

**REFERENTIEL**

**SYNDROMES  
MYELOPROLIFERATIFS  
BCR/ABL NEGATIF**

**Dr Khaled BENABED**

**Service des Maladies du Sang**

**CHU Côte de Nacre**

**CAEN**

**MAI 2013**

## **INTRODUCTION – PRINCIPES GENERAUX**

Conformément aux recommandations de la Société Française d'Hématologie, ce référentiel se veut être un outil pratique, à la portée de tous les praticiens (spécialistes ou non).

Il résume les démarches diagnostique et thérapeutique, actualisées, des Syndromes Myélo-prolifératifs (SMP) bcr/abl négatif. La découverte récente des mutations des gènes *JAK2 V617F* et *MPL W515L/K a* permis une meilleure approche diagnostique de ces SMP.

### **1) -POLYGLOBULIE DE VAQUEZ (PV) :**

Expansion clonale d'une cellule-souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire.

Les événements thrombotiques et ischémiques dominent le tableau clinique, conduisant à établir un « score du risque thrombotique », élément déterminant dans la décision thérapeutique.

### **2) -THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (TE) :**

Prolifération clonale avec une production plaquettaire excessive et persistante, par les mégacaryocytes médullaires.

Dans les cas atypiques, le diagnostic de TE est retenu par élimination des autres SMP.

Les manifestations vasculaires sont en première ligne, de type ischémiques, pouvant toucher n'importe quel territoire; parfois hémorragiques, à l'occasion d'un geste chirurgical.

Là encore, le traitement se base sur les facteurs de risque vasculaires.

### **.3) -SPLENOMEGALIE MYELOIDE (MFP) :**

Il s'agit de la myélo-fibrose primitive.

Le diagnostic requiert des arguments morphologiques (hémogramme - BOM), moléculaires, cytogénétiques, et la présence d'une splénomégalie (SPM).

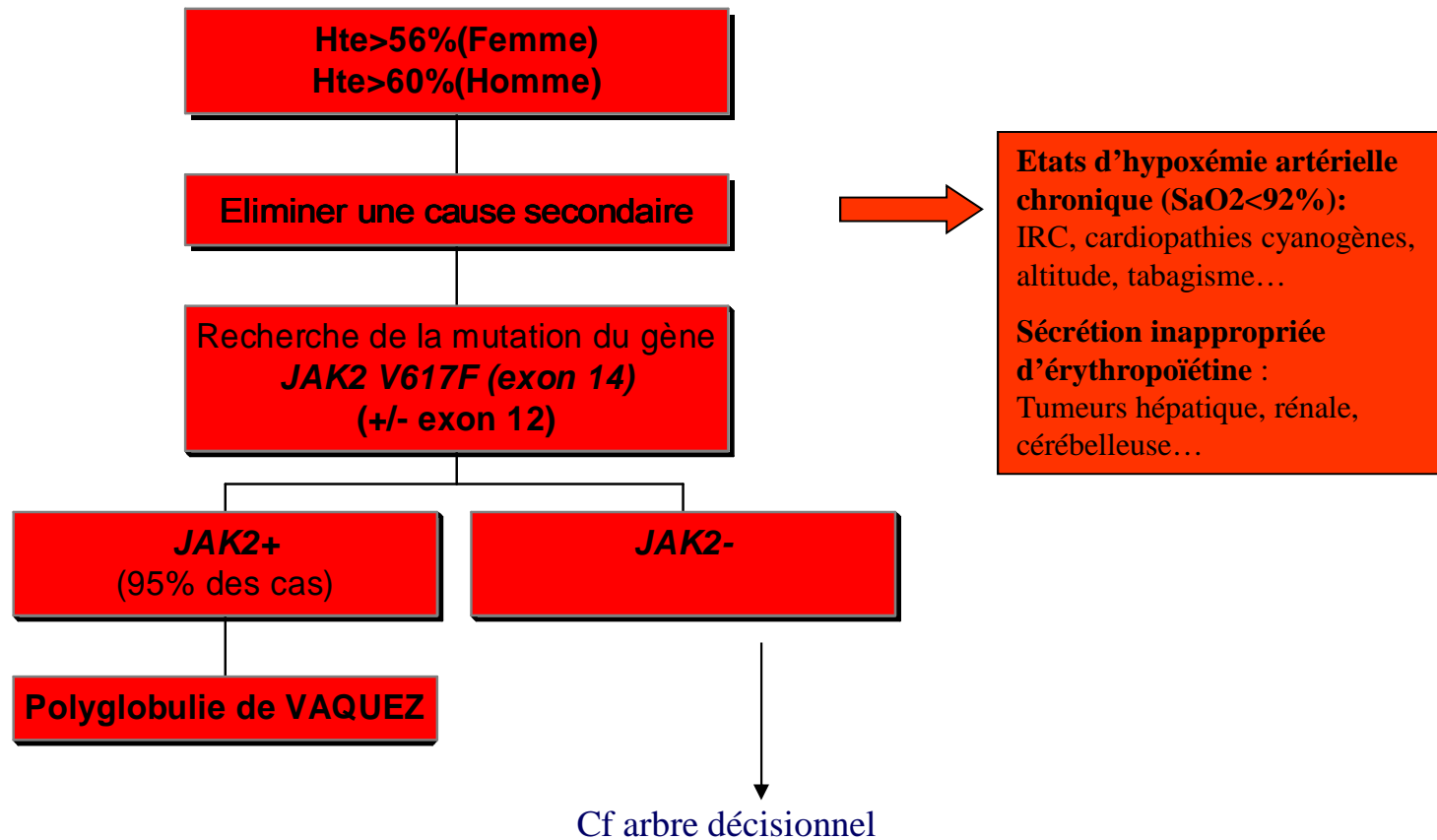
Le traitement conventionnel va de la simple abstention pour les formes asymptomatiques jusqu'au traitement cyto-réducteur dans les formes prolifératives, ou les androgènes en cas d'anémie symptomatique.

