

SMP

Référentiel régional ARS PACA SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS NON PHI

v. 2025



Groupe expert régional
Paca-Corse
ONCO-HÉMATOLOGIE



● SOMMAIRE

1/ THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE	03
• 1.1 Bilan diagnostique	03
• 1.2 Stratification du risque	03
• 1.3 Stratégie thérapeutique	04
• 1.4 Mesures générales et particulières	05
• 1.5 Anticoagulation (si thrombose veineuse)	05
• 1.6 Risque évolutif	06
2/ POLYGLOBULIE PRIMITIVE	08
• 1.1 Bilan diagnostique	08
• 1.2 Stratification du risque thrombotique	08
• 1.3 Patients de haut risque	09
• 1.4 Patients de faible risque	09
• 1.5 Mesures générales ou particulières	10
• 1.6 Anticoagulation (si thrombose veineuse)	10
• 1.7 Risque évolutif	11
3/ MYÉLOFIBROSE	13
• 1.1 Bilan diagnostique	13
• 1.2 Stratification du risque	13

1 / THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

1.1 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 (potentiellement allogreffable afin d'éliminer une MF)
- Echographie abdominale
- Bilan vasculaire et cardiologique
- Score de qualité de vie

1.2 Stratification du risque

► A) 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

► B) 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 AAP

Risque faible / intermédiaire / élevé : AAP

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

○ 1.3 Stratégie thérapeutique

► A) 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 > 1 500 000 /mm³

- **Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose :**
 - **Cytoréduction + antiagrégant plaquettaire 75 à 100 mg/j**
 - 1ère ligne : Hydroxyurée ou interféron pegylé
 - 2ème ligne : Interféron pégylé ou Hydroxyurée
 - 3ème ligne : Anagrélide
- **Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose :**
 - **Cytoréduction + antiagrégant plaquettaire 75 à 100 mg/j**
 - 1ère ligne : Interféron pegylé
 - 2ème ligne : Hydroxyurée
 - 3ème ligne : Anagrélide
- **Age ≤ 60 ans sans ATCD de thrombose et plaquettes > 1 500 000/mm³ :**
 - **Cytoréduction sans antiagrégant plaquettaire initialement**
 - 1ère ligne : Interféron pegylé
 - 2ème ligne : Anagrélide
 - 3ème ligne : Hydroxyurée

a) 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

► B) Patients de faible risque

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

a) Objectifs thérapeutiques

- Si plaquettes < 1 000 000/mm³ : anti-agrégant plaquettaire 75 à 100 mg/j
- Si plaquettes entre 1 000 000/mm³ et 1 500 000/mm³ :
 - Rechercher maladie de Willebrand acquise
 - Si cofacteur de la ristocétine > 20% : Anti-agrégant plaquettaire 75 à 100 mg/j
 - Si cofacteur de la ristocétine < 20% : pas d'AAP

—○ 1.4 Mesures générales et particulières

- Prise en charge des FDRCV (HTA, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie, obésité, sédentarité)
- 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
- Femme ménopausée et pendant grossesse : arrêt aspirine relais héparine

—○ 1.5 Anticoagulation (si thrombose veineuse)

- A vie
- Avec AAP
- AOD possible en accord avec les recommandations de thrombose d'organe

1.6 Risque évolutif

► A) Résistance à l'Hydroxyurée : deuxième ligne thérapeutique

➡ Evaluer la possibilité d'inclusion dans un essai clinique

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- cutané- muqueuse sévère	
		Fièvre reliée à l'HU	
		Diarrhées Carcinome cutané (consultation dermato annuelle)	

► B) 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 ($>37.5^{\circ}\text{C}$)

