la poursuite au long cours de l'aspirine *versus* son arrêt chez des patients en rémission complète sous cytoréducteur (étude FAST).

Cytoréducteur : le traitement de première ligne repose sur trois essais. Un traitement cytoréducteur est nécessaire chez les patients à haut risque⁽¹⁾. L'hydroxyurée est le traitement de référence depuis l'essai PT1 comparant l'hydroxyurée à l'anagrélide⁽¹⁾ bien que l'étude ANAHYDRET ait démontrée une équivalence entre ces deux thérapeutiques⁽¹⁾. L'interféron pégylé est également recommandé par l'ESMO en première ligne chez les patients à haut risque, en particulier chez les patients jeunes⁽¹⁾. Des études sont en cours pour préciser le traitement de référence en première ligne. Le protocole MPD-RC 112 est un essai international randomisé comparant

Auteur



Jérôme REY

Praticien spécialiste dans le département d'onco-hématologie de l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille.

Expertise :

membre du FIM, référent des SMP non LMC dans l'unité des hémopathies myéloïdes de l'Institut Paoli-Calmettes. Essais thérapeutiques dans les SMP non LMC. Membre de la SFH, du GOELAMS, du FIM, de l'EHA.

Liens d'intérêts :

participation au board Novartis.

Correspondance :

Service d'Hématologie 2, Département d'onco-hématologie, Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd Sainte Marguerite, 13273 Marseille cedex 9
reyj@ipc.unicancer.fr

MOTS CLÉS

NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES, THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE, POLYGLOBULIE PRIMITIVE, INTERFERON PEGYLÉ, ANTI JAK2.

Figure 1 : score pronostique international de thrombose pour la thrombocytémie essentielle (IPSET-thrombose).

International Prognostic Scoring of thrombosis in WHO-ET			
Risk factors	0	1	2
Age	< 60	≥ 60	
Facteurs CV	-	+	
ATCD de thrombose	-	-	+
JAK2V617F	-	-	+

0-1 Faible risque

2 Risque Intermédiaire

≥3 Risque Élevé

l'interféron pegylé alpha 2a à l'hydroxyurée dans les TE à haut risque. Des résultats très préliminaires ont été montrés à l'ASH 2016. Le bras intermédiaire du protocole PT1 a inclus des patients de 40 à 59 ans, sans autres facteurs de risque. Les patients ont été randomisés entre de l'aspirine seule ou associée avec de l'hydroxyurée. Les résultats de cet essai ne sont pas encore disponibles.

Traitement de deuxième ligne

Anti agrégant plaquettaire : il a été suggéré l'intérêt de l'aspirine en deux prises par jour en cas de persistance de symptômes microvasculaires ou en cas de facteur de thrombose surajouté mais cette attitude n'est pas encore validée. Il n'existe pas de données sur l'utilisation des autres anti agrégants plaquettaires.

Cytoréducteur : en cas de résistance ou d'intolérance au traitement de première ligne, l'anagrélide est recommandé selon son AMM ⁽¹⁾. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt du ruxolitinib ou de l'interféron pegylé dans cette situation. Le protocole MPD-RC 111 est un essai international de phase II testant l'interféron pegylé alpha 2a dans les TE à haut risque résistantes ou intolérantes à l'hydroxyurée.

Une étude du FIM est en cours pour comparer le ruxolitinib à l'anagrélide chez les patients à haut risque résistants ou intolérants à l'hydroxyurée (étude RUXBETA). L'essai MAJIC sur 110 patients dans cette situation, n'a pas montré de supériorité du ruxolitinib sur le « meilleur » traitement de seconde ligne.

Polyglobulie primitive

Stratification du risque vasculaire

La stratification du risque thrombotique repose sur les deux mêmes paramètres simples que la thrombocytémie essentielle. Les patients de haut risque nécessitent un traitement cytoréducteur à l'inverse des patients de faible risque ⁽¹⁾.

Traitement de première ligne

Anti agrégant plaquettaire : l'aspirine est recommandée chez tous les patients depuis l'étude randomisée ECLAP comparant l'aspirine au placebo ⁽¹⁾.

Cytoréducteur : le seuil optimal d'hématocrite de moins de 45% a été confirmé par l'étude CYTO-PV qui a montré une réduction des événements thrombotiques ⁽⁴⁾. L'hydroxyurée et l'interféron pegylé sont les molécules recommandées en première ligne. Il n'existe pas de preuve pour un risque leucémogène de l'hydroxyurée ⁽¹⁾. L'interféron pegylé permet une réponse hématologique très fréquente et a la capacité de diminuer le taux de la mutation JAK2 ⁽¹⁾. Mais cette molécule n'a pas d'AMM dans cette indication. Des études sont en cours pour évaluer la place de l'interféron pegylé en première ligne. Le protocole MPD-RC 112 est un essai international randomisé comparant l'interféron pegylé alpha 2a à l'hydroxyurée dans les PV à haut risque. Des résultats très préliminaires ont été montrés à l'ASH 2016. L'étude PROUD-PV a comparé le ropeginterféron alpha 2b à l'hydroxyurée chez 254 patients et a montré une non infériorité du ropeginterféron. Une étude va débiter en France et aux UK pour comparer en première ligne un traitement par ruxolitinib à un traitement par hydroxyurée ou interféron (étude MITHRIDATE).

Traitement de deuxième ligne

Anti agrégant plaquettaire : voir paragraphe sur TE.

Cytoréducteur : en cas de résistance ou d'intolérance au traitement de première ligne, le ruxolitinib a obtenu son AMM comme traitement de deuxième ligne suite à deux essais de phase III comparant le ruxolitinib au meilleur traitement de seconde ligne chez des patients avec (RESPONSE) ou sans (RESPONSE 2) splénomégalie palpable ⁽¹⁾. Le protocole MPD-RC 111 est un essai international de phase II testant l'interféron pegylé alpha 2a dans les PV à haut risque, résistantes ou intolérantes à l'hydroxyurée. La prise en charge des néoplasies myéloprolifératives progresse grâce à une meilleure compréhension de ces pathologies, à une meilleure stratification du risque thrombotique et aux essais thérapeutiques. Des progrès sont toutefois nécessaires pour « positionner » les molécules disponibles, pour mieux prendre en compte les symptômes et la qualité de vie des patients, et enfin d'agir sur l'histoire naturelle de ces pathologies.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les objectifs de la prise en charge sont une réduction du risque thrombotique, une amélioration de la qualité de vie et une action sur le risque évolutif.
- Une meilleure stratification du risque thrombotique repose sur l'intégration de nouveaux marqueurs pronostiques de thrombose.
- Les essais en cours devraient améliorer la stratégie thérapeutique dans les années qui viennent.

■ Références

1. Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v85-v99.
2. Barbui T et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-Essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 120: 5128-33.
3. Harrison CN et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33-45.
4. Marchioli R et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 268: 22-33



09/09 : Village des associations Palaiseau
 24/09 : Paris-Versailles
 01/10 : Marche contre la leucémie – La Réunion
 01/10 : Odyssée
 01/10 : 10 kms Paris Centre
 02/10 : Open Green du Cœur
 07/10 : Challenge Laurette Fugain au Grand Palais
 08/10 : 20 kms de Paris
 16/10 : Comédie de Neuilly
 12/11 : La Sans Raison
 16/11 : Winter Time Comité du Faubourg Saint Honoré
 7 au 10/12 : Fête de Lumières - Lyon
 17/12 : Corrida de Noël d'Issy les Moulineaux



Classification OMS 2016 des syndromes myéloprolifératifs

La classification de l'organisation mondiale de la santé des syndromes myéloprolifératifs a été révisée en 2016. Une nouvelle entité est définie : la myélofibrose préfibrotique. Au niveau moléculaire, les mutations de *CALR* ont été également ajoutées comme critère majeur. Dans la maladie de Vaquez, les seuils définissant la polyglobulie sont abaissés et la biopsie ostéo-médullaire devient un critère majeur.

Introduction

La classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des syndromes myéloprolifératifs, ou néoplasies myéloprolifératives (NMP) selon leur nouvelle dénomination, a récemment été révisée ⁽¹⁾. Cet article présente les nouveautés de cette classification. Au niveau des pathologies, une nouvelle entité : la myélofibrose préfibrotique a fait son apparition tandis que les mastocytoses, considérées comme des NMP en 2008, en ont été exclues.

La leucémie myéloïde chronique (LMC)

La définition de la phase chronique de la LMC reste inchangée et repose sur la mise en évidence de la translocation t(9;22) et de son équivalent moléculaire, le transcrit *BCR-ABL*. Un myélogramme doit toujours être réalisé au diagnostic pour le caryotype et pour confirmer la phase chronique de la maladie. A l'ère des ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase), les phases accélérées de LMC sont plus rarement observées et leur définition a été modifiée dans la classification OMS 2016 en ajoutant la présence d'anomalies chromosomiques additionnelles au diagnostic (duplication chromosome Philadelphie, trisomie 8 ou 19, isochromosome 17q, les anomalies 3q26 et les caryotypes complexes). Des critères provisoires de résistance aux ITK sont également proposés pour définir les phases accélérées : absence de réponse hématologique complète en première ligne d'ITK, tout signe cytologique, cytogénétique ou moléculaire de résistance ou la survenue d'au moins 2 mutations d'*ABL* pendant le traitement.

Critères Majeurs

1. Hémoglobine > 16,5 g/dL chez l'homme, > 16 g/dL chez la femme
Ou Hématocrite > 49 % chez l'homme, > 48 % chez la femme
Ou augmentation de la masse sanguine totale (> 25% de la valeur théorique)
2. Biopsie ostéo-médullaire avec hypercellularité des trois lignées myéloïdes (panmyélose) et maturation mégacaryocytaire pléiomorphe
3. Présence d'une mutation de *JAK2* V617F ou de l'exon 12

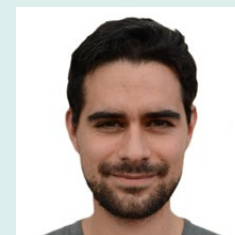
Critères Mineurs

Taux sanguin d'EPO subnormal

La polyglobulie de Vaquez (PV)

Les critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez ont été modifiés avec un abaissement des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite, le passage de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) de critère mineur à majeur et la suppression des cultures de progéniteurs comme critère mineur (tableau 1). L'abaissement des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite vise à permettre le diagnostic de polyglobulies dites masquées qui n'atteignaient pas les précédents seuils de la classification de 2008 et ne pouvaient être diagnostiquées que par la réalisation d'une masse sanguine ⁽²⁾. Le sous-diagnostic de ces patients semble associé à de plus nombreuses complications thrombotiques du fait de l'usage moindre des saignées ou de cytoréduction ⁽³⁾. La BOM prend une place prépondérante pour le diagnostic de PV puisque faisant partie des critères majeurs requis. La BOM permet également l'identification des cas de PV avec fibrose de grade 1 qui seraient associés à un risque accru d'évolution vers une myélofibrose secondaire ⁽⁴⁾. La pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques, anciennement critère mineur, a été exclue de la nouvelle classification de 2016. Cette suppression peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un examen long et complexe non accessible à tous les centres. Toutefois cet examen garde un intérêt dans certains cas de diagnostic difficile, notamment en l'absence de mutation de *JAK2*. Notons enfin que les mutations de *CALR* ne font pas partie des critères diagnostiques de PV. La mise en évidence d'une mutation de *CALR* chez un patient avec polyglobulie doit donc faire rechercher une autre cause à cette érythrocytose qui peut être secondaire voire primitive.

Auteurs



Damien LUQUE PAZ
Assistant Hospitalo-Universitaire

Expertise :

biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des hémopathies myéloïdes. Membre de France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs (FIM) et du Groupe Français des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes (GBMHM)

Correspondance :

Laboratoire d'Hématologie, CRCINA, INSERM, Université d'Angers. Institut de Biologie en Santé, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49000 ANGERS.

damien.LuquePaz@chu-angers.fr

Coécrit avec :

Valérie UGO, PU-PH. Laboratoire d'Hématologie, CRCINA, INSERM, Université d'Angers. Institut de Biologie en Santé, CHU d'Angers. Valerie.Ugo@chu-angers.fr

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS, CLASSIFICATION, POLYGLOBULIE DE VAQUEZ, THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE, MYÉLOFIBROSE PRIMITIVE, MYÉLOFIBROSE PRÉFIBROTIQUE.

Tableau 1 : critères diagnostiques 2016 de la polyglobulie de Vaquez.

Le diagnostic requiert les trois critères majeurs ou les deux premiers et le critère mineur. La biopsie ostéo-médullaire n'est pas requise en cas de polyglobulie avec hémoglobine > 18,5 g/dL chez homme (>16,5 g/dL chez la femme) ou hématocrite > 55% chez l'homme (> 49,5 chez la femme).



Tableau 2 :
critères diagnostiques 2016 de
la thrombocytémie essentielle.

Critères Majeurs	
1.	Plaquettes > 450 G/L
2.	Biopsie ostéo-médullaire avec prolifération mégacaryocytaire et augmentation du nombre de formes matures de grande taille au noyau hyperlobulé. Pas d'augmentation significative des autres lignées. Rarement densification minimale de la trame réticulinique (fibrose grade 1)
3.	Absence de critères OMS pour une LMC (BCR-ABL), une PV, une MFP, un syndrome myélodysplasique ou une autre hémopathie myéloïde
4.	Présence d'une mutation de JAK2, CALR ou MPL
Critères Mineurs	
Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie pour une thrombocytose réactionnelle	

Le diagnostic requiert les quatre critères majeurs ou les trois premiers et le critère mineur.

La thrombocytémie essentielle (TE)

Les critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle (TE) ont été peu modifiés. Les mutations de *MPL* et de *CALR*, mises en évidence en 2008 et 2013 respectivement, ont été ajoutées aux mutations de *JAK2* comme critère majeur (tableau 2). La présence d'un marqueur de clonalité ou l'absence de cause réactionnelle à la thrombocytose a été déplacée en critère mineur nécessaire en cas d'absence de mutation promotrice (*JAK2*, *CALR*, *MPL*). On parle alors de TE triple négative. Le marqueur de clonalité recherché peut être une anomalie au caryotype ou une anomalie moléculaire détectée par séquençage de nouvelle génération (NGS) qui devient de plus en plus accessible en pratique courante. Toutefois, une de ces anomalies moléculaires n'est pas toujours retrouvée dans les TE triple négatives, comme montré par séquençage d'exome ⁽⁵⁾.

La myélofibrose primitive avérée (MFP)

La myélofibrose primitive avérée (MFP) correspond aux cas de myélofibrose avec un grade de fibrose MF2 ou MF3 puisque les grades 1 font maintenant partie des myélofibroses préfibrotiques. Au niveau moléculaire les mutations de *CALR* ont été ajoutées comme critère majeur (tableau 3). Il est souligné l'intérêt, en cas d'absence de mutation promotrice, de rechercher une mutation parmi

les gènes les plus souvent mutés dans cette pathologie (*ASXL1*, *TET2*, *SRSF2*...). Toutefois, ces mutations ne sont pas spécifiques de la MFP car elles sont aussi retrouvées dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), les formes mixtes SMD/NMP et plus rarement dans les autres NMP, ce qui impose toujours l'élimination de ces diagnostics différentiels (critère majeur 2). Pour les critères mineurs, une hyperleucocytose supérieure à 11 G/L a été introduite aux côtés de l'anémie, la splénomégalie, l'augmentation des LDH et l'érythroblastose sanguine.

La myélofibrose préfibrotique (prémFP)

Les critères diagnostiques de la myélofibrose préfibrotique (prémFP) reprennent les critères de la MFP hormis le grade de fibrose qui les différencie et le critère mineur des érythroblastes sanguins qui a été supprimé (tableau 4). La prémFP, décrite au niveau histologique depuis de nombreuses années, forme une entité intermédiaire entre la TE et la MFP et il existe un continuum d'évolution entre ces pathologies ⁽⁶⁾. Cette nouvelle entité regroupe les myélofibroses de grade 1 ainsi que des formes sans fibrose médullaire. Dans ces cas la distinction entre prémFP et TE peut être délicate puisque plusieurs études ont montré un manque de reproductibilité dans le classement histologique ^(7,8). De plus, la présence d'un critère mineur de prémFP peut être retrouvé dans certains cas de TE tout comme on peut être confronté à un cas de prémFP histologique

Tableau 3 :
critères diagnostiques 2016 de
la myélofibrose primitive.