Les inhibiteurs de la voie JAK/STAT (JAKAVI ou dans le cadre d'un ESSAI CLINIQUE) peuvent être utilisés en cas de signes généraux associés à une splénomégalie (au moins 5 cm sous le rebord costal).

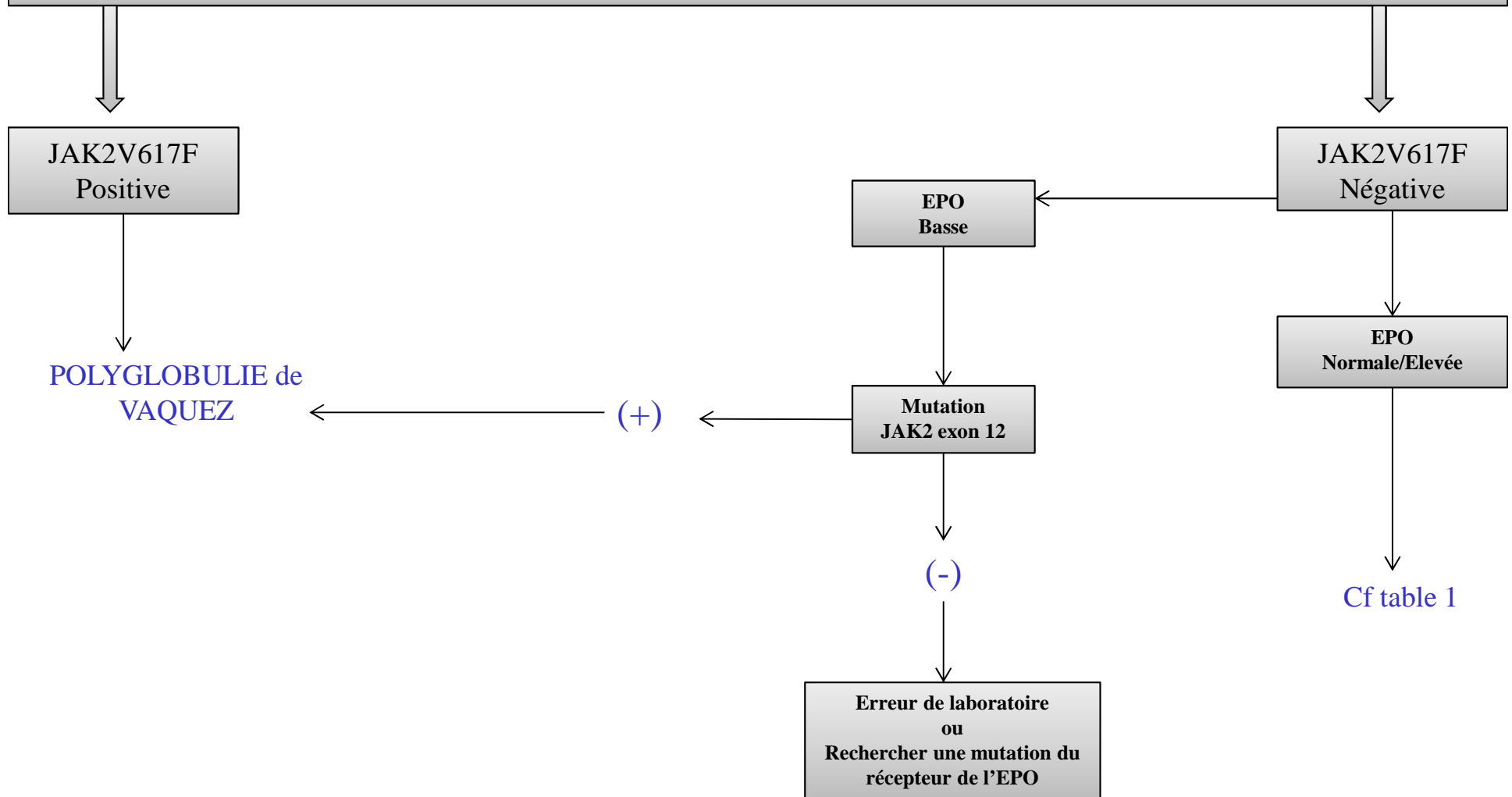
L'allogreffe de moelle osseuse est privilégiée si le patient est éligible pour ce traitement.

# **POLYGLOBULIE DE VAQUEZ**

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE



Recherche de la mutation JAK2V617F et dosage de l'EPO endogène



## Polyglobulies Congénitales

### I) Associées avec la réduction de la P50 :

- Hémoglobinopathies hyper affines (autosomale dominante);
- Déficit en 2,3 DPG (autosomal récessif);
- Méthémoglobinémie;

### II) Associée à une P50 normale:

- Mutation du VHL (POLYGLOBULIE CHUVASH; autosomale récessive);
- Mutation PHD2 ;
- Mutation HIF2 $\alpha$  ;
- Mutation de l'EPOR.

## Polyglobulies Acquises

### I) Clonale:

- PV

### II) Secondaires :

#### a) Liées à l'hypoxie :

- Maladies pulmonaires chroniques (BPCO)
- Malformations cardiaques avec Shunt gauche-droite;
- Altitude
- Tabac/Intoxication au monoxyde de carbone;
- Apnée du sommeil;
- Sténose de l'artère rénale

#### b) Non liées à l'hypoxie:

- Androgènes / traitement par EPO
- Greffe rénale
- Hémangioblastome / Méningiome
- Phéochromocytome / léiomyome utérin / kystes rénaux / adénome de la parathyroïde;
- Carcinome hépatocellulaire / carcinome rénal.

