



Les syndromes myéloprolifératifs, hors leucémie myéloïde chronique

Myeloproliferative syndromes excluding chronic myeloid leukemia

Syndromes myéloprolifératifs, polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose
Myeloproliferative syndromes, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myelofibrosis

Pierre-Édouard Debureaux,

Centre d'investigation clinique, hôpital Saint Louis, Paris

Matteo Guerra,

Service d'hématologie-oncologie, hôpital Saint Louis, Paris

Tirés à part :

P. Debureaux

Pierre-Edouard.debureaux@aphp.fr

Remerciements : Nous remercions le Dr Juliette Soret-Dulphy pour sa relecture avisée. Nous remercions le Dr Caroline Marty et le Dr Isabelle Plo pour nous avoir permis d'utiliser leur iconographie (figure 1). Les auteurs et la rédaction remercient le Pr Jean Jacques Kiladjian d'avoir bien voulu encadrer la rédaction de cet article.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Résumé

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des pathologies clonales myéloïdes ayant pour trait commun un excès de cellules matures myéloïdes, qui peut être à l'origine de complications hématologiques et/ou thrombotiques. Cette revue abordera les SMP classiques, « Philadelphie négatifs », que sont la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive. Nous n'aborderons pas dans cette revue la leucémie myéloïde chronique, les syndromes éosinophiliques chroniques ni la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles.

Abstract

Myeloproliferative neoplasm (MPN) is characterized by clonal myeloproliferation that is often but not always accompanied by JAK2, CALR, or MPL mutation associated with excess myeloid mature cell in blood. Thrombosis and hematologic evolution (fibrosis and acute myeloid leukemia) are the major complications. This review is about MPN Philadelphia negative, including polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primitive myelofibrosis. Chronic myeloid leukemia and eosinophilic myeloproliferative disease will be not discussed.

Les critères diagnostiques des syndromes myéloprolifératifs (SMP) ont été mis à jour dans la classification 2016 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau 1) [1]. Cette nouvelle classification met en avant l'importance de la biopsie ostéomédullaire (BOM) pour aider au diagnostic des formes frustes (comme la polyglobulie de Vaquez [PV] « masquée ») et différencier des formes frontières comme la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP) au stade préfibrotique (pré-MFP). Dans ce contexte, des anatomopathologistes français ont mis en place un réseau national, le Groupe d'étude des biopsies ostéomédullaires



Tableau 1

Critères diagnostiques des SMP adapté selon la classification OMS 2016 [1].

	PV	TE	pré-MFP	MFP
Critères Majeurs	1 Hb > 16,5 (H) > 16 (F) ou Hte > 49 % (H) > 48 % (F) ou masse globulaire > 25 % de la valeur théorique	1 Plaquettes > 450 G/L	1 BOM : Prolifération mégacaryocytaire avec atypies cellulaires*. Fibrose grade 0-1, prolifération granuleuse et souvent diminution de l'érythropoïèse	1 BOM : Présence d'une prolifération mégacaryocytaire avec atypies cellulaires, accompagnée d'une fibrose réticulinique et/ou collagène de grade 2 ou 3
	2 BOM : hypercellularité touchant les 3 lignées (panmyélose) incluant une prolifération érythroblastique, granuleuse et mégacaryocytaire importante avec des mégacaryocytes matures et polymorphes	2 BOM : prolifération principalement de la lignée mégacaryocytaire avec nombre augmenté de grands mégacaryocytes matures au noyau hyperlobé sans cluster. Fibrose grade 0-1.	2 Absence des critères OMS des autres SMP	2 Absence des critères OMS des autres SMP
<i>JAK2</i>	3 Mutation <i>JAK2</i> (V617F ou exon 12)	3 Absence des critères OMS des autres SMP	3 Mutation <i>JAK2</i> , CAL-R ou MPL ou présence d'un autre marqueur clonal** ou démonstration de l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire	3 Mutation <i>JAK2</i> , CAL-R ou MPL ou présence d'un autre marqueur clonal** ou démonstration de l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire
		4 Mutation <i>JAK2</i> , CAL-R ou MPL		
Critères mineurs	1 EPO basse ou sub-normale	1 Présence d'un marqueur clonal** ou absence d'étiologie de thrombocytose réactive	1 Anémie sans autre cause	1 Anémie sans autre cause
			2 Leucocytose > 11 G/L	2 Leucocytose > 11 G/L
			3 Splénomégalie palpable	3 Splénomégalie palpable
			4 LDH > normale	4 LDH > normale
				5 Érythromyélie
Diagnostic positif	3 critères majeurs ou 2 premiers majeurs + 1 mineur BOM n'est pas requis si Hb > 18,5 (H), 16,5 (F) ou Hte > 55,5 (H), 49,5 (F)	4 majeurs ou 3 premiers majeurs + 1 mineur	3 majeurs + 1 mineur	3 majeurs + 1 mineur

*Rapport noyau/cytoplasme aberrant, en cluster, noyaux hyperchromatiques, bulbeux

**Les marqueurs clonaux les plus fréquents sont *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*.

(Gebom) pour aider à prendre en charge des situations complexes.