Critères Majeurs	
1.	Biopsie ostéo-médullaire avec prolifération et atypies mégacaryocytaires, accompagnée d'une fibrose réticulinique ou collagénique (grade 2 ou 3)
2.	Absence de critères OMS pour une LMC (BCR-ABL), une PV, une MFP, un syndrome myélodysplasique ou une autre hémopathie myéloïde
3.	Présence d'une mutation de <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> Ou présence d'un marqueur de clonalité (par exemple mutation de <i>ASXL1</i> , <i>TET2</i> , <i>EZH2</i> ; <i>IDH1/2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i>) Ou absence de cause réactionnelle fibrose médullaire *
Critères Mineurs	
a.	Anémie non liée à une comorbidité
b.	Hyperleucocytose > 11 G/L
c.	Splénomégalie palpable
d.	Augmentation des LDH (seuil variant selon institution)
e.	Présence d'érythroblastes sanguins

Le diagnostic requiert les trois critères majeurs et au moins un critère mineur.

* : fibrose due à infection, maladie auto-immune, hémopathie lymphoïde, métastases médullaires, cause toxique.

Critères Majeurs	
1.	Biopsie ostéo-médullaire avec prolifération et atypies mégacaryocytaires, sans fibrose dépassant le grade 1, avec augmentation de la richesse, une prolifération granuleuse et souvent une diminution de l'érythroïde
2.	Absence de critères OMS pour une LMC (BCR-ABL), une PV, une MFP, un syndrome myélodysplasique ou une autre hémopathie myéloïde
3.	Présence d'une mutation de <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> Ou présence d'un marqueur de clonalité (par exemple mutation de <i>ASXL1</i> , <i>TET2</i> , <i>EZH2</i> ; <i>IDH1/2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i>) Ou absence de cause réactionnelle fibrose médullaire *
Critères Mineurs	
a.	Anémie non liée à une comorbidité
b.	Hyperleucocytose > 11 G/L
c.	Splénomégalie palpable
d.	Augmentation des LDH (seuil variant selon institution)

Le diagnostic requiert les trois critères majeurs et au moins un critère mineur.

* : fibrose due à infection, maladie auto-immune, hémopathie lymphoïde, métastases médullaires, cause toxique.

sans aucun des critères mineurs de l'OMS 2016 ⁽⁹⁾. Ce diagnostic requiert donc une expertise histologique. En France, le GEBOM (Groupe d'Etude de la Biopsie Ostéo Médullaire) rassemble les anatomo-pathologistes qui s'intéressent aux syndromes myéloprolifératifs et organise des relectures de cas difficiles.

La leucémie chronique à neutrophiles (LCN)

Les 8 critères diagnostiques de la leucémie chronique à neutrophiles (LCN) ont été modifiés en 5 critères avec l'introduction des mutations du récepteur au G-CSF : *CSF3R*.

La leucémie à éosinophiles

Les critères diagnostiques de la leucémie à éosinophiles n'ont pas été modifiés dans cette nouvelle révision de la classification OMS des hémopathies.

Conclusion

La biopsie ostéo-médullaire prend une place majeure dans la révision 2016 de la classification des NMP non LMC. L'abaissement des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite définissant la PV peut conduire à une augmentation des bilans diagnostiques, rendant particulièrement nécessaire le dialogue clinicien-biologiste.

Tableau 4 : critères diagnostiques 2016 de la myélofibrose préfibrotique.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les seuils d'hémoglobine et d'hématocrite pour la définition de la Polyglobulie de Vaquez ont été abaissés.
- La myélofibrose préfibrotique est introduite comme nouvelle entité.
- Les mutations de *CALR* ont été ajoutées comme critère diagnostique majeur de la thrombocytémie essentielle, de la myélofibrose primitive et de la myélofibrose préfibrotique.

■ Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
2. Cassinat B, Laguillier C, Gardin C, de Beco V, Burcheri S, Fenaux P, et al. Classification of myeloproliferative disorders in the JAK2 era: is there a role for red cell mass? *Leukemia*. 2007 Aug 23;22(2):452-3.
3. Lussana F, Carobbio A, Randi ML, Elena C, Rumi E, Finazzi G, et al. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2014 Nov 1;167(4):541-6.
4. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2239-41.
5. Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, Messaoudi K, Defour JP, Ianotto JC, et al. Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):333-42.
6. Thiele J, Kvasnicka HM, Müllauer L, Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*. 2011 May 26;117(21):5710-8.
7. Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, Buck G, Wheatley K, East CL, et al. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):60-70.
8. Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles M-P, Boyer F, Hunault M, Rousselet M-C. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology*. 2010 May;56(6):758-67.
9. Jeryczynski G, Thiele J, Gisslinger B, Wölfler A, Schalling M, Gleiß A, et al. Pre-fibrotic/early primary myelofibrosis vs. WHO-defined essential thrombocythemia: The impact of minor clinical diagnostic criteria on the outcome of the disease. *Am J Hematol*. 2017 Sep 1;92(9):885-91.



ASSOCIATION AFITCH-OR

(Association Française des Infirmiers de Thérapie Cellulaire, Hématologie, Oncologie et Radiothérapie)

Journées annuelles d'échanges de réflexions et pratiques soignantes

Les 9 et 10 octobre 2017

Espace Congrès les Esselières Paris Sud

Seront abordés :

- la neuro-oncologie ;
- la cancérologie digestive ;
- les lymphomes ;
- les soins de support.

Renseignements et inscriptions : www.afitch-or.asso.fr

Imnovid® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.



Imnovid®

(pomalidomide)



**Ensemble, continuons à construire
son avenir**

Agréé aux collectivités

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Pour une information complète sur IMNOVID®, consultez le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Les syndromes myéloprolifératifs / myélodysplasiques

Les syndromes myéloprolifératifs /myélodysplasiques (SMP/SMD) sont des maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique dont l'expression clinique et biologique hétérogène contraste avec un nombre limité d'altérations génétiques stéréotypées affectant les voies de signalisation, l'épissage des pré-ARN messagers et les régulateurs épigénétiques. Leur pronostic peut être péjoratif, justifiant la recherche de stratégies thérapeutiques innovantes dans le cadre d'essais thérapeutiques dédiés.

Introduction

La catégorie des syndromes myélodysplasiques / néoplasmes myéloprolifératifs (SMD/NMP) a été créée en 1999 pour regrouper des hémopathies myéloïdes clonales rares associant de façon hétérogène des caractères rares prolifératifs (hyperleucocytose, monocytose, thrombocytose, organomégalie) et dysplasiques (cytopénie mono ou multi-lignées). Elle comprend une maladie pédiatrique, la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) d'expression essentiellement proliférative, et quatre pathologies du vieillissement, la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), qui est la plus fréquente, la leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa), le SMD/NMP avec thrombocytose et sidéroblastes en couronne (SMD/NMP-SC-T), encore appelé « anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose », et les SMP/NMP inclassables (SMP/SMDi). Le diagnostic de toutes ces maladies est d'abord un diagnostic en creux: il impose d'éliminer une leucémie aiguë (le pourcentage de blastes médullaires doit être < 20%), une leucémie myéloïde chronique (on ne doit pas détecter de réarrangement de BCR-ABL), et, lorsqu'il existe une hyperéosinophilie, un réarrangement du gène codant le récepteur bêta du *platelet-derived growth factor* PDGFRB. Les critères diagnostiques et caractéristiques de chaque entité sont résumés dans le **tableau 1**.

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

La fréquence de la LMMC (~0.4/100000 habitants/an) est probablement sous-estimée car les formes asymptomatiques sont négligées. La maladie est définie

par une monocytose >1G/L représentant plus de 10% des leucocytes circulants. Une dysplasie myéloïde dans une moelle souvent riche aide au diagnostic. Si elle est absente, la persistance d'une monocytose inexplicée pendant au moins trois mois fait le diagnostic, renforcé par l'identification d'une anomalie cytogénétique ou moléculaire clonale. L'analyse des sous-populations monocytaires dans le sang en cytométrie à flux permet un diagnostic plus rapide lorsqu'elle montre une augmentation caractéristique des monocytes classiques CD14⁺, CD16⁺ (>94% des monocytes totaux) qui distingue la LMMC des monocytoses réactionnelles. La présentation clinique est très hétérogène. La classification FAB distingue les formes prolifératives (leucocytose >13G/L) des formes dysplasiques au pronostic moins péjoratif. L'OMS définit 3 catégories en fonction de la blastose médullaire (les promonocytes sont inclus dans le décompte des blastes) qui impacte le pronostic: LMMC-0 (0-4%), LMMC-1 (5-9%) et LMMC-2 (10-19%). Les mutations du gène ASXL1 et le nombre de mutations récurrentes (en moyenne 3 par patient) impactent négativement le pronostic. L'empreinte mutationnelle est caractéristique de la maladie, associant des mutations affectant la régulation épigénétique (*TET2* 60%, *ASXL1* 40%), l'épissage (*SRSF2* 50%), et la signalisation (activant le plus souvent la voie Ras, 40%) (**figure 1**). La médiane de survie est de l'ordre de 30 mois. Une transformation en leucémie aiguë survient dans 25% des cas. Le seul traitement curatif est la transplantation de CSH allogéniques. Elle est rarement réalisable du fait de l'âge et des comorbidités. Les autres options thérapeutiques vont de l'attentisme vigilant aux agents stimulants l'érythropoïèse et à l'azacytidine, un médicament déméthylant. Ces approches améliorent la qualité de vie, réduisent les signes cliniques et biologiques de la maladie, mais ne sont pas curatives.

■ Auteurs



Nolwenn LUCAS

Ancienne interne en hématologie clinique, doctorante dans l'unité INSERM U1170 (Hématopoïèse Normale et Pathologique, Gustave Roussy, Villejuif).

Expertise :

hémopathies myéloïdes.

Correspondance :

INSERM U1170 Equipe 4, Pavillon de Recherche 1, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex ; nolwenn.lucas@gustaveroussy.fr

Co-auteur :

Éric SOLARY, PU-PH en hématologie clinique (université Paris-Sud), directeur de la recherche et chef du département d'hématologie clinique (Gustave Roussy).

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES, SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS, ÉPIGÉNÉTIQUE, ÉPISSAGE, SIGNALISATION.

	LMMC			LMCa	SMP/SMD -SC-T	SMP/SMD-I	LMMJ
	LMMC-0	LMMC-1	LMMC-2				
Caractéristiques démographiques							
Age	72			72	72	72	<14 ans (médiane 2 ans)
Incidence	0,3/100000			1/100 LMC			1,2/million d'enfants
Médiane de survie	31 mois	19 mois	13 mois	1 an	6 ans	2 ans	
Critères diagnostiques							
Leucocytes				>13G/L		>13G/L	
Plaquettes					>450 G/L		
Monocytes	>1 G/L et >10% leucocytes			<1 G/L et < 10%		<1 G/L et < 10%	>1G/L
Blastes sanguins	0-1%	2-4%	5-9%				
Sidéroblastes en couronnes	<15%			<15%	>15% ou mutation de SF3B1		
Blastes médullaires	0-5%	5-9%	10-19%	<20%	<20%	<20%	<20%
Dysplasie	0-3			Dysgranulopoïèse		≥1	Minime

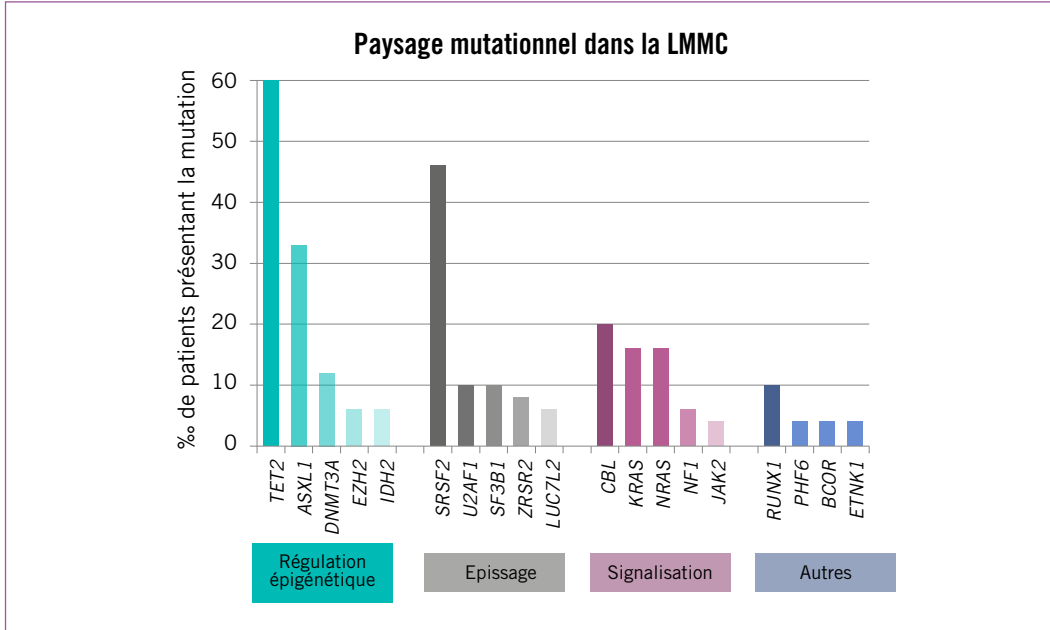


Figure 1 : paysage mutationnel dans la LMMC. L'empreinte génétique caractéristique de la LMMC associe des mutations affectant la régulation épigénétique (92% des patients, *TET2* dans 60% des cas), l'épissage des pré-ARN messagers (60% des patients, *SRSF2* dans 50% des cas) et la signalisation intracellulaire (60% des patients).

La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ)

La LMMJ est caractérisée, comme la LMMC, par une monocytose >1G/L survenant chez le petit enfant (âge médian 2 ans) avec une prédominance masculine (ratio 3:1). Elle représente 2-3% des leucémies de l'enfant. La présentation clinique, subaiguë, associe fièvre, asthénie et hépatosplénomégalie. Il existe une hyperplasie granulomonocytaire médullaire, une dysplasie monocyttaire, et un taux élevé d'hémoglobine fœtale (50%). Une mutation d'un gène activant la voie Ras est retrouvée dans plus de 90% des cas. Dans 10% des cas, il s'agit de mutations constitutives hétérozygotes (syndrome de Noonan, neurofibromatose de type 1) et la perte d'hétérozygotie dans une cellule souche hématopoïétique induit la LMMJ (figure 2). L'hypermultiplication des progéniteurs granulomonocytaires au GM-CSF est caractéristique. La régression spontanée de la maladie (en général due

alors à une mutation de CBL) est rare. Le pronostic est très péjoratif en l'absence de transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

La leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa)

C'est une maladie très rare dont le pronostic est particulièrement péjoratif (médiane, 1 an). Elle doit être distinguée de la LMC par l'absence de BCR-ABL, de la leucémie chronique à neutrophiles (LCN) par la présence d'une myélémie et d'une dysgranulopoïèse, et de la LMMC par l'absence de monocytose. Les mutations les plus caractéristiques affectent les gènes *SETBP1* (33%) et *ETNK1* (9%). Les mutations activant la voie Ras sont très fréquentes. Les mutations de CSF-3R, parfois décrites, sont beaucoup plus caractéristiques de la LCN.