## Les critères diagnostic de l'OMS (classification de 2008)

### Critères majeurs :

- 1- Hémoglobine : > 18.5 g/dl (homme) ou > 16.5 g/dl (femme); ou Hémoglobine > 17 g/dl (homme) ou > 15 g/dl (femme) si associée avec une augmentation soutenue  $\geq 2$  g/dl par rapport aux valeurs de base qui ne peut pas être expliquée par la correction d'une carence martiale; ou élévation de la masse de globules rouges > 25% de la valeur théorique.
- 2- Présence de la mutation de JAK2 V617F ou autre mutation similaire (mutation JAK2 exon 12).

### Critères mineurs :

- 1- Myeloprolifération impliquant les 3 lignées hématopoïétiques (BOM).
- 2- Taux d'EPO sérique subnormal.
- 3- Colonies érythroïdes endogènes (pousse spontanée in vitro).

Le diagnostic de PV nécessite les 2 critères majeurs et 1 critère mineur  
ou le premier critère majeur et 2 critères mineurs.

## EVALUATION du RISQUE THROMBOTIQUE dans la P.V

| <b>RISQUE</b>        | <b>Age &gt; 60 ans<br/>Antécédent de thrombose</b> | <b>Facteurs de risque<br/>Cardio-Vasculaires</b> |
|----------------------|--|--|
| <b>FAIBLE</b>        | <b>NON</b>   | <b>NON</b>                                       |
| <b>INTERMEDIAIRE</b> | <b>NON</b>   | <b>OUI</b>                                       |
| <b>HAUT</b>          | <b>OUI</b>   | <b>-----</b>                                     |



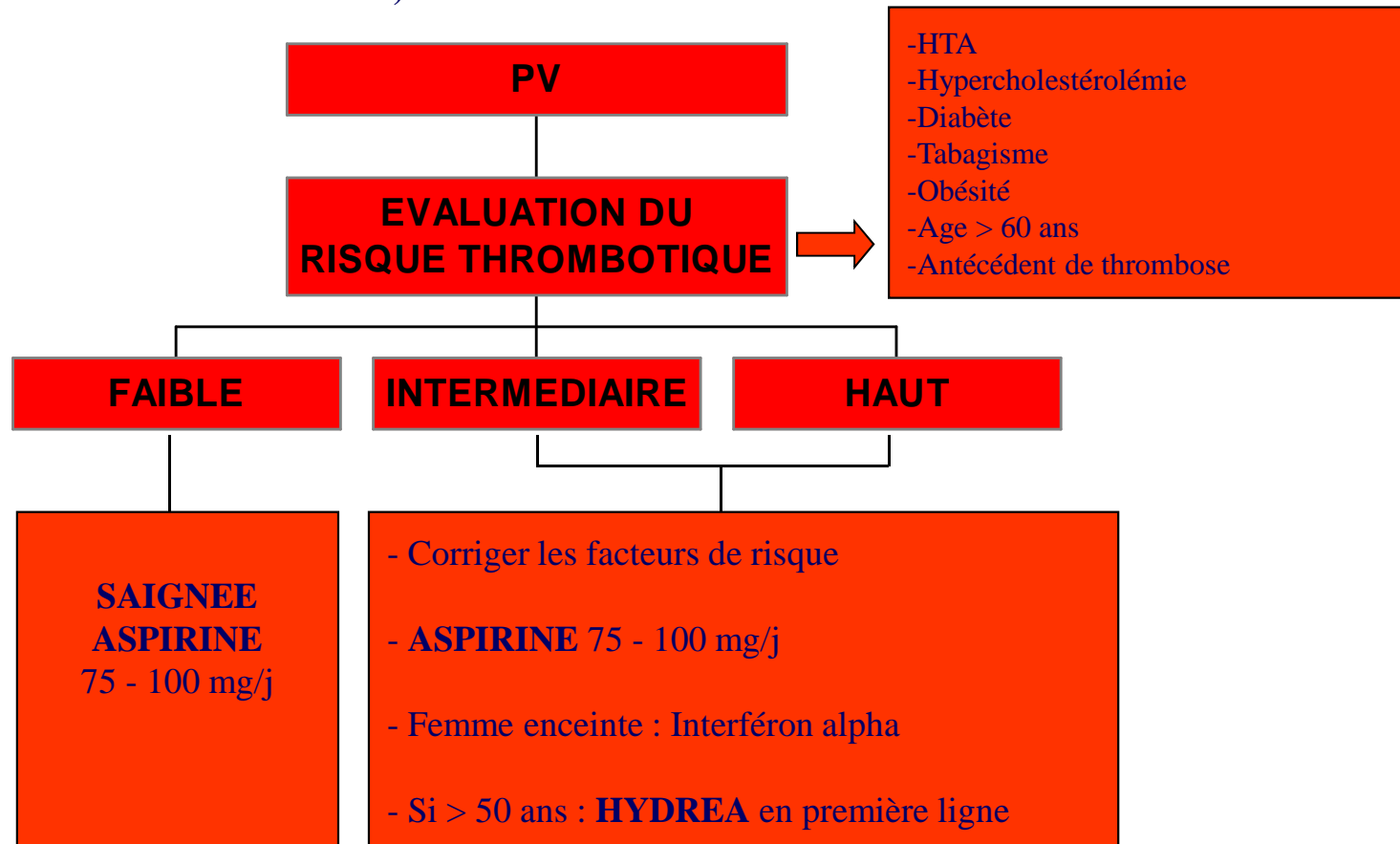
# STRATEGIES THERAPEUTIQUES (1)

## 1) Traitement d'urgence

Le contrôle du risque thrombotique, objectif principal, passe impérativement par la stricte normalisation de l'hématocrite qui **doit être maintenu en permanence inférieur à 45 %**, par la réalisation de saignées d'un volume de 200 à 300ml à un rythme bihebdomadaire jusqu'à correction de l'hématocrite (<45%).

