

Appel à observations de myélobroses auto-immunes

1. RATIONNEL :

La myélobrose auto-immune (MFAI) est une pathologie rare mais aux conséquences pouvant être graves, caractérisée par la présence de fibrose réticulinique au niveau de la moelle osseuse mise en évidence sur biopsie ostéo-médullaire dans un contexte d'auto-immunité, pouvant être alors soit primaire (isolée) ou secondaire, alors associée essentiellement au lupus érythémateux systémique (LES) (32 cas rapportés dans la littérature). Des cas de MFAI associée à d'autres pathologies auto-immunes comme le syndrome de Goujerot-Sjögren, la dermatomyosite ou encore la maladie de Crohn ont été décrits.

La MFAI est responsable de cytopénies plus ou moins profondes.

Sa prévalence est à l'heure actuelle inconnue.

Les trois revues de la littérature les plus récentes (Emilie Chalayer, 2014) (Prasad R. Koduri, Sept 2016) (Verstovsek, Apr 2017) concluent toutes à l'insuffisance de données concernant le sujet.

L'une des propriétés (voire des critères de définitions) de la MFAI est sa corticosensibilité, faisant donc de la corticothérapie son traitement de choix en première intention. Cependant, les complications de cette dernière pouvant être graves, il serait intéressant de pouvoir bénéficier d'un traitement d'épargne cortisonique ce d'autant plus que dans notre expérience il s'agirait d'une pathologie plutôt cortico-dépendante.

Ainsi, les questions non résolues sont :

- Quelle est la prévalence de la myélobrose auto-immune ?
- A quelles maladies auto-immunes est-elle associée ?
- Quelle est son histoire naturelle : complications, corticodépendance...
- Quand faut-il traiter et avec quoi ?

De ce fait, nous souhaitons procéder à un appel à observations de myélobrose auto-immune à fin d'enrichir les données concernant cette pathologie. La prévalence ne pourra pas être évaluée par cette étude.

2. CRITERES DE DEFINITION DE LA MYELOFIBROSE AUTO-IMMUNE :

- Myélobrose diagnostiquée sur biopsie ostéo-médullaire, définie en 4 grades (0-3) selon les critères de consensus européen de 2005
- Corticosensibilité, définie par une réponse au moins partielle à un traitement par corticothérapie :
 - o Réponse biologique, avec amélioration des cytopénies analysées sur une numération-formule sanguine
 - o Réponse anatomopathologique, avec chez les patients ayant bénéficié d'une biopsie ostéo-médullaire de contrôle une régression de la fibrose voire une disparition complète des anomalies
- Absence d'autres causes de myélobrose notamment hémopathies, néoplasies solides métastatiques, infections chroniques, iatrogénie et maladies métaboliques

3. OBJECTIF PRINCIPAL :

2. A. Objectif principal

Analyser le traitement de la MFAI en France : nature et indication du traitement

1. Concernant la nature du traitement de la MFAI et ses complications :

- Nature du traitement
- Indication du traitement
- Durée du traitement et critères de réponse au traitement
- Critères d'efficacité de traitement à court et à long terme
- Réponse au traitement globale et en fonction du grade de MFAI
- Complications liées au traitement :
 - *En rapport avec une corticothérapie longue durée (dose d'équivalent prednisonne $\geq 7,5$ mg/J pendant une durée de ≥ 3 mois) : fragilité cutanée et vasculaire, apparition d'une HTA – dyslipidémie ou d'un diabète cortico-induit, obésité androïde, ostéoporose secondaire, ostéonécrose aseptique, myopathie cortisonique, troubles psychiques*
 - *Complications infectieuses : tuberculose, réactivations virales type EBV – CMV – VZV – HSV*
 - *Survenue d'une hypogammaglobulinémie significative ≤ 5 g/L symptomatique (compiquée d'infections récidivantes) ou non*
 - *Survenue d'une lymphopénie avec diminution du nombre de lymphocytes totaux ≤ 1 G/L*
 - *Complications liées à des transfusions itératives : hémochromatose secondaire, primo-infection VHB ou VIH*

2. Concernant la réponse au traitement :

- Rémission :

○ **Complète, définie par :**

Sur BOM: cellularité normale ajustée à l'âge; $< 5\%$ de blastes; MF grade ≤ 1

ET

Sang périphérique: Hb ≥ 10 g/dL; PNN ≥ 1 G/L; Plaquettes ≥ 100 G/L; $< 2\%$ de précurseurs myéloïdes immatures

○ **Partielle, définie par : soit**

1) Sang périphérique: Hb ≥ 10 g/dL; PNN ≥ 1 G/L; Plaquettes ≥ 100 G/L; $< 2\%$ de précurseurs myéloïdes immatures

ET

Clinique: rémission des symptômes liés à la maladie, foie et rate non palpables; pas d'hématopoïèse extra-médullaire mise en évidence

2) BOM: cellularité normale ajustée à l'âge; $< 5\%$ de blastes; MF grade ≤ 1

ET

Sang périphérique: Hb $\geq 8,5$ g/dL mais < 10 g/dL; PNN ≥ 1 G/L; Plaquettes ≥ 50 G/L mais < 100 G/L; $< 2\%$ de précurseurs myéloïdes immatures