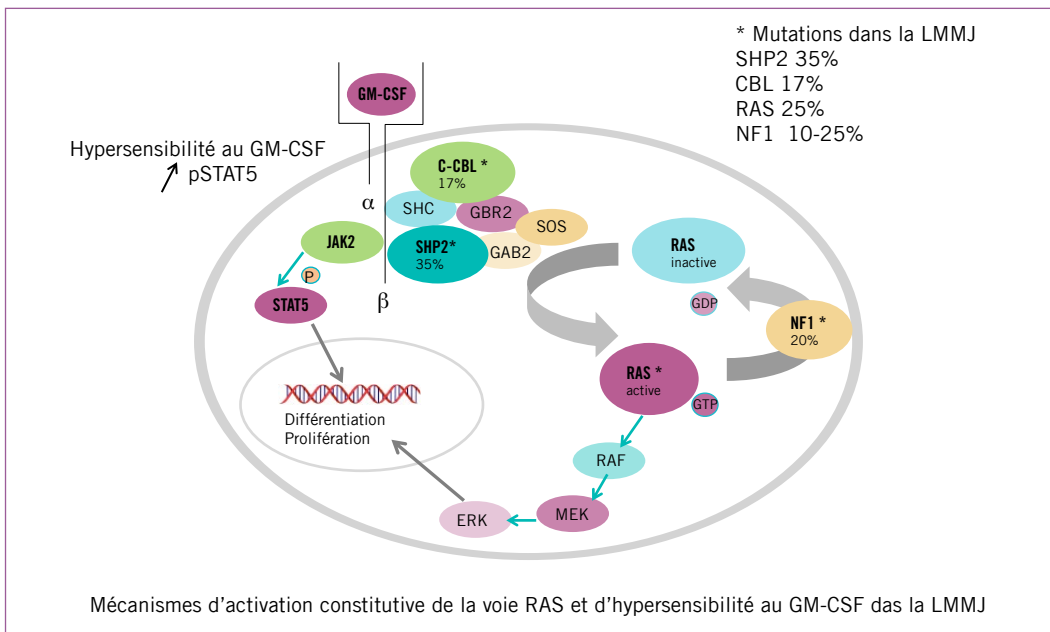
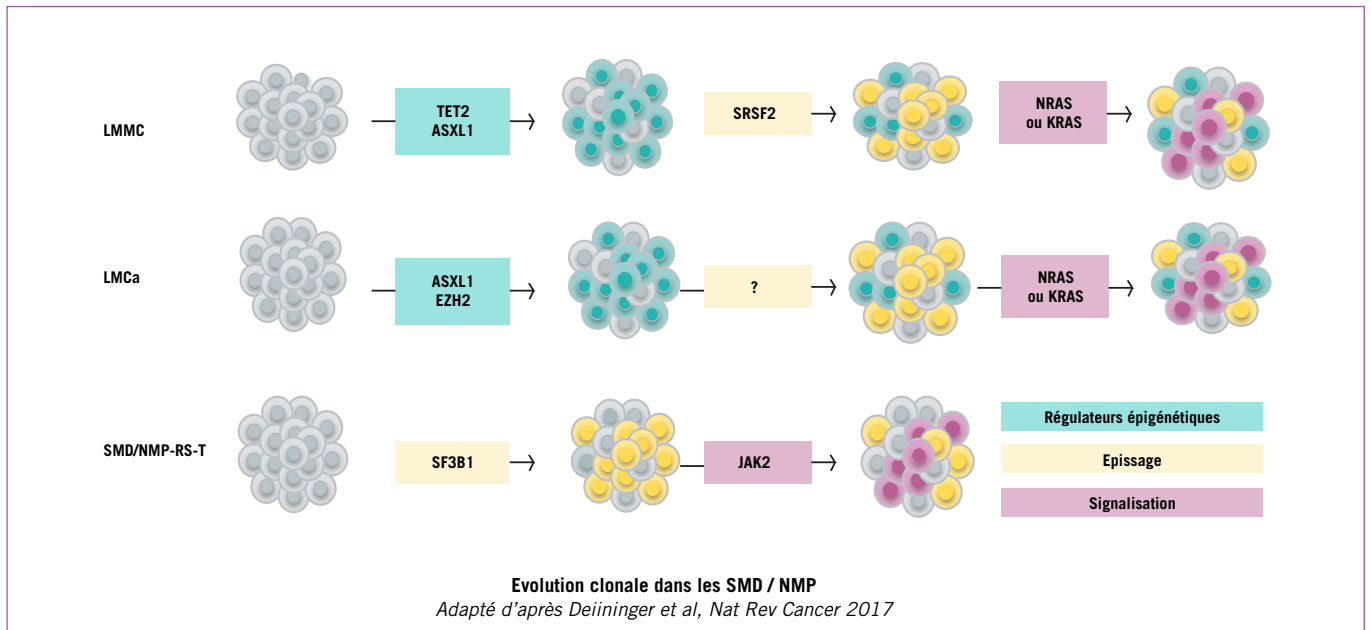


Figure 2 : mécanismes d'activation constitutive de la voie RAS et d'hypersensibilité au GM-CSF dans la LMMJ. La LMMJ est caractérisée par des mutations de gènes aboutissant à une activation constitutive de la voie RAS, et une hypersensibilité au GM-CSF illustrée par l'hyperphosphorylation de STAT5 et la pousse des colonies granulomonocytaires (CFU-GM).



Le SMD/MPN avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (MDS/MPN-SC-T)

Ce syndrome associe les caractéristique prolifératives de la thrombocytémie essentielle (TE) (thrombocytose >450G/L, 60% de mutation *JAK2V617F*) aux caractéristiques dysplasiques de l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSI), dont les mutations de *SF3B1* (80%).

L'évolution de la maladie reflète cette dualité avec la survenue de thromboses et de complications liées à l'anémie mais une espérance de vie supérieure aux autres SMD/NMP (médiane 6 ans). Des mutations de *TET2*, *DNMT3A*, *SETBP1* et *ASXL1* sont parfois observées, les deux dernières étant de mauvais pronostic. Le traitement est essentiellement symptomatique et consiste en la prévention des thromboses et la prise en charge de l'anémie. La transplantation de CSH allogéniques est proposée dans les formes évolutives.

Les SMP/SMD-I

Par définition, ce sont les SMD/NMP ne répondant pas aux critères des autres SMD/NMP, donc rares, hétérogènes et mal caractérisés. La splénomégalie et les mutations de *JAK2* seraient plus fréquentes. Le pronostic se rapproche de celui de la LMMC.

Caractérisation moléculaire et nouvelles perspectives thérapeutiques

La caractérisation moléculaire des SMD/NMP de l'adulte suggère une hématopoïèse clonale liée à l'âge évoluant vers une de ces entités lors de l'acquisition de mutations secondaires (en général de la signalisation) (**figure 3**). Le ciblage des voies de signalisation, de l'épissage et de la réponse aux cytokines, constitue des perspectives thérapeutiques en cours d'évaluation. En dépit de leur faible fréquence, ces entités, ou au moins la LMMC et la JMML, méritent des essais thérapeutiques dédiés, indépendants de ceux mis en place dans les SMD.

Figure 3 :
évolution clonale dans les SMD/NMP
La séquence typique d'acquisition des mutations dans les différents SMD/NMP est représentée, avec les mutations les plus fréquemment retrouvées pour chaque entité.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les SMP/SMD de l'adulte sont des pathologies liées au vieillissement, caractérisées par des mutations affectant la régulation épigénétique, l'épissage et la signalisation intracellulaire
- La LMMJ, seul SMP/SMD pédiatrique, résulte de mutations activatrices de la voie Ras, constitutionnelles ou acquises
- L'allogreffe est le seul traitement curatif des formes graves de SMP/SMD, mais peu de patients sont éligibles
- Les agents déméthylants sont le traitement de première intention des formes graves non éligibles à l'allogreffe. Seule l'azacytidine dispose d'une AMM en Europe dans cette indication.

■ Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016, 127:2391-405.
2. Merlevede J, Droin N, Qin T, Meldi K, Yoshida K, Morabito M, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. *Nat Commun.* 2016;7:10767.
3. Deininger MWN, Tyner JW, Solary E. Turning the tide in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Nat Rev Cancer.* 2017;17:425-40.

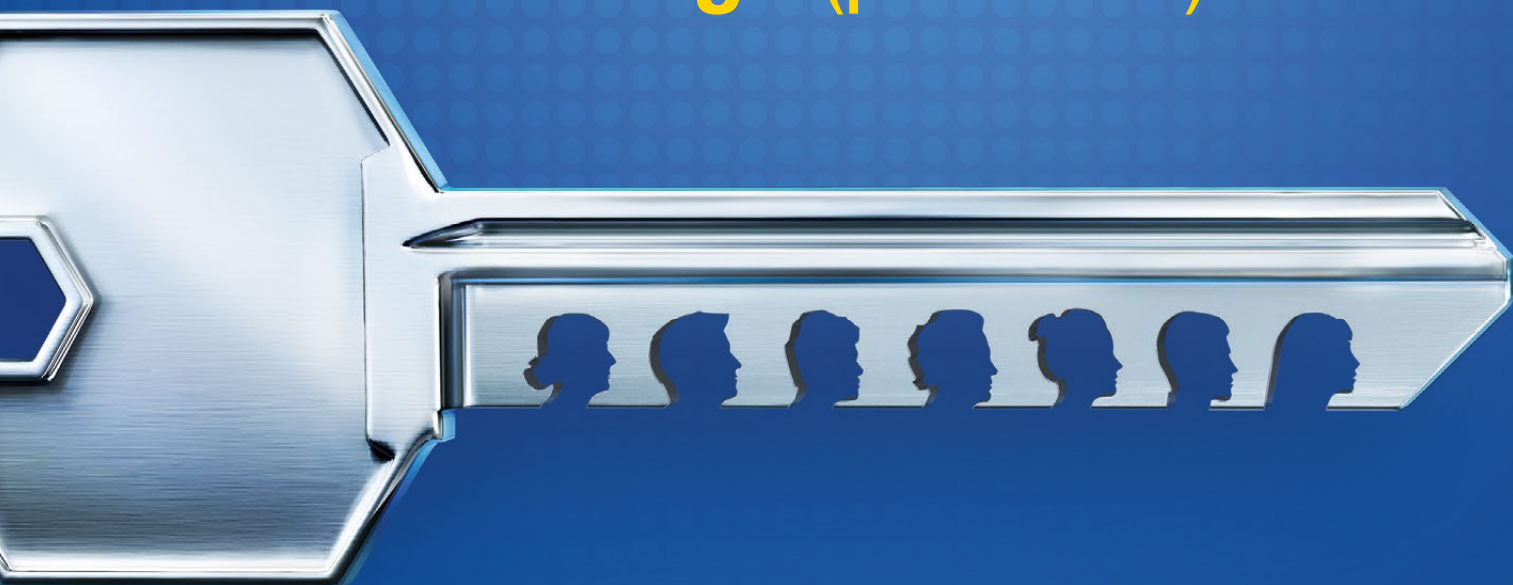


ICLUSIG[®]

(ponatinib) comprimé pelliculé
15 mg 30 mg 45 mg

Un acteur clé

Iclusig[®] (ponatinib)



Iclusig[®] est indiqué chez les patients adultes atteints de :

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I
- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

Se référer aux rubriques 4.2 du RCP sur l'évaluation de l'état cardiovasculaire avant le début du traitement et 4.4 sur les situations pour lesquelles un traitement de remplacement peut être envisagé.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur la base de donnée publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).
Centre d'appel Incyte (Pharmacovigilance/Réclamation Qualité/Information Médicale) : eumedinfo@incyte.com. Tél : 08 05 22 00 62.



Prise en charge actuelle de la LMC : quel traitement à quel patient ?

Grâce à des outils standardisés de monitoring, la prise en charge de la LMC peut aujourd'hui être ajustée à la singularité des patients. Les traitements et leurs adaptations doivent répondre aux objectifs communs d'absence de transformation ou d'effets indésirables graves, et aux objectifs d'arrêts de traitements chez les patients bons répondeurs.

Après l'arrivée révolutionnaire en 2001 de l'imatinib (IM), la prise en charge de la LMC a rapidement été considérée comme simple, uniforme et efficace. Le pas franchi était si grand que seul le message positif de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) miraculeux était retenu. Pourtant les réponses n'étaient pas systématiques, les intolérances étaient fréquentes, et l'observance à un traitement per os autonomisant les patients faisait souvent défaut. Ainsi aujourd'hui la survie globale des patients dépasse à peine 80% à 12 ans⁽¹⁾. Par ailleurs seule une petite moitié des patients de l'essai princeps IRIS est encore sous IM⁽¹⁾, et 30% des patients des cohortes de l'EUTOS (2008-2013) sous IM en première ligne ont nécessité au moins un traitement de deuxième ligne⁽²⁾. Aujourd'hui, avec 5 ITK disponibles, des scores pronostiques plus adaptés, et des objectifs différents en fonction des situations, le paradigme d'une prise en charge simple et identique pour tous appartient au passé. La prise en charge de la LMC est devenue un modèle de médecine personnalisée.

Une médecine personnalisée

La médecine personnalisée permet de répondre aux objectifs d'un traitement tout en optimisant son rapport bénéfice/risque, ce rapport dépendant des caractéristiques singulières de chaque patient. Ceci nécessite la coexistence de conditions⁽³⁾ réunies dans la prise en charge de la LMC : un diagnostic précis avec biomarqueurs, des traitements ciblés, des biomarqueurs de suivi (efficacité, toxicité, observance, arrêt de traitement, rechute), et des possibilités d'ajustement des drogues et de leurs posologies. L'autonomisation des patients, acteurs responsables et intégrés au processus de soin, vient renforcer les possibilités d'adaptation des traitements aux situations singulières de chacun d'entre eux.

Des objectifs communs ?

Les objectifs du traitement de la LMC sont l'absence de transformation pour tous les patients, conditionnant la survie aujourd'hui comme avant l'ère des ITK, et l'absence d'effets indésirables (EI) graves ou imputant la qualité de vie et/ou l'observance. L'arrêt de traitement est devenu progressivement un 3^e objectif majeur⁽⁴⁾, il concerne une sous-population de bons répondeurs restant à définir, et fait l'objet d'essais d'optimisation visant l'arrêt. Le rapport bénéfice/risque issu de la coexistence de ces objectifs représente le socle des choix thérapeutiques.

Les choix thérapeutiques : plusieurs générations de traitements ciblés

Les ITK ayant une AMM dans la LMC sont l'IM (ITK1, 1^e génération), le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib

(ITK2) et le ponatinib (ITK3). Chez l'adulte, les posologies de ces traitements oraux sont fixées indépendamment du poids, du sexe, et de l'âge. Le schéma thérapeutique est simple pour la plupart avec une seule prise quotidienne, seul le nilotinib doit être pris à distance des repas et en deux prises quotidiennes. En France, seuls l'IM et le nilotinib ont l'AMM et le remboursement en première ligne. Le bosutinib est indiqué en 4^e ligne, mais est proposable en 2^e ou 3^e ligne après IM si les autres ITK sont contre-indiqués. Le ponatinib est indiqué en échec d'ITK2 ou si mutation T315I d'ABL. L'arsenal thérapeutique comporte également l'allogreffe proposée en absence d'alternative thérapeutique, l'interféron alpha proposé lors des grossesses ou en association thérapeutique dans des essais d'optimisation de réponse, et les essais thérapeutiques.

Un monitoring standardisé pour l'aide décisionnelle

Les biomarqueurs initiaux et de suivi de la LMC sont simples et standardisés. Ils permettent d'établir différents scores pronostiques (Sokal, Hasford, Eutos), dont un proposé par l'ELN très récemment (Eutos-LTS), qui rend possible l'évaluation du risque de décès réellement dû à la LMC, nécessaire dans un contexte de longue survie globale⁽²⁾. On peut ainsi proposer aux patients avec score pronostique de haut risque un ITK2 (nilotinib) en 1^e ligne. La réponse au traitement est évaluée par cytogénétique mais surtout par biologie moléculaire (RM) qui permet un monitoring simple et régulier. La vitesse de réponse - idéalement biphasique - est corrélée à la survie, et l'efficacité du traitement est évaluée en fonction de la cinétique des réponses cytogénétique et moléculaire (RM) selon recommandations internationales⁽⁵⁾. Le risque de transformation est faible après obtention d'une diminution de 2 log (RM2) après un an de traitement, correspondant à une réponse complète cytogénétique. L'absence de diminution rapide du transcrit et de RM2 à un an, comme une perte de réponse par la suite, sont des échecs nécessitant un *switch* thérapeutique. Le risque de transformation est minimal après obtention d'une RM3, appelée réponse optimale, permettant une poursuite de l'ITK hormis autres complications. Les situations entre une RM2 et une RM3 après au moins un an de traitement (*warning*) nécessitent une surveillance et peuvent amener à un *switch* en fonction des situations (âge, score de risque initial, tolérance, observance, antécédents médicaux...). Dès qu'une réponse optimale n'est pas obtenue, l'existence éventuelle de mutations d'ABL doit être recherchée par un séquençage Sanger, permettant de guider un *switch*. Mais l'observance au traitement doit être évaluée, l'absence de compliance étant fréquemment la cause des absences de réponse⁽⁶⁾. Un soutien social et une meilleure information peuvent améliorer l'observance au traitement et son

■ Auteur



Aude CHARBONNIER

Hématologue. Référente LMC de l'Institut Paoli-Calmettes.

Expertise :

Membre du Fi-LMC
Présidente du conseil scientifique de LMC France.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

Institut Paoli-Calmettes
232 Bd de Sainte-Marguerite
13009 Marseille
charbonniera@ipc.unicancer.fr

MOTS CLÉS

ITK, MÉDECINE PERSONNALISÉE, MONITORING, EFFETS INDÉSIRABLES, BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE.

efficacité, avant d'envisager un *switch*. Enfin, en cas de réponse optimale, et d'autant plus que le score pronostic est de bas risque, il est possible de viser un nouvel objectif d'arrêt de traitement. Celui-ci n'est envisageable qu'après plusieurs années de traitement et de réponse profonde (> RM4), et un *switch* ou un essai thérapeutique peuvent être proposés dans ce but, dépendant souvent de la motivation des patients, de leur âge et des EI. Le suivi moléculaire des patients en arrêt de traitement doit être rapproché durant la première année, durant laquelle survient la grande majorité des pertes de réponse ⁽⁷⁾.

