

GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN

LMC-NMP

LIGNES
DIRECTRICES
DU TRAITEMENT
DES NÉOPLASIES
MYÉLOPROLIFÉRATIVES

Version 2018

Le Groupe québécois de recherche en leucémie myéloïde chronique (LMC) et néoplasies myéloprolifératives (NMP) est un organisme à but non lucratif fondé en 2011. Il est composé d'hématologues possédant une expertise en LMC et NMP qui proviennent de la majorité des centres hospitaliers de la province du Québec.

Le Groupe de recherche en LMC-NMP a pour missions de :

- Favoriser la recherche clinique innovatrice en LMC et NMP,
 - Optimiser la prise en charge des patients atteints de la LMC et des NMP,
 - S'assurer du passage rapide et fructueux de la recherche vers la pratique clinique,
- Offrir de l'éducation médicale continue relative à la LMC et aux NMP.

LIGNES DIRECTRICES

DU TRAITEMENT DES NMP

VERSION 2018



THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE (TE)

INVESTIGATION

INITIALE

 Proposer l'inscription au Registre des NMP du GQR LMC-NMP.

Questionnaire :

- Symptômes des NMP

 (si possible compléter le MPN-SAF TSS) :
 - Cytokines: Fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, perte de poids;
 - Hyperviscosité: Érythromélalgie, céphalée, troubles visuels, acouphènes, problèmes de concentration;
 - Splénomégalie: plénitude/inconfort abdominal, satiété précoce;
- Antécédents thromboemboliques veineux (TVP, EP) et/ ou maladie vasculaire (neurologique, cardiaque ou périphérique);
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire : HTA, diabète, dyslipidémie et tabagisme;
- Antécédents familiaux de néoplasies hématologiques, particulièrement myéloprolifératives (à l'intérieur de 2 générations).

• Examen physique:

- Documenter la taille de la rate (en cm sous le rebord costal);
- Considérer une imagerie abdominale (échographie favorisée) si examen physique peu fiable pour documenter la taille de la rate.

• Investigations sanguines :

- FSC (avec différentielle et frottis), électrolytes, créatinine, LDH, acide urique, bilirubine, AST, ALT, PA, GGT, ferritine, protéine C-réactive, glycémie à jeun, cholestérol (total, LDL, HDL), HbA1c;
- Coagulogramme de dépistage;
- Si plaquettes > 1000 x 10⁹/L, rechercher une maladie de von Willebrand acquise.

· Analyses moléculaires :

- >Mutation JAK2 V617F; un test quantitatif est suggéré pour son avantage pronostique et diagnostique, surtout si un traitement modifiant la maladie est envisagé.
- >Si JAK2 V617F absent, rechercher mutations CALR.
- Si le diagnostic de TE demeure plausible, rechercher les mutations MPL S505 ou MPL W515 sur sang ou moelle osseuse.
- >En l'absence de mutations JAK2 et CALR, exclure la LMC (rechercher BCR-ABL) si non fait initialement.

• Aspiration et biopsie de la moelle osseuse :

- Devrait idéalement être réalisée au diagnostic (critère de l'OMS) ou avant de débuter un traitement cytoréducteur afin de distinguer une vraie TE d'une myélofibrose (MF) pré-fibrotique.
- Essentielle en l'absence d'une mutation de JAK2 ou CALR.
- Caryotype sur aspiration médullaire :
 - -Inclure cette analyse en présence d'un doute diagnostique.

• Fertilité et grossesse :

 Chez les patient(e)s plus jeunes, discuter des effets potentiels de la maladie et des traitements sur la fertilité et la grossesse.

ÉVALUATION DU

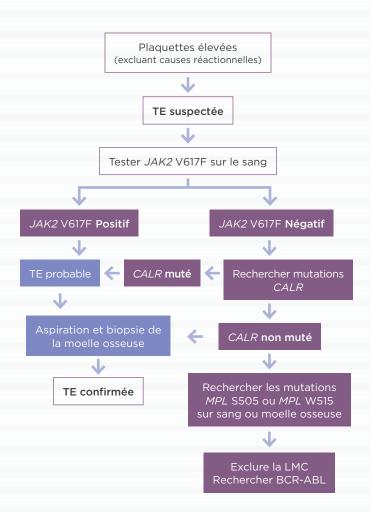
NIVEAU DE RISQUE

IPSET - thrombose :

- 1 point pour :
 - -Âge ≥ 60
 - -Présence de facteurs de risque cardiovasculaire
- 2 points pour :
 - -Antécédents d'évènements thrombotiques
 - -Présence de la mutation JAK2 V617F
- Niveau de risque basé sur les points :
 - -Bas risque : 0-1 points
 - -Risque intermédiaire : 2 points
 - -Haut risque : >2 points

MPN-SAF TSS: Myeloproliferative Neoplasms-Symptom Assessment Form Total Symptom Score; TVP: Thrombose veineuse profonde: EP: Embolie pulmonaire; HTA: hypertension artérielle; FSC: formule sanguine complète; LDH: lactate déshydrogénase; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; PA: phosphatase alcaline; GGT: gamma glutamyltransferase; LDL: lipoprotéines de basse densité; HDL: lipoprotéines de haute densité; HbAlc: hémoglobine glyquée.