Grâce aux avancées en génétique, des mutations conductrices ont été découvertes au sein des SMP (figure 1) :

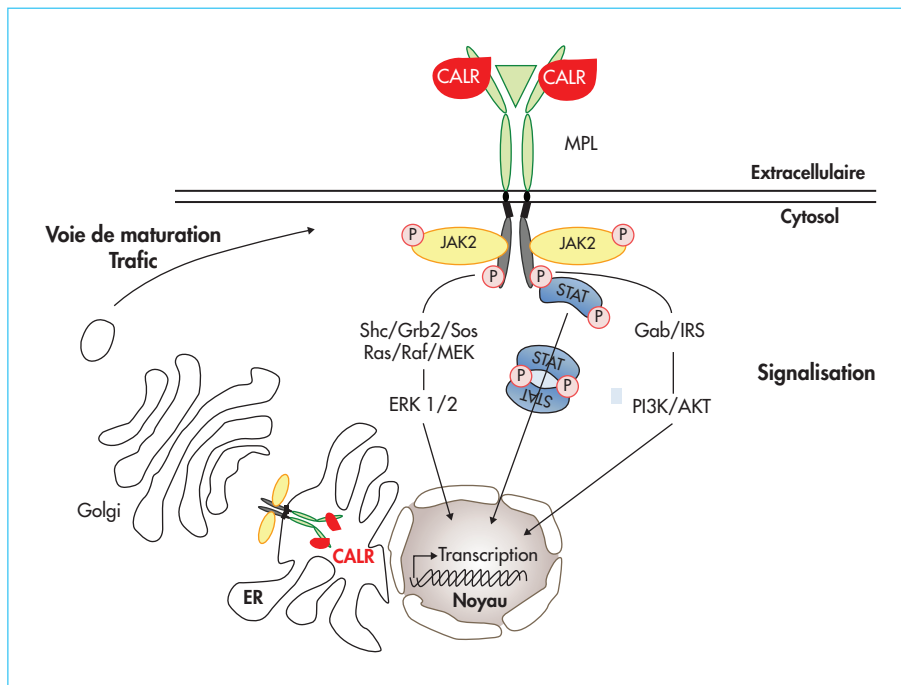
- *JAK2* (pour *Janus kinase 2*) : PV, TE et MFP,
- *CALR* (pour calréticuline) : TE et MFP,
- *MPL* (pour *myeloproliferative leukemia*) : TE et MFP.

La protéine kinase *JAK2* a un rôle dans la transduction des signaux issus des récepteurs aux facteurs de croissances : érythropoïétine (EPO), facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain (G-CSF) et thrombopoïétine (TPO). Les mutations de *JAK2* – de type V617F, en grande majorité, ou plus rarement sur l'exon 12 – provoquent une activation constitutive de la voie JAK-STAT donnant un avantage de prolifération aux cellules mutées [2]. Les mutations de *MPL* (récepteur du TPO) dans l'exon 10 provoquent une activation constitutive de la voie JAK-STAT (pour *signal transducers and activators of transcription*). La calréticuline (*CALR*) est une protéine chaperonne localisée dans le réticulum endoplasmique et chargée de contrôler le *fold*ing correct des protéines ; elle est également capable de lier le calcium. Les mutations de *CALR*, toutes dans l'exon 9, donnent un gain de fonction pour se fixer à *MPL*, entraînant une activation

constitutive du récepteur. Il existe de multiples mutations de *CALR* mais deux sont majoritaires : types 1 (délétion de cinquante-deux bases) et 2 (insertion de cinq bases).

En plus de ces trois mutations classiques conductrices, les SMP présentent parfois des mutations additionnelles dans des gènes impliqués dans la signalisation, l'épigénétique ou l'épissage (LNK = *SH2B3*, *CBL*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH*, *IKZF1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *TP53*, *NFE2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*¹ principalement) ou des mutations de localisations plus rares sur les trois principaux gènes. En l'absence des trois mutations conductrices classiques, la recherche de ces mutations peut aider à prouver le caractère clonal de la pathologie. Toutefois, la découverte de mutations à faible ratio doit également faire évoquer la possibilité d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (Chip), assez fréquente chez les sujets âgés. Il existe enfin des mutations constitutionnelles favorisant les SMP (l'haplotype 46/1 du gène *JAK2*, ou de *LNK=SH2B3*). Récemment, un panel de soixante-trois mutations d'intérêt a été étudié sur une cohorte de 2 035, SMP permettant de proposer une classification à huit groupes indépendants pour individualiser le risque de transformation blastique et la survie globale, en intégrant ces données moléculaires aux caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie (calculateur disponible sur <https://cancer.sanger.ac.uk/mpn-multistage/>) [3].

FIGURE 1



Mécanisme d'action des trois mutations conductrices des SMP (illustrée par Caroline Marty et Isabelle Plo, avec accord).



