



GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN

LMC-NMP

LIGNES
DIRECTRICES
DU TRAITEMENT
DES NÉOPLASIES
MYÉLOPROLIFÉRATIVES

Version 2022

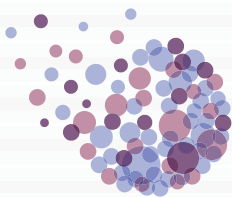
Le Groupe québécois de recherche en leucémie myéloïde chronique (LMC) et néoplasies myéloprolifératives (NMP) est un organisme à but non lucratif fondé en 2011. Il est composé d'hématologues possédant une expertise en LMC et NMP qui proviennent de la majorité des centres hospitaliers de la province du 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 2022



GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN
LMC-NMP

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE (TE)

INVESTIGATION INITIALE

- **Proposer l'inscription au Registre des NMP du GQR LMC-NMP**
- **Questionnaires :**
 - Symptômes des NMP (si possible compléter le MPN-SAF TSS) :
 - **Cytokines** : Fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, perte de poids;
 - **Hyperviscosité** : Érythromélgie, 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 $> 1000 \times 10^9/L$ et/ou si présence de symptôme clinique ou saignement, rechercher une maladie de von Willebrand acquise en effectuant le dosage de l'activité du facteur von Willebrand (également nommé activité du cofacteur de la ristocétine dans certain laboratoire)

- Dosage d'érythropoïétine (EPO) pour aider à distinguer les cas limites de « PV masqué »
- 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 et *JAK2*/*CALR* négatifs, rechercher les mutations *MPL* S505 ou *MPL* W515 sur sang ou moelle osseuse.
 - > En l'absence de mutations *JAK2*, *CALR* et *MPL*, exclure la LMC si non fait initialement.
- **Aspiration et biopsie de la moelle osseuse :**
 - Devrait être réalisée au diagnostic (critère de l'OMS) ou avant de débuter un traitement cytoréducteur (si non fait au diagnostic), 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 :
 - Obtenez échantillon médullaire en réserve pour analyse si diagnostic s'avère une myélofibrose.
- **Fertilité et grossesse (voir section « Grossesse » à la page 35) :**
 - Chez les patient(e)s plus jeunes, discuter des effets potentiels de la maladie et des traitements sur la fertilité et la grossesse.

* 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 aminotransférase; ALT : alanine aminotransférase; PA : phosphatase alcaline; GGT : gamma glutamyltransférase; LDL : lipoprotéines de basse densité; HDL : lipoprotéines de haute densité; HbA1c : hémoglobine glyquée.

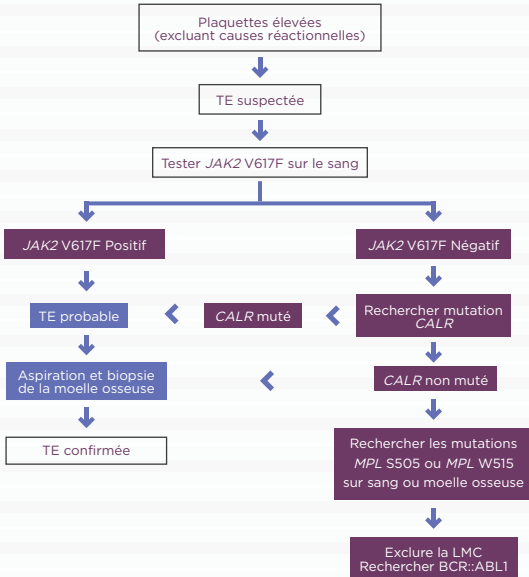
ÉVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE

• IPSET - thrombose* :

- 1 point pour :
 - Âge \geq 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

* Dans le contexte québécois, le GQR LMC-NMP ne trouve pas de valeur ajoutée au IPSET-thrombose révisé.

Figure 1. Algorithme proposé pour le diagnostic de la TE



Les critères diagnostiques de la TE sont disponibles dans l'Annexe 1 à la page 31.

PRISE EN CHARGE

• Thérapie antiplaquettaire :

- De l'acide acétylsalicylique (AAS) 80mg die devrait être donné à tous les patients à haut risque qui n'ont pas de contre-indication à une thérapie antiplaquettaire et qui n'ont pas une maladie de von Willebrand acquise. Le seuil du facteur von Willebrand pour omettre l'AAS est < 30 %.
- Chez les patients à bas risque, le bénéfice est moins clair mais nous recommandons l'AAS chez tous ceux sans contre-indication, particulièrement les patients *JAK2* muté.
- Chez les patients symptomatiques malgré la prise quotidienne d'AAS, ainsi que les patients présentant à la fois une mutation *JAK2* V617F ET un/des facteur(s) de risque cardiovasculaire(s), il existe des données pour supporter l'administration de 80 mg bid, à confronter au risque individualisé de saignement.

