Prise en charge de la myelofibrose 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.

■ Auteur

Brigitte DUPRIEZ
Praticien Hospitalier en hématologie clinique.

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

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

Liens d'intérêts :
participation à des groupes d'experts pour Novartis.

Mots clés

MYÉLOFIBROSE, PRONOSTIC, TRAITEMENT, GÉNÉTIQUE

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 larme, érythromyélémie), 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 autoimmune. 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 pancytopénie 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/µl) 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

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 karyorype +8, -7/7q-,i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-,11q23 rerrangement

	IPSS		DIPSS		DIPSS-Plus	
Risk group	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.

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

IPSS a ainsi été établi au diagnostic et sur la survie globale. Ces mêmes paramètres ont ensuite été validés durant l'évolution (*DynamicIPPS*) 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'érythropoëtine est efficace sur l'anémie si le taux endogène est inadapté 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 1ère thérapeutique ciblée dans la MF (inhibiteur de JAK ½ , 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 récidive 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 Fet al.*Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy?ELN-SIE evidence-based recommendations. Leukemia2017;31(4):882-88*