**La carence martiale engendrée doit être respectée.**

## 2) Traitement de fond



## STRATEGIES THERAPEUTIQUES (2)

- ✓ Evaluation de la réponse dans la PV:
  - Critères de l'ELN: réponse hématologique

| Response grade           | Definition  |
|--------------------------|---|
| <b>Réponse Complete</b>  | 1.Hematocrite < 45% sans saignée, ET<br>2.Score plaquettaire $\leq 400 \times 10^9/L$ , ET<br>3. Rate de taille normale (clinique/radiologique), ET<br>4. Leucocyte $\leq 10 \times 10^9/L$ , ET<br>5. Aucun symptôme lié à la maladie* |
| <b>Réponse Partielle</b> | Patients ne remplissant pas tous les critères de réponse complète:<br>1.Hematocrite < 45% sans saignée, OU<br>2.Response à $\geq 3$ des autres critères   |
| <b>Pas de Réponse</b>    | Aucune réponse même partielle   |

\*Incluant les signes ischémiques, prurit, et céphalées.

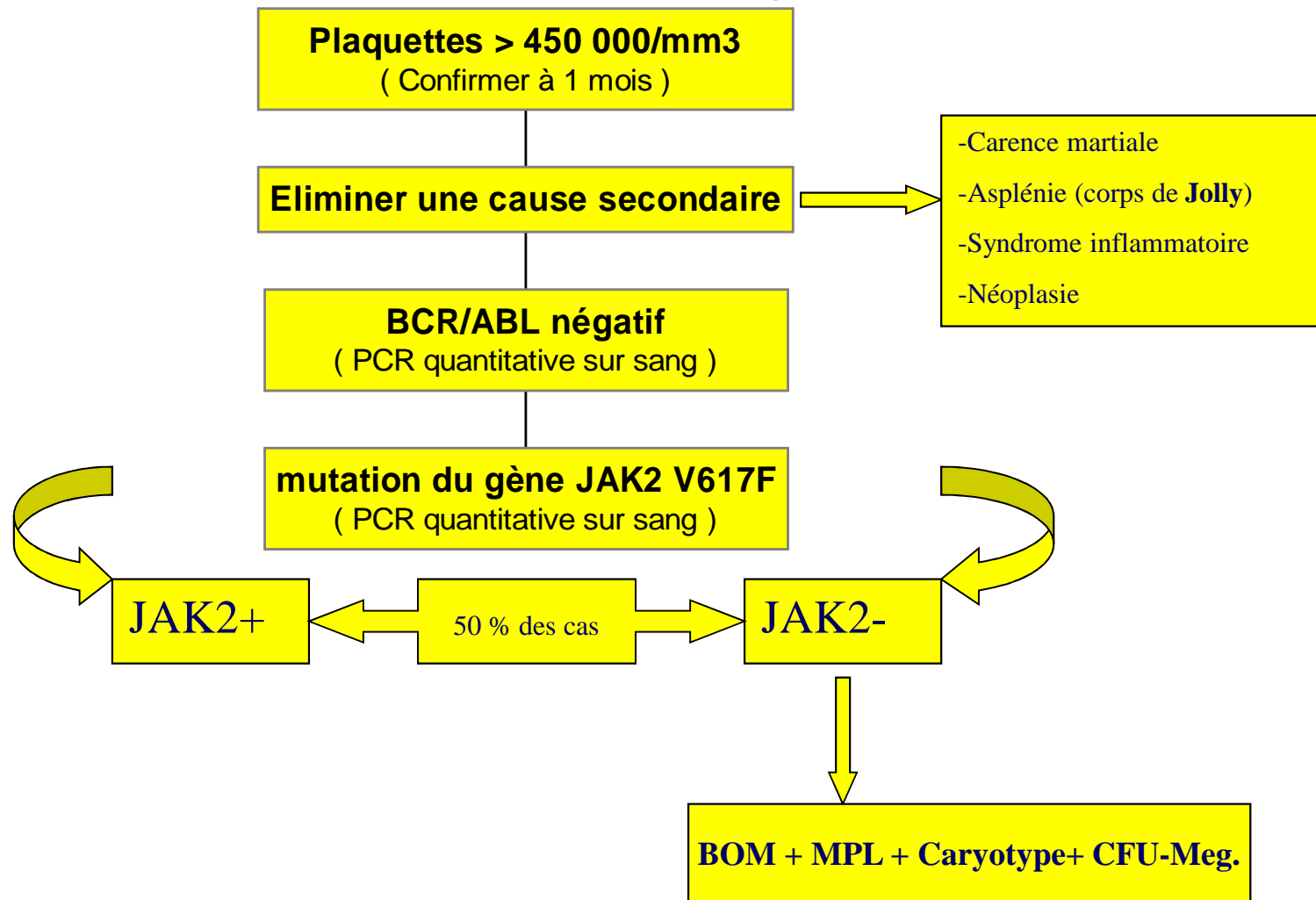
*Barosi, JCO, in press*

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES (3)

- ✓ Evaluation de la réponse:
  - ✓ Critères de l'ELN: résistance / intolérance à l'HU dans la PV
    - 1) Nécessité de saigner pour maintenir l'hématocrite < 45% après 3 mois de traitement à 2 g/j d'HYDREA OU
    - 2) Myeloprolifération non contrôlée (plaquettes > 400  $10^9$ /L ET Leucocytes >  $10^9$ /L) après 3 mois de traitement à la dose de 2 g/j d'HYDREA, OU
    - 3) Echec pour réduire de 50% la splénomégalie mesurée par palpation OU echec pour soulager les symptômes liés à la splénomégalie après 3 mois de traitement à la dose de 2 g/j d'HYDREA, OU
    - 4) Numération des neutrophiles <  $1.0 \cdot 10^9$  /L OU plaquettes à <  $100 \cdot 10^9$  /L OU hémoglobine < 10 g/dL à la dose minimale requise pour obtenir une réponse hématoclinique complète, OU
    - 5) Presence d'ulcères de jambes ou toute autre toxicité non hématologique liée à l'HYDREA.
-

# **THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE**

## DEMARCHE DIAGNOSTIQUE



En cas d'anémie associée, penser à éliminer une MDS (ARS) ou Syndrome 5q- en pratiquant un myélogramme et un caryotype.