• 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) Une numération plaquettaire élevée avec une activité du facteur von Willebrand < 30 %
 - b) Leucocytose progressive $\geq 15-25 \times 10^9/L$,
 - c) Splénomégalie symptomatique,
 - d) Symptômes sévères liés à la maladie (tel qu'une érythromélgie réfractaire à l'AAS).

* Une numération plaquettaire élevée avec une activité du facteur von Willebrand < 30 % est aussi associé à un risque de saignement.

• Étude Clinique :

- À considérer si disponible. Consulter le gqr-lmc-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.

* Dans le cas d'une maladie de von Willebrand acquise, la cible thérapeutique est la résolution de la maladie de von Willebrand acquise.

CHOIX D'AGENT CYTORÉDUCTEUR

Première ligne :

• Hydroxyurée :

- Est considéré comme agent de 1^{ière} 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^{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 sanguine.
- Interféron Ropég : Agent préféré une fois disponible au Canada.
- Dose initiale de 100 μg s.c. avec augmentation de 100 μg s.c. toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une dose cible de 500 μg s.c. soit atteinte (veuillez noter qu'une fois qu'une dose stable est atteinte, le médicament est fourni dans des stylos pré-remplis de 250 μg et 500 μg)
- Préalablement à l'initiation d'interféron, le dépistage de maladie psychiatrique, de maladie auto-immune, de troubles de la thyroïde et de dysfonction hépatique doit être fait.

* 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.

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

1. Plaquettes > à la LSN après 3 mois à au moins 2g/ jour d'hydroxyurée, OU
2. Plaquettes > à la LSN ET neutrophiles** < que 1.0×10^9 /L peu importe la dose d'hydroxyurée, OU
3. 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.

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 $< 400 \times 10^9/L$.
 - Prudence chez les patients âgés et ceux avec une 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 (> 80 ans) :
 - 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^{ème} 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.

- Interféron Ropeg : Agent préféré une fois disponible au Canada.
- Dose initiale de 100 µg s.c. avec augmentation de 100 µg s.c. toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une dose cible de 500 µg s.c. soit atteinte (veuillez noter qu'une fois qu'une dose stable est atteinte, le médicament est fourni dans des stylos pré-remplis de 250 µg et 500 µg)
- 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.

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 et frottis sanguin selon le contexte clinique.
- Suivi et contrôle annuel des facteurs de risque cardiovasculaire, si non pris en charge par le médecin de famille.
- Un programme de cessation tabagique doit être proposé chez les fumeurs actifs

PROGRESSION EN MYÉLOFIBROSE OU LEUCÉMIE AIGÛE

- **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 inexplicquée de LDH,

- Apparition de symptômes constitutionnels.
- **Le diagnostic requiert une biopsie de la moelle osseuse avec :**
 - Coloration pour réticuline et collagène,
 - Étude cytogénétique.
 - Étude moléculaire pour candidat(e)s à la greffe (panel gènes myéloïdes NGS)
- **La prise en charge d'une progression en myélofibrose devrait suivre les mêmes principes que la myélofibrose primaire (voir page 22).**

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** : Érythromélgie, 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 par un test quantitatif.
- **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.
 - Requête si EPO normale/élevée et/ou si absence de mutation *JAK2* V617F.
- **Fertilité et grossesse (voir section « Grossesse » à la page 35) :**
 - Chez les patient(e)s plus jeunes, discuter des effets potentiels de la maladie et des traitements sur la fertilité et la grossesse.

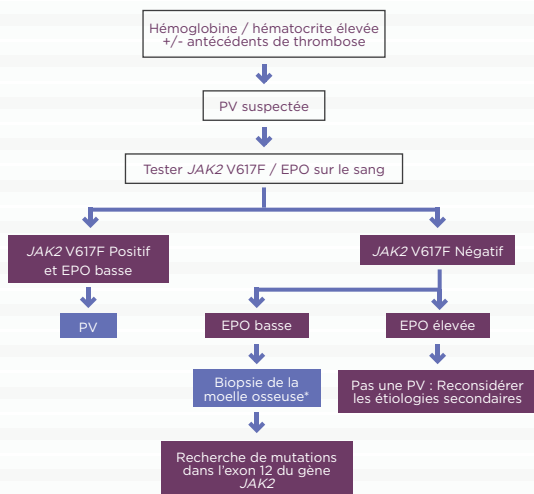
INTERPRÉTATION DES INVESTIGATIONS PRIMAIRES

- **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 constitutionnelles (e.g. mutation du récepteur d'EPO).
- **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 toujours 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 aspiration médullaire:**
 - Chez un patient avec une PV prouvée, il n'est pas recommandé de réaliser un caryotype de la moelle osseuse systématiquement, quoique ceci pourrait être une variable pronostic.
 - Toutefois, si le patient peut avoir une autre NMP (notamment une myélofibrose), cette analyse devrait être incluse avec l'aspiration.

