

LES NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES

*Dr Juliette Soret-Dulphy, hématologue dans le Service de Pharmacologie et
Investigations Cliniques, Centre de Compétence des Maladies Vasculaires du Foie,
Hôpital Saint-Louis à Paris.*



Qu'est-ce qu'une néoplasie myéloproliférative (NMP) ?

Les néoplasies myéloprolifératives (anciennement appelées syndromes myéloprolifératifs) sont des cancers chroniques du sang. Elles se développent suite à l'acquisition par une cellule souche du sang d'une anomalie génétique conduisant à la dérégulation de la production des cellules sanguines. Les causes de survenue de cette anomalie génétique ne sont pas connues. Ceci conduit à la prolifération excessive d'un ou plusieurs types de cellules sanguines (depuis les précurseurs jusqu'à la cellule mature circulante). Elles s'apparentent à des cancers par ce mécanisme d'hyperproduction dérégulée de cellules sanguines, bien que leur gravité ne soit pas celle associée en général aux cancers.

Nous présenterons ici uniquement les 3 principales néoplasies myéloprolifératives sans chromosome Philadelphie (la leucémie chronique ne sera donc pas abordée) : **la polyglobulie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose primitive.**

Dans la polyglobulie de Vaquez, la prolifération prédomine sur la lignée des globules rouges. Au cours de la thrombocythémie essentielle, c'est la production des plaquettes qui est augmentée. Dans la myélofibrose, la prolifération peut porter sur les 3 lignées (globules rouges, plaquettes, globules blancs) et s'accompagne de fibrose médullaire (sorte de tissu cicatriciel qui remplace petit à petit les cellules normales de la moelle osseuse).

Quel est le lien entre NMP et maladies vasculaires du foie ?

Le principal risque à court ou moyen terme des NMP est le risque de thrombose, artérielle ou veineuse.

Les NMP sont les facteurs de risque les plus fréquents de thrombose splanchnique. Elles sont retrouvées chez 30 à 50 % des patients présentant un syndrome de Budd-Chiari (SBC) ou une thrombose veineuse porte, et dans 5 à 20% des maladies porto-sinusoidales. La maladie vasculaire du foie est souvent l'événement qui révèle une NMP jusqu'alors non diagnostiquée.

Quels symptômes peut-on présenter quand on souffre d'une NMP ?

Ces maladies peuvent être totalement asymptomatiques et le diagnostic sera donc évoqué sur la découverte fortuite d'une anomalie de la numération formule sanguine.

Les symptômes sont très variés et pas nécessairement spécifiques : fatigue, maux de tête, manifestations visuelles (phosphènes), ou auditives (acouphènes), démangeaisons (en particulier pendant ou après une douche), érythromélgies (sensations de brûlure et rougeur des mains ou pieds), pesanteur abdominale, splénomégalie, douleurs de rate, perte de poids inexpiquée, sueurs profuses (en particulier la nuit), douleurs osseuses.

Il peut aussi s'agir des symptômes des complications des NMP (en particulier les thromboses) par exemple douleurs d'une jambe révélatrice d'une phlébite, symptômes digestifs révélant une thrombose splanchnique...

Comment fait-on le diagnostic d'une NMP ?

Le diagnostic d'une NMP repose sur un ensemble de critères diagnostiques, dont principalement : anomalies de l'hémogramme, présence d'une mutation dans le gène JAK2 (ou plus rarement CALR ou MPL), anomalies caractéristiques sur la biopsie ostéo-médullaire (BOM).

Dans le cas particulier des thromboses splanchniques, les anomalies de l'hémogramme sont souvent masquées par l'hypertension portale (hématocrite et/ou plaquettes « faussement » normales). De plus, l'anticoagulation mise en place pour traiter la thrombose complique l'organisation de la biopsie-ostéomédullaire, qui est ainsi souvent au moins retardée. Ainsi parfois, on pose un diagnostic de néoplasie myéloproliférative, mais on ne peut en préciser le sous-type.