ET

Clinique: rémission des symptômes liés à la maladie, foie et rate non palpables; pas d'hématopoïèse extra-médullaire mise en évidence

- Réponse de l'anémie, définie par :

- Patients transfusion-dépendants: devenant non transfusion-dépendants

Dépendance transfusionnelle définie par la transfusion de ≥ 6 culots globulaires rouges (CGR) dans les 12 semaines avant début du traitement, devant une Hb $< 8,5$ g/dL en l'absence de toute hémorragie ou de traitement pouvant induire une anémie

- Patients non transfusion-dépendants: augmentation de l'Hb ≥ 2 g/dL
- **Réponse de la splénomégalie** : doit être confirmée par une IRM ou TDM montrant une diminution de $\geq 35\%$ du volume splénique

Soit

- Une rate palpable à la base sur 5 – 10 cm devenant non palpable
- Une rate palpable de > 10 cm sous le rebord costal diminue en taille de $\geq 50\%$
- Une rate à la base palpable sur < 5 cm sous le rebord costal n'est pas éligible à une évaluation de la réponse sur ce critère

2. B. Objectifs secondaires

1. Evolution à long terme et risque de rechute :

- **Maladie stable** : n'appartenant pas aux autres catégories ci-dessous
- **Maladie en progression** :
 - Apparition à nouveau d'une splénomégalie palpable sur > 5 cm en dessous du rebord costal
 - Pour une rate palpable à la base sur 5 – 10 cm sous le rebord costal, augmentation de la distance palpable de $\geq 100\%$
 - Pour une rate palpable à la base sur > 10 cm sous le rebord costal, augmentation de la distance palpable de $\geq 50\%$
 - Acutisation leucémique confirmée par une BOM retrouvant $\geq 20\%$ de blastes
 - Sur sang périphérique, blastose $\geq 20\%$ avec une valeur absolue ≥ 1 G/L persistante pendant au moins 2 semaines
- **Rechute : soit**
 - Patient ne remplissant plus les critères d'amélioration clinique après avoir été initialement classés en réponse partielle, réponse complète ou après avoir eu une amélioration clinique initiale
 - Perte de la réponse de l'anémie pendant minimum 1 mois
 - Perte de la réponse de la splénomégalie pendant minimum 1 mois

2. Etudier l'histoire naturelle de la MFAI :

- **Survenue d'un syndrome anémique**
- **Dépendance transfusionnelle**, définie par transfusion de ≥ 6 culots globulaires rouges (CGR) dans les 12 semaines avant début du traitement, devant une Hb $< 8,5$ g/dL en l'absence de toute hémorragie ou de traitement pouvant induire une anémie
- **Survenue de complications hémorragiques liée à la thrombopénie**
- **Survenue de complications infectieuses liée à la leucopénie**
- **Hépto-splénomégalie symptomatique**
- **Cachexie**
- **Acutisation leucémique de la MFAI : soit**
 - BOM retrouvant $\geq 20\%$ de blastes
 - Sur sang périphérique, blastose $\geq 20\%$ avec une valeur absolue ≥ 1 G/L persistante pendant au moins 2 semaines

3. Etudier l'association entre MFAI secondaire et pathologies auto-immunes

3) PLAN EXPERIMENTAL :

Appel à observations dans le but de réaliser une étude rétrospective multicentrique incluant des patients présentant une myélofibrose à la biopsie ostéo-médullaire dans un contexte d'auto-immunité établi.

4) POPULATION ETUDIEE :

Critères d'inclusion :

- Myélofibrose diagnostiquée sur biopsie ostéo-medullaire, quel que soit son grade (0-3)
ET
- Contexte d'auto-immunité défini par soit :
 - o La présence d'une maladie auto-immune systémique (lupus érythémateux systémique, syndrome de Goujerot-Sjögren, sclérodermie systémique, vascularite associée aux ANCA ou non, myopathies inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde, polychondrite atrophiante) ou spécifique d'organe (thyroïdite auto-immune, insuffisance surrénalienne auto-immune, anémie de Biermer, hépatopathies auto-immunes, myasthénie, maladies bulleuses auto-immunes, vitiligo) répondant à ses critères de classification OU
 - o Connectivite indifférenciée
OU
 - o Cytopénie auto-immune prouvée : AHAI, PTI, neutropénie auto-immune
OU
 - o L'existence de critères évocateurs de contexte dysimmunitaire avec soit :
 - Un titre d'anticorps anti-nucléaires significatif ($\geq 1/80^{\text{ème}}$) en l'absence de maladie auto-immune bien définie
OU
 - L'existence d'une maladie associée aux IgG4

Critères d'exclusion :

- Autres causes connues de myélofibrose : hémopathies, néoplasies solides métastatiques, infections chroniques, iatrogénie et exposition à des toxiques, maladies métaboliques...

Philippe Mertz, interne en Rhumatologie

Pr Thierry Martin, PUPH Service d'Immunologie Clinique et Médecine Interne

Centre de référence des maladies auto-immunes rares, Strasbourg

philippe.mertz@chru-strasbourg.fr