Figure 2. Algorithme proposé pour le diagnostic de la PV



Les critères diagnostiques de la PV sont disponibles dans l'Annexe 1 à la page 31.

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

ÉVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE

• Haut risque :

- Âge > 60 ans et/ou antécédent d'évènement thrombotique veineux ou artériels.
- Autre facteur pronostic à considérer :
 - Leucocytose > $15-25 \times 10^9/L$
 - Une fréquence allélique de *JAK2* V617F > 75 %

• Risque faible :

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

PRISE EN CHARGE

- **Thérapie antiplaquettaire :**

- Tous les patients sans une contre-indication claire à l'acide acétylsalicylique (AAS) devraient prendre une dose quotidienne de 80 mg.
- Chez les patients symptomatiques malgré la prise quotidienne d'AAS, ainsi que les patients présentant un/des facteur(s) de risque cardiovasculaire(s), une leucocytose ou un antécédent de thrombose artérielle, il existe des données pour supporter l'administration de 80 mg bid, à confronter au risque individualisé de saignement.

- **Phlébotomie :**

- La phlébotomie doit être initiée chez tous les patients et poursuivie afin de maintenir une hématokrite < 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 isovolumentrique 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).
- Il peut être considéré chez les patients à faible risque s'ils présentent une des conditions suivantes :
 - a) Une numération plaquettaire élevée avec une activité du facteur von Willebrand < 30 %*
 - b) Leucocytose progressive > $15-25 \times 10^9/L$,
 - c) Splénomégalie symptomatique,
 - d) Symptômes sévères reliés à la maladie (tel qu'une érythromélgie réfractaire à l'AAS et/ou réduction de l'hématocrite, prurit, ou MPN-SAF TSS avec symptôme individuel > 5 ou total > 20),
 - 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.

* Une numération plaquettaire élevée avec une activité du facteur von Willebrand < 30 % est aussi associée à un risque de saignement.

• **Étude Clinique :**

• À considérer si disponible. Consulter le gqr-lmc-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 μ g s.c. par semaine.

– Avec l'interféron α , la dose initiale est de 1 million d'unités

– À ajuster mensuellement selon la tolérance et la formule sanguine.

• Interféron Ropeneg : Agent préféré une fois disponible au Canada.

– Dose initiale de 100 μ g s.c. avec augmentation de 100 μ g s.c. toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une dose cible de 500 μ g s.c. soit atteinte (veuillez noter qu'une fois qu'une dose stable est atteinte, le médicament est fourni dans des stylos pré-remplis de 250 μ g et 500 μ g)

• Préalablement à l'initiation d'interféron, le dépistage de maladie psychiatrique, de maladie auto-immune, 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 < $1.0 \times 10^9/L$ OU plaquettes < $100 \times 10^9/L$ ou hémoglobine < 100 g/L à la plus basse dose d'agent cytoréducteur requise pour atteindre la cible thérapeutique.
5. 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 > $15.0 \times 10^9/L$ est associé à un mauvais pronostic et une survie diminuée, alors qu'un niveau de plaquettes $\geq 1500 \times 10^9/L$ 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. À titrer pour viser HT < 45 %.
 - Une vaccination anti-zoster doit être considérée.
 - Le dépistage de la tuberculose avec le test quantiferon est recommandé.
 - **À dose élevée, 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 (> 80 ans) :
 - 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^{ème} 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.
- Interféron Ropeg : Agent préféré une fois disponible au Canada.
 - Dose initiale de 100 μg s.c. avec augmentation de 100 μg s.c. toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une dose cible de 500 μg s.c. soit atteinte (veuillez noter qu'une fois qu'une dose stable est atteinte, le médicament est fourni dans des stylos pré-remplis de 250 μg et 500 μg)
- 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 q4-6h prn) ou
- ISRS (par. ex. paroxétine 10-20 mg die) comme agent de deuxième ligne.

MONITORING/SUIVI

- Identique à la TE. Voir page 7.

PROGRESSION EN MYÉLOFIBROSE OU LEUCÉMIE AIGÛE

- Identique à la TE. Voir page 7.