Figure 1. Algorithme proposé pour le diagnostic de la TE



TRAITEMENT

• Thérapie antiplaquettaire :

- De l'acide acétylsalicylique 80mg die devrait être donné à tous les patients à haut risque qui n'ont pas de contreindication à une thérapie antiplaquettaire et qui n'ont pas une maladie de von Willebrand acquise.
- Chez les patients à bas risque, le bénéfice est moins clair mais nous recommandons l'acide acétylsalicylique chez tous ceux sans contre-indication, particulièrement les patients *JAK2* muté.

• Cytoréduction :

- Un traitement cytoréducteur est recommandé chez les patients à haut risque de complications thrombotiques.
- Il peut être considéré chez les patients à plus faible risque s'ils présentent au moins une des conditions suivantes :
 - a) Plaquettes ≥ 1500x10⁹/L*,
 - b) Leucocytose progressive ≥ 25x109/L,
 - c) Splénomégalie symptomatique,
 - d) Symptômes sévères reliés à la maladie (tel qu'une érythromélalgie réfractaire à l'acide acétylsalicylique).
- * Un niveau de plaquettes ≥ 1500x10°/L est aussi associé à un risque de saignement.

Étude Clinique :

 À considérer si disponible. Consulter le gqr-Imc-nmp.ca pour la liste des études cliniques en cours.

Cible thérapeutique

- Plaquettes < limite supérieure de la normale (LSN),
- · Absence de thrombose,
- · Absence de saignement.

CHOIX D'AGENT CYTORÉDUCTEUR

Première ligne:

• Hydroxyurée :

- Est considéré comme agent de lière ligne chez tous les patients.
 - -La dose initiale est 500 mg die à ajuster à chaque 2 à 4 semaines jusqu'à une numérotation plaquettaire inférieure à la LSN.

• Interféron :

- Chez les patients(es) plus jeunes (< 40 ans) ou chez les patientes qui considèrent une grossesse, l'interféron α à courte durée d'action ou l'interféron pégylé peuvent être considérés comme agents cytoréducteurs de 1 lère ligne :
 - -La dose initiale d'interféron pégylé est de 45 à 90 μg s.c. par semaine.
 - -Avec l'interféron α , la dose initiale est de 1 million d'unités s.c. 3 fois par semaine.
 - À ajuster mensuellement selon la tolérance et la formule sanguine.
- Préalablement à l'initiation d'interféron, le dépistage de maladie psychiatrique, de maladie autoimmune, de troubles de la thyroïde et de dysfonction hépatique doit être fait.

DÉFINITIONS D'ÉCHEC

OU D'INTOLÉRANCE À LA PREMIÈRE LIGNE*

- Plaquettes > à la LSN après 3 mois à au moins 2g/ jour d'hydroxyurée, OU
- Plaquettes > à la LSN ET neutrophiles** < que la normal peu importe la dose d'hydroxyruée, OU
- Plaquettes > à la LSN ET Hb < 100g/L peu importe la dose d'hydroxyurée, OU
- 4. Présence d'ulcères aux jambes ou toute autre toxicité non-hématologique reliée à l'agent cytoréducteur, tel que manifestations cutanées ou muqueuses, symptômes gastro-intestinaux, pneumonie ou fièvre, à toute dose.

^{*} Adaptées de l'European LeukemiaNet (ELN)

^{**} Si jugé cliniquement approprié par le médecin traitant, le traitement peut être maintenu malgré un niveau inférieur à la normale.

Deuxième ligne:

Anagrélide :

- Peut être utilisée chez les patients intolérants à l'hydroxyurée :
 - -La dose initiale est de 0.5 mg bid à ajuster à chaque 2-4 semaines jusqu'à une numérotation plaquettaire <400 x 10°/L.</p>
 - Prudence chez les patients âgés et ceux avec maladie cardiaque puisque l'anagrélide a été associée avec de la dysfonction cardiaque, des arythmies et de l'insuffisance cardiaque.

• Busulfan :

- Possède un rôle limité dû à son potentiel leucémogène, à utiliser seulement chez les patients très âgés (> 80ans):
 - -La dose initiale recommandée est de 2 à 4 mg die jusqu'à ce que la cible de plaquettes soit atteinte;
 - Plusieurs patients maintiennent leur réponse hématologique malgré l'arrêt du busulfan et peuvent seulement nécessiter un traitement cyclique de 2-3 semaines à chaque 4 à 6 mois.

• Interféron :

- L'interféron-α à courte durée d'action ou l'interféron pégylé peuvent tous les deux être considérés en 2^{ième} ligne :
 - -La dose initiale d'interféron pégylé est de 45 à 90 µg s.c. par semaine.
 - -Avec l'interféron- α , la dose initiale est de 1 million d'unités s.c. 3 fois par semaine.
 - À ajuster mensuellement selon la tolérance et la formule sanguine.
- Préalablement à l'initiation d'interféron, le dépistage de maladie psychiatrique, de maladie autoimmune, de troubles de la thyroïde et de dysfonctionnement hépatique doit être fait.