Diagnostic d'une érythrocytose

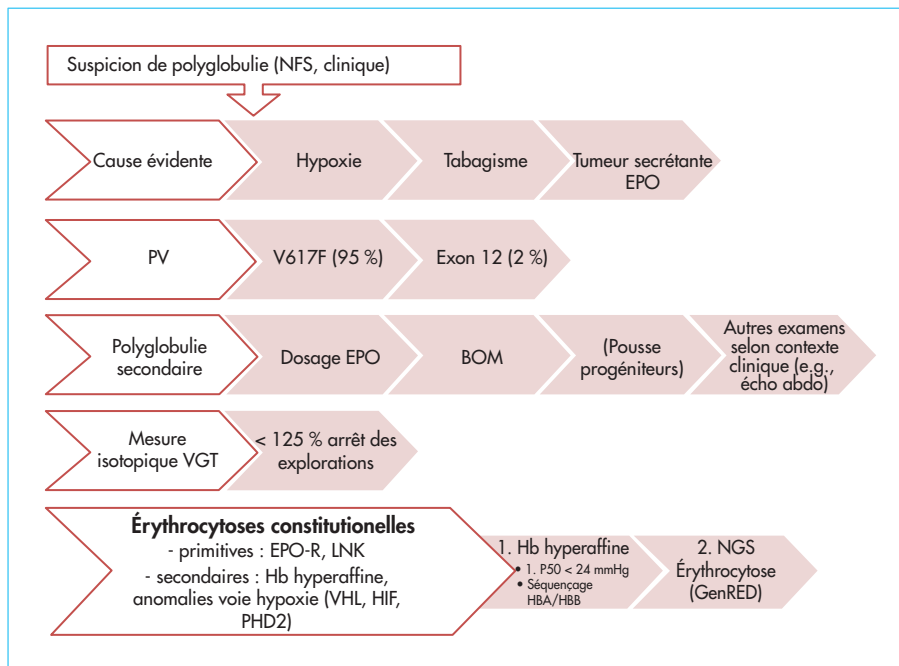
Lors du bilan d'une érythrocytose, l'enjeu principal est d'affirmer ou d'éliminer le diagnostic de PV au vu du risque thrombotique, avec pour objectif de diminuer ce risque par une prise en charge précoce. Il faut rappeler que plus de 80 % des érythrocytoses ne sont pas des PV (avec recherche de mutation de *JAK2* négative) ; il est donc important de bien réfléchir au bilan. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent parfois d'identifier en premier lieu des causes évidentes (hypoxie, tumeur productrice d'EPO, médicaments, etc.). Pour les formes moins évidentes, les examens, leur analyse et la démarche diagnostique (figure 2) sont détaillées dans ce qui suit. L'augmentation du volume globulaire total (VGT) (mesure isotopique de la masse sanguine) à plus de 25 % de la valeur théorique permet d'affirmer l'existence d'une polyglobulie vraie, alors que le VGT est normal dans les fausses polyglobulies – déshydratation avec l'hémoconcentration (VGT normal mais volume plasmatique diminué) – ou dans la β -thalassémie – augmentation du nombre de globules rouges microcytaires sans augmentation du VGT –. Le dosage isotypique par masse sanguine est le *gold standard* pour déterminer le VGT. Il permet également la mesure du volume plasmatique pour expliquer les variations de présentation clinique et les fausses polyglobulies. Cet examen n'est réalisé que dans quelques centres spécialisés en France. Il est important pour le diagnostic positif d'érythrocytose,

mais également pour éliminer une vraie polyglobulie et donc ne pas poursuivre les explorations coûteuses et complexes chez des patients ayant uniquement une élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite sur la numération-formule sanguine (NFS).

L'hémoglobine et l'hématocrite sont deux paramètres utilisés pour estimer le VGT en pratique courante. L'hémoglobine est un marqueur imparfait du VGT, ce qui explique en partie la décision prise, pour la classification OMS 2016 (tableau 1), de diminuer le seuil définissant le diagnostic de PV à 16,5 g/dL chez l'homme et à 16 g/dL chez la femme – c'est-à-dire pour ne pas méconnaître une PV masquée. En abaissant ces seuils, il existe une zone grise où les PV et les fausses polyglobulies coexistent, d'où l'importance de la BOM pour confirmer ou éliminer le diagnostic de SMP. En revanche, la BOM n'est pas indispensable si l'hémoglobine (Hb) > 18,5 g/dL (ou si l'hématocrite [Hte] > 55,5 %) chez l'homme ou > 16,5 g/dL (Hte > 49,5 %) chez la femme, si une mutation de *JAK2* est présente et que le dosage d'EPO est bas. L'hématocrite est un peu mieux corrélé au VGT : si elle dépasse 50 % chez la femme et 60 % chez l'homme, la majorité des patients ont une polyglobulie vraie.

Dans la PV, une mutation *JAK2*^{V617F} est identifiée dans 95 % des cas et celle de l'exon 12 dans environ 2 %. En l'absence de ces mutations, la recherche exhaustive des autres causes de polyglobulie est donc nécessaire avant

FIGURE 2



Algorithme dans le diagnostic d'une érythrocytose.



de conclure à une PV JAK2-négative, ce qui est très rare. Il est proposé de réaliser une masse sanguine dans ce contexte, et, si elle est négative (< 125% du VGT théorique), d'arrêter les explorations.

Le dosage de l'EPO est un examen de deuxième intention qui oriente principalement dans ces valeurs les plus extrêmes [4]. Un dosage < 1,4 UI/L n'est observé que dans les PV. Un dosage > 13,7 UI/L ne l'est que dans les causes secondaires. Il est proposé un seuil < 3,3 UI/L avec une spécificité de 97 % et une valeur prédictive positive de 97 % pour le diagnostic de PV.

La pousse spontanée des progéniteurs est un examen difficile à réaliser, non standardisé, et de moins en moins utilisé pour le diagnostic.

Les autres diagnostics à évoquer après avoir éliminé la PV sont les rares polyglobulies primitives constitutionnelles (mutation du récepteur de l'EPO, mutation de *LNK=SH2B3*) et les polyglobulies secondaires de causes plus rares (hémoglobine hyperaffine, anomalies des voies de l'hypoxie : mutations VHL [pour Von Hippel-Lindau], HIF [pour *hypoxia inducible factor*], PHD2 [pour *prolyl hydroxylase domain 2*], etc.). Les hémoglobines hyperaffines peuvent être dépistées par la réalisation de la mesure diminuée de la P50 sur gaz du sang veineux (normale > 24 mmHg). En cas de difficultés diagnostiques, le réseau GenRED (pour *genomics research for hereditary erythrocytosis and related diseases*) a été mis en place pour aider le clinicien, notamment en offrant la possibilité de réaliser un NGS constitutionnel.

Polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez (PV) se définit comme une polyglobulie primitive acquise, avec une incidence de 1 cas/100 000 habitants/an, majoritairement des hommes, avec une médiane d'âge au diagnostic à 60 ans. La survie médiane est de quatorze ans.

Les signes cliniques évocateurs sont une érythrose faciale, des érythromélagies, un prurit aquagénique et/ou un syndrome d'hyperviscosité. Elle peut être diagnostiquée au décours d'une thrombose ou de façon fortuite, sur un bilan sanguin. Certains SMP peuvent être mal classés, par exemple comme TE, dans le cadre d'une thrombocytose avec Hb/Hte dans les limites normales hautes. La masse sanguine et la BOM permettent alors de redresser le diagnostic de PV masquée. Il est important de faire la différence au vu de la différence de pronostic (risques vasculaires et de transformation nettement plus élevés dans la PV masquée) et de prise en charge thérapeutique.

Les complications principales de la PV sont les thromboses et la transformation en myélofibrose (10 % à dix ans et 20 % à vingt) ou, plus rarement, en syndrome myélodysplasique (SMD) et en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les causes de mortalité et de morbidité à court et

à moyen terme sont les thromboses (artérielles au premier plan) puis, à long terme, les transformations hématologiques.

L'objectif des traitements consiste à diminuer ces risques. Le traitement est stratifié selon deux facteurs : l'âge (seuil à 60 ans) et le risque cardiovasculaire (CV). Les facteurs de risque CV doit être contrôlés chez tout patient. L'aspirine à faible dose (100 mg/j) a démontré son bénéfice dans la PV, en diminuant le risque thrombotique ; elle est donc recommandée chez tous les patients [5]. Chez les patients jeunes (< 60 ans) et à faible risque CV, il est recommandé de faire des saignées, avec l'objectif de maintenir un Hte < 45 %. Le principal effet secondaire des saignées au long cours est la thrombocytose réactionnelle. Chez un patient de plus de 60 ans et/ou avec des antécédents (ATCD) CV, l'instauration d'un traitement cytoréducteur par hydroxyurée (HU) ou interféron alpha (IFN α) est recommandée en première ligne. L'objectif est l'obtention d'une réponse hématologique complète : Hte < 45 % sans saignées, normalisation des plaquettes < 400 $\times 10^9/L$ et des leucocytes < 10 $\times 10^9/L$. Une nouvelle forme d'IFN α -2b pégylé, le ropeginterféron, a démontré sa supériorité sur l'HU lors d'une étude randomisée de traitement de la PV, permettant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en décembre 2018 [6]. Il donne une réponse hématologique plus lente que l'HU, mais plus prolongée et avec moins d'hématotoxicités, de carcinomes cutanés ou d'ulcères cutanés. Des réponses moléculaires, avec baisse de la charge allélique de JAK2, sont en outre obtenues sous IFN α , et non sous HU. L'IFN α sous sa forme pégylée est mieux toléré. Les effets secondaires décrits sont des cytolyses hépatiques, des douleurs musculaires et de rare cas d'atteinte auto-immune (thyroïdite, polyarthralgies) ou de troubles psychiatriques (dépression). Après environ 3,5 ans de suivi, aucun cas de transformation en leucémie aiguë n'a été observé dans le bras interféron, contre deux dans le bras HU.

Le ruxolitinib est la deuxième ligne de traitement recommandée, au vu de l'essai RESPONSE qui le comparait avec le « meilleur traitement disponible » chez les patients résistants ou intolérants à l'HU [7]. Les autres options thérapeutiques sont le pipobroman et le busulfan, agents alkylants plus toxiques avec augmentation du risque de transformation blastique.

Thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle (TE) est le plus fréquent des SMP avec une incidence de 2/100 000 habitants/an, un sex-ratio à 1/1 et une médiane d'âge au diagnostic de 55 ans. La médiane de survie est de vingt ans.

Le point d'appel principal est le plus souvent la découverte fortuite d'une thrombocytose. Elle est parfois



diagnostiquée lors d'un bilan de thrombose ou d'hémorragies. Après avoir écarté les causes principales secondaires (la carence martiale, l'inflammation, l'asplénie, et l'anémie hémolytique), il faudra réaliser un bilan comprenant une recherche des mutations *JAK2*, *CALR* et *MPL*, sans oublier, dans tous les cas, une recherche systématique de transcript BCR-ABL (certaines formes de LMC se présentent par une thrombocytose isolée), une BOM et en cas d'Hb/Hte augmenté, une masse sanguine pour éliminer une PV masquée. Ce bilan permet de différencier la TE des autres SMP. La différence entre la TE et la pré-MFP est importante en termes de pronostic et de prise en charge thérapeutique. Sur la BOM, la présence de cluster serré de mégacaryocytes et des signes de dysplasie sur les mégacaryocytes sont en faveur de la pré-MFP. Le dosage de TPO n'a pas d'intérêt pour le diagnostic.

La complication principale est la thrombose, quatre fois plus fréquente que la transformation. Le traitement doit donc initialement être stratifié sur les risques de thrombose. Les mutations de *CALR* sont de meilleur pronostic que celle de *JAK2* mais il existe des facteurs confondants car les TE *CALR* sont plus fréquemment trouvées chez des patients plus jeunes à moindre risque de thrombose.