MYÉLOFIBROSE (MF) PRÉFIBROTIQUE

- Les patients avec MF préfibrotique ont un pronostic intermédiaire entre la TE et MF fibrotique.
- Stratification de risque :
 - > **Thrombotique**
 - Le score IPSET
 - Est validé pour le risque thrombotique dans la population de MF préfibrotique
 - Peut être utilisé pour décisions sur l'initiation d'antiplaquettaire et/ou cytoréduction
 - Patients avec MF préfibrotique ont des taux d'évènements cardiovasculaire similaire aux patients avec TE
- **Survie globale :**
 - Les scores de risque standard peuvent être utilisés pour établir le pronostic vital de patients avec MF préfibrotique (voir page 18)

Les critères diagnostiques de la MF préfibrotique sont disponibles dans l'Annexe 1 à la page 31.

PRISE EN CHARGE DE MF PRÉFIBROTIQUE

- Cytoréduction selon le degré de risque et symptomatologie de la même façon qu'avec la TE (voir section TE à la page 5)
- Pour symptômes classique MF (splénomégalie) : voir section prise en charge MF à la page 22

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** : Érythromélgie, 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);
- Détails de la fratrie et des enfants chez les patients d'âge éligible à la greffe.
- **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 ainsi que le MIPSS70+ et v2.0).
 - 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.
 - > Caryotypes favorables : normal, dél(13q) isolée, dél(20q) isolée, +9 isolée, translocation ou duplication du chromosome 1 isolée, ou anomalie du chromosome de sexe, incluant -Y.

> Caryotypes très haut risque : anomalies isolées/multiples de -7, i(17q), inv(3)/3q21, dél(12p)/12p11.2, dél(11q)/11q23, ou autre trisomie autosomale, excluant +8 et +9.

> Caryotypes défavorables : toute autre anomalie.

• **Séquençage de nouvelle génération (sur sang périphérique ou moelle):**

- Chez les patient(e)s potentiellement éligibles à la greffe, cette analyse doit être obtenue, comme les résultats comprennent un élément clé des nouveaux scores pronostiques et pourraient avoir un impact direct sur la prise en charge précoce.

Les critères diagnostiques de la MF sont disponibles dans l'Annexe 1 à la page 31.

• **Investigations complémentaires :**

- En l'absence de mutation *JAK2*, *CALR* et *MPL* exclure la LMC si non fait initialement.

• **Fertilité et grossesse (Voir section « Grossesse » à la page 35) :**

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

DÉTERMINATION DU NIVEAU DE RISQUE PRONOSTIQUE

- Au diagnostic, le score IPSS peut être utilisé (nécessaire pour approbation de certains agents auprès de la RAMQ mais demeure moins raffiné par rapport aux scores pronostiques contemporains).
- Le DIPSS et le DIPSS Plus peuvent être utilisés à tout moment durant l'évolution de la maladie.
- Le DIPSS Plus est préconisé car il comprend plus de variables pronostiques validés.
- Le MIPSS70+ et MIPSS70+v2.0 sont des scores dynamiques. Ces scores permettent la stratification pronostique la plus raffinée en MF et constituent maintenant une nouvelle référence (nécessitant profil mutationnel « next generation ») et doivent être utilisés chez les patient(e)s potentiellement éligibles à la greffe.

- **Stratification de risque chez patients avec MF secondaire à une PV/TE :**

- Le score MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model) a été validé chez les patients avec MF post-PV/TE et pourrait être utile pour la stratification de risque chez cette sous-population. Vu qu'il s'agit d'un score relativement nouveau, il est recommandé de le calculer en parallèle avec les autres scores établis.

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 DIPSS INT-I
Hb : < 100 g/L	1 point	2 points	2 points pour DIPSS INT-II
Décompense leucocytaire > 25 x 10 ⁹ /L	1 point	1 point	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), -5/del(5q), i(17q), del(12p), inv(3) ou un réarrangement 11q23.

Variable	MIPSS70 (3-tier)	MIPSS70+ version 2.0 (5-tier)
Absence de mutation <i>CALR</i> type 1/ like	1 point	2 points
Mutation « *haut risque moléculaire (HRM) »	1 point	2 points
≥ 2 mutations HRM	2 points	3 points
Hb < 100 g/L	1 point	
Décompte leucocytaire > 25 x 10 ⁹ /L	2 points	
Plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L	2 points	
Blastes circulants ≥ 2 %	1 point	1 point
Présence de symptômes « B »	1 point	2 points
Fibrose médullaire grade > 2	1 point	
Caryotype très haut risque**		4 points
Caryotype défavorable**		3 points
Anémie sévère Hb < 80 g/L chez les femmes; 90 g/L chez les hommes		2 points
Anémie modérée Hb < 80-99 g/L chez les femmes; 90-109 g/L chez les hommes		1 point
Risque très faible		0 point
Risque faible	0-1 points	1-2 points
Intermédiaire	2-4 points	3-4 points
Risque élevé	≥ 5 points	5-8 points
Risque très élevé		≥ 9 points