MONITORING/SUIVI

- Suivi serré jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques et après chaque changement de dose ou de traitement.
- En condition stable, suivre aux 3-4 mois avec :
- -Examen physique incluant évaluation splénique documentée,
 - -FSC, créatinine, bilirubine, AST, ALT, LDH.
- Suivi et contrôle annuel des facteurs de risque cardiovasculaire, si non pris en charge par le médecin de famille.

PROGRESSION EN MYÉLOFIBROSE OU LEUCÉMIE AIGÜE

- La progression doit être suspectée en présence de :
 - · Leucoérythroblastose,
 - · Leucocytose progressive avec myélémie,
 - Cytopénie(s) malgré la diminution d'agents cytoréducteurs ou l'arrêt de phlébotomie,
 - Splénomégalie progressive.
 - Hausse inexpliquée de LDH,
 - Apparition de symptômes constitutionnels.
- Le diagnostic requiert une biopsie de la moelle osseuse avec :
 - · Coloration pour réticuline et collagène,
 - · Étude cytogénétique.
- Le traitement d'une progression en myélofibrose devrait suivre les mêmes principes que la myélofibrose primaire.

POLYCYTHÉMIE VRAIE (PV)

INVESTIGATION

INITIALE

Proposer l'inscription au Registre des NMP du GQR LMC-NMP.

• Questionnaire :

- Symptômes des NMP (si possible compléter le MPN-SAF TSS) :
 - Cytokines: Fièvre, sueurs nocturnes, prurit aquagénique, fatigue, perte de poids;
 - Hyperviscosité: Érythromélalgie, céphalée, troubles visuels, acouphènes, problèmes de concentration;
 - Splénomégalie: plénitude/inconfort abdominal, satiété précoce;
- Antécédents thromboemboliques veineux (TVP, EP) et/ou maladie vasculaire (neurologique, cardiaque ou périphérique);
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire : HTA, diabète, dyslipidémie et tabagisme;
- Antécédents familiaux de néoplasies hématologiques, particulièrement myéloprolifératives (à l'intérieur de 2 générations).

• Examen physique:

• Documenter la taille de la rate (en cm sous le rebord costal)

Investigations sanguines:

- FSC (avec différentielle et frottis), électrolytes, créatinine, LDH, acide urique, bilirubine, AST, ALT, PA, GGT, ferritine, glycémie à jeun, cholestérol (total, LDL, HDL), HbA1c;
- Dosage d'érythropoïétine (EPO);
- Mutation JAK2 V617F; un test quantitatif est suggéré pour son avantage pronostique et diagnostique, surtout si un traitement modifiant la maladie est envisagé.

• Imagerie:

- Considérer une imagerie abdominale si examen physique peu fiable ou antécédents suggérant une polyglobulie secondaire. Un scan est favorisé pour la recherche d'étiologies secondaires.
- Requise si EPO normale/élevée et/ou si absence de mutation JAK2 V617F.

INVESTIGATION INITIALE (SUITE)

• Fertilité et grossesse :

 Chez les patient(e)s plus jeunes, discuter des effets potentiels de la maladie et des traitements sur la fertilité et la grossesse.

INTERPRÉTATION

DES INVESTIGATIONS PRIMAIRES

Si JAK2 V617F présent ET dosage d'EPO sous les valeurs normales :

- Le diagnostic de PV est confirmé.
- Si JAK2 V617F absent ET dosage d'EPO sous les valeurs normales :
 - PV possible :
 - Nécessite un examen médullaire (aspiration et biopsie) avec recherche de mutation dans l'exon 12 de *JAK2* (voir la section «Aspiration médullaire et biopsie osseuse»).
 - >Si mutation absente, considérer étiologies familiales.

• Si JAK2 V617F absent ET dosage d'EPO normal ou élevé :

• Il est peu probable que ce soit une PV. Il faut investiguer les étiologies secondaires d'érythrocytose.

INVESTIGATIONS

COMPLÉMENTAIRES

• Aspiration médullaire et biopsie osseuse :

- Chez les patients JAK2 V617F mutés avec érythrocytose, l'OMS 2016 recommande un examen médullaire pour confirmer le diagnostic. Ceci peut fournir une valeur pronostique, mais nous reconnaissons que dans la pratique clinique de routine, ce n'est pas requis.
- L'examen médullaire est essentiel chez les cas de PV suspectés qui sont JAK2 V617F négatif.
- Parfois la biopsie faite dans l'investigation d'une autre NMP peut dévoiler une PV ou une PV masquée en démontrant une hyperplasie des trois lignées.

• Recherche de mutations dans l'exon 12 de JAK2

• Doit être réalisée sur une aspiration de moelle osseuse en l'absence de mutation *JAK2* V617F et un dosage d'EPO bas.

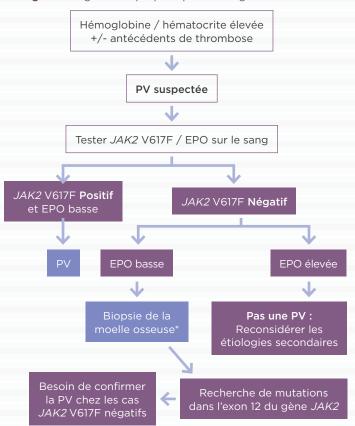
• Culture de progéniteurs :

 Une culture de progéniteurs pour colonies endogènes peut être faite, si disponible, avec toute aspiration de moelle osseuse.