L'European Leukemia Net (ELN) propose une classification en trois catégories du risque thrombotique : faible (âge < 40 ans et pas d'ATCD de thrombose), intermédiaire (âge entre 40 et 60 ans et pas d'ATCD de thrombose) et haut (âge > 60 ans ou ATCD de thrombose). L'utilisation d'aspirine présente une balance bénéfique/risque plus défavorable que dans la PV au vu d'une diminution des thromboses mais au prix d'une majoration du risque hémorragique (RR × 10). Il est recommandé de l'utiliser chez les patients les plus à risque, tels que ceux ayant présenté des thromboses artérielles, chez ceux ayant moins de 75 ans et n'ayant pas de mutation de *CALR*, ainsi que chez les sujets ayant des plaquettes < $1\,000 \times 10^9/L$ (représentant 50 % des patients en vie réelle).

Si les plaquettes sont > $1\,500 \times 10^9/L$ et/ou si le patient est symptomatique (hémorragie) et/ou à haut risque selon l'ELN, un traitement cytoréducteur par HU est indiqué, le seul ayant l'AMM en première ligne dans la TE (réponse hématologique complète dont l'objectif est de normaliser les plaquettes < $400 \times 10^9/L$). Selon les recommandations françaises et de l'ELN, l'IFN α pégylé peut être proposé en première ligne hors AMM, notamment chez les patients les plus jeunes. L'anagrélide, un cytoréducteur spécifique de la lignée plaquettaire mais avec une cardiotoxicité plus importante, a l'AMM en deuxième ligne.

Les patients résistants (plaquettes > $600 \times 10^9/L$ après trois mois avec au minimum 2 g/j d'HU) ou intolérants (toxicité hématologique, ulcères cutanés ou fièvre sous

HU) représentent environ 10 % des TE ; la survie à sept ans est 6 % chez eux, contre 36 % pour les répondeurs [8]. Cela correspond au pronostic des MFP intermédiaires 1-2. Le traitement de ces formes résistantes n'est pas standardisé.

Myélofibrose primitive

La MFP est un SMP caractérisé par une prolifération clonale myéloïde associée, dans environ 85 % des cas, à une mutation de *JAK2*, de *CALR* ou de *MPL*, à une fibrose médullaire et à la production inappropriée de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL-6] et TNF α notamment). Elle peut être primitive ou secondaire à une PV ou à une TE (risque de 10 % à dix ans et de 20 % à 20 ans). C'est une pathologie rare : son incidence est de 0,5 cas/100 000 habitants/an. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans. La médiane de survie est de six ans.

Le tableau clinicobiologique associe, de façon variable, des signes constitutionnels (amaigrissement, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée) ou d'autres symptômes comme la fatigue ou un prurit, une myéloprolifération (splénomégalie, hépatomégalie et autres foyers d'hématopoïèse extramédullaire) et des anomalies biologiques (anémie, hyperleucocytose, érythromyélie et présence de dacryocytes, élévation des lactate déshydrogénases [LDH]). Une thrombopénie est présente chez un quart des patients et une thrombocytose dans un quart également. La BOM a une place majeure dans le diagnostic, permettant de caractériser la cellularité, la morphologie mégacaryocytaire et le grade de fibrose, lequel peut prendre pour valeurs, selon la classification OMS, 0 (trame normale), 1 (réticuline lâche avec de nombreuses intersections), 2 (réticuline dense et diffuse avec quelques foyers de fibrose voire d'ostéosclérose) ou 3 (réticuline dense, épaisse et diffuse, avec fibrose collagène étendue et souvent ostéosclérose) [1]. Pour différencier la pré-MFP de la MFP, une fibrose grade 2 ou 3 à la BOM et la présence d'une érythromyélie sont des arguments en faveur de la MFP. Le myélogramme est le plus souvent un échec, et le caryotype peut être réalisé sur sang si la moelle n'est pas aspirable.

En dehors des autres SMP, des SMD et des syndromes mixtes SMP/SMD, le diagnostic différentiel de la MFP comprend les fibroses secondaires à une maladie auto-immune (à un lupus, notamment, répondant alors aux corticoïdes), à une infection (VIH, leishmaniose ou tuberculose), ou à une hémopathie myéloïde (LAM 7, histiocytose maligne ou mastocytose) ou lymphoïdes (leucémie à tricholeucocytes, lymphome ou maladie de Waldenström), aux métastases de cancer solide ou à une toxicité médicamenteuse (agoniste des récepteurs de la TPO).

En dehors des risques de thromboses et surtout de transformation blastique (qui représente environ 25 %

des causes de décès), la MFP peut être compliquée d'une dénutrition, de troubles en rapport avec la prolifération myéloïde (infiltration hépatique, hypertension portale ou pulmonaire, douleurs osseuses) ou de cytopénie sévère (hémorragie, dépendance transfusionnelle ou hémochromatose secondaire).

L'IPSS (pour *international prognostic scoring system*) est le principal score pronostique utilisé au diagnostic ; il est très simple à calculer, avec seulement cinq paramètres : âge > 65 ans, Hb < 10 g/dL, leucocytes > 25 g/L, ≥ 1 % de blastes sanguins et signes constitutionnels. Pour réévaluer le pronostic de ces patients au long cours, les scores dynamiques (DIPSS et DIPSS+ [9, 10]) sont recommandés par l'ELN [11]. Le DIPSS+ comprend trois variables supplémentaires par rapport à l'IPSS :

- dépendance transfusionnelle en culots globulaires,
- plaquettes < 100 (10⁹/L),
- cytogénétique défavorable : complexe, trisomie 8, -7, isochrome 17q (i[17q]), inversion du 3 (inv[3]), -5, 12p- ou 11q23.