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

➡ Prise en charge Cf ; référentiel MF

● 2/ POLYGLOBULIE PRIMITIVE

○ 1.1 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

○ 1.2 Stratification du risque thrombotique

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

*Risque hémorragique

—○ 1.3 Patients de haut risque

Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose

Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose

▶ A) Stratégie thérapeutique

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

- **Age > 60 ans avec ou sans ATCD de thrombose :**
 - Cytoréduction + Anti-agrégant plaquettaire 100 mg/j
 - 1ère ligne : Hydroxyurée ou interféron pegylé
 - 2ème ligne : Interféron pegylé ou Hydroxyurée ou Ruxolitinib
 - 3ème ligne : Ruxolitinib ou Interféron pégylé
- **Age ≤ 60 ans avec ATCD de thrombose :**
 - Cytoréduction + Anti-agrégant plaquettaire 100 mg/j
 - 1ère ligne : interféron pegylé
 - 2ème ligne : Ruxolitinib
 - 3ème ligne : Hydroxyurée

▶ B) 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

—○ 1.4 Patients de faible risque

▶ A) Stratégie thérapeutique

Saignées + Anti-agrégant plaquettaire 100 mg/j

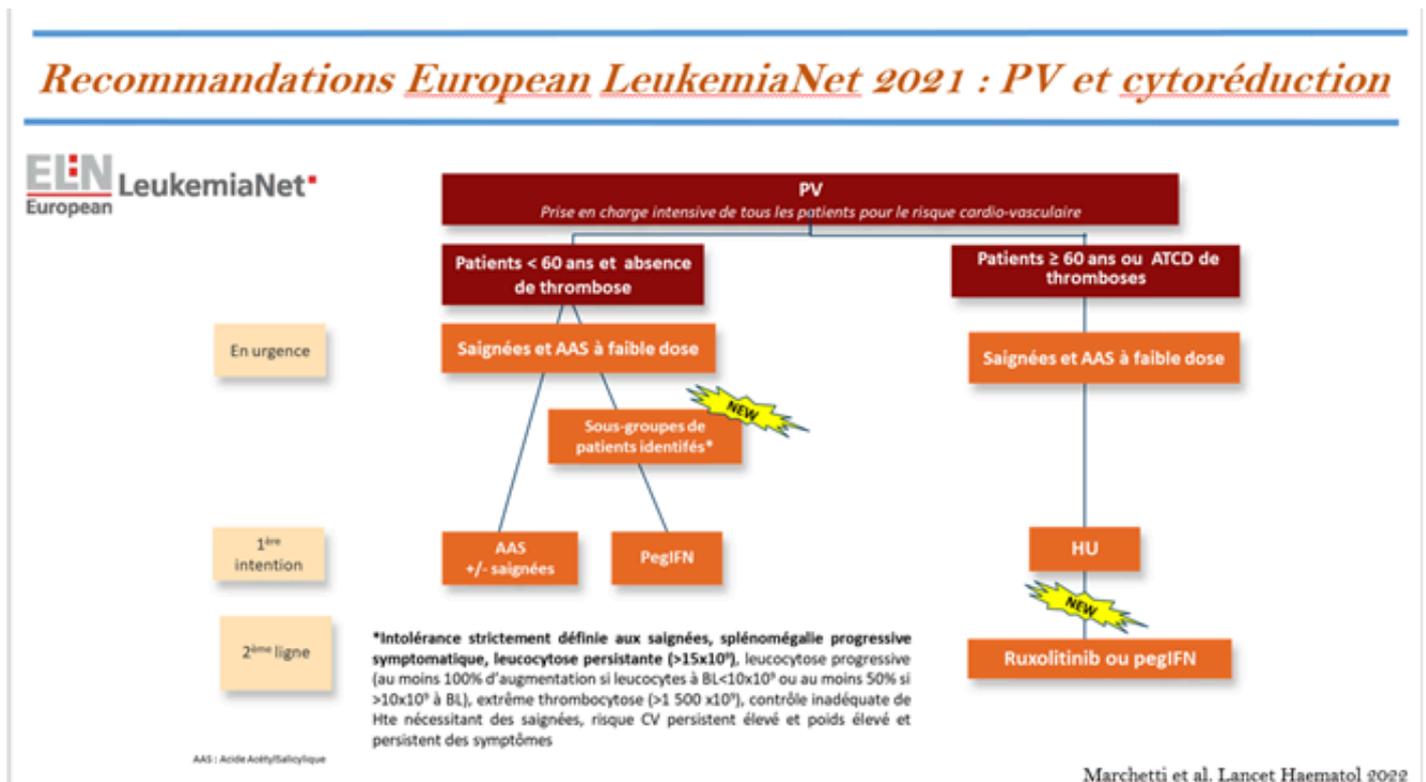
▶ B) Objectifs thérapeutiques

Hte < 45%

► C) Critères pour cytoréduction

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



○ 1.5 Mesures générales ou particulières

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

○ 1.6 Anticoagulation (si thrombose veineuse)