Caryotype sur moelle

- Chez un patient avec une PV prouvée, il n'est pas recommandé de réaliser un caryotype de la moelle osseuse.
 - -Toutefois, si le patient peut avoir une autre NMP (notamment une myélofibrose), cette analyse devrait être inclue avec l'aspiration.

Figure 2. Algorithme proposé pour le diagnostic de la PV



^{*} Un diagnostic de PV peut être posé sans biopsie de moelle osseuse chez un patient avec une hémoglobine > 185 g/L (55.5 % hématocrite (HT)) chez l'homme ou > 165 g/L (49.5 % HT) chez la femme et positif pour la mutation *JAK2* V617F (OMS 2016).

ÉVALUATIONDU NIVEAU DE RISQUE

Haut risque :

 Âge ≥ 60 ans et/ou antécédent d'évènement thrombotique veineux ou artériels.

• Risque faible :

 Âge < 60 ans et absence d'antécédent d'évènement thrombotique.

TRAITEMENT

• Thérapie antiplaquettaire :

 Tous les patients sans une contre-indication claire à l'acide acétylsalicylique devraient prendre une dose quotidienne de 80 mg.

• Phlébotomie :

- La phlébotomie doit être initiée chez tous les patients et poursuivie afin de maintenir une hématocrite < 45 %.
- La phlébotomie peut être réalisée en retirant jusqu'à 400-500 ml de sang à chaque semaine afin d'atteindre la cible d'hématocrite.
- De plus petits volumes ou le remplacement isovolumétrique avec une solution saline normale peut être considéré chez les patients âgés.
- Des régimes de phlébotomies plus agressifs (p. ex. deux fois par semaine) peuvent être considérés chez les patients symptomatiques qui tolèrent la phlébotomie initiale.

· Cytoréduction :

 Un traitement de cytoréduction est recommandé chez les patients à haut risque de complications thrombotiques (âge ≥ 60 ans et/ou antécédent de thrombose).

• Cytoréduction (suite):

- Il peut être considéré chez les patients à faible risque s'ils présentent une des conditions suivantes :
 - a) Plaquettes ≥ 1500x10⁹/L*,
 - b) Leucocytose progressive ≥ 25.0x109/L,
 - c) Splénomégalie symptomatique,
 - d) Symptômes sévères reliés à la maladie (tel qu'une érythromélalgie réfractaire à l'acide acétylsalicylique et/ou réduction de l'hématocrite ou prurit),
 - e) Intolérance aux phlébotomies, notamment chez les patients avec fonction cardiaque compromise, incapacité de se conformer aux exigences de phlébotomie ou avec un accès veineux difficile.
- * Un niveau de plaquettes ≥ 1500x10°/L est aussi associé à un risque de saignement.

Étude Clinique :

 À considérer si disponible. Consulter le gqr-Imc-nmp.ca pour la liste des études cliniques en cours.

• Cible thérapeutique

- Hématocrite < 45 % après 3 mois sans phlébotomie;
- Absence de thrombose.

CHOIX

D'AGENT CYTORÉDUCTEUR

Première ligne :

Hydroxyurée :

 Agent de 1^{ière} ligne. La dose initiale est 500 mg die à ajuster à chaque 2 à 4 semaines jusqu'à ce que la cible d'hématocrite (<45 %) soit atteinte.

• Interféron :

- Chez les patients(es) plus jeunes (< 40 ans) ou chez les patientes qui considèrent une grossesse, l'interféron α à courte durée d'action ou l'interféron pégylé peuvent être considérés comme agents cytoréducteurs de 1 ière ligne :
 - -La dose initiale d'interféron pégylé est de 45 à 90 μg s.c. par semaine.
 - -Avec l'interféron α , la dose initiale est de 1 million d'unités s.c. 3 fois par semaine.
 - À ajuster mensuellement selon la tolérance et la formule sanquine.
- Préalablement à l'initiation d'interféron, le dépistage de maladie psychiatrique, de maladie autoimmune, de troubles de la thyroïde et de dysfonction hépatique doit être fait.

DÉFINITIONS D'ÉCHEC OU D'INTOLÉRANCE À LA PREMIÈRE LIGNE *

- 1. Besoin de phlébotomie pour maintenir l'HT < 45 % **.
- 2. Myéloprolifération sans contrôle ** ^.
- 3. Échec à réduire une splénomégalie massive (> 10 cm sous le rebord costal) d'au moins 50 % tel que mesurée par palpation, OU échec à complètement soulager les symptômes causés par la splénomégalie.
- 4. Décompte absolu de neutrophiles <1.0x10°/L OU plaquettes <100x10°/L ou hémoglobine <100 g/L à la plus basse dose d'agent cytoréducteur requise pour atteindre la cible thérapeutique.</p>
- Présence d'ulcères aux jambes ou toute autre toxicité non-hématologique reliée à un agent cytoréducteur, tel que manifestations cutanéomuqueuses, symptômes gastro-intestinaux, pneumonie ou fièvre, à toute dose.
- 6. Thrombose

* Adaptées de l'European LeukemiaNet (ELN)

** Après 3 mois à au moins 2g/jour d'HU.

^ Un niveau de leucocytes >15.0x10°/L est associé à un mauvais pronostique et une survie diminuée, alors qu'un niveau de plaquettes ≥ 1500x10°/L est aussi associé à un risque de saignement.