La prise en compte des effets indésirables dans les décisions thérapeutiques

Les EI de faible grade, souvent sous-évalués, influent sur la qualité de vie (QOL) et l'observance, et participent en cela très fréquemment aux décisions clés du parcours de soins, allant du soutien psychologique jusqu'au *switch* thérapeutique, en passant par les diminutions de posologie avec risque de perte de réponse. Ils diminuent en général avec le temps d'exposition aux ITK. L'EI commun à tous les ITK est l'asthénie (70%), mieux acceptée si elle est prise en compte par les soignants. Les EI de haut grade mettent quant à eux en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital, et nécessitent un *switch* thérapeutique. Leur incidence est aussi sous-évaluée car ils sont peu signalés et peuvent survenir après plusieurs années de traitements, au-delà des périodes de recueil de données des essais cliniques. Les EI cardio-vasculaires, métaboliques et pleuro-pulmonaires sont les plus fréquents, mais les effets off-target des ITK sont multiples. En pratique tout EI inattendu ou de haut grade devrait faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. Enfin, les choix thérapeutiques s'appuient sur les risques de survenue d'EI liés aux antécédents médicaux des patients, malgré l'absence de contre-indications réelles des fiches produits de l'industrie pharmaceutique. L'ELN a publié en 2016 des propositions de gestion globale des EI ⁽⁸⁾, et le groupe français du Fi-LMC a proposé la même année ses recommandations vis-à-vis du nilotinib et du risque d'artériopathie ⁽⁹⁾.

L'ajustement des traitements basé sur la pharmacologie : des modulations de schémas et de doses

Avant de recourir à des *switch* thérapeutiques itératifs et épuisant les différentes possibilités de traitements, il pourrait être judicieux d'ajuster les choix de traitements et de leurs posologies aux situations pharmacologiques particulières de chaque patient. Ceci permettrait de personnaliser réellement le choix du traitement et son schéma, en l'ajustant à la « posologie minimum efficace ». Les paramètres en jeu sont nombreux (âge, poids, sexe, co-médications, polymorphismes, ethnies, habitudes alimentaires...), mais le domaine est à peine effleuré en pratique courante. Ainsi les co-médications (médicales ou issues de thérapies non conventionnelles) sont peu prises en compte, alors que par exemple tous les inducteurs de la *pgp* et du *CYP3A4* peuvent suffire à expliquer un échec thérapeutique. Illustrant la problématique des polymorphismes, la réponse à l'IM est directement liée aux génotypes de ses transporteurs comme *OCTN1* et *MDR1*, et aux génotypes des enzymes de son métabolisme (*CYP3A4*) ⁽¹⁰⁾ sans qu'il en soit tenu compte, par absence de tests biomarqueurs simples et standardisés. De même les événements vasculaires sous nilotinib semblent dépendants d'un polymorphisme du LDL cholestérol. En France la problématique est abordée à l'heure actuelle de façon indirecte par l'utilisation de dosages sanguins, qui guident les praticiens dans l'adaptation des posologies, idéalement avant même l'évaluation de la réponse et la survenue d'EI grevant la poursuite du traitement. Enfin, des questions d'adaptation de traitement découlent de la problématique peu abordée de doses d'entretien, moins toxiques et plus confortables pour les patients, et qui permettraient d'assurer le maintien de la réponse.

Conclusion

Au total, si la prise en charge initiale de la LMC semble peu personnalisée, le choix thérapeutique initial se résumant à IM *versus* nilotinib à doses identiques pour tous les patients, des options thérapeutiques et d'ajustement du traitement existent réellement tout au long du parcours de soin. Ils dépendent bien sûr des objectifs individuels de chaque patient, de l'évaluation régulière du rapport bénéfice/risque, rendue possible par la simplicité du monitoring de la réponse et des effets secondaires. Sans oublier l'indispensable collaboration du patient lui-même à son traitement.

■ Références

1. Hoshhaus A, N Eng J Med 2017; 376:917-27
2. Hoffmann VS, Leukemia 2017; 31:593-601
3. Marquet P, Thérapie 2015;70:1-10
4. Dulucq S, Cancer Medicine 2016; 5 :2398-411
5. Baccarani M, Blood 2013 ; 122 :872-84
6. Marin D, J Clin Oncol. 2010; 28:2381-88
7. Etienne, J Clin Oncol 35:298-305
8. Steegmann JL, Leukemia 2016 ; 30:1648-71
9. Réa D, Bull Cancer 2016 ; 103:180-89
10. Angelini S, Haematologica 2013; 98:193-200

■ Ce qu'il faut retenir

- Grâce à un monitoring moléculaire et clinique, La LMC peut bénéficier aujourd'hui d'une prise en charge personnalisée.
- L'arsenal thérapeutique comporte cinq ITK (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib), l'interféron, l'allogreffe, et les essais thérapeutiques.
- L'objectif commun et principal reste l'absence de transformation. L'arrêt de traitement est un nouvel objectif pour les patients bons répondeurs.
- Le choix thérapeutique initial (IM vs Nilotinib) s'appuie sur un score pronostic adapté (E-LTS).
- Le monitoring de la réponse est standardisé. Les échecs nécessitent un *switch* thérapeutique, les situations de warning ou les effets indésirables nécessitent un ajustement de la prise en charge. Les choix thérapeutiques et de posologie s'appuient sur la connaissance des effets secondaires, de l'observance et des paramètres pharmacologiques.

Arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique : du concept à la stratégie

La mise en place des ITK dans le traitement de la LMC a permis des rémissions moléculaires profondes et durables. Dans cette catégorie de patients, les essais cliniques d'arrêt d'ITK ont montré des rechutes moléculaires chez 50-60 % des patients nécessitant la reprise des ITK. Les études actuelles s'attachent à identifier les paramètres cliniques et biologiques prédictifs de rechute et à développer des thérapies visant à éliminer les cellules souches résiduelles pour une approche curative de la LMC.

Introduction

Au cours des deux dernières décennies, l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) a modifié de manière spectaculaire la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) ⁽¹⁾. Ces thérapies ont permis de transformer l'histoire naturelle de la maladie et de prolonger la survie de telle sorte que d'après certaines études, les patients atteints de LMC peuvent espérer aujourd'hui avoir une espérance de vie identique à celle de la population générale de même âge et sexe ⁽²⁾. Ce succès majeur en hématologie a permis aussi de tester la possibilité d'arrêts thérapeutiques chez les patients chez qui des rémissions moléculaires ont pu être obtenues ⁽³⁾. Depuis l'essai pionnier français STIM, plusieurs essais d'arrêt de traitement ont pu être réalisés. Ces essais thérapeutiques ont permis de révéler un nouveau défi dans la prise en charge : en effet, l'arrêt des ITK, même après des périodes très prolongées de rémissions, conduit à des rechutes moléculaires parfois très rapides chez la majorité des patients au cours des 6-8 premiers mois. Ce phénomène a révélé la résistance déjà connue *in vitro* ⁽⁴⁾ des CSL de LMC aux ITK, ouvrant ainsi un vaste sujet de recherche visant à comprendre les mécanismes de la dormance à long-terme des CSL persistantes ^(5, 6, 7). Plusieurs questions sont actuellement posées, avec des implications cliniques immédiates et futures.

Mécanismes de la persistance des CSL

L'une des caractéristiques majeures des CSL de LMC est leur quiescence profonde identifiée dès le début des années 2000 par des tests *in vitro* et *in vivo* ⁽⁴⁾. Il a également été montré que ces cellules étaient insensibles aux ITK, en particulier imatinib, nilotinib et dasatinib. Cependant, les mécanismes majeurs responsables de la persistance des CSL semblent être d'une part la diminution de l'expression de BCR-ABL dans les cellules souches les plus primitives ⁽⁷⁾ et d'autre part l'activation d'autres voies de signalisation dans ces cellules qui ne sont plus « addictes » à l'oncogène BCR-ABL ⁽⁷⁾. Parmi ces nombreuses voies de signalisation on peut citer notamment celles impliquant PML, SMO, ALOX5a, STAT5, MYC et TP53. De plus, les mécanismes faisant intervenir des anomalies de la niche médullaire hématopoïétique pourraient intervenir dans la persistance des cellules souches dormantes ⁽⁷⁾. Ces voies de signalisation peuvent représenter des cibles thérapeutiques évidentes et un nouveau concept de thérapies ciblées combinées a ainsi émergé.

Stratégies de génération de «rémission sans traitements»

La première étape pour que les patients puissent bénéficier d'un statut de « rémission sans traitement » (RST) est l'obtention d'une rémission moléculaire profonde (RMP) définie par les rémissions moléculaires de grade 4 ou >4. Le traitement standard de première ligne par l'imatinib permet d'obtenir une RMP chez 20% des patients environ, ce taux étant plus élevé (30-40%) après utilisation d'un ITK de 2^{ème} génération. Si l'utilisation d'imatinib n'a pas permis l'obtention d'une RMP, l'autre stratégie d'obtention d'une RST est de réaliser un « *switch* » vers un ITK2 de manière à obtenir une RMP, tout en sachant qu'une rémission moléculaire majeure (RMM, Grade 3) sous imatinib n'est pas une indication en soi pour un switch thérapeutique. Une 3^{ème} stratégie est celle qui consiste à ajouter au traitement standard (en particulier imatinib) un traitement dont l'action anti-leucémique notamment sur les cellules souches a été établie : dans ce contexte, on peut citer l'utilisation de molécules qui permettent de cibler les CSL en synergie avec l'IM ⁽⁷⁾. Ce type de stratégie actuellement réalisé dans le cadre des essais cliniques est désigné sous le terme de « traitement adjuvant » devra cependant montrer en plus de son efficacité, son innocuité chez des patients qui pourraient par ailleurs continuer sous ITK seuls à très long-terme. Enfin une autre stratégie d'obtention d'une RST est celle qui consiste à traiter d'emblée les patients par une association d'ITK et d'un autre médicament « *upfront* » ayant une activité anti-leucémique reconnue : dans le cadre de ces « combos » plusieurs stratégies d'essai ont été mises en place, par utilisation d'Interféron, de *checkpoint* inhibiteurs ou de ruxolitinib. La toxicité de ces traitements « combos » pourrait être un facteur limitant pour leur utilisation.

Quelles recommandations pour une tentative d'arrêt dans le cadre d'un traitement standard par ITK ?

Il faut souligner d'abord le fait qu'à l'heure actuelle, les tentatives d'arrêt devraient être réalisées dans le cadre d'un essai clinique ou dans des centres spécialisés possédant des infrastructures de monitoring moléculaires adéquates. Dans ce cadre, un observatoire français est actuellement disponible. À la lumière de l'ensemble des essais, plusieurs éléments qui permettent de stratifier les patients pour une tentative d'arrêt peuvent être identifiés ^(3, 8).

Auteur



Ali TURHAN

Hématologue, MD, PhD, PU-PH Faculté de Médecine Paris Sud

Expertise clinique : hémopathies malignes, LMC, NMP, SMD.

Expertise recherche : hématopoïèse normale et leucémique, cellules souches pluripotentes
Chef du Service d'Hématologie Bicêtre et Paul Brousse
Coordinateur- Institut Fédératif d'Hématologie Interpôle Paris Sud
Directeur de Recherche Inserm U935-Villejuif Equipe 1 « Leukemia, Cancer and induced pluripotency »

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance : Prof. A.G. Turhan MD, PhD
Coordinator, Hematology Institute Paris Sud
Head, Division of Hematology Paris Sud University Hospitals-Bicêtre & Paul Brousse
Research Director, Inserm U935 & INGESTEM
Pluripotent Stem Cell Infrastructure
78 Rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France

MOTS CLÉS

LMC,
BCR-ABL,
CELLULES SOUCHES
LEUCÉMIQUES,
ITK.

Les éléments inhérents aux caractéristiques de la maladie peuvent être prédictifs de rechute (Sokal élevé ou diagnostic en phase accélérée) ^(3,8). De même, le type de transcrite BCR-ABL est un élément limitant car la surveillance moléculaire mensuelle nécessaire après l'arrêt ne peut être réalisée de manière satisfaisante pour des transcrits atypiques ou impossible à quantifier en dehors de laboratoires spécialisés.

De manière logique, la réponse initiale à l'ITK utilisé apparaît comme un élément favorable pour envisager un arrêt de traitement dont la durée est un élément essentiel : Dans la plupart des essais d'arrêt d'ITK (essentiellement imatinib) la durée optimale prédictive de non-rechute moléculaire est > 5-8 ans ^(3, 8). Dans certains essais cliniques, l'administration préalable d'Interféron a été identifiée comme un élément prédictif de survie sans rechute moléculaire et de RST mais cette notion n'a pas été confirmée dans d'autres travaux.

Enfin, la profondeur de la réponse moléculaire avant l'arrêt, avec une rémission de grade 4.5 avec BCR-ABL indétectable, de plus de 2 ans est probablement optimale tout en sachant que la durée pour une éradication complète des CSL n'est pas connue. Parmi les éléments qui pourraient conditionner la rechute de la maladie, la possibilité de l'implication du système immunitaire a été étudiée. Il existe actuellement de nombreuses données en faveur du rôle du système immunitaire lors d'une tentative d'arrêt d'ITK ^(9,10). Dans les travaux futurs, il serait extrêmement important d'identifier des marqueurs biologiques « *surrogate* » associés au succès d'un arrêt, ce qui représente aujourd'hui un besoin clinique certain : dans ce cadre, des tests de monitoring de basés sur les cellules souches et les paramètres immunologiques pourraient identifier les patients candidats à l'arrêt. Des éléments immunologiques prédictifs d'une RST sont actuellement en cours d'identification et qui pourraient entrer dans les futures recommandations d'arrêt thérapeutiques.

■ Ce qu'il faut retenir

- L'administration des ITK chez les patients atteints de LMC conduit à des rémissions moléculaires profondes et durables chez 30-40% des patients, permettant d'envisager l'arrêt des ITK dans le cadre des essais cliniques et sous réserve d'un suivi moléculaire strict en milieu spécialisé.
- Les rechutes moléculaires surviennent dans les 6-8 premiers mois chez 50-60 % des patients, témoignant de la persistance des cellules souches leucémiques.
- Les caractéristiques de la maladie initiale (Indice de Sokal), la réponse à l'ITK utilisé, la durée du traitement et la profondeur de la réponse moléculaire et sa durée apparaissent actuellement comme des éléments prédictifs de rechute.
- Les études récentes démontrent le rôle du système immunitaire chez les patients en « rémissions sans traitement », suggérant la présence d'une surveillance immunitaire opérationnelle au niveau des cellules souches leucémiques.

■ Références

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2016;91:252-65.
2. Bower H, Björkholm M, Dickman PW et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2851-7.
3. Etienne G, Guilhot J, Rea D et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 20;35(3):298-305.
4. Graham SM, Jorgensen HG, Allan E et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*. 2002; 99: 319-325
5. Chomel J-C, Bonnet M-L, Sorel N et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. *Blood*. 2011;118:3657-60.
6. Chomel JC, Bonnet M-L, Sorel N et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response induced by tyrosine kinase inhibitors and the impact of therapy discontinuation. *Oncotarget*. 2016;7:35293-301.
7. Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget*. 2011 Sep;2(9):713-27.
8. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016 Jul 7;128(1):17-23.
9. Hughes A, Clarson J, Tang C et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1166-1176.
10. Rea D, Henry G, Khaznadar Z et al. Natural killer counts are associated with molecular relapse-free survival after Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia : The Immunostim study. *Haematologica*, 102: 1368-1377.

Vingt et une réunions d'information et d'échanges le 15 septembre. <http://journeefrancelymphomeespoir.fr>



- Le 17 septembre Rallye pédestre à Rouen : <http://www.francelymphomeespoir.fr/actualite/agenda/jml-2017-rouen-rallye-pedestre-f-l-e-express>
- Le 23 septembre Rallye/Rando à Honfleur : <http://www.francelymphomeespoir.fr/actualite/agenda/honfleur-jmls-2017-rallye-randonnee-pedestre>
- Le 28 septembre réunion d'information à Arras : <http://www.francelymphomeespoir.fr/actualite/agenda/arras-reunion-d-information-patients>
- Le 29 novembre réunion d'information à Lille : <http://www.francelymphomeespoir.fr/actualite/agenda/lille-reunion-d-information-patients>



Prise en charge de la myélofibrose primitive (MFP) et post PV/TE

la MFP est la plus rare, la plus complexe et la plus grave des Néoplasies Myéloprolifératives (NMP). L'utilisation croissante de la génétique est utile au diagnostic, au pronostic et au suivi. Des progrès thérapeutiques sont observés (inhibiteurs de JAK) et une amélioration de la survie se dessine ainsi que l'intérêt d'une meilleure coordination entre les objectifs scientifiques et les besoins des patients.