L'hématocrite et le taux d'hémoglobine, permettent d'éliminer une PV et la mesure de la masse sanguine n'est plus nécessaire

## Les critères diagnostic de l'OMS (classification de 2008)

### Critères majeurs :

- 1- Plaquettes  $\geq$  450 G/L
- 2- Prolifération de mégacaryocytes ayant une grande taille et une morphologie mature, absence ou discrète prolifération érythroïde et granuleuse\*
- 3- Absence de critères OMS pour une LMC, MV, MFP, MDS ou autre pathologie myéloïde
- 4- Présence de la mutation de JAK2V617F ou autre marqueur de clonalité\*\* ou pas d'évidence pour une thrombocytose réactionnelle.

**Le diagnostic nécessite de regrouper les 4 critères.**

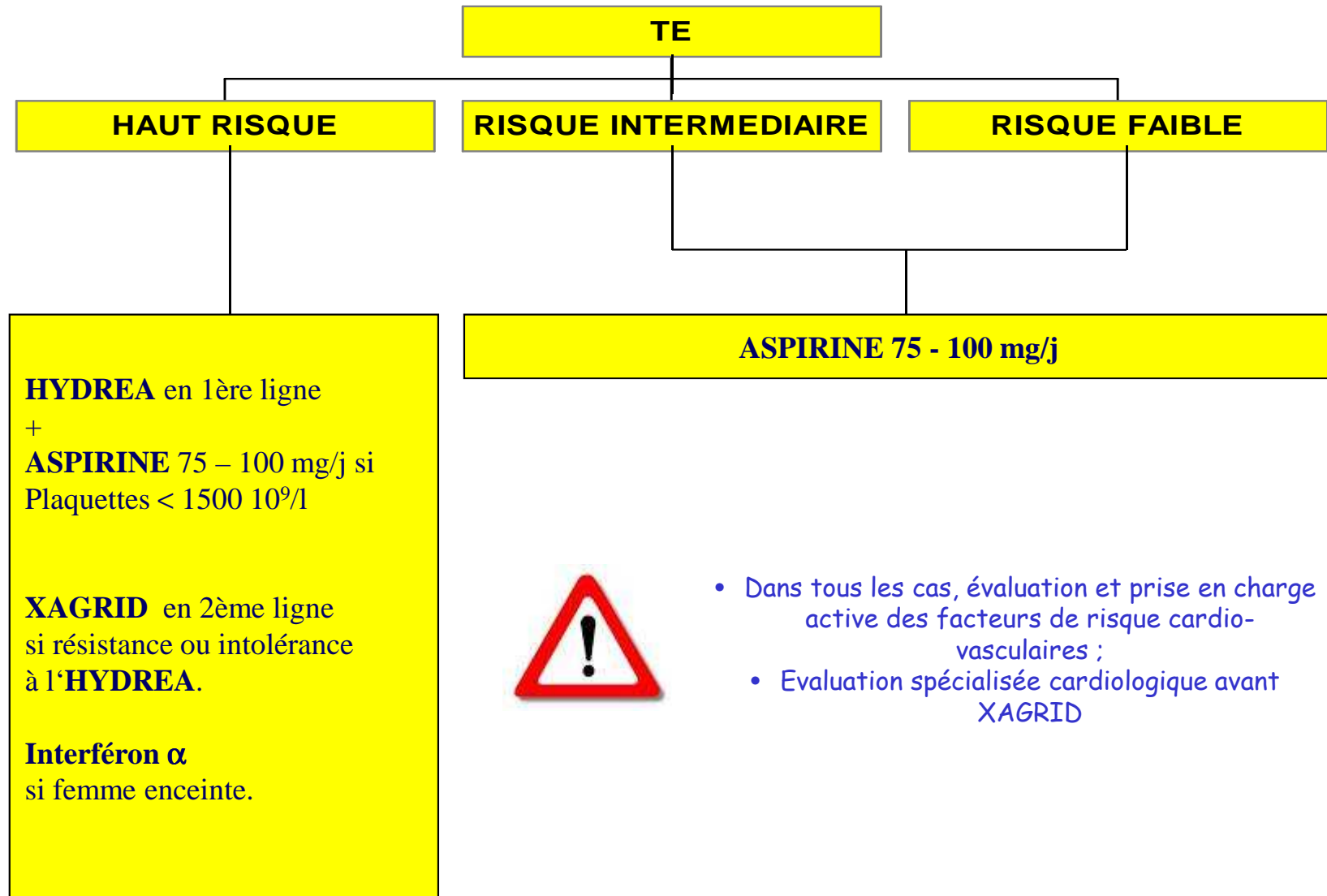
\* La BOM fait partie du diagnostic initial. Toutefois, si les trois autres critères sont réunis et en l'absence de signes évocateurs de MDS ou MFP, le diagnostic de TE est fortement probable et la BOM peut être différée, surtout si l'abstention thérapeutique ou un traitement antiagrégant plaquettaire seul, sont prévus.

