

MYELOFIBROSE PRIMITIVE (MP)

La myélofibrose primitive (MP) est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs (600 à 800 patients en France, de 3 à 7 nouveaux cas/million d'habitants/an) ; elle touche habituellement des sujets dont l'âge moyen au diagnostic se situe entre 60 et 65 ans.

A - LE BILAN INITIAL

La maladie est d'ordinaire asymptomatique mais elle peut parfois s'accompagner d'une asthénie, d'un syndrome anémique et de signes généraux, signant alors le plus souvent une maladie évolutive ou en transformation.

Le diagnostic est suspecté devant la découverte d'une splénomégalie et/ou d'anomalies de l'hémogramme.

La splénomégalie est la caractéristique clinique prédominante, quasi constante au diagnostic et de taille croissante avec l'évolution. Son absence persistante doit faire remettre en cause le diagnostic. Une échographie ou un scanner abdominal peuvent être utiles pour confirmer la splénomégalie, sa taille et son caractère homogène. Une hépatomégalie est présente dans la moitié des cas, des adénopathies périphériques sont très rares et de volume modéré.

L'hémogramme est très évocateur avec des déformations caractéristiques des hématies (en larmes) et une érythromyélie quasi constante. L'hyperleucocytose est habituellement modérée, la numération plaquettaire est quant à elle variable, volontiers augmentée au début. Il existe une anémie dans $\frac{3}{4}$ des cas ; une hémoglobine normale, voire élevée justifie une mesure isotopique du volume globulaire pour exclure une maladie de Vaquez. La numération des progéniteurs CD34⁺ circulants est généralement élevée, traduisant à la fois le caractère excessivement prolifératif de ces progéniteurs et leur migration dans le sang du fait de la fibrose médullaire ; une numération à moins de 10 cellules CD34⁺ par μ l chez un patient non encore traité doit faire douter du diagnostic.

La numération CD34⁺ constitue un indice prolifératif généralement corrélé avec l'augmentation des LDH ; le suivi des CD34⁺ est intéressant car une augmentation importante est un présage de transformation aiguë. [3]

La ponction médullaire est habituellement vouée à l'échec en raison de la fibrose.

La biopsie ostéo-médullaire est l'élément essentiel du diagnostic. Elle montre l'association d'une prolifération mégacaryocytaire dystrophique, d'une fibrose réticulinique et/ou collagène indispensable au diagnostic et d'une néoangiogénèse.

La recherche de la mutation V617F de JAK2 est positive dans un peu plus de 50% des cas, volontiers homozygote, et confirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif.

Le caryotype, rarement réalisable sur la moelle faute de possibilité d'aspiration, est souvent fructueuse sur prélèvement sanguin. Elle ne vise plus tant à éliminer le diagnostic de leucémie

myéloïde chronique qu'à préciser l'évaluation pronostique (caractère péjoratif d'un caryotype anormal).

D'autres examens paracliniques (scintigraphie médullaire, étude ferrocinétiq ue, IRM) sont rarement utiles sauf dans les formes atypiques.

B - EVOLUTION, PRONOSTIC ET SURVEILLANCE

L'évolution, chronique et insidieuse, est émaillée de complications souvent multi-factorielles : anémie dépendante des transfusions, complications de l'hyperuricémie, foyers de métaplasie myéloïde de sièges divers, thromboses, hypertension porte, hypertension artérielle pulmonaire. 10 à 15% des patients sont exposés à une transformation leucémique aiguë, d'autres évolueront vers un tableau de cachexie majeure. La **médiane de survie est de 69 mois** [6], avec de grandes variations individuelles. **L'âge élevé et le caractère symptomatique de la maladie** sont des critères défavorables. **L'anémie** est le paramètre pronostique majeur avec une limite à 10 g/dl d'hémoglobine. **Les valeurs extrêmes de la numération leucocytaire** (inférieure à 4 ou supérieure à $30.10^9/l$) sont péjoratives ainsi que les **anomalies cytogénétiques**. Le score pronostique **de Lille** [4], établi de façon simple en fonction de l'hémoglobine et de la leucocytose a prévalu depuis sa publication en 1996. Une coopération multicentrique a récemment défini un index pronostique international basé sur les mêmes variables, plus l'âge, l'existence ou non de signes généraux et la proportion de blastes circulants [6]. Il s'ensuit une stratification en 4 groupes de risque permettant d'orienter les décisions thérapeutiques, notamment l'allogreffe chez les patients jeunes.

La surveillance de la maladie est simple, essentiellement clinique (état général, splénomégalie) aidée de l'hémogramme. Les critères de réponse aux traitements ont été également définis par le groupe de travail international [11].