Deuxième ligne :

Ruxolitinib :

- Approuvé par Santé Canada pour les patients avec une PV résistante ou intolérante à un agent cytoréducteur :
 - -La dose initiale est de 10 mg bid.
 - -Une vaccination anti-zoster doit être considérée.
 - -Une interruption abrupte du traitement peut mener à un syndrome apparenté à un état de choc (relâche de cytokines). Ce médicament devrait être sevré graduellement plutôt qu'interrompu abruptement.

· Busulfan:

- Possède un rôle limité dû à son potentiel leucémogène, à utiliser seulement chez les patients très âgés (> 80ans) :
 - -La dose initiale recommandée est de 2 à 4 mg die jusqu'à ce que la cible d'HT soit atteinte;
 - Plusieurs patients maintiennent leur réponse hématologique malgré l'arrêt du busulfan et peuvent seulement nécessiter un traitement cyclique de 2-3 semaines à chaque 4 à 6 mois.

Interféron :

- L'interféron-α à courte durée d'action ou l'interféron pégylé peuvent tous les deux être considérés en 2^{ième} ligne :
 - -La dose initiale d'interféron pégylé est de 45 à 90 µg s.c. par semaine.
 - -Avec l'interféron-α, la dose initiale est de 1 million d'unités s.c. 3 fois par semaine.
 - À ajuster mensuellement selon la tolérance et la formule sanguine.
- Préalablement à l'initiation d'interféron, le dépistage de maladie psychiatrique, de maladie auto-immune, de troubles de la thyroïde et de dysfonctionnement hépatique doit être fait.

AUTRES

THÉRAPIES

• Prurit symptomatique :

- Antihistaminiques comme agents de première ligne (par. ex. hydroxyzine 10-25 mg per os q4-6h prn) ou
- ISRS (par. ex.. paroxetine 10-20 mg die) comme agent de deuxième ligne.

MONITORING/SUIVI

• Identique à la TE. Voir page 7.

PROGRESSION EN MYÉLOFIBROSE OU LEUCÉMIE AIGÜE

• Identique à la TE. Voir page 7.

MYÉLOFIBROSE (MF)

INVESTIGATION

INITIALE

Proposer l'inscription au Registre des NMP du GQR LMC-NMP.

Questionnaire :

- Symptômes des NMP (si possible compléter le MPN-SAF TSS):
 - Cytokines: Fièvre, sueurs nocturnes, prurit aquagénique, fatigue, perte de poids;
 - Hyperviscosité: Érythromélalgie, céphalée, troubles visuels, acouphènes, problèmes de concentration;
 - Splénomégalie: plénitude/inconfort abdominal, satiété précoce;
- Antécédents thromboemboliques veineux (TVP, EP) et/ou maladie vasculaire (neurologique, cardiaque ou périphérique);
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire : HTA, diabète, dyslipidémie et tabagisme;
- Antécédents familiaux de néoplasies hématologiques, particulièrement myéloprolifératives (à l'intérieur de 2 générations).

Examen physique:

- Documenter la taille de la rate (en cm sous le rebord costal);
- · Rechercher hépatomégalie;
- Obtenir une imagerie abdominale (échographie favorisée) afin de documenter la taille du foie et de la rate (imagerie requise pour approbation de certains médicaments).

• Investigations sanguines :

- FSC (avec différentielle et frottis), électrolytes, créatinine, LDH, acide urique, bilirubine, ALT, PA, glycémie à jeun, cholestérol (total, LDL, HDL), HbA1c;
- Dosage d'EPO si le patient est anémique;
- Mutation JAK2 V617F; un test quantitatif est suggéré pour son avantage pronostique et diagnostique, surtout si un traitement modifiant la maladie est choisi.
 Si JAK2 V617F est négatif, rechercher mutations CALR.
 Si CALR est négatif, rechercher les mutations MPL.

Aspiration médullaire et biopsie osseuse :

• Essentielles (critère de l'OMS) pour le diagnostic de MF.

• Caryotype sur moelle :

- Doit être réalisé chez tous les patients avec une MF suspectée (valeur pronostique dans le DIPSS plus).
- Nous reconnaissons que la moelle osseuse de patients avec une MF peut être difficile à aspirer.
 Alternativement, une biopsie osseuse ou un prélèvement sanguin pour caryotype peut être obtenu.
 - <u>Caryotypes favorables</u>: normal, dél(13q) isolée, dél(20q) isolée, +9 isolée, translocation/duplication du chromosome 1 isolée, autres anomalies isolées, et deux anomalies non défavorables.
 - Caryotypes défavorables : caryotypes complexes (≥3 anomalies), +8 isolée, -7/dél(7q) isolée, et deux anomalies dont une défavorable.