Le diagnostic

Il est le plus souvent facile dans la forme classique (classification OMS révisée en 2016⁽¹⁾) devant une splénomégalie associée à des anomalies caractéristiques de l'hémogramme (hématies en lame, érythromyélocytose), une anémie fréquente et une hyperleucocytose modérée. La biopsie médullaire, indispensable, montre une prolifération mégacaryocytaire dystrophique et une fibrose, réticulinique et/ou collagène (grade 2 ou 3). L'affirmation de la clonalité est assurée dans 90% des cas par la mise en évidence de l'une des 3 mutations vectrices (JAK2 V617F, CALR, MPL) ; les anomalies cytogénétiques (sur prélèvement sanguin car moelle pauvre), présentes dans 40 % des cas, ont surtout un intérêt pronostique. La fibrose médullaire n'est pas synonyme de MFP et s'observe dans de nombreuses autres pathologies : Polyglobulie de Vaquez (PV) ou Thrombocythémie Essentielle (TE) avec mêmes critères diagnostiques que la MFP mais ATCD de PV ou TE (MF secondaire), LAM7, carcinome métastatique, MF auto-immune. Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les syndromes myélodysplasiques (SMD) et frontières SMD/NMP avec MF, parfois difficile du fait d'un myélogramme pauvre, à évoquer devant une splénomégalie modérée ou absente, une pancytopenie et une triple négativité des mutations vectrices. Hors critères OMS, la numération des progéniteurs CD34+

circulants peut représenter une aide au diagnostic : constamment élevée (> 10/ μ l) dans la MFP⁽²⁾, elle est normale dans les SMD sans blastose sanguine. La cytogénétique et la biologie moléculaire (recherche d'autres mutations non vectrices) peuvent être utiles mais ne sont pas discriminantes car la plupart des anomalies sont communes. La MF précoce ou « préfibrose » est individualisée dans la classification OMS 2016: tableau clinico-biologique de TE mais histologie médullaire différente (avec fibrose grade 0 ou 1) de reconnaissance difficile.

Le pronostic⁽²⁾

Il est le plus sévère parmi les NMP avec une médiane de survie restant entre 5 et 6 ans et une évolution marquée par une aggravation des anomalies cliniques et biologiques (thromboses et hémorragies, hypertension porte, retentissement sur l'état général et la qualité de vie pouvant aller jusqu'à la cachexie) ou une évolution phénotypique (leucémie aiguë dans 5 à 30% des cas de pronostic très péjoratif). La grande variabilité d'évolution a justifié la recherche de facteurs pronostiques. Les critères péjoratifs classiques, simples, sont basés sur l'âge, la clinique (présence de signes généraux d'évolutivité : amaigrissement, sueurs, hyperthermie), l'hémogramme (anémie surtout, hyperleucocytose, blastose circulante). Le score pronostique international

Auteur



Brigitte DUPRIEZ

Praticien Hospitalier en hématologie clinique.

Expertise :

SMP phi nég et surtout MF. Membre du CA du FIM.

Liens d'intérêts :

participation à des groupes d'experts pour Novartis.

Correspondance :

service d'Hématologie Clinique ; Centre hospitalier, route de La Bassée, 62300 Lens. bdupriez@ch-lens.fr

MOTS CLÉS

MYÉLOFIBROSE,
PRONOSTIC,
TRAITEMENT,
GÉNÉTIQUE

Tableau 1 :
critères pronostiques.
D'après Reilly et al, Brit J
Haematol 2012.

Variable	IPSS		DIPSS			
Age > 65 years	✓		✓			
Constitutional symptoms	✓		✓			
Haemoglobin < 100 g/l	✓		✓			
Leucocyte count > 25 x 10 ⁹ /l	✓		✓			
Circulating blasts ≥ 1%	✓		✓			
	1 point each		1 point each but Hb = 2			
DIPSS-Plus: add 1 point to the DIPSS RISK GROUP* (low= 0; intermediate 1 = 1, intermediate 2 = 2 and high risk = 3) in addition for : Platelet count <100 x 10 ⁹ /L RBC transfusion need Unfavourable karyotype +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 rearrangement						
Risk group	IPSS		DIPSS		DIPSS-Plus	
	Predictors (n)	Median survival (years)	Predictors (n)	Median survival (years)	Predictors (n)	Median survival (years)
Low	0	11,3	0	Not reached	0	15,4
Intermediate-1	1	7,9	1 or 2	14,2	1	6,5
Intermediate-2	2	4,0	3 or 4	4	2-3	2,9
High	≥ 3	2,3	5 or 6	1,5	≥ 4	1,3

* Note that this is the risk group NOT the sum of points.

IPSS a ainsi été établi au diagnostic et sur la survie globale. Ces mêmes paramètres ont ensuite été validés durant l'évolution (*DynamicIPSS*) puis le DIPSS plus avec 3 critères supplémentaires. Ces 3 scores sont détaillés dans le **tableau 1** emprunté à Reilly et al⁽³⁾. La valeur pronostique des anomalies moléculaires a été étudiée: différence des 3 mutations vectrices⁽⁴⁾ (survie CaLR -type 1 > Jak2 et MPL > triple nég) ; certaines mutations additionnelles défavorables sur la survie au diagnostic et en cours d'évolution définissant un « haut risque moléculaire » (ASXL1 surtout, EZH2, SRSF2, IDH 1/2) et prédictives de TA notamment ASXL1; nombre croissant péjoratif de ces mutations⁽⁵⁾ (survie globale et sans leucémie : 0 > 1 > 2) ; de façon indépendante des scores internationaux. Des scores « clinico-moléculaires » sont ainsi à l'étude. La transposition aux MF post PV/TE de ces données établies à partir des MFP, initialement admise, est actuellement remise en cause, la valeur péjorative de l'hyperleucocytose n'étant notamment pas retrouvée (sans doute à cause de l'influence du traitement myélofreinateur) et la discrimination dans les classes de risque IPSS y est insuffisante⁽⁶⁾.

Le traitement⁽⁷⁾

Il reste non curateur ne modifiant pas notablement l'évolution de la maladie, en dehors de l'allogreffe de cellules souches. Les données pronostiques sont nécessaires pour poser les indications de greffe mais peu utiles pour les décisions de traitement conventionnel, orientées essentiellement par les symptômes. La dissociation des scores pronostiques et des choix thérapeutiques basés sur les besoins des patients (en dehors de la greffe) est illustrée par la splénomégalie, manifestation clinique majeur et principale source de traitement mais sans valeur pronostique. Le rapport bénéfice/ risque et les critères de réponse sont ainsi délicats à établir ; en outre des études récentes ont mis en évidence des discordances fréquentes de priorités d'objectifs entre médecins et patients⁽⁸⁾. Les options thérapeutiques conventionnelles, limitées, n'ont pas fait l'objet de grandes séries ni d'études contrôlées ; elles offrent des réponses souvent transitoires et un taux estimé autour de 20 à 40%. L'hydroxyurée, seul traitement ayant l'AMM avant le ruxolitinib, est efficace sur la splénomégalie et surtout l'hyperleucocytose et la thrombocytose, moins sur les signes généraux. L'érythropoïétine est efficace sur l'anémie si le taux endogène est inadéquat et les besoins transfusionnels limités. Le danazol et la corticothérapie peuvent améliorer l'anémie et la thrombopénie.

Les imids sont maintenant rarement utilisés du fait de leur toxicité, neurologique et hématologique: le thalidomide sur les cytopénies, le revlimid si délétion 5q. L'interféron alpha peut être intéressant au stade précoce avec une splénomégalie modérée (réduction de l'hyperleucocytose, de la thrombocytose, de la fibrose et parfois, avec un traitement prolongé, de l'anémie). La splénectomie peut se discuter devant une splénomégalie résistante au traitement médical avec anémie sévère et/ou hypertension porte, indication réduite depuis l'arrivée du ruxolitinib, à contrebalancer avec les risques de mortalité et de morbidité (thromboses et infections). La radiothérapie, marginale, est réservée aux foyers d'hématopoïèse ectopique. En l'absence de preuve d'efficacité sur l'histoire naturelle de la maladie, l'abstention thérapeutique demeure la règle chez les patients asymptomatiques. Le ruxolitinib est la 1^{ère} thérapeutique ciblée dans la MF (inhibiteur de JAK 1/2, non sélectif de la mutation) et la seule ayant l'AMM. Il est d'une efficacité notable et rapide pour réduire la taille de la rate et surtout les signes généraux conduisant à une amélioration notable de la qualité de vie. Il est par contre peu efficace sur l'inflation des lignées sanguines et pas sur les cytopénies qu'il peut même aggraver dans les premiers mois de traitement. L'efficacité en est dose dépendante et l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récurrence rapide voire d'un syndrome de rebond (rare). L'avantage de survie constaté dans les études COMFORT, comparant ruxolitinib contre placebo ou meilleur traitement disponible chez des patients de mauvais pronostic, serait essentiellement lié à l'amélioration de l'état clinique parallèle à la modulation des cytokines de l'inflammation. En l'absence de modification profonde de la maladie (réduction marginale de la fibrose ou de la charge allélique JAK2), le ruxolitinib ne doit pas être utilisé dans le but unique d'allonger la survie⁽⁹⁾ ; il est recommandé pour le traitement des patients ayant une splénomégalie symptomatique et/ou des signes généraux et un mauvais pronostic (élevé, intermédiaire 2 voire 1); il peut se discuter chez les patients de faible risque devant une volumineuse splénomégalie isolée ou des symptômes sans valeur pronostique mais invalidants comme le prurit. De nombreuses thérapies ciblées sont à l'étude, seules ou en association au ruxolitinib, avec des résultats souvent décevants et limités par la toxicité. La survie semble augmenter dans les cohortes plus récentes, surtout dans les groupes à moindre risque, probablement grâce à l'amélioration de la prise en charge. L'impact du traitement est une nouvelle source d'étude.

■ Ce qu'il faut retenir

- La MF «triple négative» doit faire discuter la myélodysplasie.
- Le pronostic se complexifie avec la biologie moléculaire.
- En dehors des indications d'allogreffe, basées sur le pronostic, le traitement reste essentiellement symptomatique, y compris avec le ruxolitinib.
- Une amélioration de la survie se dessine avec une meilleure prise en charge.

■ Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20):2391-2405.
2. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017; 129(6): 680-92.
3. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA et al. Guideline for the diagnostic and management of myelofibrosis. *Brit J Haematol* 2012; 158:453-71.
4. Rumi E, Pietra D, Pascutto C et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014; 124(7):1062-1069
5. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* 2014; 28(9):1804-10.
6. Passamonti F, Giorgino T, Mora B et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017, prépublié en ligne
7. Vannucchi A, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017; 129(6):693-703.
8. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 2017, prépublié en ligne
9. Marchetti M, Barosi G, Cervantes F et al. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia* 2017; 31(4):882-88



Place de l'allogreffe dans la myélofibrose et dans la LMC : pour qui ? Quand ? Comment ?

La question de l'allogreffe est souvent posée pour les patients atteints de myélofibrose, et il est difficile de sélectionner les patients qui en bénéficieront et de les greffer au bon moment. La décision s'appuie sur les scores pronostiques, mais ceux-ci sont en évolution avec notamment l'apport pronostique de la biologie moléculaire. Certaines indications d'allogreffe persistent également dans la LMC pour les patients réfractaires aux ITK.

Place de l'allogreffe dans la myélofibrose

La myélofibrose est un syndrome myéloprolifératif (SMP) BCR-ABL négatif qui peut se développer de novo ou secondairement à d'autres SMP. Elle est caractérisée par une prolifération clonale des cellules souches accompagnée fréquemment des mutations de JAK2, CALR ou MPL. La médiane d'âge au diagnostic est de 67 ans, la médiane de survie globale est de 4 à 5 ans mais l'utilisation des scores pronostiques permet de stratifier les patients selon leur pronostic et d'adapter le traitement. Le score DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) permet d'estimer le pronostic de la maladie à tout moment de son évolution. Il comprend 5 facteurs de risque péjoratifs, et est détaillé ci-dessous (**tableau 1**). Le score DIPSS Plus a été publié en 2011 ⁽¹⁾ et ajoute 3 facteurs de risque : la dépendance transfusionnelle, un caryotype défavorable, et une thrombopénie < 100 000/mm³ (**tableau 2**).

Indications de l'allogreffe

Malgré le développement de plusieurs nouvelles molécules, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est le seul traitement curatif de la myélofibrose. Néanmoins, les manifestations et le pronostic de la MF sont très variables, et l'ACSH a une mortalité qui peut être significative, donc l'enjeu est de distinguer les patients qui vont bénéficier de l'allogreffe et de déterminer le meilleur moment pour la réaliser, en se servant des scores pronostiques et en intégrant la biologie moléculaire. Un consensus a été publié en 2015 par l'EBMT et l'ELN ⁽³⁾. Il est principalement basé sur les scores IPSS et DIPSS, et recommande d'allogreffer :

- les patients de moins de 70 ans intermédiaire-2 ou haut risque ;
- les patients de moins de 65 ans intermédiaire-1 qui sont dépendants des transfusions, qui ont plus de 2% de blastes périphériques ou une cytogénétique défavorable.

Intérêt de la biologie moléculaire

Même si la biologie moléculaire n'est pas prise en compte dans le score IPSS ou DIPSS, son caractère pronostique est bien établi dans la myélofibrose. Les patients ayant une mutation ASXL1, EZH2, SRSF2 ou IDH ont ainsi une survie globale significativement plus courte. À l'inverse, la mutation de CALR de type 1

(del52) sans mutation ASXL1 est de bon pronostic sur la survie. Certains auteurs proposent de prendre en compte les données moléculaires dans la discussion d'allogreffe. Ainsi, Tefferi et ses collègues suggèrent de proposer l'allogreffe à tous les patients présentant un profil moléculaire de haut risque indépendamment de leur score DIPSS. Pour les patients présentant un profil moléculaire favorable (mutation CALR sans mutation ASXL1 ou SRSF2) ils réservent l'allogreffe à ceux ayant un score DIPSS élevé ⁽⁴⁾.

Modalités de transplantation

Compte tenu de l'âge élevé des patients au moment du diagnostic de myélofibrose, le conditionnement utilisé avant l'allogreffe est généralement d'intensité réduite. Chez des patients qui ont souvent une importante splénomégalie, la place de la splénectomie ou de la radiothérapie splénique n'est pas consensuelle et les

Âge >65ans	1 point
Leucocytose >25 000/mm ³	1 point
Hémoglobine <10g/dL	2 points
Blastes circulants ≥ 1%	1 point
Signes généraux	1 point

0 point	risque faible
1 ou 2 points	risque
	intermédiaire - 1
3 ou 4 points	risque
	intermédiaire - 2
5 ou 6 points	risque élevé

Score DIPSS faible	0 point
Score DIPSS intermédiaire - 1	1 point
Score DIPSS intermédiaire - 2	2 points
Score DIPSS élevé	3 points
Plaquettes < 100 000/mm ³	1 point
Transfusion de culots globulaires	1 point
Caryotype défavorable (+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv3, réarrangement 11q23)	1 point

Auteur



Sylvain PILORGE
Hématologue

Expertise :
greffe de cellules souches

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
Hématologie clinique
Gustave Roussy
sylvain.pilorge@gustaveroussy.fr

MOTS CLÉS

MYÉLOFIBROSE,
LMC,
ALLOGREFFE,
PRONOSTIC MOLÉCULAIRE.

Tableau 1 :
score DIPSS.

Tableau 2 :
score DIPSS +.



Tableau 3 : proposition de prise en charge en fonction des critères cliniques et moléculaires, en dehors de la prise en charge symptomatique. D'après Tefferi⁽⁴⁾

	Risque moléculaire élevé : mutation ASXL1 ou SRSF2 sans mutation CALR de type 1	Risque moléculaire intermédiaire : ni élevé ni faible	Risque moléculaire faible : mutation CALR de type 1 sans mutation ASXL1 ou SRSF2
DIPSS + élevé	Allogreffe ou essai clinique	Allogreffe ou essai clinique	Allogreffe ou essai clinique
DIPSS + int-2	Allogreffe ou essai clinique	Allogreffe ou essai clinique	Essai clinique
DIPSS + int-1	Allogreffe ou essai clinique	Allogreffe ou essai clinique	Observation
DIPSS + faible	Allogreffe ou essai clinique	Observation	Observation

pratiques diffèrent en fonction des centres. Une étude rétrospective récente sur 85 patients a montré une meilleure survie chez les patients splénectomisés en prégreffe, même si des complications thrombotiques ou hémorragiques sont survenues dans la moitié des cas⁽⁵⁾.