C - LE TRAITEMENT

1. Les traitements conventionnels sont symptomatiques

Ils visent à améliorer la myéloprolifération et/ou les cytopénies.

a) Des transfusions sont habituellement nécessaires en cours d'évolution. Il faut vérifier avant d'y recourir l'absence de cause éventuellement curable (carence, auto-immunité). Les transfusions répétées peuvent induire une hémochromatose et un traitement chélateur du fer se justifie en cas d'élévation de la ferritinémie au-delà de 1000 ng/ml.

b) La chimiothérapie orale s'adresse aux formes prolifératives. Elle est surtout basée sur l'hydroxyurée à doses limitées (500 mg à 1g/j) avec une efficacité d'environ 50 % sur la splénomégalie volumineuse (débord splénique de plus de 10 cm) et/ou symptomatique, l'hyperleucocytose (supérieure à $30.10^9/l$) et la thrombocytose. Le pipoproman est une alternative. L'anagrélide seul ou associé à l'un des produits ci-dessus traite plus spécifiquement la thrombocytose. Le melphalan peut

s'envisager dans les cas réfractaires. La cladribine a été employée chez des patients évolués avec une efficacité limitée et variable (B).

c) L'androgénothérapie et notamment le danazol (à la dose de 600 à 800 mg/j) peut améliorer les cytopénies (anémie dans 1/3 des cas, thrombopénie dans la moitié des cas) avec une toxicité réduite et réversible et un délai d'efficacité prolongé (3 à 6 mois).

d) La corticothérapie (à la dose initiale de 0.5 à 1mg/kilo/j) est plus rapidement efficace sur les cytopénies (dans 1/3 des cas) mais s'accompagne souvent d'une cortico-dépendance nécessitant le maintien de petites doses ultérieures.

e) La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies (hypersplénisme), après échec des traitements médicaux. Il est impératif d'effectuer au préalable une évaluation isotopique de l'hématopoïèse médullaire résiduelle afin d'objectiver les rares formes aplasiques pures pour lesquelles l'intervention est contre-indiquée. Une splénectomie sur ce terrain est toujours délicate et requiert une équipe chirurgicale entraînée ainsi qu'une collaboration sans faille entre anesthésistes, chirurgiens et hématologistes pour gérer les complications post-opératoires, pour la plupart prévisibles. La morbidité post-opératoire reste importante, liée surtout à une inflation cellulaire responsable de complications thrombo-emboliques et justifiant la reprise précoce de l'hydroxyurée.

f) La radiothérapie est devenue d'emploi exceptionnel : irradiation splénique à petites doses lorsque la chirurgie est contre-indiquée, irradiation de foyers d'hématopoïèse ectopique.

Actuellement, seules les formes symptomatiques doivent être traitées afin d'améliorer la qualité de vie. Les formes asymptomatiques sont à surveiller.

Aucune étude n'a démontré à ce jour d'amélioration de la survie par le traitement, en dehors de la greffe de progéniteurs hématopoïétiques allogéniques, seule thérapeutique curative.

Les décisions sont individuelles et très dépendantes de l'expérience de chaque médecin en l'absence de protocole établi.

2. La greffe de moelle osseuse (ou de progéniteurs hématopoïétiques)

a) L'allogreffe est le seul traitement curateur qui puisse être proposé actuellement aux patients atteints de MP [7,8]; ses modalités sont affaire de services spécialisés. En considérant l'ensemble des patients rapportés dans les études disponibles, elle offre une probabilité de survie à 5 ans de la greffe aux alentours de 50 % (A) mais, lorsque les patients sont proposés à la greffe de façon optimisée, ces résultats atteignent 75 % avec des donneurs HLA identiques de la fratrie. Le greffon allogénique peut provenir d'un membre de la fratrie HLA compatible ou d'un donneur non apparenté HLA compatible. Le conditionnement utilisé peut être myéloablatif ou non.

C'est la mortalité engendrée par la procédure de greffe, davantage que les rechutes de la maladie, qui est responsable de la majeure partie des échecs des greffes allogéniques dans cette indication. Cette mortalité liée à la greffe est d'autant plus importante que la maladie est à un stade avancé et le patient âgé au moment de la greffe.

b) Une greffe allogénique est le plus souvent indiquée chez les patients de moins de 65 ans (conditionnements myéloablatifs ou d'intensité réduite), présentant un score pronostique

intermédiaire ou élevé selon Dupriez [4] ou Cervantes et al [6], c'est-à-dire lorsque leur survie médiane estimée est inférieure à 4 ans. Compte tenu du fait que les principaux facteurs permettant d'évaluer le pronostic des patients non greffés peuvent aussi être appliqués pronostiques quant à la survie des patients greffés, il semble recommandable de proposer rapidement la greffe aux patients venant d'acquiescer l'un des facteurs pronostiques suivants : anémie avec hémoglobine <10 g/dL ou nécessité de transfusions de concentrés érythrocytaires, myélofibrose de grade III, anomalie cytogénétique clonale, ou thrombopénie.