• Investigations complémentaires :

- En l'absence de mutation *JAK2*, *CALR* et *MPL* exclure la LMC (rechercher *BCR-ABL*) si non fait initialement.
- Le dépistage de mutations génétiques (séquençage de nouvelle génération, profil d'anomalies génétiques ou gènes ciblés) apporte des informations pronostiques additionnelles valables mais demeure exploratoire et ne fait pas partie des investigations de routine à l'heure actuelle.

Fertilité et grossesse :

 Chez les patient(e)s plus jeunes, discuter des effets potentiels de la maladie et des traitements sur la fertilité et la grossesse.

DÉTERMINATION DUNIVEAU DE RISQUE PRONOSTIQUE

- Au diagnostic, le score IPSS peut être utilisé.
- Le DIPSS et le DIPSS Plus peuvent être utilisés à tout moment durant l'évolution de la maladie.

Variable	IPSS (IWG-MRT)	DIPSS	DIPSS Plus (Clinique Mayo)
Âge ≥ 65 ans	1 point	1 point	
Symptômes constitutionnels	1 point	1 point	1 point pour
Hb : < 100 g/L	1 point	2 points	2 points pour
Décompte leucocytaire > 25 x 10°/L	1 point	1 point	DIPSS INT-II 3 points pour DIPSS élevé
Blastes circulants ≥ 1 %	1 point	1 point	
Plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L			1 point
Besoin de transfusion d'érythrocytes			1 point
Caryotype défavorable*			1 point
Risque faible	0 point	0 point	0 point
Intermédiaire-I	1 point	1-2 points	1 point
Intermédiaire-II	2 points	3-4 points	2-3 points
Risque élevé	3-5 points	5-6 points	4-6 points

 $^{^*}$ caryotype complexe ou isolé ou 2 anomalies qui incluent +8 isolée, -7/ del(7q), del(5)/del(5q), i(17q), del(12p), inv(3) ou un réarrangement 11q23.

PRISE

EN CHARGE

- 1. Déterminer le niveau de risque pronostique
- 2. Déterminer l'étendue de la symptomatologie
- 3. Établir l'éligibilité potentielle à une greffe

• Prise en charge de l'anémie :

• Voir la section situations spéciales à la page 20.

Thérapie antiplaquettaire :

- Il n'y a pas de recommandation claire quant à l'utilisation de l'acide acétylsalicylique mais il est raisonnable de le considérer en l'absence de contre-indication dans les situations suivantes :
 - -Plaquettes > 50 x 109/L ET
 - -Patients ≥ 60 ans. ou
 - -Antécédents thrombotiques, ou
 - -Facteurs de risque cardiovasculaires, ou
 - -JAK V617F positif.

• Cible thérapeutique

 Traiter les symptômes constitutionnels et une splénomégalie symptomatique.

PATIENTS

À RISQUE FAIBLE/ INT-I

Si asymptomatique:

- Ces patients ne requièrent pas de thérapie dirigée pour leur MF. Ils devraient être évalués cliniquement à chaque 3-4 mois.
- À chaque visite: examen physique avec documentation de la taille de la rate et du foie, FSC, frottis et LDH.

PATIENTS À RISQUE FAIBLE/INT-I (SUITE)

En présence de symptômes constitutionnels/splénomégalie symptomatique :

Première ligne :

 Un essai de cytoréduction avec de l'hydroxyurée à une dose initiale de 500mg die est raisonnable.

Deuxième ligne :

- Considérer étude clinique si disponible. Consulter le **gqr-lmc-nmp.ca** pour la liste des études cliniques en cours.
- Une thérapie avec un inhibiteur de JAK peut être considérée si disponible. Bien que ces agents ne soient pas toujours remboursés pour les patients avec une maladie à risque faible, ils peuvent améliorer les symptômes constitutionnels.

Traitement symptomatique du prurit :

- -1e ligne : antihistaminiques (par. ex. hydroxyzine 10-25 mg q4-6h prn)
- -2^{e} ligne: ISRS (par. ex. paroxetine 10-20 mg die)
- Si les symptômes sont causés par des cytopénies, consulter la section sur les situations spéciales ci-dessous.
- Pour les patients affectés sévèrement et réfractaires aux mesures symptomatiques, une évaluation par un centre d'expertise en greffe devrait être considérée.

PATIENTS

À RISQUE INT-II ET HAUT RISQUE

• Patients éligibles à la greffe :

- Référer à un centre d'expertise pour évaluation de cette modalité thérapeutique
 - -Typage l'HLA du patient, de la fratrie ou recherche de donneur alternatif si possible
 - -Traiter les symptômes et la splénomégalie en attente de la greffe.

Patients inéligibles à la greffe :

 Déterminer la symptomatologie à l'aide du questionnaire MPN-SAF TSS.

Si asymptomatique:

- · Aucun traitement nécessaire;
- · Suivre cliniquement aux 2 mois.

En présence de symptômes constitutionnels/ splénomégalie symptomatique :

Première ligne :

- Considérer étude clinique si disponible. Consulter le gqr-lmc-nmp.ca pour la liste des études cliniques en cours.
- Ruxolitinib 5 à 20 mg bid (dose maximale de 20 mg bid). Augmenter la dose aux 4 semaines pour atteindre la dose maximale tolérée à l'intérieur de 4 à 6 mois.