\*\* La mutation de MPL (W515L/K), 5% des TE, ne fait pas partie des critères de l'OMS mais peut être demandée si celle de JAK2V617F n'est pas détectée.

# Stratification de la TE selon le risque thrombotique

| FAIBLE RISQUE   | RISQUE INTERMEDIAIRE  | HAUT RISQUE  |
|---|---|--|
| <p><b>Age &lt; 40 ans et :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Pas d'antécédents de thrombose ou hémorragie;</li><li>· Pas de diabète ou HTA;</li><li>· plaquette &lt; <math>1\ 000 \cdot 10^9/l</math>;</li><li>· Pas de risque cardio-vasculaire ( tabac, obésité ) ou thrombophilie.</li></ul> | <p><b>Absence de critères de haut ou faible risque.</b></p> | <ul style="list-style-type: none"><li>· Age &gt;60 ans; <u>et/ou</u></li><li>· Antécédent de thrombose ou hémorragie; <u>et/ou</u></li><li>· Plaquettes &gt; <math>1\ 000 \cdot 10^9/l</math>; <u>et/ou</u></li><li>· HTA; <u>et/ou</u></li><li>· Diabète.</li></ul> |

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES (1)





## STRATEGIES THERAPEUTIQUES (2)

- ✓ Evaluation de la réponse dans la TE
  - Critères de l'ELN: réponse hématologique

| Grade                     | Definition   |
|---------------------------|--|
| <b>Réponse Complete</b>   | 1.Score plaquettaire $\leq 400 \times 10^9/L$ , <u>ET</u><br>2.Aucun symptôme lié à la maladie* , <u>ET</u><br>3.Rate de taille normale, <u>ET</u><br>4.Leucocytes $\leq 10 \times 10^9/L$ |
| <b>Réponse partielle</b>  | Chez les patients qui ne remplissent pas les critères de réponse complète :<br>1.Score plaquettaire $\leq 600 \times 10^9/L$ ou son augmentation de 50% ou plus par rapport à la normale.  |
| <b>Absence de Réponse</b> | Absence de critère de réponse même partielle   |

\*Incluant les signes ischémiques, prurit, et céphalées.

*Barosi, JCO, in press*

## STRATEGIES THERAPEUTIQUES (3)

- ✓ Evaluation de la réponse:
- ✓ Critères de l'ELN: résistance / intolérance à l'HU dans la TE
  - 1) Score plaquettaire  $> 600 \times 10^9/L$  après 3 mois de traitement par HYDREA 2 g/j (2.5 g/j si  $> 80$  kg), OU
  - 2) Score plaquettaire  $> 400 \times 10^9/L$  et leucocytes  $< 2,5 \times 10^9/L$  quelque soit la dose d'HYDREA, OU
  - 3) Score plaquettaire  $> 400 \times 10^9/L$  et hémoglobine  $< 10$  g/dL quelque soit la dose d'HYDREA, OU
  - 4) Presence d'ulcération des jambes ou toute autre manifestation mucocutanée suspecte de malignité, OU
  - 5) Fièvre liée à HYDREA.

## STRATEGIES THERAPEUTIQUES (4)

✓ Panel de 21 experts

✓ *Cas particuliers :*

- *Eviter HU chez les sujets jeunes*
- *Busulphan, pipobroman,  $^{32}\text{P}$  : sujets âgés, espérance de vie courte*
- *Management "agressif" des FdR cardio-vasculaires*

**ELN** LeukemiaNet<sup>®</sup>  
European

*Barosi et coll., JCO, in press*

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES (5)



*Barosi et coll., JCO, in press*

- ✓ Panel de 21 experts
- ✓ Cas particuliers : la grossesse et TE/PV

## **FAIBLE RISQUE:**

1. l'hématocrite cible doit être < 45% (par saignée), dans la PV;
2. Faible dose d'aspirine et surveillance clinique /échographie;
3. HBPM après la délivrance et jusqu'à 6 semaines du postpartum.

## **HAUT RISQUE \*:**

En plus :

1. Si antécédent de thrombose ou de grossesse compliquée : HBPM tout au long de la grossesse (arrêt aspirine si antécédent hémorragique).
2. Si plaquettes >1500 x 10<sup>9</sup>/L: Interferon-alpha
3. Si antécédent hémorragique grave : Interferon-alpha

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES (6)



*Barosi et coll., JCO, in press*

## **\*La grossesse est à FAIBLE RISQUE :**

Absence d'antécédent de complications liées à la TE/PV , ET

Absence de thrombophilie ou de facteurs de risques vasculaires, ET

Plaquettes < 1000 G/L.

