

Référentiel régional v-12.2023

**Référentiel Régional ARS PACA
SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS
NON PHI**

Groupe expert régional
P a c a - C o r s e
ONCO-HÉMATOLOGIE



TABLE DES MATIERES

I. THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE	4
Bilan diagnostique	3
Stratification du risque	3
Stratégie thérapeutique	4
Mesures générales et particulières	5
Anticoagulation (si thrombose veineuse)	5
Risque évolutif	6
II. POLYGLOBULIE PRIMITIVE.....	8
Bilan diagnostique	7
Stratification du risque thrombique.....	7
Stratégie thérapeutique	8
Risque évolutif.....	10
III. MYELOFIBROSE.....	12
Bilan diagnostique	11
Stratification du risque.....	11
Stratégie thérapeutique	15

I. THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Bilan diagnostique

Cytologie sanguine

Recherche de mutations de JAK2, CALR, MPL

NGS pour les TE triples négatives

Recherche BCR-ABL sang et/ou caryotype médullaire

BOM en l'absence de contre-indications et selon l'âge physiologique

Echographie abdominale

Bilan vasculaire et cardiologique

Score de qualité de vie

Stratification du risque

1. Thrombotique ou hémorragique* pour guider le traitement

Catégorie à risque	Age > 60 ans	ATCD thrombose	Plaquettes > 1 500 000 / mm ³
Faible	-	-	-
Elevé	+	-	+*
	-	+	
	+	+	

* Risque hémorragique

2. Thrombotique pour guider le traitement antiagrégant

R-IPSET

Age > 60 ans

Antécédent de thrombose (artérielle ou veineuse)

Statut de JAK2V617F

Facteurs de risques cardiovasculaires (HTA et/ou diabète et/ou tabagisme)

<https://clincasequest.hospital/ipset/>

→ Risque très faible : discuter Anti-Agrégant Plaquettaire (AAP)

→ Risque faible / intermédiaire / élevé : AAP

Pas d'AAP si plaquettes > 1500000 /mm³ ou si maladie de Willebrand acquise

Stratégie thérapeutique

1. Patients de haut risque

Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose

Age ≤ 60 ans **avec** ATCD de thrombose

Quel que soit l'âge avec ou sans ATCD de thrombose **et** plaquettes > 1 500 00 /mm³

- **Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose :**
Cytoréduction + AAP 75 à 100 mg/j
 - 1^{ère} ligne : Hydroxyurée ou Interferon pegylé
 - 2^{ème} ligne : Interferon pégylé ou Hydroxyurée
 - 3^{ème} ligne : Anagrélide

- **Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose :**
Cytoréduction + AAP 75 à 100 mg/j
 - 1^{ère} ligne : Interféron pegylé
 - 2^{ème} ligne : Hydroxyurée
 - 3^{ème} ligne : Anagrélide

- **Age ≤ 60 ans sans ATCD de thrombose et plaquettes > 1 500 000/mm³**
Cytoréduction sans anti-agrégant plaquettaire initialement
 - 1^{ère} ligne : Interféron pegylé
 - 2^{ème} ligne : Anagrélide
 - 3^{ème} ligne : Hydroxyurée

Objectifs thérapeutiques

Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose : plaquettes < 400 000 /mm³

Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose : plaquettes < 400 000 /mm³

Age ≤ 60 ans sans ATCD de thrombose et plaquettes < 1 500 000 /mm³ : surveillance

Age ≤ 60 ans sans ATCD de thrombose et plaquettes > 1 500 000 /mm³ : plaquettes < 1 000 000/mm³

2. Patients de faible risque

Age ≤ 60 ans sans ATCD de thrombose et plaquettes < 1 500 000 /mm³

Si plaquettes < 1 000 000/mm³ : AAP 75 à 100 mg/j

Si plaquettes entre 1 000 000/mm³ et 1 500 000/mm³ :

- rechercher maladie de Willebrand acquise
 - o si cofacteur de la ristocétine ≥ 20% : AAP 75 à 100 mg/j
 - o si cofacteur de la ristocétine < 20% : pas d'AAP