Dose initiale (mg po bid)	Recommandations	
20	Hb > 120 g/L ou plaquettes > 150 \times 10 9 /L	
15	Hb entre 100-120 g/L ou plaquettes 100-150 x $10^9/L$	
10	Hb \leq 100 g/L ou plaquettes entre 50-100 x 10 9 /L	
10	Plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L	
5	Plaquettes < 50 x 10 ⁹ /L	

- -Une vaccination anti-zoster doit être considérée.
- -Une interruption abrupte du traitement peut mener à un syndrome apparenté à un état de choc (relâche de cytokines). Ce médicament devrait être sevré graduellement plutôt qu'interrompu abruptement.

Deuxième ligne :

- Il n'y a pas de traitement approuvé après un échec au ruxolitinib.
- Considérer étude clinique si disponible. Consulter le gqr-lmc-nmp.ca pour la liste des études cliniques en cours.
- Soins de support.

SITUATIONS SPÉCIALES

• Prise en charge de l'anémie

- Un essai d'époétine alpha est recommandé
 - -Dose initiale : 40 000 unités par semaine
 - -Escalade de dose à chaque 3-4 semaines pour un total de 8-12 semaines (augmenter à 60 000 unités. puis fractionner le dosage à 2 puis 3 fois par semaine)
 - -Les patients avec un niveau élevé d'EPO (> 200 U/L) risquent d'avoir une réponse sous-optimale.
- En l'absence de réponse :
 - Danazol 100-300 mg bid peut être considéré.
 Augmenter progressivement selon la toxicité hépatique et la réponse hématologique.

SITUATIONS SPÉCIALES (SUITE)

- -En l'absence de réponse avec danazol après 6 mois, les immunomodulateurs peuvent être considérés :
 - La thalidomide à dose réduite (50 mg die) combinée avec de la prednisone orale (0.5 mg/kg) peut être tenté.
 - Le lenalidomide (5-10 mg die) peut être essayé chez les patients avec une dél(5q).
 - Les corticostéroïdes seuls peuvent être utilisés pour l'anémie réfractaire chez les patients qui ne répondent pas aux médicaments susmentionnés à une dose de 30 mg die pendant 4 semaines suivi d'une réduction de dose à 15 mg die.
- Un support transfusionnel pour l'anémie symptomatique devrait être fourni. Une chélation selon la pratique standard peut être considéré au besoin pour les patients ayant une survie anticipée de plus de 12 mois.

• Prise en charge de la thrombocytopénie

- Éviter les agents antiplaquettaires chez les patients avec plaquettes < 50 x 10⁹/L.
- Les transfusions de plaquettes ne devraient être administrées que chez les patients avec des saignements actifs ou avant des procédures invasives.
- Les antifibrolytiques peuvent être considérés dans des cas individuels avec des saignements actifs mais doivent être balancés contre le risque prothrombotique des NMP.
- Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation des agonistes actifs du récepteur de la thrombopoïétine dans les NMP.

Prise en charge de la neutropénie

- Les patients avec une neutropénie asymptomatique ne requièrent pas de traitement de routine.
- Les patients neutropéniques qui développent des infections récurrentes peuvent être traités avec du filgrastim à une dose minimale efficace.
- Prise en charge de patients asymptomatiques sans splénomégalie mais avec des caractéristiques myéloprolifératives dont de la leucocytose et de la thrombocytose
 - Ces patients peuvent atteindre un contrôle hématologique avec l'hydroxyurée.

 Prise en charge des cytopénies sur ruxolitinib
 Débuter à une dose réduite de ruxolitinib et augmenter graduellement pour réduire l'incidence et la sévérité de cytopénies.

Anémie:

- Une baisse du niveau de base d'hémoglobine est attendue au début du traitement et atteindra un nadir après 8-12 semaines.
- Durant les premières 8-12 semaines, l'anémie symptomatique peut être prise en charge avec :
 - -Un support transfusionnel:
 - -Un essai d'époétine alpha à une dose initiale de 40 000 unités s.c. par semaine (tel que décrit plus haut) malgré l'inhibition de la voie de signalisation par le récepteur de l'érythropoïétine.

Thrombocytopénie:

- Une légère thrombocytopénie ne requiert pas d'ajustement de dose.
- Si les plaquettes baissent < 50 x 10⁹/L, la dose de ruxolitinib devrait être réduite par pallier de 5 mg po bid. Une dose unique quotidienne n'est pas recommandée.
- Si plaquettes < 30 x 10°/L, le ruxolitinib doit être utilisé avec précaution en balançant le risque.

Neutropénie:

- Une neutropénie sévère causée par le ruxolitinib est rare. La progression de la maladie doit être exclue.
- Si neutrophiles baissent < 500 x 10°/L, la dose de ruxolitinib devrait être réduite par pallier de 5 mg po bid. Une dose unique quotidienne n'est pas recommandée.
- Si la réduction de dose n'entraîne pas d'amélioration, un essai de filgrastim à une dose minimale efficace (par. ex. 300 ug s.c. 3 x par semaine) est justifiée chez les patients qui développent des complications infectieuses.