- Diagnostic de polyglobulie de Vaquez : il repose sur l'association d'une élévation de l'hématocrite/hémoglobine, de la présence d'une mutation du gène JAK2, de l'aspect de la BOM (hyperprolifération des 3 lignées, prédominant sur la lignée rouge), et d'un taux d'érythropoïétine abaissé ou dans la normale basse.

L'hématocrite est suspect d'être augmenté dès qu'il dépasse 42% en cas d'hypertension portale. Quand l'hématocrite est difficile à interpréter du fait de l'hypertension portale, on peut s'aider avec la réalisation d'une mesure isotopique de la masse sanguine, au cours de laquelle sont mesurés séparément le volume de globule rouge et le volume plasmatique. Cet examen permet ensuite de calculer un hématocrite « cible » personnalisé.

- Diagnostic de thrombocythémie essentielle : il repose sur l'association d'une thrombocythémie, de la présence d'une mutation de JAK2, de CALR ou de MPL (retrouvée dans 60-70% des thrombocythémies essentielles) et de l'aspect de la BOM (prolifération essentiellement de la lignée des plaquettes, avec atypies des précurseurs des plaquettes).

Les plaquettes sont suspectes d'être augmentées dès qu'elles dépassent 200-250 G/L en cas d'hypertension portale.

- Diagnostic de myélofibrose primitive : il repose sur l'association d'anomalies de la NFS (notamment myélémie +/- blastes circulants), d'une splénomégalie, de la présence d'une mutation de JAK2, de CALR ou de MPL (retrouvée dans 60-70% des myélofibroses), et surtout de l'aspect de la BOM (prolifération et atypies sur la lignée plaquettaire, précurseurs regroupés en amas, fibrose réticulinique ou collagène). L'interprétation de la splénomégalie est difficile en cas d'hypertension portale, qui peut-être à elle seule source de majoration du volume de la rate.

Quels sont les traitements des NMP ?

Objectif de traitement

Le but principal des traitements est de limiter la survenue de complications ou récurrences thrombotiques. Il comprend 3 axes :

- L'anti-agrégation pour les patients sans antécédent thrombotique ou avec des antécédents artériels, ou l'anticoagulation en cas d'antécédent de thrombose veineuse, notamment thrombose porte ou syndrome de Budd-Chiari
- Le maintien d'une NFS dans les normes par cytoréduction médicamenteuse chez les patients de haut risque (plus de 60 ans ou antécédent de thrombose). « Norme » proposée par les recommandations d'experts en cas de thrombose splanchnique : moins de 42% d'hématocrite ou un taux d'hématocrite inférieur à l'hématocrite cible défini par la masse sanguine, moins de 200-250 G/L de plaquettes.
- Le contrôle des autres facteurs de risque cardio-vasculaires.

A l'heure actuelle, aucun des traitements n'a par contre fait preuve d'une efficacité formelle à limiter le risque d'évolution hématologique des NMP, vers une myélofibrose secondaire ou vers les syndromes myélodysplasiques ou leucémies.

Traitements cytoréducteurs de la polyglobulie de Vaquez

Les saignées sont le traitement d'urgence, elles permettent de diminuer rapidement l'hématocrite. On réalise une ponction veineuse de 300 à 400 mL par saignée. Elles peuvent être répétées 2 ou 3 fois par semaine initialement.

La cytoréduction médicamenteuse est indiquée chez les patients de plus de 60 ans ou avec antécédent de thrombose. En 1^{ère} ligne, l'utilisation de l'hydroxyurée (Hydréa®, dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM)) ou l'interféron (peginterféron alfa-2a Pegasys®, hors AMM) est recommandée par les sociétés savantes. En 2^{ème} ligne, on peut utiliser l'un de ces deux traitements ou le ruxolitinib (Jakavi®, dans l'AMM).