Compte tenu des progrès réalisés dans le domaine du typage HLA et dans celui de la prise en charge des patients greffés à partir de donneurs non apparentés, il paraît raisonnable de proposer la greffe en l'absence de donneur HLA identique de la fratrie si l'on dispose d'un donneur non apparenté HLA compatible 10/10 voire 9/10.

L'âge physiologique des patients, la présence de comorbidités et l'expérience du centre greffeur sont les principaux éléments du choix entre conditionnement myéloablatif et conditionnement d'intensité réduite. En 2006, la barrière d'âge entre les deux types de conditionnement semble se situer autour de 50 ans dans cette indication.

c) La splénectomie pré-greffe est souvent discutée chez les patients atteints de MP du fait du risque suspecté d'échec de prise du greffon par séquestration splénique des cellules souches hématopoïétiques allogéniques, surtout s'il existe une importante splénomégalie. Compte tenu de l'absence de données prospectives sur de larges séries de malades, cette option peut être proposée pour accélérer la récupération hématopoïétique ou l'efficacité des transfusions pendant la période d'aplasie induite, notamment lors d'un conditionnement myéloablatif.

d) L'autogreffe n'a pas donné de résultat probant. Elle n'est pas curative et non recommandée.

3. Les autres traitements récents

a) L'interféron-alpha recombinant classique était mal toléré et souvent interrompu avant de manifester une quelconque efficacité. La forme pégylée et notamment le peginterféron alpha-2a (Pégasys) bénéficie d'une bonne tolérance et peut être appliqué (hors AMM) avec succès (B) à raison de 135 à 180 µg/semaine aux patients atteints de formes prolifératives (hyperleucocytose, thrombocytose, volumineuse splénomégalie).

b) Les érythropoïétines recombinantes sont efficaces sur l'anémie dans plus de la moitié des cas (A), le facteur prédictif de bonne réponse est une concentration d'Epo sérique inférieure à 125 mUI/ml [10].

c) Le thalidomide et ses dérivés (lénalidomide, pomalidomide) se montrent efficaces sur les cytopénies dans 30 à 50 % des cas dans un délai rapide, moins de 3 mois (A). Pour le thalidomide, la posologie recommandée est faible (50 à 100 mg/jour), ce qui réduit la toxicité, et l'association avec une corticothérapie à faible dose est préconisée [8,10]. Le lénalidomide manifeste une toxicité hématologique qui peut être éventuellement limitante.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, de farnésyl-transférase ou du protéasome se sont avérés inefficaces voire toxiques.

Les essais préliminaires avec des antagonistes de JAK2 ont donné des résultats décevants : si une réduction rapide et spectaculaire de la splénomégalie est fréquente, l'anémie ou les autres cytopénies ne sont nullement améliorées, même avec prolongation du traitement. Les inhibiteurs d'histone déacétylase pourraient se montrer plus efficaces.

En conclusion, la MP est une maladie rare et complexe. Son suivi nécessite une **prise en charge hématologique spécialisée** afin de décider du traitement le plus approprié et du début d'instauration de celui-ci, et aussi afin de regrouper les patients pour mieux les étudier, les inviter à participer à des essais cliniques, et à terme, leur proposer des thérapeutiques susceptibles de prolonger leur survie.

RÉFÉRENCES

1. Dupriez B, Demory JL. « La splénomégalie myéloïde : mise à jour des critères diagnostiques, des facteurs pronostiques et du traitement ». *Hématologie* 2002;8:197-203.
1. Tefferi A. « Myelofibrosis with myeloid metaplasia » *N Engl J Med* 2000;342:1255-65
2. Barosi G, Viarengo G, Pecci A, Rosti V, Piaggio G, Marchetti M, Frassoni F. "Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34+ cell in Myelofibrosis with myeloid metaplasia" *Blood* 2001;98:3249-55.
3. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, Bauters F. "Prognostic Factors in agnogenic myeloid metaplasia : a report on 195 cases with a new scoring system". *Blood* 1996; 88:1013-8.
4. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, Levine R, Le Bousse-Kerdiles MC & al. "Primary Myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera- myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP) : consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT)". *Leuk Res* 2007;31:737-40.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113:2895-901.
6. Guardiola Ph, Anderson JE, Bandini G, et al. "Allogeneic stem cell transplantation for Agnogenic Myeloid Metaplasia". *Blood* 1999;93:2831-8.
7. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis". *Blood* 2003;102:3912-8.
8. Dupriez B, Demory JL, « Diagnostic et traitement de la splénomégalie myéloïde ». *La Revue du Praticien* 2005;55:1080-85.

9. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. "Erythropoietin treatment of the anemia of myelofibrosis : results in 20 patients and review of the literature" *Br J Haematol.* 200;127:399-403.
10. Cervantes F, Mesa RA, Barosi G. "New and old treatment modalities in Primary Myelofibrosis" *Cancer J* 2007;13:377-83.
11. Tefferi A, Barosi G, Mesa R, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B & al. « International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia for the IWG Myelofibrosis Research and Treatment". *Blood* 2006;108(5):1497-503.