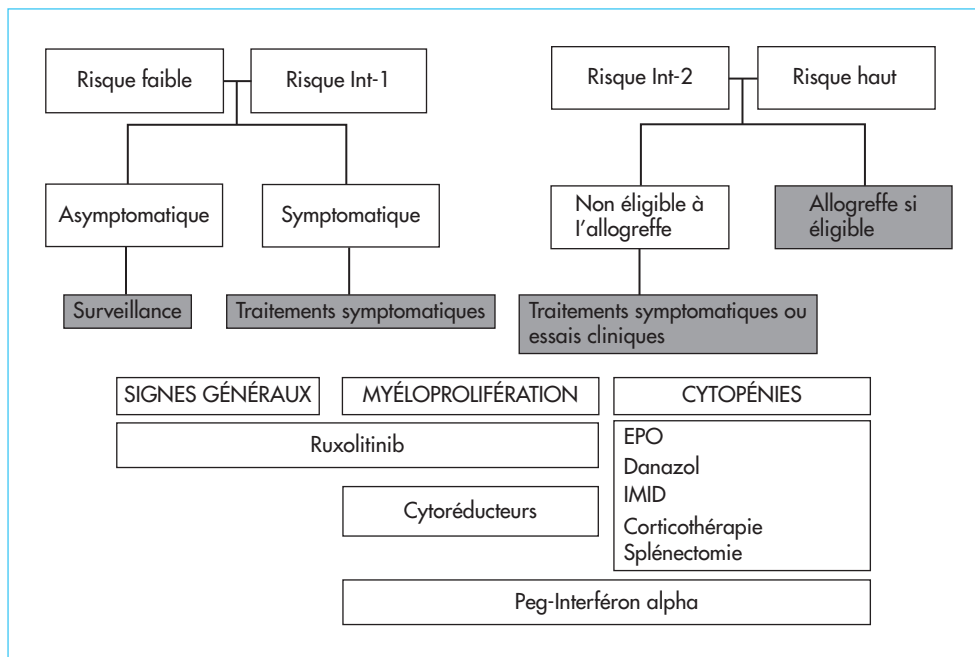
Le nombre de facteurs de risque présents définit les classes :

- aucun : risque faible (médianes de survie de 15,4 années),
- un facteur : intermédiaire 1 (6,5 ans),
- deux ou trois : intermédiaire 2 (2,9 ans),
- quatre ou plus : haut risque (1,3 an).

Les mutations de *CALR* sont de meilleur pronostic. Les MFP triple négatives (sans mutations de *JAK2*, de *MPL* ni de *CALR*) ou celles présentant des mutations additionnelles d'*ASXL1*, d'*IDH1* ou 2, d'*EZH2* ou de *SRSF2* sont de mauvais pronostic.

Le traitement doit être adapté à la clinique, car aucun médicament n'est efficace sur l'ensemble des manifestations (figure 3) [11]. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK1 et de JAK2, permet une amélioration des signes généraux et de la splénomégalie – cela a été démontré par comparaison avec un placebo, dans l'essai CONFORT I, et avec le meilleur traitement disponible dans CONFORT II [12, 13]. Le bénéfice en survie du ruxolitinib n'est pas clairement démontré : il ne permet pas de réponse prolongée (seulement 25 % des patients le reçoivent encore à cinq ans) et il aggrave les cytopénies, notamment l'anémie, pendant les premiers mois de traitement. Le ruxolitinib augmente le risque d'infection bactérienne et de réactivation des herpès virus (le valaciclovir est recommandé en prophylaxie secondaire) par blocage des cytokines inflammatoires, par interaction avec les cellules dendritiques et les lymphocytes T et *natural killer* (NK), ainsi que par ses propriétés anti-JAK1. Des infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, réactivation de cytomégalovirus, etc.) ont également été décrites sous ruxolitinib. Il existe un surrisque de carcinomes cutanés, notamment chez les patients ayant reçu préalablement

FIGURE 3



Algorithme thérapeutique dans la MFP selon recommandation ELN [6].



de l'HU, et de lymphome, surtout chez les patients ayant un réarrangement des immunoglobulines avant mise sous ruxolitinib. Lors de l'arrêt du ruxolitinib, un tableau de « rebond cytokinique » associant une aggravation des signes généraux, une cytopénie, une splénomégalie et une défaillance hémodynamique peut survenir. En cas d'arrêt, il faut réaliser un arrêt progressif éventuellement associé à une courte corticothérapie. D'autres inhibiteurs de JAK2 sont en cours de développement clinique avec le momélotinib (anti-JAK1 et JAK2, essais de phase III n'ayant pas atteint leurs objectifs principaux), le pacritinib (anti-JAK2 et FLT3, essais de phase II et III repris). Les études sur le fédératinib (JAK2), avaient été interrompues au vu de suspicion de cas d'encéphalopathies de Gayet-Wernicke. Après revue de ces cas, la plupart étaient liées à d'autres causes et le développement clinique a repris avec de nouveaux essais de phase II et III en cours.