* Mutations HRM incluent : *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2* (en plus du *U2AF1Q157* pour le MIPSS70+v2.0)

** Caryotype très haut risque : anomalies isolées/multiples de -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, ou autre trisomie autosomale sans inclure +8/+9 (e.g. +21, +19). Caryotype favorable : normal, del(13q) isolée, del(20q) isolée, +9 isolée, translocation/duplication du chromosome 1 isolée, ou anomalie « sex chromosome » incluant -Y. Caryotype défavorable : toute autre anomalie.

Variable	MYSEC-PM
Âge	0.15 pt/année
Symptômes constitutionnels	1 point
Plaquettes < 150 x 10 ⁹ /L	1 point
Hb < 110 g/L	2 points
Blastes circulants ≥ 3 %	2 points
Absence de mutation <i>CALR</i>	2 points
Risque faible	< 11 points
Intermédiaire-I	11-13 points
Intermédiaire-II	14-15 points
Risque élevé	≥ 16 points

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 26.
 - **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 $> 50 \times 10^9/L$ 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 (OU RISQUE TRÈS FAIBLE, FAIBLE OU INTERMÉDIAIRE SELON LE MIPSS70+V2.0)

Si asymptomatique (MPN-SAF TSS, symptôme individuel < 5 ou total < 20) :

- 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.

En présence de symptômes constitutionnels/splénomégalie symptomatique (MPN-SAF TSS, symptôme individuel > 5 ou total > 20) :

Première ligne :

- Considérer étude clinique si disponible. Consulter le gqr-lmc-nmp.ca pour la liste des études cliniques en cours.
- Un essai de cytoréduction avec de l'hydroxyurée à une dose initiale de 500 mg die est raisonnable.
- Pour les patients risque intermédiaire-1 avec haut fardeau symptomatique, il est raisonnable d'initier une thérapie avec inhibiteur de JAK (dose initiale de ruxolitinib 15-20 mg bid).

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 :

- 1^e ligne : antihistaminiques (par. ex. hydroxyzine 10-25 mg q4-6h prn)
- 2^e ligne : ISRS (par. ex. paroxetine 10-20 mg die)
- * Si échec, un agent cytoréducteur ou inhibiteur de JAK pourrait être approprié.
- 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 (OU HAUT RISQUE ET TRÈS HAUT RISQUE SELON LE MIPSS70+V2.0)

• Patients éligibles à la greffe :

- Référer à un centre d'expertise pour évaluation de cette modalité thérapeutique
 - Typage de 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 asymptomatiques (MPN-SAF TSS, symptôme individuel < 5 ou total < 20) :

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

En présence de symptômes constitutionnels/splénomégalie symptomatique (MPN-SAF TSS, symptôme individuel > 5 ou total > 20) :

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. L'effet thérapeutique est généralement observé avec des doses de 15 mg bid et plus.

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

- Une vaccination anti-zoster doit être considérée;
- Le dépistage de la tuberculose avec le test quantiferon est recommandé
- **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.**
- Fédratinib 400 mg die
- Un dosage de la thiamine est nécessaire avant d'initier le fédratinib car des cas d'encéphalopathie de Wernicke ont été rapportés dans des essais cliniques avec des doses plus élevées de cet agent. Une supplémentation empirique (100 mg die) remplace cette exigence.
- Soins de support :
 - Prophylaxie anti-émétique agressive pour le premier cycle et ensuite au besoin.
 - Agent anti-diarrhéique à utiliser au besoin.
- Chez les patients présentant une confusion ou une altération du niveau de conscience qui ne sont pas sous supplémentation en thiamine, la prise en charge initiale est d'arrêter le fédratinib et de débiter l'administration de thiamine IV.

Réponse inadéquate à la 1ère ligne :

Définie comme :

- Réponse splénique sous-optimale < 25 % de réduction de la longueur de la rate palpable après au moins 3 mois de traitement à dose optimale et absence d'amélioration du MPN-SAF TSS.
- Perte de réponse de réduction de la splénomégalie ou progression objective des symptômes (avec MPN-SAF TSS) à une dose optimale.
- Thrombocytopenie sévère définie comme une incapacité à maintenir une numération plaquettaire sécuritaire sans prise en charge.
- Anémie tardive nécessitant une transfusion sans réponse à une intervention thérapeutique (voir situations spéciales - prise en charge de l'anémie).
- Toxicités non hématologiques, y compris une prise de poids excessive entraînant des complications métaboliques qui ne peuvent être autrement contrôlées.