- Hydroxyurée : c'est un traitement par voie orale. Ses principaux effets secondaires, en dehors de la myélosuppression (risque d'anémie, de diminution des plaquettes ou des globules blancs), sont cutanés (sécheresse cutanéomuqueuse, ulcères de jambes, sur-risque de carcinomes cutanés au long cours).
- Peginterféron alfa-2a : c'est un traitement en injections sous-cutanées, débuté sur un rythme hebdomadaire. Ses principaux effets secondaires en dehors de la myélosuppression sont la fatigue, les perturbations du bilan hépatique, les troubles de l'humeur, le déclenchement de pathologies auto-immunes ou inflammatoires (principalement l'hypothyroïdie). C'est le traitement de choix pour les patients jeunes : son avantage est sa compatibilité avec un projet de grossesse, son absence de toxicité cumulée cutanée, et quelques études qui laissent à penser qu'il aurait peut-être un impact positif sur l'histoire naturelle hématologique de la maladie.
- Ruxolitinib : c'est un traitement par voie orale. Sa tolérance clinique est en général excellente, il est très efficace sur les symptômes de polyglobulie de Vaquez (il diminue l'asthénie, est très efficace sur le prurit, et réduit la taille de la rate) ; ses principaux effets indésirables sont prise de poids, troubles digestifs, céphalées, hypertension, risque infectieux (en particulier réactivations herpétiques), sur-risque de carcinomes cutanés au long cours ; il n'est pas recommandé chez les patients dont le taux de plaquettes est <50 G/L.

Traitements cytoréducteurs de la thrombocythémie essentielle

En 1^{ère} intention, chez les patients de haut risque, la cytoréduction médicamenteuse peut faire appel à l'hydroxyurée ou au peginterféron alfa-2a, selon les recommandations des sociétés savantes. En 2^{ème} ligne, on peut utiliser un de ces deux traitements ou l'anagrélide.

- Anagrélide : c'est un traitement par voie orale. Ses principaux effets secondaires sont céphalées et vertiges, troubles digestifs, tachycardie et palpitations ; un bilan préthérapeutique et un suivi cardiologique sont nécessaires.

Traitements cytoréducteurs et autres traitements spécifiques de la myélofibrose

La myélofibrose est une maladie hétérogène tant en terme de pronostic que dans sa présentation clinique. Les objectifs de traitement sont guidés par ces éléments.

Chez les patients présentant une forme à haut risque d'évolution hématologique, la question de la faisabilité d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques sera au 1^{er} plan. En cas de thrombose splanchnique, l'avis de l'hépatologue sera requis pour évaluer la possibilité de greffe.

Chez les patients non greffables et chez les patients de faible risque évolutif, les traitements seront adaptés à la symptomatologie. Les inhibiteurs de JAK2 sont utiles pour traiter les signes généraux (sueurs, perte de poids...) ou une splénomégalie symptomatique :

- Le ruxolitinib, qui est pour l'instant le plus largement utilisé en 1^{ère} ligne.
- Fedratinib : c'est un traitement par voie orale. Il nécessite une surveillance du taux de vitamine B1 et une supplémentation si besoin (sous peine de conséquences neurologiques), ses principaux effets secondaires en dehors de la myélosuppression sont les troubles digestifs (améliorés par une prise du médicament au cours d'un repas gras), des céphalées, des perturbations du bilan rénal et du bilan hépatique ; il n'est pas recommandé chez des patients dont le taux de plaquettes est <50 G/L.
- Momelotinib : c'est un traitement par voie orale. Chez une partie des patients répondeurs, il permet une nette amélioration de l'anémie. Ses principaux effets secondaires en dehors de la myélosuppression sont troubles digestifs, vertiges et céphalées, risques infectieux (notamment réactivations herpétiques) ; il n'est pas recommandé pour des patients dont le taux de plaquettes est < 25 G/L.

Quels futurs traitements pour les NMP ?

Beaucoup d'essais thérapeutiques sont en cours dans les NMP. Le Rusfertide, un traitement qui module l'absorption et la disponibilité du fer est actuellement testé dans les polyglobulies de Vaquez. Le Bomedemstat, un traitement qui interfère avec la prolifération de la lignée des plaquettes est testé dans les thrombocythémies essentielles et les myélofibroses. Des combinaisons de traitements sont à l'étude pour espérer modifier l'histoire naturelle des NMP, en particulier dans la myélofibrose. Enfin, des anticorps dirigés contre la protéine CALR mutée sont également en développement.

Schéma : Moelle osseuse et production des cellules sanguines