Conclusion

Malgré la nette avancée thérapeutique permise par les inhibiteurs de JAK, l'allogreffe reste le seul traitement curatif de la myélobiose et doit donc être considérée chez les patients aptes. Le timing de l'allogreffe repose en grande partie sur l'évolution du score DIPSS, mais plus récemment, sur la possibilité de la greffe de surmonter le pronostic défavorable de certains profils moléculaires. Il ne faut donc pas attendre d'avoir un score élevé pour proposer les patients à une équipe de transplantation et réaliser un typage HLA, en particulier chez ceux présentant un profil moléculaire de haut risque.

Place de l'allogreffe dans la LMC

L'allogreffe reste à l'heure actuelle le seul traitement curatif dans la LMC, mais l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) depuis le début des années 2000 ont considérablement réduit les indications. La plupart de patients traités par ITKs arrivent à une rémission complète qui est maintenue dans le temps. Toutefois, certains patients n'obtiennent pas de réponse optimale malgré les différents ITK, et l'ACSH leur offre la meilleure chance de survie à long terme. La principale étude évaluant les résultats de l'allogreffe à l'ère de l'imatinib est celle du CIBMTR qui reprend rétrospectivement 306 patients de plus de 40 ans allogreffés avec des conditionnements réduits entre 2001 et 2007⁽⁶⁾. Parmi eux, la moitié était en phase chronique et 74% ont reçu de l'imatinib avant la greffe. Parmi les 3 groupes d'âge (40-49 ans, 50-59 ans et ≥60 ans) la survie globale à 3 ans était respectivement de 54%, 52% et 41%, la survie sans leucémie était de

35%, 32%, 16%, et la mortalité liée à la transplantation était de 18%, 20%, et 13%, respectivement.

Indications de transplantation

Toutefois, les indications d'allogreffe selon les recommandations de l'European Leukemia Net sont plus restreintes, et les situations où l'allogreffe doit être discutée sont les suivantes :

- échec d'une seconde ligne de traitement ;
- mutation T315I ;
- LMC en phase accélérée n'obtenant pas une réponse optimale ;
- LMC en phase blastique ;
- progression en phase accélérée ou en phase blastique sous ITK.

Modalités de transplantation

Les conditionnements myélo-ablatifs n'ont pas montré d'avantage par rapport aux conditionnements d'intensité réduite dans ce contexte, donc le choix du conditionnement doit s'adapter aux caractéristiques du patient et au type de donneur.

Durant le temps nécessaire à l'organisation de la transplantation et à l'identification d'un donneur, un traitement de la LMC est recommandé. La chimiothérapie conventionnelle peut être utilisée en association aux ITK chez les patients en phase blastique. Une maintenance par ITK au décours de l'allogreffe est le plus souvent proposée.

Conclusion

Bien que les indications se soient considérablement rarifiées grâce aux ITK, il faut savoir penser à l'option de l'allogreffe chez certains patients sélectionnés réfractaires au traitement. Le type du conditionnement, le donneur ainsi que la maintenance par ITK (et le choix d'ITK) post-greffe est à discuter pour chaque cas en particulier.

■ Ce qu'il faut retenir

- Le profil moléculaire des myélobioses a une valeur pronostique importante.
- Les indications d'allogreffe dans la myélobiose doivent être discutées en fonction du score DIPSS et du profil moléculaire.
- Il faut penser à envisager l'allogreffe chez les patients atteints de LMC ne répondant pas de façon optimale.

■ Références

1. Gangat, N. et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 392–397 (2011).
2. Tefferi, A. et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 28, 1494–1500 (2014).
3. Kröger, N. M. et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 29, 2126–2133 (2015).
4. Tefferi, A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 91, 1262–1271 (2016).
5. Robin, M. et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 23, 958–964 (2017).
6. Warlick, E. et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood* 119, 4083–4090 (2012).
7. Baccarani, M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122, 872–884 (2013).



Syndrome d'hyperéosinophilie avec transcrit FIP1L1 – PDGFRA révélé par une embolie pulmonaire

Nous rapportons ici le cas d'un homme de 47 ans sans antécédents qui a été hospitalisé pour la prise en charge d'une dyspnée. Les explorations ont permis de mettre en évidence une hyperéosinophilie avec transcrit de fusion FIP1L1- PDGFRA. Mis sous inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) l'évolution fut favorable, confirmant une fois de plus la sensibilité de ce transcrit aux ITK.

Introduction

Le syndrome d'hyperéosinophilie est défini par une hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1500 par millimètre cube associée à une absence de causes sous-jacentes et à une atteinte d'un organe directement lié à l'hyperéosinophilie⁽¹⁾. Il résulte d'une prolifération des éosinophiles qui libèrent le contenu de leurs granules dans les tissus. On distingue deux variants : un variant lymphocytaire et un variant myéloprolifératif au sein duquel se présente une population à clonalité exprimant le FIP1L1 – PDGFRA. Cette protéine mutée (FIP1L1-PDGFRA) a une activité tyrosine kinase qui répond bien au traitement par imatinib mésylate.^(2,3) Nous rapportons ici un cas de syndrome d'hyperéosinophilie révélé par une embolie pulmonaire avec une évolution favorable sous imatinib

Observation

Un homme de 47 ans, sans antécédents, sans allergie et sans facteurs de risques cardio-vasculaires était hospitalisé pour une dyspnée d'apparition brutale. L'examen clinique à l'entrée mettait en évidence une asthénie et une dyspnée stade 3. L'électrocardiogramme mettait en évidence une tachycardie sinusale, une onde T négative de V1 à V3. L'échographie transthoracique

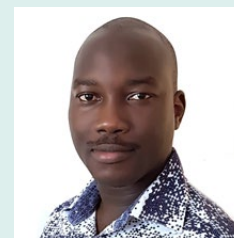
objectivait une image échogène épaisse à la pointe du ventricule droit, avec une fonction d'éjection systolique du ventricule gauche normale (**figure 1**). L'angiogramme thoracique mettait en évidence une embolie pulmonaire sous segmentaire latéro-basale gauche avec signe de cœur droit et une image douteuse sur le ventricule droit. L'imagerie par résonnance magnétique du cœur était en faveur d'une fibrose endomyocardique bi-apicale compliquée d'un thrombus apical droit.

La numération formule sanguine mettait en évidence une hyperéosinophilie à 7000 par millimètre cube. Il n'y avait pas de myélémie. Les sérologies parasitaires (distomatose ; trichinose ; toxocarose ; hydatidose ; bilharziose ; cysticercose et toxoplasmose) sont négatives.

Un myélogramme réalisé montrait un frottis très riche avec une hyperplasie éosinophile à tous les stades de maturation (**figure 2**). Il n'avait pas été observé d'anomalie morphologique des cellules examinées ni d'excès de blaste. Le caryotype sur moelle ne révèle aucune anomalie cytogénétique. La recherche du transcrit FIP1L1 – PDGFRA par RT-PCR est positive avec une délétion⁽⁴⁾ (q12q12) et un nombre total de copies d'ABL à 16.735.

Mis sous anticoagulation à dose curative et sous imatinib mésylate à la dose de 200 milligrammes par jour, l'évolution fut favorable marquée par une

Auteurs



Crescent COSSOU-GBETO
FFI en Hématologie-Oncologie
au CH d'Aix en Provence
DES Médecine Interne
/ FSS Cotonou

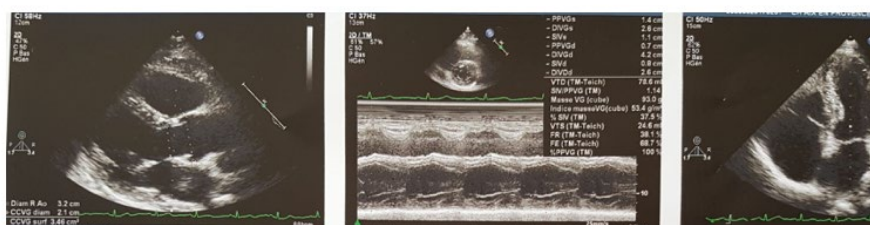
Expertise :
Maladies du système -
Carcinologie clinique

Correspondance :
Service d'Hématologie,
d'Oncologie et de
Médecine Interne du
Centre Hospitalier d'Aix
en Provence (France)
0442335135
ccossougbedo@ch-aix.fr

Co-auteurs :
Roxane MARI
Hôpital La Timone -
Assistance publique des
hôpitaux de Marseille (France)
Abdelaziz CHAIB
Service d'Hématologie,
d'Oncologie et de Médecine
Interne du Centre Hospitalier
d'Aix en Provence (France)
Marie CIVIDIN
Laboratoire d'hématologie
immunologie du Centre
Hospitalier d'Aix en Provence (France)
Thierry ALLEGRE
Service d'Hématologie,
d'Oncologie et de Médecine
Interne du Centre Hospitalier
d'Aix en Provence (France)

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas
avoir de liens d'intérêts.

Début traitement



Après six mois de traitement

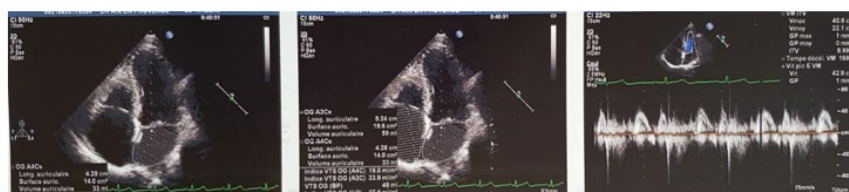
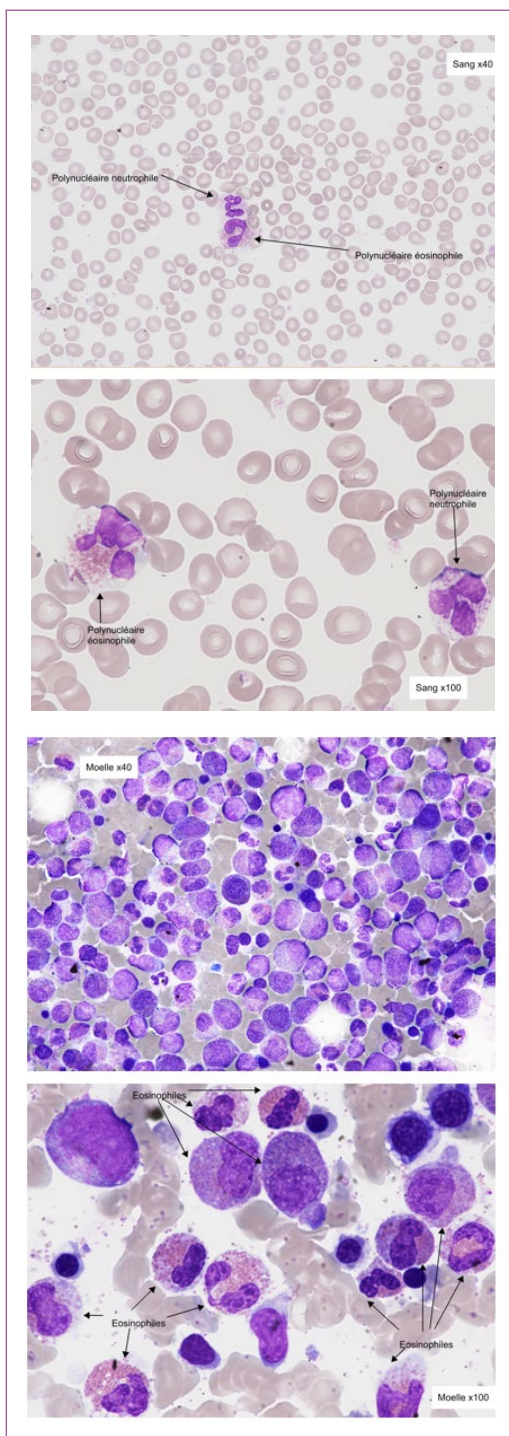


Figure 1 :
échographie transthoracique
avant le début du traitement et
à six mois du traitement.

MOTS CLÉS

HYPERÉOSINOPHILIE,
FIP1L1-PDGFRA,
INHIBITEUR TYROSINE
KINASE

Figure 2 : aspect cytologique (sang et moelle osseuse) de l'hyperéosinophilie.



■ Ce qu'il faut retenir

- Syndrome d'hyperéosinophilie peut avoir une cause génétique
- Tous les organes peuvent être atteints notamment le cœur, les poumons, le système nerveux, la peau, la rate.
- L'exploration doit comporter des explorations spécifiques à chaque organe, un examen de la moelle osseuse et une analyse cytogénétique.
- Les ITK sont bénéfiques dans les sous-types associés à des anomalies chromosomiques.

disparition de la dyspnée ; une normalisation du taux de polynucléaire éosinophile (après une semaine de traitement), une négativation de la recherche du transcrite FIP1L1-PDGFRA à trois mois de traitement, et une diminution de la visualisation du thrombus avec

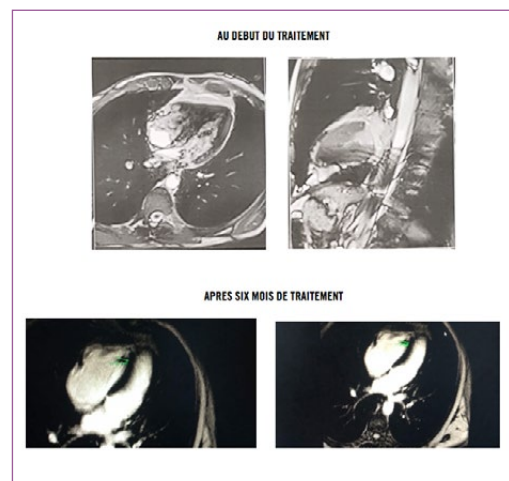


Figure 3 : imagerie par résonance magnétique cardiaque avant le début du traitement et après six mois de traitement.

persistance de la fibrose sous endocardique à l'IRM cardiaque à six mois de traitement (figure 3).

Discussion

Les syndromes hyperéosinophiliques sont des entités hétérogènes regroupant des situations physiopathologiques et clinicobiologiques variées. Les atteintes cardiaques au cours des hyperéosinophilies sont retrouvées dans de nombreux cas et ont une expression clinique polymorphe et variée ⁽⁴⁾. Elles évolueraient en trois phases ^(4,5) : une phase de cytotoxicité et de nécrose responsable d'une myocardite, cliniquement silencieuse ; une phase de thrombose, consécutive à l'agression endocardique et une phase de fibrose, correspondant à l'organisation pariétale du thrombus. Dans le cas de notre patient la migration du thrombus aurait été à l'origine de cette dyspnée dont l'exploration a permis de découvrir l'hyperéosinophilie. Sous imatinib nous avons obtenu une rémission moléculaire complète, venant une fois encore confirmée l'efficacité de cette molécule sur cette hyperéosinophilie clonale ^(2,6).

Conclusion

L'hyperéosinophilie clonale à FIP1L1 – PDGFRA, peut s'avérer grave et mortelle en cas de retard diagnostique et thérapeutique. L'exploration des patients présentant un tableau clinique compatible avec un syndrome hyperéosinophilique doit donc comporter une recherche d'éléments en faveur d'une clonalité de l'hématopoïèse et une recherche de populations lymphocytaires T, car de ces résultats découleront la décision thérapeutique.

■ Références

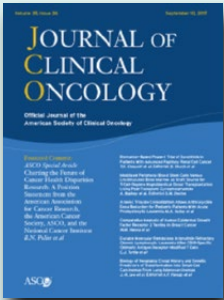
1. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolf SM. The hyper-eosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975 ;1-27.
2. Menif S, Ben Romdhane N, Hafsia R. Efficacité de l'imatinib dans les syndromes hyperéosinophiliques associés au transcrite FIP1L1-PDGFRA. *Rev Médecine Interne*. Janvier 2008 ;29(1) :65-7.
3. Malfuson J-V, Fagot T, Konopacki J, Mangouka L, Souleau B, de Revel T. Hyperéosinophilies et affections hématologiques. *Rev Médecine Interne*. Avril 2009 ;30(4) :322-30.
4. Eicher J-C, Bonnotte B, L'Huillier I, Cottin Y, Potard D, Abou Taam J, et al. Atteintes cardiaques au cours des hyperéosinophilies : une présentation clinique et échocardiographique polymorphe. *Rev Médecine Interne*. Décembre 2009 ;30(12) :1011-9.
5. Kahn J.-E., Legrand F., Capron M., Prin L. *Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-009-A-10, 2011.
6. Green L, Kahn J-E, Dufour J-F, Le Scannif J, Charlon A, Broussolle C, et al. Efficacité de l'imatinib au cours d'un syndrome hyperéosinophilique FIP1L1-PDGFRA négatif révélé par une polysémie. *Rev Médecine Interne*. Avril 2010 ;31(4) :305-8.