## **\*La grossesse est à HAUT RISQUE :**

Antécédent de thrombose artérielle ou veineuse, OU

Antécédent de saignement avec score plaquettaire >1000 G/l, OU

Antécédent thrombohémorragique durant la grossesse, OU

Notion de thrombophilie ou facteurs de risques vasculaires, OU

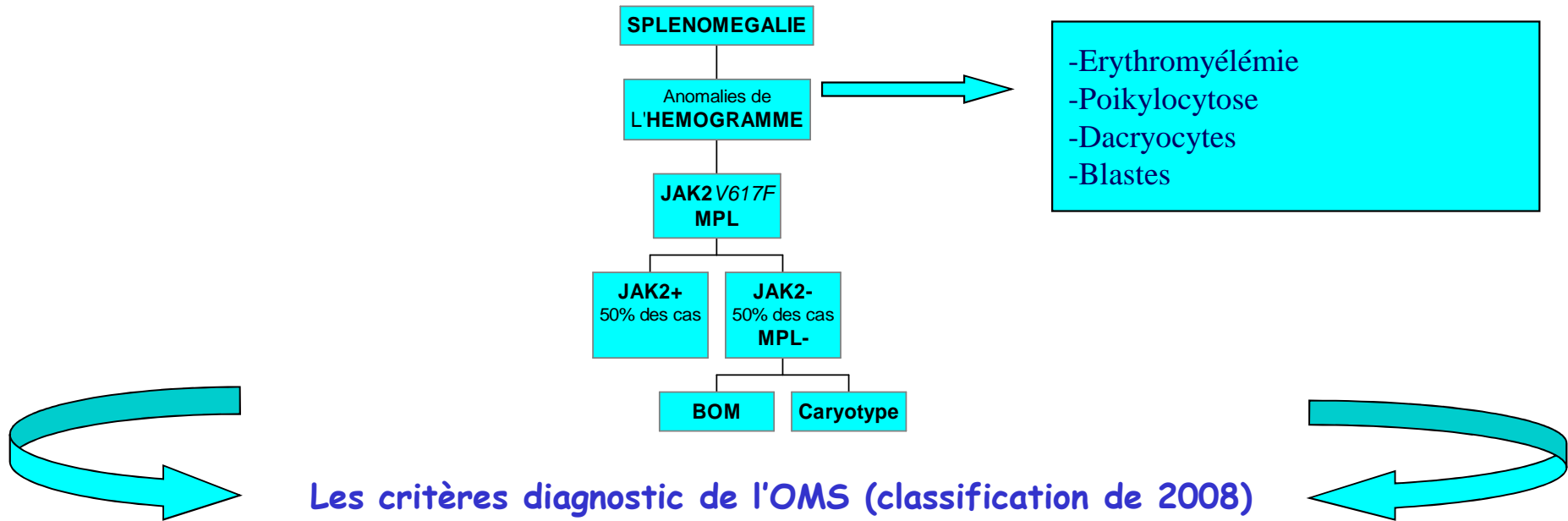
Antécédent de complications sévères au cours de la grossesse (Avortement, Mort in utero ou mort-né , pré-éclampsie, Hémorragie pendant la grossesse ou du post-partum), OU

Plaquettes >1000 G/L.

# **MYELOFIBROSE PRIMITIVE**

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Titre du diagramme



## Les critères diagnostic de l'OMS (classification de 2008)

### Critères majeurs :

- 1- Prolifération de mégacaryocytes avec atypies et fibrose réticulinique et/ou collagène ou en l'absence de fibrose réticulinique, les modifications des mégacaryocytes doivent être accompagnées d'une augmentation de la cellularité, d'une hyperplasie granuleuse et souvent d'une diminution de l'érythropoïèse (état préfibrotique)
- 2-Absence de critères OMS pour une LMC, MV, MDS ou autre pathologie myéloïde
- 3- Présence de la mutation de JAK2V617F ou autre marqueur de clonalité\* ou pas d'évidence pour une fibrose médullaire réactionnelle.

### Critères mineurs :

- 1- Erythromyélemie
- 2-Élévation des LDH
- 3- Anémie
- 4- Splénomégalie palpable

Le diagnostic de MFP nécessite les 3 critères majeurs et 2 critères mineurs.

·La mutation de MPL (W515L/K), 5% des MFP, ne fait pas partie des critères de l'OMS mais peut être demandée si celle de JAK2V617F n'est pas détectée.



# SCORE PRONOSTIC (ASH 2008)

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>FACTEURS DE RISQUE</b><br>Age > 65ans<br>Signes généraux<br>Hémoglobine <10g/dl<br>Leucocytes >25000/mm <sup>3</sup><br>Blastes (≥ 1% ) | <b>FAIBLE RISQUE</b><br><br><b>RISQUE INTERMEDIAIRE-1</b><br><br><b>RISQUE INTERMEDIAIRE-2</b><br><br><b>HAUT RISQUE</b> | <b>0 facteur ( survie médiane : 135 mois )</b><br><br><b>1 facteur ( survie médiane : 95 mois )</b><br><br><b>2 facteurs ( survie médiane : 48 mois )</b><br><br><b>≥ 3 facteurs ( survie médiane: 27 mois )</b> |
|--|--|--|

Ce score intervient dans **l'indication de l'allogreffe** chez les patients

- jeunes avec un score à haut risque ou intermédiaire-2,
- symptomatiques, résistants au traitement initial
- ayant un donneur HLA compatible.

L'allogreffe à conditionnement atténué reste le traitement curateur, avec une mortalité estimée à 30%.