Une réponse inadéquate peut parfois être modifiée par l'ajout d'agents dans la section sur les situations spéciales ou d'hydroxyurée avant de passer à un traitement de deuxième ligne.

Deuxième ligne :

- Considérer étude clinique si disponible. Consulter le gqr-lmc-nmp.ca pour la liste des études cliniques en cours.
- Fédratinib 400 mg die
 - Le fédratinib est disponible pour les patients qui ont une intolérance au ruxolitinib. Le ruxolitinib devrait être sevré graduellement plutôt qu'interrompu abruptement avant l'initiation du fédratinib.

SITUATIONS SPÉCIALES

Prise en charge des manifestations hématologiques

• 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. Pour optimiser l'efficacité, jumeler avec Prednisone 20 mg die (sevrage après 4 semaines).
 - 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.
 - Luspatercept : Étude en cours en MF. Si disponible, envisager l'utilisation pour l'anémie ne répondant pas à l'ASE, y compris l'anémie induite par un inhibiteur de JAK. Dose initiale de 1 mg/kg s.c. q 3 semaines, dose maximale de 1,25 mg/kg s.c. q 3 semaines.

- 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 $< 50 \times 10^9/L$.
 - Les transfusions de plaquettes ne devraient être administrées que chez les patients avec des saignements actifs ou avant des procédures invasives.
 - Les antifibrinolytiques 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 du récepteur de la thrombopoïétine dans les NMP.

Prise en charge des manifestations hématologiques

- **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 G-CSF à une dose minimale efficace.
- **Prise en charge de patients 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 effets secondaires les plus fréquents

- **Prise en charge des toxicités 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 $< 50 \times 10^9/L$, la dose de ruxolitinib devrait être réduite par pallier de 5 mg bid. Une dose unique quotidienne n'est pas recommandée.
- Si plaquettes $< 30 \times 10^9/L$, 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 $< 500 \times 10^9/L$, la dose de ruxolitinib devrait être réduite par pallier de 5 mg 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 µg s.c. 3 x par semaine) est justifiée chez les patients qui développent des complications infectieuses.
- **Prise en charge des toxicités sur fédératinib :**
 - Thrombopénie grade 3 avec saignement majeur ou grade 4, neutropénie grade 4 ou anémie grade > 3 avec besoin transfusionnel :
 - Interrompre fédératinib ad résolution à grade ≤ 2 ou baseline.
 - Reprendre à 100 mg die en dessous de la dernière dose donnée
 - Pour la neutropénie, facteurs de croissance à la discrétion du médecin
 - Nausée/vomissements \geq grade 3 ne répondant pas aux mesures de support en dedans de 48 heures, augmentation des AST, ALT ou bilirubine \geq grade 3* ou autres toxicités non-hématologiques \geq grade 3 :
 - Interrompre fédératinib ad résolution à grade ≤ 1 ou baseline
 - Reprendre à 100 mg die en dessous de la dernière dose donnée

* Monitorer AST, ALT et bilirubine q 2 semaines pour au moins 3 mois suivant réduction de dose. Si récurrence d'augmentation \geq grade 3, discontinuer.

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 environ 4 semaines d'intervalles.

- **Phase blastique**

- Plus de 20 % de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse lors de deux analyses différentes à environ 4 semaines d'intervalles.

ANNEXE 1

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA TE – OMS 2016

Critères majeurs :

- Plaquettes > 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::ABL1, 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 g/L chez les hommes
Hémoglobine > 160 g/L chez les femmes

ou

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

ou

Augmentation de la masse de globules rouges*

* Supérieure à 25 % de la normale.

Le critère majeur 2 (BMO) peut être omis chez hommes avec hémoglobine supérieure à 185 g/L (Ht > 55,5 %) ou femme avec hémoglobine supérieure à 165 g/L (Ht > 49,5 %) si les deux autres critères majeurs et le critère mineur sont rencontrés. Cependant, la présence de fibrose médullaire (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 myélodfibrose post-PV.

