

# Actualités thérapeutiques dans les néoplasies myéloprolifératives non LMC

Lydia Roy<sup>a,\*</sup>, Valérie Ugo<sup>b</sup> et Jean-Jacques Kiladjian<sup>c</sup>  
Pour le France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs (FIM)

## RÉSUMÉ

Le traitement de la polyglobulie de Vaquez et de la thrombocytémie essentielle consiste à limiter le risque de complications thrombo-hémorragiques et à la préservation de la qualité de vie en essayant de prévenir le risque de transformation hématologique à long terme. Dans la myélofibrose primitive, l'état général et la sévérité de la maladie doivent être appréciés pour juger de la meilleure stratégie thérapeutique incluant les thérapies ciblées et la place de l'allogreffe. Dans tous les cas, la présentation des dossiers en RCP d'hématologie est fortement recommandée et la biologie moléculaire prend une place croissante.

**Myélofibrose primitive - polyglobulie de Vaquez - pronostic - thrombocytémie essentielle - traitement.**

## 1. Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs non LMC ou néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des hémopathies malignes d'évolution chronique avec une survie longue pour la thrombocytémie essentielle (TE) et la polyglobulie primitive (PV), la myélofibrose primitive se distinguant comme une entité plus grave avec une médiane de survie globale inférieure à 10 ans. Au début de leur évolution, la morbidité des PV et TE est essentiellement liée aux complications vasculaires, mais à plus long terme, la gravité est liée au risque d'évolution vers une myélofibrose secondaire ou un syndrome myélodysplasique/ une leucémie aigüe, de pronostic très péjoratif. Le premier objectif du traitement est donc d'éviter les complications vasculaires, en corrigeant la myéloprolifération en évitant les médicaments susceptibles de favoriser les transformations. Dix ans après la découverte de JAK2 V617F, les NMP entrent dans l'ère d'une thérapie plus per-

### **a** Hématologie clinique

Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)  
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 Créteil Cedex

### **b** Hématologie Biologique

CHU Angers  
4, Rue Larrey - 49 933 Angers Cedex 9

### **c** Centre d'Investigations Cliniques

Hôpital Saint-Louis, AP-HP  
1, avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

\* Correspondance

lydia.roy@aphp.fr

article reçu le 25 janvier 2017, accepté le 17 février 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

## SUMMARY

### Therapeutic news in Ph-negative myeloproliferative neoplasms

The treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia aims to limit the risk of thrombo-hemorrhagic complications, to preserve the quality of life and to prevent the risk of long-term hematologic transformation. In primary myelofibrosis, the patient's general condition and the severity of the disease should be assessed to adopt the best therapeutic strategy including new therapies and bone marrow transplantation. In all cases, the presentation in a hematological multidisciplinary board is strongly recommended and place of molecular biology is growing.

**Primary myelofibrosis - Polycythemia vera - prognosis - essential thrombocythemia - treatment.**

sonnalisée grâce à une meilleure approche pronostique et l'apparition des premières thérapies ciblées.

Le nombre de médicaments disposant d'une AMM dans les NMP est encore assez faible, mais à défaut les conférences internationales de consensus et recommandations des sociétés savantes se multiplient, dans le but d'ajuster au mieux les traitements au cas par cas. La communauté médicale essaie également de s'accorder sur les critères d'efficacité ou de résistance aux traitements, particulièrement utiles pour les essais thérapeutiques [1-3].

## 2. Stratégie générale

Comme pour la myélofibrose primitive (MFP), La présentation des dossiers de thrombocytémie essentielle (TE) et de polyglobulie de Vaquez (PV) en RCP d'hématologie est fortement recommandée.

L'approche thérapeutique consiste à limiter le risque de complications thrombo-hémorragiques, à traiter les symptômes sans exposer le patient à une augmentation du risque de transformation leucémique et même à prévenir le risque d'évolution hématologique sur le long terme. Dans ces maladies chroniques, la prise en compte de la fatigue et la préservation de la qualité de vie est aussi une donnée importante.

Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire est primordial. Les traitements hormonaux œstrogéniques (contraception, ménopause) sont contre-indiqués. Premier traitement de la PV, réalisables en urgence devant des

symptômes d'hyperviscosité ou un hématoците très élevé, les saignées permettent d'attendre le résultat du bilan moléculaire et la RCP. Les recommandations actuelles s'accordent sur un objectif d'hématoците inférieur ou égal à 45 %.

Dans la PV, l'étude ECLAP a validé l'utilisation de l'aspirine à faible dose pour réduire les complications vasculaires. Par analogie, un traitement antiagrégant par aspirine à faible dose est recommandé chez les patients atteints de TE en l'absence de contre-indication ou de thrombocytose extrême, mais en l'absence d'étude randomisée dans cette indication, la balance bénéfique/risque peut être discutée pour certaines TE de faible risque (4). Les antiagrégants sont souvent très efficaces sur les symptômes microcirculatoires (érythromélagies).

Initialement classique (héparine, AVK), le traitement des thromboses veineuses constituées est mal codifié dans sa durée. Il doit être prolongé en cas de thrombose splanchnique, sévère ou récurrente, même lorsque la réponse hématologique est atteinte. L'utilisation des nouveaux anticoagulants dans les NMP n'est pas validée.