L'apparition d'anémie durant une MFP doit faire éliminer des causes carencielles et une cause auto-immune en cas d'hémolyse (situation rare). Après élimination des autres causes, les options thérapeutiques sont limitées avec des taux de réponse faibles et rarement prolongés ; ce sont l'EPO ou les agents stimulants de l'érythropoïèse, le danazol, la corticothérapie ou les immunomodulateurs (IMiD) (thalidomide ou lénalidomide). Le choix du traitement dépend du profil de tolérance : danazol (effets secondaires hépatiques et pathologies de prostate), thalidomide (neuropathie), etc. Les IMiD sont régulièrement associés à une corticothérapie courte (0,5 mg/kg pour trois mois puis baisse progressive). Le pomalidomide a été testé sans démontrer son bénéfice dans cette situation en phase III. Un médicament prometteur en cours d'étude est le luspatercept (NCT03194542). En cas de transfusions multiples, la chélation du fer est à discuter selon le projet et l'espérance de vie du patient. La splénectomie est un traitement palliatif à considérer après échec des thérapeutiques permettant des réponses sur les cytopénies et sur les signes en rapport avec la splénomégalie pendant une médiane de un an avec des risques importants de complications thrombohémorragiques postopératoires. L'irradiation splénique n'est pas recommandée au vu d'une toxicité hématologique cumulative, mais peut encore être utile en dernier recours, réalisée à doses très fractionnées.

Pour l'hyperleucocytose et la thrombocytose, l'emploi de cytoréducteurs (HU en première intention) est recommandé. Le pipobroman est à utiliser avec parcimonie au vu du surrisque de transformation blastique et de cancer secondaire. L'IFN α peut être utilisé pour la prise en charge des cytopénies et de la myéloprolifération. Un essai testant l'association de ruxolitinib et d'IFN α pégylé est en cours dans la MFP (RUXOPEG, NCT02742324).

Syndromes myéloprolifératifs et thrombose

La thrombose est la complication la plus fréquente et la principale cause de mortalité au cours des SMP « Philadelphie négatifs ». Les thromboses surviennent plus fréquemment au diagnostic qu'au cours du suivi, et prédominent au niveau artériel. Les thromboses du réseau splanchnique (Budd-Chiari et thrombose portale) sont associées, dans 35 % des cas, à des SMP [14]. Il est parfois difficile de faire le diagnostic de SMP dans ce contexte, au vu d'une NFS généralement normale, du fait de l'hypertension portale. Des plaquettes $> 250 \times 10^9/L$ et une splénomégalie avec plus de 5 cm de débord sont des arguments en faveur d'un SMP qui doit faire poursuivre les investigations par une biopsie médullaire, même en l'absence de mutation *JAK2*. La thrombose veineuse cérébrale est également associée à un SMP dans 4,5 % des cas.

Dans les SMP, trois facteurs principaux favorisent les thromboses : les anomalies de flux, l'hypercoagulabilité et les anomalies de la barrière endothéliale. Une hyperactivation des plaquettes est à l'origine de leur agrégation spontanée, liée à une synthèse accrue de TXA2. Cette synthèse est limitée par l'acide salicylique – expliquant son bénéfice dans la PV [5]. En cas de signe microvasculaires persistants (céphalées, acouphènes, flou visuel, etc.), l'acide salicylique est donné en deux prises par jour pour limiter une forme de résistance des SMP. L'existence d'une thrombocytose favorise les thromboses mais le taux de plaquettes n'est pas associé au risque de thromboses [15]. À l'inverse, si les plaquettes sont $> 1\,000 \times 10^9/L$, il existe un risque de maladie de Willebrand acquise, par consommation des polymères de Willebrand de haut poids moléculaire par les plaquettes, favorisant les hémorragies. Plus récemment, il a été montré que le taux de leucocytes est corrélé au risque de thrombose par augmentation de la nétose des PNN – les filaments d'ADN sortant des PNN activent la voie extrinsèque de la coagulation, les plaquettes et les cellules endothéliales. L'augmentation de l'hématocrite favorise la stase veineuse et « pousse » les plaquettes vers les parois des artères – d'où l'intérêt d'obtenir un Hte < 45 %. Dans certains SMP à *JAK2* mutée, cette mutation est présente au sein des cellules endothéliales (possible par l'origine commune avec les cellules souches hématopoïétiques, l'hémangioblaste), augmentant le risque de thrombose par augmentation d'expression de la P-selectine, inhibé par l'HU [16]. L'HU a comme rôle principal de limiter les thromboses, quel que soit le mécanisme exact qui conduit à ce résultat.

Transformation blastique

La transformation blastique (TB) des SMP se définit par l'apparition de 20 % de blastes dans le sang ou dans la moelle. Elle est de mauvais pronostic avec une médiane



de survie de trois à six mois. Les facteurs prédictifs de TB sont un âge avancé, l'utilisation de plusieurs cytoréducteurs (pipobroman, busulfan) et la splénectomie. L'implication de l'HU dans le risque de TB est débattu. Certaines anomalies cytogénétiques (délétion 17p, monosomie 7, etc.) et certaines anomalies moléculaires (principalement Tp53 et ASXL1) favorisent la TB. Les options thérapeutiques sont limitées. Le seul traitement curatif est la chimiothérapie à forte doses suivie d'une allogreffe en cas de réponse. Au vu de la médiane d'âge des SMP et des comorbidités, peu de TB sont éligibles à ce traitement intensif. Sur une analyse rétrospective monocentrique de soixante-quinze patients consécutifs, éligibles à la greffe, seuls 23 % ont pu recevoir la séquence chimiothérapie-allogreffe [17]. La médiane de survie globale est alors de quarante-sept mois, contre treize pour les patients non allogreffés en réponse et seulement trois en l'absence de traitement intensif ou de réponse. Il existe, au cours de ces transformations, une hyperméthylation de l'ADN justifiant l'emploi des agents hypométhylants. Une étude sur cinquante-quatre TB a montré un taux de réponse globale à 52 % dont 22 % de CR après une médiane de trois cycles d'azacytidine, et une médiane de survie globale à huit mois [18]. Lors des réponses sur la TB, le profil SMP peut réapparaître, nécessitant la réintroduction de cytoréducteurs entre les cures d'azacytidine. Le ruxolitinib n'a pas d'effet antileucémique significatif en monothérapie. Les protocoles à l'étude dans les TB de SMP actuellement sont le ruxolitinib + chimiothérapie, le CPX-351 (formule liposomale du 3 +7) et les inhibiteurs d'IDH.