Mesures générales et particulières

- Prise en charge des FDRCV (HTA, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie)
- Mesures contraceptives si traitement par hydroxyurée/anagrélide/IFN : pilule progestative microdosée ou stérilet
- CECOS et préservation de la fertilité
- Suivi pluridisciplinaire : dermatologue, cardiologue, angiologue
- Suivi obstétrical : grossesse à risque

Anticoagulation (si thrombose veineuse)

A vie

Avec AAP

AOD possible en accord avec les recommandations de thrombose d'organe

Risque évolutif

1. Résistance et intolérance à l'Hydroxyurée : deuxième ligne thérapeutique

Plaquettes	GB et Hb	Toxicité	Dose/durée
Plaquettes > 600 000 /mm ³			Après 3 mois à 2g d'HU
Plaquettes > 400 000 /mm ³	Et GB < 2.500 /mm ³		Quel que soit la dose d'HU
Plaquettes > 400 000 /mm ³	Et Hb < 10g/dl		Quel que soit la dose d'HU
		Ulcère de jambe Toxicité muco- cutanéomuqueuse sévère	
		Fièvre reliée à l'HU	

2. Transformation en myélofibrose secondaire

CRITÈRES POUR UNE MYÉLOFIBROSE POST THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE	
Critères requis :	
1	Documentation d'un diagnostic préalable de thrombocytémie essentielle selon les critères de l'OMS
2	Fibrose médullaire de grade 2–3 (sur une échelle de 0–3) ou de grade 3–4 (sur une échelle de 0–4)
Critères additionnels (deux sont requis) :	
1	Anémie et diminution \geq 2g/dL par rapport au taux d'hémoglobine de base
2	Des anomalies typiques du frottis sanguin
3	Splénomégalie de 5 cm ou l'apparition d'une splénomégalie
4	Augmentation de la LDH
5	Au moins un des symptômes constitutionnels : perte de poids >10% sur 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée (>37.5°C)

Mesures générales si évolution en MF secondaire : arrêt du Kardégic en fonction du chiffre plaquettaire, poursuite de l'anticoagulation si antécédent de thrombose.

II. POLYGLOBULIE PRIMITIVE

Bilan diagnostique

Cytologie sanguine

Recherche de mutations de JAK2 exon 14 +/- 12

EPO

BOM recommandée selon l'âge physiologique et en l'absence de contre-indications

Echographie abdominale

Bilan vasculaire et cardiologique

Score de qualité de vie

Stratification du risque thrombotique

Catégorie à risque	Age > 60 ans	ATCD thrombose
Faible	-	-
Elevé	+	-
	-	+
	+	+

Stratégie thérapeutique

1. Patients de haut risque

Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose

Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose

Stratégie thérapeutique

Saignées initialement (300-400 ml), en fonction de la symptomatologie

- **Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose :**

Cytoréduction + AAP 100 mg/j

- 1^{ère} ligne : Hydroxyurée ou Interferon pegylé
- 2^{ème} ligne : Interféron pegylé ou Hydroxyurée
- 3^{ème} ligne : Ruxolitinib

- **Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose :**

Cytoréduction + AAP 100 mg/j

- 1^{ère} ligne : Interféron pegylé
- 2^{ème} ligne : Ruxolitinib
- 3^{ème} ligne : Hydroxyurée

Objectifs thérapeutiques

Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose : Hte < 45% et normalisation du chiffre plaquettaire

Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose : Hte < 45% et normalisation du chiffre plaquettaire

2. Patients de faible risque

Saignées + AAP 100 mg/j

Objectifs thérapeutiques : Hte < 45%

Critères pour cytoréduction d'un patient en cours de saignées :

- Thrombose ou saignement anormal
- Saignées trop fréquentes ou intolérance
- Apparition ou progression d'une splénomégalie
- Thrombocytose ou leucocytose progressive
- Symptômes liés à une carence en fer

3. Mesures générales ou particulières

- Prise en charge des facteurs cardiovasculaires associés (HTA, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie)
- Mesures contraceptives : pilule progestative microdosée ou stérilet
- Si utilisation d'hydroxyurée chez l'homme, proposition d'un CECOS
- CECOS et préservation de la fertilité
- Prurit rebelle : antihistaminiques, ruxolitinib, paroxétine, interféron
- Suivi pluridisciplinaire : dermatologue, cardiologue, angiologue
- Suivi obstétrical : grossesse à risque