- A vie
- Avec AAP
- AOD possible en accord avec les recommandations de thrombose d'organe

—○ 1.7 Risque évolutif :

▶ A) Résistance à l'Hydroxyurée : deuxième ligne thérapeutique

	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	

► B) Transformation en myélobiose 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 inexplicée (>37.5°C)

➡ Prise en charge Cf ; référentiel MF

3/ MYÉLOFIBROSE

Phase chronique

1.1 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

1.2 Stratification du risque

Myélofibrose primitive :

► A) 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 ≥ 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

► **B) Au diagnostic et au cours de l'évolution : DIPSS+ (à défaut DIPSS)**

Variable	Points		
	0	1	2
Âge	Age ≤ 65	Age > 65	0
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	≥ 100 000	< 100 000	
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

► **C) Au diagnostic et au cours 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 de risque	Points
Très faible	0
Faible	1-2
Intermédiaire	3-4
Haut	5-8
Très élevé	≥ 9

► **D) Score pour myélofibrose secondaire MYSEC-PM:**

Variables pronostiques	Points
Âge au diagnostic	Age en année x 0,15
Hémoglobine < 11 g/dl	2
Blastes circulants ≥ 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)	≥ 11
Intermédiaire-2 (int-2)	≥ 14 et < 16
Elevé	≥ 16

1) Stratégie thérapeutique

a) Patients de haut risque (MFI ou MFII)

- DIPSS : à partir d'intermédiaire 1
- DIPSS + : à partir d'intermédiaire 1
- MIPSS-70+ Version 2.0 : ≥ 4 , soit intermédiaire
- MYSEC-PM : à partir intermédiaire 2

- Consultation allogreffe :
 - Bilan de faisabilité (score MTSS, HCT-CI révisé)
- Essais thérapeutiques
- Ruxolitinib ou Fedratinib si SMG ou signes constitutionnels
- Si échec Ruxolitinib et/ou Fedratinib:
 - Essai thérapeutique
 - Soins de support

b) Patients de faible risque (MFI ou MFII)

- DIPSS : ≤ 2 , soit faible
- DIPSS+ : ≤ 1 , soit faible
- MIPSS-70+ Version 2.0 : ≤ 3 , soit très faible ou intermédiaire
- MYSEC-PM : < 14

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

- **Prise en charge de l'anémie :**
 - 1ère ligne : Essais thérapeutiques
 - 2ème ligne : EPO
 - 3ème ligne : Ruxolitinib si liée à la rate
 - transfusions quand indiquées +/- chélation
- **Prise en charge de la myéloprolifération sans symptôme et sans splénomégalie :**
 - 1ère ligne : Essais thérapeutiques
 - 2ème ligne : Hydroxyurée ou interféron pégylé
 - 3ème ligne : Ruxolitinib ou Fedratinib,

- **Prise en charge de la splénomégalie (symptomatique) :**

- 1ère ligne :
 - Essais thérapeutiques
 - Ruxolitinib ou Fedratinib (si absence essais thérapeutiques)
- 2ème ligne :
 - Fedratinib,
 - En cas d'échec : discuter Momelotinib si anémie ou thrombopénie $\geq 25G/L$
- 3ème ligne : splénectomie ou irradiation splénique

- **Prise en charge des signes constitutionnels :**

- 1ère ligne :
 - Essais thérapeutiques
 - Ruxolitinib ou Fedratinib (si absence essais thérapeutiques)
- 2ème ligne : Fedratinib

c) 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

d) Phase blastique : Cf Référentiel LAM

- **Pas d'arrêt brutal - discuter décroissance progressive JAK i**