- 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.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES MF PRÉFIBROTIQUE – OMS 2016

Critères majeurs :

- Prolifération et atypies mégacaryocytaires sans fibrose réticulinique plus que grade 1 accompagné d'une augmentation de la cellularité médullaire, prolifération granulocytaire et souvent érythropoïèse diminuée
- Ne remplit pas les critères OMS de LMC *BCR::ABL1*, PV, TE, SMD ou autre néoplasie myéloïde
- Présence de *JAK2*, *CALR* ou *MPL* muté ou si absence de ces mutations, la présence d'un autre marqueur clonale ou absence de fibrose mineur réactionnelle

Critères mineurs :

Présence d'au moins un des suivants confirmé à deux reprises consécutives :

- Anémie non attribuable à une condition co-morbide
- Leucocytose $> 11 \times 10^9/L$
- Splénomégalie palpable
- LDH $>$ référence

Le diagnostic nécessite les 3 critères majeurs et au moins 1 critère mineur.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

MF – OMS 2016

Critères majeurs :

- Présence de prolifération mégacaryocytaire et d'atypie, accompagné soit de fibrose de réticuline 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 : *JAK2*, *CALR*, ou *MPL* ou si 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 non attribuable à une condition co-morbide
- Leucocytose $\geq 11 \times 10^9/L$
- Splénomégalie palpable
- LDH 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 chroniques, leucémie à tricholeucocytes ou autres néoplasies lymphoïdes, cancer métastatique, myélopathies toxiques (chroniques).

ANNEXE 2

PRISE EN CHARGE PERI-OPÉRATOIRE DES PATIENTS AVEC NMP

- Les patients avec NMP subissant des interventions ou gestes chirurgicaux sont à risque accru de morbidité et de mortalité avec une augmentation de la fréquence des événements à la fois thrombotiques et hémorragiques. Toutefois, il existe peu de données pour guider la prise en charge de ces patients et aucune ligne directrice basée sur des évidences. La prise en charge optimale est donc incertaine, mais devrait tenir compte de certains points clés :
 - En préparation pour une chirurgie électorale, un contrôle optimal de la polycythémie, la thrombocytose, et la leucocytose devrait être visé en optimisant les phlébotomies (pour la PV) et/ou un traitement cytoréducteur.
 - Les cibles demeurent : hématokrite < 45 %, plaquettes inférieures à la limite supérieure de la normales, et leucocytes < $11 \times 10^9/L$.
 - Chez les patients à faible risque qui ne reçoivent pas systématiquement un agent cytoréducteur, considérez l'introduction temporairement d'un tel traitement afin d'atteindre les cibles ci-haut pour la durée de la procédure et pour une période post-opératoire (pourrait être poursuivi jusqu'à 3 mois post-opératoire).
 - L'aspirine faible dose pourrait être cessé de 3-4 jours jusqu'à un maximum de 7 jours avant la chirurgie et pourrait être réintroduit 24 heures post procédure. À personnaliser en fonction du risque thrombotique du patient et risque hémorragique de l'intervention.
 - L'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique devrait être administrée à tous les patients avec NMP en post-opératoire qui n'ont pas un protocole standard prophylactique et thérapeutique en raison du risque thrombotique élevé. La durée totale dépend de la nature de la procédure et devrait être déterminée en consultation avec l'équipe chirurgicale. Toutefois, une surveillance accrue pour les complications hémorragiques est recommandée. L'administration de l'HBPM post-chirurgie doit toujours être équilibrée avec les risques hémorragiques du patient et de la procédure en question.
 - L'inhibiteur de Jak doit être maintenu.
 - L'hydrea doit être maintenu tant que le patient peut avaler en toute sécurité.

ANNEXE 3

NMP ET GROSSESSE

• Considérations générales :

- Référer toute patiente enceinte et atteinte de NMP en centre de grossesse à risque.
- Les patientes sous hydroxyurée, anagrelide, et ruxolitinib devraient être avisées sur le potentiel tératogène de ces médicaments et un plan de traitement alternatif devrait être établi.

• Soins obstétriques :

- Échographie fœtale est recommandée à 20, 26 et 34 semaines
- Doppler de l'artère utérine est recommandé à 20 semaines
- Si l'indice de pulsatilité moyenne est > 1.4 , la grossesse est considérée à haut risque

• Thrombocytose extrême :

- Pour les patientes avec thrombocytose extrême ($> 1000 \times 10^9/L$ en grossesse) avec mutation CALR, une cytoréduction n'est pas indiquée d'emblée.
- Évaluation pour une maladie de von Willebrand acquise est indiqué; si présente, la prescription de l'aspirine devrait être judicieuse afin d'éviter des saignements.

Définir le degré de risque de la grossesse :

• Grossesse à haut risque

Présence d'au moins 1 de :

- 1) Antécédent de thrombose et/ou hémorragie cliniquement significative.
- 2) Grossesse antérieure compliquée, tel que :
 - 3 pertes fœtales au T1
 - 1 perte fœtale au T2 ou T3
 - Poids à la naissance $< 5^{\text{e}}$ percentile
 - Mort intra-utérine ou mort-née
 - Pré-éclampsie nécessitant accouchement pré terme (< 37 semaines)
 - Développement de telles complications lors de grossesse actuelle
- 3) Plaquettes $> 1500 \times 10^9/L$ en présence d'une mutation de *JAK2* ou von Willebrand acquise.