L'indication du traitement cytoréducteur dans la PV ou la TE repose sur l'évaluation du risque thrombotique. Seuls les patients de haut risque de complications vasculaires relèvent obligatoirement d'un traitement cytoréducteur (âge > 60ans, antécédents de thrombose, thrombocytose > 1000-1500 G/L splénomégalie évolutive, saignées mal tolérées). Dans la TE, un traitement cytoréducteur peut aussi être nécessaire en cas de thrombocytose symptomatique (érythromélagies ou manifestations d'hyperviscosité persistantes sous traitement antiagrégant) de syndrome de Willebrand acquis symptomatique ou en cas de chirurgie programmée. Pour les PV de faible risque, les saignées sont recommandées avec l'objectif d'un hématoците < 45 %.

Dans la MFP, l'état général et la sévérité de la maladie doivent être appréciés pour juger de la meilleure stratégie thérapeutique, guidée par des scores pronostiques (L'IPSS - *International Prognostic Scoring System*, à évaluer au diagnostic et scores dynamiques en cours d'évolution (DIPSS, DIPSSplus...), mais aussi la biologie moléculaire qui prend une place croissante.

## 3. Traitement de fond

### 3.1. Les cytoréducteurs

L'hydroxyurée (HU) reste le plus utilisé. Il est très efficace et bien toléré dans la majorité des cas. Les principaux effets secondaires extra-hématologiques sont cutanés et muqueux. Des critères de résistance / intolérance à l'hydroxyurée ont été proposés par l'*European LeukemiaNet*, mais ils sont plutôt utilisés pour les essais cliniques que dans la pratique courante (**tableau I**).

L'anagrélide, qui a l'AMM en deuxième ligne dans la TE en cas de résistance ou intolérance à l'hydroxyurée, est un médicament efficace mais qui pourrait entraîner un risque supérieur d'évolution vers une myélofibrose, en conséquence la réalisation d'une biopsie médullaire avant de débiter le traitement est importante. De plus des effets indésirables cardiaques sévères ont été observés, justifiant la réalisation d'un bilan cardiaque à l'initiation du traitement et une surveillance. Le pipobroman et le busulfan sont associés à un risque leucémogène important à 10 ans et sont à réserver à des situations particulières.

### 3.2. L'interféron alpha

L'interféron alpha (IFN) a été largement étudié dans les syndromes myéloprolifératifs et son efficacité prouvée en particulier dans la PV. Il a même un effet sur le clone tumoral porteur de la mutation JAK2V617F ou CALR et pourrait changer le cours évolutif de la maladie [5-7]. Les formes péglées ont grandement amélioré la tolérance. Sur ces éléments, l'Interféron péglé figure désormais dans la majorité des recommandations d'experts internationaux en première ligne de traitement pour la PV au même titre que l'HU. Il n'a cependant pas d'AMM jusqu'à présent dans cette indication, mais l'absence d'effet mutagène conduit à l'utiliser au moins chez les patients jeunes ou au cours de la grossesse en l'absence de contre-indications. Une nouvelle forme d'IFN péglée pourrait obtenir l'AMM prochainement [8].

### 3.3. Le ruxolitinib

Premier « inib » des NMP non LMC, le ruxolitinib (JAKAVI®, Novartis) cible les protéines JAK1 et JAK2. Il a obtenu l'AMM en 2013 « dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive ou secondaire » (études COMFORT 1 et 2) [9-11] et dans la PV en 2015 avec 2 essais randomisés montrant une efficacité hématologique principalement sur l'hématoците et la splénomégalie et moins d'événements thrombotiques [12]. Il est à ce jour le seul inhibiteur de JAK disponible en France.

Le ruxolitinib est très efficace pour contrôler les symptômes généraux accompagnant la MFP ainsi que le prurit pour la PV. Le profil de tolérance est actuellement favorable. Toutefois, ce traitement étant administré de façon prolongée et le recul sur l'utilisation du ruxolitinib étant encore limité en particulier dans la PV, il nécessite une vigilance particulière. En particulier, il a été décrit une susceptibilité accrue à des infections bactériennes communautaires, une action immunosuppressive avec infections à VZV, HSV, des cas de réactivation d'hépatite virale ou de mycobactérie, voire la description de façon isolée de complications immunosuppressives plus sévères [13]. L'action immunosuppressive du ruxolitinib semble liée à une altération des cellules NK et certains auteurs posent la question de la nécessité d'une prophylaxie anti-infectieuse lors de ce traitement [14,15].

Tableau I - Définition d'une résistance ou intolérance à l'hydroxyurée (HU) dans la PV [24]

1. Nécessité de saignées pour maintenir l'hématoците à moins de 45 % au moins 3 mois après le début de l'HU à 2 g/jour
2. OU plaquettes > 400 x 10<sup>9</sup>/L ET Leucocytes > 10 x 10<sup>9</sup>/L au moins 3 mois après le début de l'HU à 2 g/jour
3. OU réduction de la splénomégalie de moins de 50 % à la palpation OU persistance des symptômes liés à la splénomégalie au moins 3 mois après le début de l'HU à 2 g/jour
4. Neutrophiles < 1 x 10<sup>9</sup>/L OU plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/L à la plus petite dose d'HU nécessaire pour maintenir une réponse sur l'hématoците
5. OU ulcères des membres inférieurs liés à l'HU ou autre effet indésirable « inacceptable » (cutanéomuqueux, pulmonaire, gastro-intestinal, fièvre médicamenteuse)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7645571>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7645571>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)