4. Anticoagulation (si thrombose veineuse)

A vie

Avec AAP

AOD possible en accord avec les recommandations de thrombose d'organe

Risque évolutif

1. Résistance et intolérance à l'Hydroxyurée : deuxième ligne thérapeutique

Hématocrite	GB et plaquettes	Splénomégalie	Toxicité	Dose/durée
Saignée < 45%				Après 3 mois à 2g d'HU
	GB > 10 000 et plaquettes > 400 000			Après 3 mois à 2g d'HU
		Echec de réduction de plus de 50% (> 10 cm) ou persistance de symptômes		Après 3 mois à 2g d'HU
	PNN < 1 000, ou plaquettes < 100 000, ou Hb < 10 g/dL			Quel que soit la dose d'HU
			Ulcère de jambe Toxicité extra hématologique	

2. Transformation en myélofibrose secondaire

CRITÈRES POUR UNE MYÉLOFIBROSE POST POLYGLOBULIE PRIMITIVE	
Critères requis :	
1	Documentation d'un diagnostic préalable de polyglobulie primitive selon les critères de l'OMS
2	Fibrose médullaire de grade 2–3 (sur une échelle de 0–3) ou de grade 3–4 (sur une échelle de 0–4)
Critères additionnels (deux sont requis) :	
1	Anémie ou absence prolongée de besoins de saignées (en l'absence d'un traitement cytoréducteur) ou de traitement cytoréducteur pour l'érythrocytose
2	Des anomalies typiques du frottis sanguin
3	Splénomégalie de 5 cm ou l'apparition d'une splénomégalie
4	Au moins un des symptômes constitutionnels : perte de poids >10% sur 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée (>37.5°C)

III. MYELOFIBROSE

Bilan diagnostique

Cytologie sanguine

BCR/ABL sang si leucocytose

Recherche de mutations de JAK2 (exon 14), puis CALR, puis MPL

NGS sang ou moelle en fonction de la leucocytose

LDH

BOM systématique

Caryotype sanguin ou médullaire

Echographie abdominale

Score de qualité de vie

Stratification du risque

1. Au diagnostic : IPSS

Facteurs de risque	Absence	Présence
Age > 65 ans	0	1
GB > 25 giga/L	0	1
Hb < 10 G/dL	0	1
Blastes \geq 1%	0	1
Symptômes constitutionnels	0	1

- Risque faible = 0 facteur
- Risque intermédiaire 1 = 1 facteur
- Risque intermédiaire 2 = 2 facteurs
- Risque élevé = 3, 4 ou 5 facteurs

2. Au diagnostic et au cours de l'évolution : DIPSS+ (à défaut DIPSS)

Variable	Points		
	0	1	2
Age	≤ 65	> 65	
Leucocytes en /mm ³	≤ 25 000	> 25 000	
Hémoglobine en g/dL	≥10		<10
Blastes périphériques, %	<1	≥1	
Symptômes constitutionnels	non	oui	
Plaquette en mm ³	≥ 100000	< 100000	
Besoins transfusionnels	non	oui	
Caryotype défavorable (caryotype complexe ou une ou deux anomalies qui incluent trisomie 8, 7/7q-, i(17q), 5/5q-, 12p-, inv(3), ou 11q23 réarrangement)	non	oui	

Groupe de risque	Points
Faible	0
Intermédiaire-1 (int-1)	1
Intermédiaire-2 (int-2)	2 ou 3
Elevé	4 à 6

https://qxmd.com/calculate/calculator_315/dipss-plus-score-forprognosis-in-myelofibrosis

3. Au diagnostic et au cours de l'évolution : score MIPSS70+ version 2.0 (si patient éligible à l'allogreffe)

Facteurs de risques	Points
Anémie sévère (Hb < 8 g/dL pour femme et < 9 g/dL pour homme)	2
Anémie modérée (Hb 8–9.9 g/dL pour femme et 9–10.9 g/dL pour homme)	1
Blastes circulants ≥ 2%	1
Symptômes constitutionnels	2
Absence de la mutation CALR type 1	2
Une mutation parmi les suivantes : ASXL1, EZH2, SRSF2, U2AF1 Q157, ou IDH 1/2.	2
≥ 2 mutations parmi les gènes sus-cités	3
Caryotype défavorable : caryotype complexe, ou, une ou deux anomalies qui incluent : trisomie 8, 7/7q-, i(17q), 5/5q-, 12p-, inv(3), ou réarrangement 11q23	3
Caryotype très défavorable : une ou plusieurs anomalies parmi : -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, ou autre trisomie autosomique qui n'incluent pas + 8/+9 (eg, +21, +19).	4