• Grossesse à risque standard : aucun critère de haut risque

Prise en charge :

- **Pour toutes les grossesses chez les patientes atteintes d'une NMP, il est convenu de traiter comme « haut risque » soit :**

- Les patientes avec une maladie à haut risque OU
- Une grossesse définie comme étant à haut risque.

- **Thrombocytose essentielle**

* Définir risque selon score IPSET (voir page 3)

- Faible risque :

- Pas d'indication d'initier de cytoréduction
- Aspirine à faible dose (80 mg die) est recommandée durant la grossesse.
- Si épidurale est désirée, à 36 semaines ou 1 semaine avant une induction/césarienne programmée, modifier pour HBPM prophylactique ad début du travail puis cesser.
- HBPM prophylactique à reprendre en post-partum pour une durée de 6 semaines.

- Haut risque :

- Cytoréduction indiquée
- Idéalement, planifier et initier traitement 3-6 mois avant la conception
- IFN : initier 1 million unités s.c. 2x/semaine et augmenter à 1 million unités s.c. 3x/semaine, puis ad 2 million unités s.c. 3x/semaine ou plus selon réponse hématologique et tolérance
- IFN pegylé (Pegasys) : initier 45 µg s.c. hebdomadaire et titrer ad 90 µg s.c. hebdomadaire selon réponse hématologique et tolérance. Un risque théorique possible est indiqué à la monographie du produit. Ce risque doit être contrebalancé avec les risques de ne pas cytoréduire.

- Hydroxyurée, anagrelide, et ruxolitinib ont un potentiel tératogène et sont à éviter particulièrement en T1

- **Polycythémie vraie**

- Contrôle stricte de l'hématocrite, 30 - 40 %, pendant toute la grossesse.

Définir risque selon PV hors-grossesse :

- Faible risque :
 - Pas d'indication de cytoréduction, cependant, les phlébotomies sont indiquées pour contrôle de l'hématocrite.
 - Une cytoréduction est recommandée pour patientes avec indication pré-grossesse.
 - Aspirine à faible dose (80 mg die) est recommandée durant la grossesse.
 - Si épidurale est désirée, à 36 semaines ou 1 semaine avant une induction/césarienne programmée, modifier pour HBPM prophylactique ad début du travail puis cesser.
 - HBPM prophylactique à reprendre en post-partum pour une durée de 6 semaines.
- Haut risque :
 - Cytoréduction indiquée : Idéalement, planifier et initier traitement 3-6 mois avant la conception
 - IFN : initier 1 million unités s.c. 2x/semaine et augmenter à 1 million unités s.c. 3x/semaine, puis ad 2 million unités s.c. 3x/semaine ou plus selon réponse hématologique et tolérance
 - IFN pegylé (Pegasys) : initier 45 µg s.c. hebdomadaire et titrer ad 90 µg s.c. hebdomadaire selon réponse hématologique et tolérance. Un risque théorique possible est indiqué à la monographie du produit. Ce risque doit être contrebalancé avec les risques de ne pas cytoréduire.
- **Patientes avec PV ou TE ayant eu évènement thrombotique antérieur :**
 - En plus de cytoréduction :
 - Si évènement artériel : aspirine faible dose (80 mg die) est recommandée durant la grossesse. Après 36 semaines, à modifier pour HBPM prophylactique et continuer ad au moins 6 semaines post-partum, après lequel aspirine peut être repris.
 - Si évènement veineux : HBPM (thérapeutique si encore anticoagulé et prophylactique sinon) recommandé durant la grossesse et continué ad 6 semaines post-partum. Reprise de coumadin ou DOAC à déterminer selon plan d'allaitement.

- **Monitoring et suivi :**

- **Sans cytoréduction :**

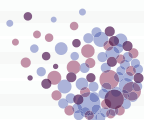
- T1-2 : suivi q 6-8 semaines
 - FSC, bilan VWD si thrombocytose extrême ou saignement
- T3 : suivi q 4 semaines
 - FSC, bilan VWD si thrombocytose extrême ou saignement
 - Confirmation du plan d'accouchement, incluant arrêt aspirine/HBPM

- **Avec cytoréduction:**

- T1-2 : suivi q 2 semaines ad atteinte cibles et stabilisation puis q 4 semaines
 - FSC, bilan VWD si thrombocytose extrême ou saignement
- T3 : suivi q 2-4 semaines si stable
 - FSC, bilan VWD si thrombocytose extrême ou saignement
 - Confirmation du plan d'accouchement, incluant arrêt aspirine/HBPM

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.



GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN
LMC-NMP