Place de l'allogreffe

L'allogreffe est actuellement le seul traitement curatif des SMP. Elle n'est clairement pas indiquée dans les phases chroniques type PV et TE, au vu des médianes de survie supérieures à quatorze ans.

Pour la MFP avant l'ère du ruxolitinib, il a été démontré qu'il y avait un bénéfice, en termes de survie, à réaliser une allogreffe précocement pour les patients de risque intermédiaire 2 et haut selon le DIPSS [19]. Outre cette population particulière, l'ELN et l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) recommandent de proposer l'allogreffe chez les patients de moins de 70 ans avec donneur géno-identique ou phéno-identique 10/10, avec score pronostique intermédiaire 1, si l'une des conditions suivantes est remplie : dépendance transfusionnelle, blastes périphériques > 2 %, cytogénétique défavorable (comme définit par le DIPSS+) ou mutations à haut risque comme AXSL1 [20]. L'un des bénéfices attendus de l'allogreffe est d'éviter la TB, ce qui justifie qu'on le préconise chez les patients à haut risque. L'utilisation de cellules souches périphériques est recommandée. En cas de score DIPSS+ intermédiaire 2

ou haut, il peut être proposé des greffes avec donneurs alternatifs (phéno-identique 9/10, sang placentaire ou haplo-identique) dans le cadre de protocoles de recherche. Au vu des données actuelles, un conditionnement myéloablatif est recommandé chez les sujets jeunes (< 50 ans) sans comorbidités majeures et en bon état général.

Un bilan préallogreffe doit être réalisé, avec recherche de complications spécifiques de la MFP, telles que l'hypertension portale, facteur de risque de toxicité hépatique durant l'allogreffe. En cas de comorbidité hépatique, il est recommandé de réaliser un conditionnement atténué. L'utilisation du ruxolitinib avant la greffe est indiquée chez le patient avec splénomégalie symptomatique ou signes constitutionnels. Le traitement doit être initié au moins deux mois avant l'allogreffe jusqu'à la dose maximale tolérée. Lors de son arrêt, une décroissance progressive, sur une semaine, doit être réalisée pour éviter le syndrome de rebond cytokinique sous couvert d'une corticothérapie courte. Les résultats de l'étude prospective JAK-ALLO étudiant l'impact du ruxolitinib avant allogreffe sont attendus prochainement (NCT01795677). La réalisation de la splénectomie peut être proposée en cas de débord > 20 cm, permettant une meilleure reconstitution hématologique avec des résultats discordants sur le bénéfice pour la survie globale. Pour le suivi, la maladie résiduelle sur les mutations conductrices et la BOM (disparition de la fibrose à douze mois) sont les examens de surveillance recommandés.]

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] James C, Ugo V, Couédic J-PL, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005 ; 434 (7037) : 1144.
- [3] Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (15) : 1416-30.
- [4] Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004 ; 89 (10) : 1194-8.
- [5] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (2) : 114-24.
- [6] Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients. *Blood* 2016 ; 128 (22) : 475-1475.
- [7] Kiladjian J-J, Guglielmelli P, Griesshammer M, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. *Ann Hematol* 2018 ; 97 (4) : 617-27.
- [8] Hernández-Boluda J-C, Alvarez-Larrán A, Gómez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 2011 ; 152 (1) : 81-8.



- [9] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, *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. *JCO* 2010 ; 29 (4) : 392-7.
- [10] Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, *et al.* A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010 ; 115 (9) : 1703-8.
- [11] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, *et al.* Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018 ; 32 (5) : 1057-69.
- [12] Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, *et al.* JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (9) : 787-98.
- [13] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (9) : 799-807.
- [14] Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, *et al.* Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 (25) : 4921-8.

- [15] Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, *et al.* Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012 ; 120 (7) : 1409-11.
- [16] Teofili L, Martini M, Iachinoto MG, *et al.* Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the JAK2(V617F) mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011 ; 117 (9) : 2700-7.
- [17] Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, *et al.* Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2013 ; 121 (14) : 2725-33.
- [18] Thepot S, Itzykson R, Seegers V, *et al.* Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood* 2010 ; 116 (19) : 3735-42.
- [19] Kroger N, Giorgino T, Scott BL, *et al.* Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood* 2015 ; 125 (21) : 3347-50.
- [20] Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, *et al.* Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015 ; 29 (11) : 2126-33.

¹ SH2B3 pour *SH2B adapter protein 3*, également appelée LNK (pour *lymphocyte adapter protein*), TET2 pour *ten-eleven-translocation 2*, ASXL1 pour *additional sex combs like 1*, IDH pour isocitrate deshydrogénase, IKZF1 pour *Ikaros zinc finger protein 1*, EZH2 pour *enhancer of zeste homologue 2*, DNMT3A pour *DNA methyl-transferase*, TP53 pour *tumor protein 53*, NF-E2 pour *nuclear factor, erythroid derived 2*, SF3B1 pour *splicing factor 3b subunit 1*, SRSF2 pour *serine and arginine rich splicing factor 2*, U2AF1 pour *U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1*.