Correspondance : pierre.hirsch@aphp.fr

■ **LLC : une place pour les CAR-T cells**

Turtle CJ, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 10;35(26):3010-3020. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8519. Epub 2017 Jul 17. PubMed PMID: 28715249.



■ **Résumé de l'article**

Les thérapies ciblées (et surtout l'ibrutinib) ont profondément changé la prise en charge des LLC, mais certains malades sont tout de même en échappement. Les CAR-T cells, qui ont déjà démontré leur efficacité dans les LAL, sont étudiées dans cet article chez 24 patients résistants à l'ibrutinib. Le taux de réponse est de 70 %, comprenant des réponses complètes avec MRD indétectable. Comme pour les LAL, un syndrome de relargage cytokinique ainsi que des toxicités neurologiques sont fréquents.

■ **Dans nos pratiques**

Cette étude démontre la faisabilité des CAR-T cells dans les LLC de haut risque. Le taux de réponses est élevé. Ces réponses semblent prolongées si la MRD devient rapidement indétectable (à confirmer avec un temps de suivi prolongé). Les toxicités aiguës sont élevées, mais le plus souvent réversibles après gestion adéquate par des équipes spécialisées. Elles étaient attendues au vu de l'expérience dans les LAL. Bientôt une arme complémentaire pour les patients de mauvais pronostic ?

■ **Un antidote efficace pour le dabigatran**

Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11. PubMed PMID: 28693366.



■ **Résumé de l'article**

Les nouveaux anticoagulants oraux ont montré leur efficacité dans de nombreuses indications. Les antidotes spécifiques pour les situations d'urgence sont en cours de développement. Ainsi l'idarucizumab, fragment d'anticorps spécifique anti dabigatran a obtenu l'AMM après analyse de résultats partiels. Dans cet

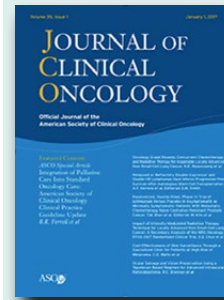
article, son efficacité est démontrée chez 503 patients porteurs d'hémorragie massive ou ayant besoin de chirurgie d'urgence. L'action de l'antidote est rapide et complète chez une large majorité de patients.

■ **Dans nos pratiques**

L'idarucizumab a déjà reçu l'AMM comme antidote du dabigatran. Cette étude confirme son efficacité sur une cohorte plus large. Les taux de mortalité et de thrombose 3 mois après utilisation sont assez élevés (18 % et 7 % respectivement), mais les comorbidités nombreuses des patients étudiés et la gravité des situations à l'inclusion peuvent expliquer ces chiffres. Les données de pharmacovigilance seront essentielles pour confirmer la sûreté du produit.

■ **DLBCL : avantage à un entretien**

Thieblemont C, et al. Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2473-2481. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6984. Epub 2017 Apr 20. PubMed PMID: 28426350.



■ **Résumé de l'article**

Depuis l'adjonction du rituximab à la chimiothérapie de type CHOP, très peu de progrès ont été réalisés dans les traitements de première ligne des DLBCL. Dans cette étude randomisée, 650 patients de plus de 60 ans en réponse après RCHOP ont reçu soit un traitement par entretien par lénalidomide (LEN), soit un placebo. La survie sans progression était meilleure dans le groupe LEN, mais sans effet notable sur la survie globale, sans explication claire à cette dissociation.

■ **Dans nos pratiques**

Cet entretien est un des premiers à améliorer le pronostic depuis le rituximab. La tolérance est cependant médiocre avec beaucoup plus d'arrêt de traitement en raison des toxicités (principalement éruptions cutanées et neutropénie), mais pas de surcroît de mortalité liée au traitement. L'efficacité semble limitée aux DLBCL de type GC. Elle est cependant observée même chez les patients n'ayant pas atteint la RC après le traitement initial. Un nouveau standard ?

■ **Hématopoïèse clonale : un facteur de risque cardio vasculaire ?**

Jaiswal S, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719. Epub 2017 Jun 21. PubMed PMID: 28636844.



■ **Résumé de l'article**

Dans une des études princeps révélant l'existence de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge (HCLA), un sur-risque cardio vasculaire (CV) avait été noté, sans explication claire. La même équipe approfondit cette question et en incluant plus de 8000 malades dans une étude cas/témoin. Le risque CV est de 2 à 4

fois plus important en cas d'HCLA. Le mécanisme est clairement étudié, avec des anomalies dans les macrophages porteurs des mutations conduisant à une athérosclérose plus marquée.

■ **Dans nos pratiques**

L'HCLA et ses dérivés vont probablement être de plus en plus souvent observées et suivies avec la démocratisation de l'accès au séquençage de nouvelle génération. A l'heure actuelle, aucun traitement ciblé contre les principales anomalies de l'HCLA n'est disponible. Une surveillance rapprochée et un contrôle des autres facteurs de risque CV paraissent donc raisonnables en cas d'HCLA, notamment chez les sujets les moins âgés.

■ Hémophilie : vers un nouveau paradigme de traitement.

Oldenburg J et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. Epub 2017 Jul 10. PubMed PMID: 28691557.



■ Résumé de l'article

Jusque là, le seul traitement de l'hémophilie A était l'administration de facteur de VIII, avec le problème du développement d'inhibiteurs. Cette étude de phase III démontre l'efficacité d'un traitement alternatif. L'emicizumab, anticorps bispécifique anti facteur IX et X va se substituer au facteur VIII. Sur 109 patients suivis pour hémophilie avec inhibiteurs, le taux de saignement était de 2,9 événements/an contre 23 dans le groupe témoin. 63% des patients traités n'ont eu aucun épisode hémorragique.

de 2,9 événements/an contre 23 dans le groupe témoin. 63% des patients traités n'ont eu aucun épisode hémorragique.

■ Dans nos pratiques

Ce traitement va changer en profondeur la prise en charge des hémophiles, par son efficacité et son mode d'administration simple (sous cutané). Le profil de tolérance paraît excellent, avec des principalement réactions au point d'injection. À noter 2 épisodes de microangiopathie thrombotique difficile d'attribuer pleinement à la molécule (administration concomitante massive de prothrombine dans un contexte hémorragique). Une véritable révolution ?

■ Myélome : objectif MRD indétectable

Lahuerta JJ et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2900-2910. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2517. Epub 2017 May 12. PubMed PMID: 28498784; PubMed Central PMCID: PMC5568033.



■ Résumé de l'article

Les moyens thérapeutiques et les connaissances biologiques sur le myélome ont explosé ces 15 dernières années. Cependant, les objectifs et les critères d'évaluation n'ont pas évolué. Cette étude rétrospective reprenant 609 patients âgés évalue la valeur de la mesure de la MRD en cytométrie en flux par rapport

aux critères standard. L'obtention d'une MRD négative est un de plus puissant facteur pronostique pour la survie sans rechute et la survie globale dans toutes les catégories de patients.

■ Dans nos pratiques

Cette étude ne permet pas formellement d'établir si une stratégie thérapeutique basée sur la MRD est utilisable, en modulant les traitements selon le degré de réponse. Cette hypothèse doit encore être testée de manière prospective. Cependant, la survie est augmentée chez les patients en RC seulement si la MRD est indétectable. L'objectif MRD indétectable est donc probablement celui à suivre dans les études à venir et dans la vie courante.

■ LAM : l'effet des traitements anti IDH2

Stein EM et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017 Aug 10;130(6):722-731. doi: 10.1182/blood-2017-04-779405. Epub 2017 Jun 6. PubMed PMID: 28588020.



■ Résumé de l'article

Les mutations d'IDH2 sont retrouvées dans environ 10% des LAM, et sont directement responsables d'anomalies biologiques conduisant à la maladie. Dans cette étude de phase I/II, l'enasidenib, un inhibiteur spécifique des mutants d'IDH2, a été testé chez 176 patients réfractaires ou en rechute. La tolérance est très bonne, avec des syndromes de différenciation chez 10% des malades. Le taux de

réponse globale est de 40%, dont la moitié de RC, surtout en cas de mutation du codon R172.

■ Dans nos pratiques

Ce traitement est extrêmement prometteur pour une catégorie très précise de patients, et une étude de phase III est en cours pour le comparer au traitement standard. Après les inhibiteurs de FLT3, c'est un des premiers médicaments ciblés sur une anomalie précise qui démontre son efficacité. Un pas de plus vers la thérapie à la carte selon le profil moléculaire initial. L'AMM a déjà été accordée aux Etats-Unis.

■ Un progrès de survie dans les LAM

Stone RM et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):454-464. doi: 10.1056/NEJMoa1614359. Epub 2017 Jun 23. PubMed PMID: 28644114.



■ Résumé de l'article

Très peu de progrès thérapeutiques ont été réalisés dans les LAM du sujet jeune. Les inhibiteurs de FLT3 testés en monothérapie semblent être efficaces en phase précoce. Cette étude de phase III sur 717 patients jeunes étudie l'association de l'un d'eux, la midostaurine, à la chimiothérapie standard. En cas

de mutations de FLT3 (ITD et TKD), l'association midostaurine+chimiothérapie permet une amélioration de la survie sans événement et de la survie globale.

■ Dans nos pratiques

La médiane de survie est nettement augmentée par la midostaurine (25 mois pour le placebo contre 74 mois). Cependant à 4 ans, le bénéfice, même s'il est significatif, est limité (44 % de survie globale contre 51 %). C'est pourtant une des premières études de phase III à démontrer un bénéfice se traduisant sur la survie globale dans ces maladies de mauvais pronostic. Le profil de toxicité est très acceptable. Une belle étape en attendant les phase III d'autres inhibiteurs spécifiques.

SORTIR DU LABYNTHE : le juste soin

Humaniser le parcours de soin, c'est le rendre supportable, c'est insuffler à l'hôpital, un esprit de « bienveillance ». Une éthique de comportement serait donc une protection contre la brutalité d'un système écartelé entre une exigeante obligation de moyens et l'éloignement des préoccupations quotidiennes du patient. L'hôpital, en effet, ne doit pas oublier sa fonction sociale.

À l'annonce d'un diagnostic, la vie bascule le temps d'une phrase. Sans appel. Le mot est lâché comme un couperet. Les phrases s'enchaînent et les informations se télescopent : les traitements envisagés, les complications attendues, les perspectives, les statistiques. Un plan est établi, le PPS, plan personnalisé de soins. Et tout le reste, les rendez-vous à n'en plus finir, les bilans sanguins, la réservation de l'ambulance (« il lui faut un bon de transport ! ») les bouleversements de la vie quotidienne avec les arrêts de travail, le coup de fil à l'employeur (« ça ne l'arrange pas ! »). Au fond du gouffre s'ouvre un labyrinthe interminable et compliqué, semé de murs infranchissables, d'impératifs et d'imprévus. Sans compter les interlocuteurs mal connus, pressés, stressés, blasés, collés au téléphone, les yeux rivés sur leur ordinateur. Les portes grincent, s'entrouvrent et se ferment aussitôt. Et c'est l'angoisse, le découragement, l'insomnie ; les à-coups de la douleur, de la fatigue et de la fièvre. Il y a la technique mais elle n'est rien si elle n'est pas doublée d'une évaluation de l'environnement du patient et de son entourage. Pour ne perdre aucune chance, il importe de mesurer l'impact de toute maladie : atteinte à l'intégrité physique, décompensation des pathologies sous-jacentes, répercussions psychologiques et sociales. Pour sortir le patient de ce dédale, et tenter de l'apaiser, une dynamique, pourrait être engagée pour coordonner les soins où participeraient les soignants et les acteurs de la sphère logistique ou administrative.

La bienveillance est alors d'adopter une « juste attitude » :

Mettre en mots des informations d'une évidente gravité :

- formuler les informations de façon audible, éviter le jargon, les tournures qui prêtent à confusion, à interprétation, les mots qui fâchent, inquiètent ou provoquent ;
- toute vérité n'est pas forcément bonne à dire : il y a un moment pour écouter, percevoir les interrogations du patient ou de sa famille ;
- tout entretien est un échange qui suppose de s'adapter à la demande du patient, à sa faculté de compréhension. Les différentes étapes de ce long chemin sont d'autant mieux abordées que le message initial a été correctement assimilé ;
- Mais le discours peut déraiper, du fait de l'agacement du médecin de répéter plusieurs fois la même information, du manque de temps, de la fatigue, du surmenage, du mauvais choix de la formule.

Maîtriser ses attitudes :

- une rencontre avec un patient est un acte répétitif

pour le soignant mais il s'agit d'un « événement essentiel, unique, voire solennel pour le patient » : c'est l'un des fondements du sentiment de confiance ;

- la tenue, les gestes, le ton de l'entretien renvoient une image de sérénité, de maîtrise ou alors, de laisser-aller, de violence ou de stress ;
- parler à haute voix dans un couloir n'a pas le même impact qu'un entretien assis dans un lieu où la confidentialité est respectée ;
- mais des pièges sont parfois tendus : une interpellation inopinée, un coup de téléphone au moment d'effectuer un geste, une question balayée trop rapidement...

Donner du temps :

- persuader le patient (et ses proches) d'être l'unique préoccupation du soignant ;
- comprendre que le gain de temps se trouve souvent dans les minutes que l'on consacre à reformuler une information plutôt que dans le règlement d'un conflit généré par une visite expédiée sans excès de ménagement ;
- mais le temps passé au lit du malade est réduit du fait de la charge de travail, des effectifs réduits, de la technicité du soin, de la multiplication des réunions.

S'ouvrir aux autres :

- les progrès de la médecine ont été marqués par le développement des thérapeutiques et techniques innovantes et par celui des soins de support ;
- une stratégie d'ouverture se conçoit par l'organisation de concertations au sein d'un réseau de cancérologie où les décisions sont argumentées à toutes les étapes de la maladie ;
- l'émulation entre professionnels passe par la participation à des formations et à des groupes de travail.

Créer une dynamique autour du patient :

- il s'agit d'assurer les soins dans un climat apaisé, de préserver la dignité de la personne en la considérant comme unique, et ne banaliser aucun élément de sa prise en charge ;
- il s'agit d'évaluer les difficultés psychologiques, sociales et environnementales du patient. Cela suppose pour le soignant de s'impliquer tout en prenant du recul : c'est le travail de toute une équipe de s'engager tout en acceptant de partager, de passer la main, d'expliquer les situations complexes.

■ Auteur



Michel MORICEAU

Chef de pôle oncologie-gériatrie-soins palliatifs.

Expertise :

onco-hématologie, soins de support, soins palliatifs, oncogériatrie.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

Centre médical spécialisé de Praz-Coutant, Passy.
m.moriceau@vsha.fr

MOTS CLÉS

MALADIE GRAVE,
COMPÉTENCE,
BIENVILLANCE,
ATTITUDES ADAPTÉES, PRISE
EN CHARGE GLOBALE,
TEMPS DONNÉ.



Bien soigner, c'est apaiser au préalable les conditions de travail du personnel

- L'accueil est le premier contact avec l'hôpital. La confiance s'établit sur le sentiment qu'inspire l'interlocuteur, sa compétence, son amabilité, sa réactivité, sa disponibilité.
- Pour le patient, toutes les questions sont toutes importantes, combien même elles apparaissent au médecin comme étant d'ordre secondaire.
- Une organisation continue de la prise en charge passe par une information régulière, à chaque étape du parcours, en fonction du résultat des examens complémentaires. Le patient a besoin de comprendre et de planifier son agenda thérapeutique.
- Une autre démarche est l'identification précoce des soins de support, dès la consultation d'annonce. L'éducation thérapeutique facilite l'implication du patient dans les soins.
- La qualité et la sécurité de la prise en charge sont assurées par le renforcement des instances de concertation (les « RCP ») et par l'avis d'experts. L'objectif est la décision optimale par l'analyse des bénéfices et des risques orientant vers une prise en charge de proximité ou vers l'accès précoce à l'innovation thérapeutique.
- La surveillance après traitement est enfin le moment utile au maintien du lien entre le patient et son équipe soignante : « ce n'est pas parce que le traitement est terminé que tous les ponts doivent être coupés ! ». L'accompagnement n'est pas réservé au seul contexte de fin de vie : il s'agit d'une façon d'être qui se décline à toutes les étapes du parcours de soin et s'adresse aussi bien au patient qu'à son entourage.
- Du regard posé sur lui, découle l'attention portée au patient, ce qui influe sur son état de stress. C'est ainsi que la prévention de la souffrance des soignants améliore les conditions de vie au travail et par conséquent le climat dans lequel le patient est soigné.
- Si les déterminants du mal-être des professionnels sont identifiés (charge en soins, technicité accrue des thérapeutiques, impact émotionnel), les actions adaptées (réunions pluri-professionnelles, formations, démarche participative) se heurtent à un manque structurel de moyens financiers (budgets contraints) et humains (effectifs réduits).