Groupe à risque	Points
Très faible	0
Faible	1-2
Intermédiaire	3-4
Haut	5-8
Très élevé	≥ 9

<http://www.mipss70score.it/>

4. Score pour myélofibrose secondaire MYSEC-PM :

Variables pronostiques	Points
Age au diagnostic	Age en année x 0,15
Hémoglobine < 11 g/dL	2
Blastes circulants \geq 3%	2
Pas de mutation CALR type 1	2
Plaquette < 150000/mm ³	1
Symptômes constitutionnels	1

Groupe de risque	Points
Faible	< 11
Intermédiaire-1 (int-1)	\geq 11
Intermédiaire-2 (int-2)	\geq 14 et < 16
Elevé	\geq 16

Stratégie thérapeutique

1. Patients de haut risque (MFI ou MFII)

DIPSS : > 2, soit int-2 ou élevé

DIPSS + : > 1, soit int-2 ou élevé

MIPSS-70+ Version 2.0 : ≥ 4 , soit intermédiaire

MYSEC-PM : à partir intermédiaire 2

- Consultation allogreffe :
 1. Bilan de faisabilité (score MTSS, HCT-CI révisé)
 2. Ruxolitinib avant allogreffe
- Essais thérapeutiques
- Ruxolitinib ou Fedratinib si SMG ou signes constitutionnels
- Si échec Ruxolitinib :
 1. Essai thérapeutique
 2. Si absence essais thérapeutiques :
 3. Symptômes :
 - a. Fedratinib,
 - b. En cas d'échec : discuter Momelotinib en accès compassionnel
 4. Anémie ou thrombopénie $\geq 25\text{G/L}$: Momelotinib en accès compassionnel

2. Patients de faible risque (MFI ou MFII)

DIPSS : ≤ 2 , soit faible ou int-1

DIPSS+ : ≤ 1 , soit faible ou int-1

MIPSS-70+ Version 2.0 : ≤ 3 , soit très faible ou intermédiaire

MYSEC-PM : < 14

Stratégie thérapeutique pour patient à faible risque ou non éligible à l'allogreffe

- **Prise en charge de l'anémie :**
 - 1^{ère} ligne : Essais thérapeutiques
 - 2^{ème} ligne : EPO
 - 3^{ème} ligne : Ruxolitinib puis Momelotinib en accès compassionnel si persistance anémie transfusions quand indiquées +/- chélation
- **Prise en charge de la myéloprolifération sans symptômes et sans splénomégalie :**
 - 1^{ère} ligne : Essais thérapeutiques
 - 2^{ème} ligne : Hydroxyurée
 - 3^{ème} ligne : Ruxolitinib ou Fedratinib,
 - En cas d'échec : discuter Momelotinib

- **Prise en charge de la splénomégalie (symptomatique) :**
 - 1^{ère} ligne :
 - Essais thérapeutiques
 - Ruxolitinib ou Fedratinib (si absence essais thérapeutiques)
 - 2^{ème} ligne :
 - Fedratinib
 - En cas d'échec : Momelotinib en accès compassionnel si anémie ou thrombopénie $\geq 25\text{G/L}$
 - 3^{ème} ligne : splénectomie ou irradiation splénique

- **Prise en charge des signes constitutionnels :**
 - 1^{ère} ligne :
 - Essais thérapeutiques
 - Ruxolitinib ou Fedratinib (si absence essais thérapeutiques)
 - 2^{ème} ligne :
 - Fedratinib
 - En cas d'échec : discuter Momelotinib en accès compassionnel si anémie ou thrombopénie $\geq 25\text{G/L}$
 - Phase accélérée
 - Consultation allogreffe
 - Si blastose circulante entre 5 et 10% : allogreffe d'emblée
 - Si blastose circulante entre 11 et 19% : discuter traitement avant allogreffe
 - Chimiothérapie intensive ou Azacitidine