CRITÈRE

DE TRANSFORMATION LEUCÉMIQUE

Phase accélérée

 De 10 à 19 % de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse lors de deux analyses différentes à l'intérieur de 4 semaines.

Phase blastique

 Plus de 20 % de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse lors de deux analyses différentes à l'intérieur de 4 semaines.



ANNEXE 1

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

DE LA TE - OMS 2016

Critères majeurs :

- Plaguettes ≥ 450 X 10⁹/L;
- BMO montrant une hyperplasie principalement mégakaryocytaire avec grands mégakaryocytes matures avec noyaux hyperlobulés. Pas de déviation gauche de la granulopoïèse ni d'hyperplasie érythroïde et, rarement, très légère augmentation des fibres réticuliniques (grade 1);
- Pas de critères de LMC bcr-abl, PV, MFP, SMD ou autres néoplasies myéloïdes;
- Présence des mutations JAK2, CALR ou MPL.

Critère mineur :

 Présence d'un autre marqueur clonal ou absence de cause réactionnelle à la thrombocytose;

Diagnostic de TE requiert 4 critères majeurs ou les 3 premiers critères majeurs et le critère mineur.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

DE LA PV - OMS 2016

Critères majeurs :

 Hémoglobine > 165 mg/L chez les hommes Hémoglobine > 160 mg/L chez les femme

OU

Hématocrite > 49% chez les hommes Hématocrite > 48% chez les femmes

ou

Augmentation de la masse de globules rouges*

- Biopsie médullaire montrant une hypercellularité pour l'âge des trois lignées (panmyélose) incluant prolifération proéminente des lignées érythroïde, granulocytaire et mégakaryocytaire avec présence de mégakaryocytes matures et pléomorphiques
- Présence de la mutation JAK2V617F ou JAK2 exon 12

Critère mineur:

• Dosage d'EPO inférieur à la normale

Diagnostic de PV requiert la présence des trois critères majeurs ou de deux critères majeurs et du critère mineur.

Supérieure à 25% de la normale.

Le critère majeur 2 (BMO) peut être omis chez hommes avec hémoglobine supérieure à 185 mg/L (Ht > 55,5%) ou femme avec hémoglobine supérieure à 165 mg/L (Ht > 49,5%) si les deux autres critères majeurs et le critère mineur sont rencontrés. Cependant, une myélofibrose initiale (présente chez jusqu'à 20% des patients) ne peut être détectée que par la BMO. Cette trouvaille peut prédire une progression plus rapide vers une myélofibrose post-PV.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

MF - OMS 2016

Critères majeurs :

- Présence de prolifération mégacaryocytaire et d'atypie, accompagné soit de fibrose de collagène et/ou de collagène de grade 2 ou 3
- Pas de critères OMS évoquant une ET, une PV, une LMC BCR-ABL1+, un syndrome myélodysplasique ou une autre néoplasie myéloïde
- Présence d'une mutation sur JAK2, CALR, ou MPL ou absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur clonal ^a, et absence de myélofibrose réactive ^b

Critères mineurs:

- Présence d'au moins 1 des critères mineurs suivants, confirmés lors de 2 déterminations consécutives
- Anémie qui n'est pas causée par une comorbidité
- Leucocytose ≥ 11x10⁹/L
- Splénomégalie palpable
- LDG augmentée au-delà de la valeur normale attendue
- Leucoérythroblastose

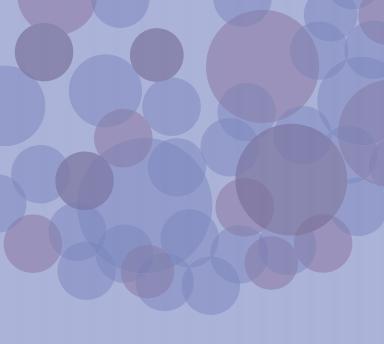
Diagnostic de MF requiert l'ensemble des 3 critères majeurs et au moins 1 critère mineur.

- ^a En l'absence des 3 mutations clonales majeures, la recherche pour les mutations accompagnatrices les plus fréquentes (p. ex. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) aidera à déterminer la nature clonale de la maladie.
- b Fibrose de la moelle secondaire à une infection, désordre auto-immun, ou conditions inflammatoires chronique, leucémie à tricholeucocytes ou autres néoplasies lymphoïde, cancer métastatique, myélopathies toxiques (chroniques)^{*}

Les présentes lignes directrices se veulent un cadre de référence pour présenter des stratégies de plusieurs aspects de la prise en charge des NMP. Ces lignes directrices ont été élaborées suite à un consensus du Groupe québécois de recherche en LMC-NMP fondé sur des données probantes et des opinions d'experts lors de réunions consultatives. Cependant, elles ne remplacent en aucun cas le jugement clinique et ne visent pas à établir un protocole de traitement applicable à tous les cas de NMP.

L'impression et la diffusion de ces lignes directrices a été permise grâce au soutien de Novartis Pharma Canada.







PAVILLON RACHEL-TOURIGNY, LOCAL 4103 5415, boul. de l'Assomption Montréal (Qc) H1T 2M4

www.gqr-lmc-nmp.ca