La question est alors celle du sens à donner à tous ces événements

Pour le patient, la maladie qui met en jeu son pronostic vital n'a pas de raison. Son combat quotidien lui fait prendre conscience de sa propre finitude. Par cette expérience douloureuse, des personnes font preuve d'une capacité de résilience et aboutissent des projets personnels, même à la fin de leur histoire de vie. Mais, il n'y a pas de règle. En effet, trop de complications se télescopent dans l'urgence au risque d'une « saturation psychologique ».

Pour le soignant, donner du sens à ce qu'il fait : ce n'est pas seulement exercer une activité rémunératrice, c'est rendre service, se tourner vers l'autre, participer à son niveau aux progrès de la médecine :

- tout engagement, même s'il est modeste,

a une signification dès lors qu'il s'intègre dans un acte de soins. Encore faut-il ne pas idéaliser son rôle mais s'adapter : question de moyen et de temps ! Apaiser son interlocuteur lui donne ainsi l'assurance d'une maîtrise bienveillante de l'art médical ;

- tout professionnel se fixe des objectifs qu'il souffre de ne pas atteindre ;
- faire son métier est rationnel. Avec compétence et disponibilité, c'est plus compliqué, mais cela confère une satisfaction morale et un gain de temps : « ne pas générer des conflits, éviter de perdre son énergie à les régler ! » ;
- ne pas succomber à la tentation de l'angélisme et ne pas tomber dans l'excès par lequel Michel Tournier qualifie l'humanisme dans « Le Vent Paraclét », (« cette grande ganache éculée puant la sueur et la vie intérieure ») ;
- la présence, la disponibilité, la relation privilégiée à l'autre sont des vœux pieux quand le professionnel croule sous les contraintes procédurales et les dérivés paperassiers d'un système qui privilégie la méthodologie et la traçabilité plutôt que la présence effective au lit du patient. « le temps passé en réunions ne remplace pas les plages réservées à l'écoute, à l'information, à la reformulation et à l'apaisement. » ;
- l'investissement personnel ne doit pas être submergé par les émotions.
- la confrontation quotidienne avec des situations souvent extrêmes est à l'origine de phénomènes d'usure et de souffrance devant amener à proposer des mesures de protection du personnel : adaptation des horaires et des effectifs (« à quoi bon répéter des gestes sans prononcer un mot ! »), formations des personnels (soins douloureux, soins de support, gestion des conflits), participation à des groupes de travail pluri professionnels intra et inter hospitaliers (« que chacun puisse s'imprégner de l'expérience de l'autre et puisse compter sur lui ! »).

« Le juste soin » apparaît comme une voie de sortie du labyrinthe quand les repères sont à la portée de tous

- **L'intention** : celle de rendre service, dans un souci de bienveillance ou du moins de non-maltraitance tant physique que morale, y compris dans les moments de surcharge de travail, de doute, de conflits.
- **La compétence** : car la demande du patient est d'être soigné sans « perte de chance » et de bénéficier de thérapeutiques innovantes.
- **La cohésion de l'équipe soignante** dans sa vocation de partage et de rassemblement pour « faire le bien et le faire bien ! ». Ce qui suppose d'exprimer les ressentis et d'écouter, d'accepter de modifier ses habitudes. En s'appropriant les solutions proposées pour améliorer les conditions de travail, chacun participe à l'élaboration d'un projet commun et fixe les limites de ce qui est tolérable et de ce qui ne l'est pas.

Pour soulager les professionnels dans leur pratique quotidienne, des espaces de paroles sont ménagés, si tant est que chacun s'attache à comprendre l'autre, à s'enrichir à son contact (plutôt que de le contester).

Les rencontres, les staffs, réunions de transmissions, révisions de dossiers, facilitent l'évaluation du cadre de soins (curatif ou palliatif par exemple) afin de mieux comprendre et par conséquent de respecter la logique du processus décisionnel. Une démarche pluri professionnelle, en prévention de la souffrance des soignants, participe à la satisfaction des patients et de leurs familles. La valorisation des ressources internes ne négligent pas pour autant les apports d'intervenants extérieurs.

La proximité géographique permet davantage de réactivité :

- elle consiste à identifier le soignant référent pour en avoir aisément accès ;
- la rencontre est donc simplifiée avec les soignants et paramédicaux, les non-soignants (assistante sociale, psychologue notamment). Cette facilitation rend possible la limitation des transports entre la ville et l'hôpital.

La proximité soignant/soigné relève d'un juste milieu, entre la maîtrise de la technique et le minimum d'empathie nécessaire au bien-être du patient : « Donner un peu de temps, porter un regard apaisé ». Créer un lien rassure y compris dans les situations extrêmes : « tout est question de présence, de disponibilité ».

La fonctionnalité :

- la pérennité des soins se conçoit dans un système « fonctionnel » en équilibre budgétaire. La fuite en avant imposée par la tarification à l'activité occulte le sens premier de la mission de service public : « soigner plutôt que faire des bénéfiques ou faire carrière ! » ;
- la participation aux filières d'un réseau est essentielle pour personnaliser le traitement : « Rien n'est laissé au hasard ! » alors qu'il est difficile de suivre les progrès de la médecine (bio-marqueurs, thérapies ciblées, radiothérapie interventionnelle...) et de suivre la maladie chronique pour une durée indéterminée.

La chronicité :

- l'évolution des maladies graves sur des durées variables et imprévisibles pose le problème d'un suivi médical adapté des traitements ciblés et de leurs complications au plus près du domicile du patient. La perte d'autonomie des patients pose le problème de l'impact social de la chronicité en termes d'organisation des soins de support, de retentissement sur l'entourage et de coûts induits par l'ensemble des éléments de la prise en charge.

Ballotté entre les consultations, les hospitalisations, les examens complémentaires, les passages aux urgences, le patient reçoit un choc. La solitude qui s'ensuit est atténuée par la présence et l'écoute d'une équipe motivée. Outre la qualité de l'acte ou de la prescription, le comportement des acteurs doit être à la hauteur des enjeux : la rémission, la guérison, le suivi. D'où la réflexion permanente, sur le bien-fondé des actes. D'où la sollicitude envers celui qui va mal. La responsabilité du soignant et de l'administration hospitalière est de comprendre ce qui pollue le soin et d'apporter des traitements efficaces, des soins de support adaptés, des marques de prévenance et des simplifications administratives.

Ce serait pour le patient la garantie :

- d'être accueilli comme tout citoyen devrait l'être dans un service public ;
- d'être respecté, même en cas de débordements ou de difficultés relationnelles ;
- d'être soigné de façon attentive sans hiérarchisation des rapports, sans brutalité (« fini, le malade couché et le médecin debout ! ») ;
- d'être accompagné, c'est-à-dire guidé dans ses démarches administratives et prises de rendez-vous, prises de médicaments ...

Ce serait pour le professionnel de santé, l'assurance :

- de pouvoir compter sur des personnes ressources ;
- de progresser dans la poursuite de sa mission ;
- de renforcer son estime de soi.

Ce serait pour la société, un modèle montrant l'importance de mieux vivre les uns avec les autres dans une relation de confiance, à la fois équilibrée, solidaire et respectueuse.



- Prix de recherche 2016 attribué au Docteur Emilien DELMONT, Centre de référence de maladies neuromusculaires et de la SLA, service du Professeur ATTARIAN, Hôpital de la Timone à Marseille, pour son dossier « Biomarqueurs électrophysiologiques et IRM dans les neuropathies amyloïdes familiales » et au Professeur Bertrand ARNULF, service d'Immuno-Hématologie de l'Hôpital Saint Louis à Paris, pour son dossier « Scintigraphie myocardique à la 123I-Métalodo-Bensyl-Guanidine (MIBG) : marqueur précoce de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL ? ».

- Notre Association s'est dotée d'un nouveau logo.
 - Réalisation d'un Livret sur les Amyloses ; diffusion courant septembre.
 - Préparation de l'édition n° 29 de notre journal annuel XAIPE et diffusion courant octobre.
 - En rappel, le 1^{er} congrès européen sur l'amylose ATTR les 2 et 3 novembre 2017 à Paris - un évènement trois réunions : une réunion entre médecins et experts de l'amylose ATTR, une réunion entre les associations de patients et enfin pour la première fois une réunion entre patients et médecins. Lien : www.attr-meeting.com/accueil.html
 - Présentation du programme d'Education Thérapeutique édAMYL dans différents Centre de compétence en France.
- Informations : contact@amylose.asso.fr

www.amylose.asso.fr



Prise en charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique

Parmi vos patients naïfs de traitement...

... quels sont les potentiels facteurs de mauvais pronostic et éventuelles comorbidités ?



Age > 70 ans ?



Insuffisance rénale ?



Score ECOG > 2 ?



Mutation Del17p/TP53 ?
Del11q ?



Mutation IGVH ?

* Etablie d'après les Référentiels inter-régionaux en SOS

Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie

Auteurs : Philippe Colombat, Didier Mayeur
 Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
 Correspondance : colombat@med.univ-tours.fr

Cet article abordera la prise en charge de la maladie thromboembolique chez des sujets âgés de plus de 18 ans atteints de cancer ou d'hémopathie maligne :

- ayant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP), les thromboses veineuses superficielles ne faisant pas partie de ces recommandations ;
- ou étant à risque d'épisode thromboembolique veineux (ETV) car :
 - bénéficiant d'une intervention chirurgicale ;
 - étant alité ;
 - étant hospitalisé ;
 - ayant un traitement à risque thrombotique potentiel.

Sachant que le cancer est un facteur de risque de thrombose veineuse profonde. Il n'abordera pas la prévention et la prise en charge des cathéters centraux, sujet ayant déjà été traité.

Prévention primaire de la MTEV chez les patients ambulatoires en cours de chimiothérapie ou d'hormonothérapie

Actuellement, il n'y a pas d'indication à une prophylaxie anti thrombotique systématique. Elle sera décidée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice / risque lié au risque thrombotique (contexte et cancer) et au risque hémorragique (HBPM).

Pour l'indication de mise en route d'un traitement anticoagulant, tenir compte du risque de MTEV :

- cancer estomac ou pancréas = 2 points ;
- lymphome, poumon, vessie, testicule, gynécologique pelvien = 1 point ;
- plaquettes > 350 G/L = 1 point ;
- Hb < 100 g/L ou EPO = 1 point ;
- GB > 11 G/L = 1 point ;
- IMC > 35 = 1 point.

Risque faible (score = 0) : 0,3 % et 0,8 % de MTEV
 Risque modéré (score = 1 ou 2) : 1,8 % à 2 % de MTEV
 Risque élevé (score > 2) : 6,7% à 7,1 % de MTEV

Ce score peut être une aide à la prise de décision en RCP.

Pathologie médicale aiguë

Si contre-indication (CI) aux anti-coagulants (AC) : contention des membres inférieurs (MI).

Si clairance créatinine < 30 ml/mn, Héparine Non Fractionnée (HNF), 5 000 UI / 12h durant 2 semaines + contention des MI (sauf risque accru).

Si clairance > 30 ml/mn, Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) + contention des MI durant 2 semaines (sauf risque accru)

Cas particulier des patients atteints de myélome sous imides :

- évaluer le risque thrombotique : obésité (IMC > 30), ATCD thrombose, KT central, thrombophilie congénitale, insuffisance cardiaque ou rénale, diabète, infection aiguë, immobilisation, chirurgie < 6 semaines, anesthésie, traumatisme, voyage prolongé, EPO, association à fortes doses de dexaméthasone, association à des chimiothérapies (VTD, VRD, PAD,...) ;
- si 0 ou 1 facteur de risque, Aspirine 75-325 mg/j durant tout le traitement ;
- si ≥ 2 facteurs de risque, HBPM prophylactique durant 3 à 6 mois. Si pas de survenue de thrombose, possibilité de passer à l'Aspirine durant toute la durée du traitement.

Prévention primaire de la MTEV en milieu chirurgical

- Si contre-indication (CI) aux anti-coagulants (AC) : contention des membres inférieurs (MI).
- Si clairance créatinine < 30 ml/mn, Héparine Non Fractionnée (HNF), 5 000 UI / 12h durant l'hospitalisation + contention des MI (sauf risque accru).
- Si clairance > 30 ml/mn, Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) + contention des MI durant l'hospitalisation si chirurgie < 45 mn, durant 1 mois si chirurgie > 45 mn.

Traitement curatif initial de la MTEV (< 10 j)

- Cas usuels : HBPM pendant 7 à 10 jours, puis HBPM curatif, une injection par jour pendant 3 mois.
- Si clairance créatinine < 30 ml/mn, HNF pendant 7 à 10 jours puis relais AVK.
- Si refus du patient ou impossibilité de HBPM au long cours, HBPM ou HNF pendant 7 à 10 jours puis relais AVK.
- Si embolie pulmonaire ou thrombose veineuse proximale + CI aux AC* : pose filtre cave + reprise AC dès que possible.
- Si embolie pulmonaire + défaillance circulatoire : thrombolyse +HNF.

*CI aux anticoagulants :

- chirurgie cérébrale récente (< 1 mois) ;
- métastase cérébrale hémorragique ;
- accident vasculaire cérébral hémorragique (< 1 mois) ;
- diathèse hémorragique ou lésion hémorragique active ;
- endocardite infectieuse ou péricardite.

Traitement curatif au long cours de la MTEV (> 10 j)

- Le traitement anticoagulant doit être continué durant toute la durée du traitement et tant que le cancer est évolutif.
- Le traitement préconisé, sauf CI, est l'HBPM. Il doit être poursuivi le plus longtemps possible en fonction de la tolérance et du désir du patient, et au minimum pour une durée de 3 mois.
- En cas d'arrêt de HBPM, relais par AVK.
- À la fin du traitement :
 - si le patient est en rémission et s'il s'agit de la première MTEV, arrêt du traitement AC ;
 - si poursuite évolutive ou deuxième MTEV, poursuite des AC.

Traitement d'une récurrence de MTEV sous traitement anticoagulant

- 1° Éliminer une thrombopénie induite par l'héparine et une non-compliance
- 2° Si l'anticoagulation est sous optimale :
 - En cas de traitement par AVK, reprendre HBPM ou HNF à doses efficaces jusqu'à l'ajustement des doses d'AVK pour l'obtention d'un INR entre 2 et 3
 - En cas de traitement par HBPM, adaptation des doses
- 3° Si l'anticoagulation est optimale :
 - En cas de traitement par AVK, passage à HBPM à doses efficaces
 - En cas de traitement par HBPM, augmenter HBPM de 20 à 25%

Cas particuliers

1° Traitement AC chez un sujet thrombopénique

- si plaquettes > 50 000 / mm³, HBPM à doses efficaces.
- si plaquettes < 50 000 / mm³.
 - si thrombopénie transitoire, maintenir les plaquettes > 50 000 / mm³ par transfusions de plaquettes + HBPM à doses efficaces ;
 - si plaquettes entre 20 et 50 000 / mm³, HBPM à demi dose ;
 - si plaquettes < 20 000 / mm³, arrêt du traitement.

2° Nouveaux anticoagulants oraux

À ce jour, pas d'indication des nouveaux anticoagulants oraux dans les MTEV en cancérologie.

MYÉLOME MULTIPLE (1)

Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.

(Indication non agréée aux collectivités à la date de Juin 2017 - Dosages 7,5 mg et 20 mg non commercialisés en date de Juin 2017)

Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

(Agréée aux collectivités - Dosage 7,5 mg non commercialisé en date de Juin 2017)

LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU (1,2)

Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, non éligibles à une chimiothérapie intensive et/ou à une greffe.

Chez les patients présentant une charge tumorale élevée, l'utilisation du légalidomide est recommandée uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et dans le cadre d'un suivi étroit.°

(Indication non agréée aux collectivités à la date de Juin 2017 - Dosages 7,5 mg et 20 mg non commercialisés en date de Juin 2017)

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (1)

Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

(Agréée aux collectivités)

Tous les dosages peuvent ne pas être indiqués dans toutes les indications. Pour une information complète, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Revlimid®

VOUS PRENEZ SOIN DE LEUR AVENIR



REV/17010 - Visa n° 17/01/65512525/PX/021 - Juin 2017

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

° Une charge tumorale élevée était définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 3 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm.

1) Résumé des Caractéristiques du Produit REVLIMID®

2) Avis de la Commission de la Transparence du 8 mars 2017

* Première commercialisation septembre 2007

Pour une information complète sur REVLIMID®, consultez la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>