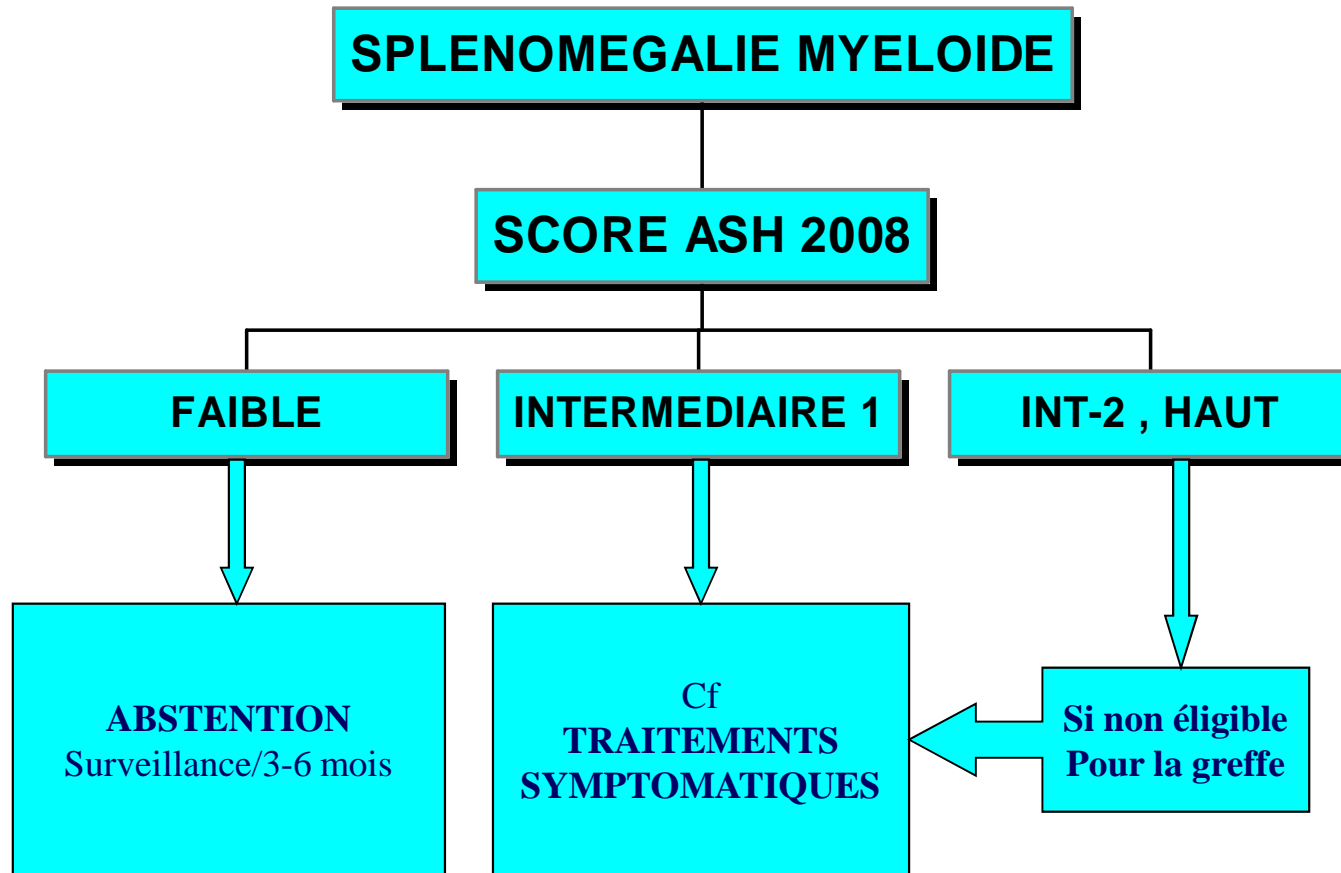
# DEMARCHE THERAPEUTIQUE

La conduite thérapeutique des formes de myélofibroses post-TE ou post-PV est la même que celle appliquée à la M.F.P.

Hormis les cas pouvant bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques curative, les autres cas relèvent d'un traitement symptomatiques sur les cytopénies, visant à améliorer la qualité de vie mais sans impact sur la survie :

- 1) **Abstention thérapeutique** si asymptomatique;
- 2) **Traitement cyto-réducteur (HYDREA)** si formes proliférative (thrombocytose, hyperleucocytose ou splénomégalie symptomatique). Posologie à adapter en fonction de la tolérance et l'efficacité.
- 3) **THALIDOMIDE**
- 4) **Androgènes (DANATROL)** si cytopénie. Toxicités hépatique et prostatique, nécessitent une surveillance étroite du bilan hépatique un examen périodique de la prostate.  
Le traitement est donné à la dose de 600mg/j pendant au moins 3 mois avant d'adapter la dose minimale efficace.
- 5) **EPO** si déficit documenté : EPO endogène < 250MUI/ml.
- 6) **Interféron alpha**
- 7) **XAGRID°** en cas de thrombocytose.
- 8) **Radiothérapie splénique**, si splénomégalie symptomatique, douloureuse, à la dose de 2.5 à 5 Gy;
- 9) **Inhibiteurs de la voie JAK/STAT (JAKAVI) ou dans le cadre d'un essai clinique.**

# ALGORITHME DECISIONNEL



## ABREVIATIONS

BCR/ABL : Equivalent moléculaire de la translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie) présente dans la LMC et +/-LAL.

IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique

JAK2 *V617F* : Mutation *V617F* acquise de la tyrosine kinase JAK2 fixée sur le récepteur de l'EPO (R-EPO)

MFP : Myélofibrose Primitive

MPL *W515L/K* : Mutations *W515L* ou *W515K* touchant le récepteur de la thrombopoïétine (Mpl)

PV : Polyglobulie de Vaquez

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SPM : Splénomégalie

TE : Thrombocytémie Essentielle

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

CFU-Meg. : Progéniteurs mégacaryocytaires

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) REFERENTIEL de la SFH 2006
- 2) Modern management of myelofibrosis; *Francisco Cervantes; BJH 2004*
- 3) Treatment of essential thrombocythemia; *R. Costello, T. O' Callagan, G. Sebahoun ; La revue de médecine interne 2005;*
- 4) Essential thrombocythemia; *J. BRIERE; OJRD November 2006;*
- 5) How I treat patients with polycythemia vera; *Guido Finazzi and Tiziano Barbui; Blood 2006*
- 6) Navigating the Evolving paradigms in the Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative disorders; *Ruben A. Mesa; ASH 2007*
- 7) A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Cervantes F; Dupriez B; Pereira A and al. ASH 2008*
- 8) Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European Leukemia Net 2011 by American Society of Clinical Oncology; *Tiziano Barbui, Giovanni Barosi, Gunnar Birgegard and al.*
- The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired  
The complete evaluation of erythrocytosis (M M Patnaik and A Tefferi)  
*Leukemia 2009*