Groupe d'étude des NMP « bcr-abl négatif »

- Lamia Aissaoui
- Nour Ben Abdeljelil
- Hela Baccouche
- Nesrine ben Sayed
- Imene Ben Amor
- Rabeb Berred
- Amine Ben Moussa
- Asma Koubaa
- Inaam Bizid
- Monia Guermazi
- Ameni Selmi
- Raoudha Doghri

1. MYÉLOFIBROSE PRIMITIVE

1.1 INTRODUCTION

• La myélofibrose primitive (MFP) est à la fois la plus rare et la plus grave des néoplasies myéloprolifératives (NMP). La survie médiane est de 5-6 ans.

• L'âge médian au diagnostic est de 65 ans (mais 20 % < 55 ans dont 1/2 < 45 ans).

• Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

• La MFP peut commencer par une phase préfibrotique.

• La particularité physiopathologique de la MFP est qu'elle associe **3 événements différents**: →Tout d'abord une prolifération clonale myéloïde en particulier **mégacaryocytaire** →qui va entrainer une **surproduction de cytokines** dans le microenvironnement médullaire qui s'accompagnent →d'un **dépôt excessif de collagènes** de fibronectine avec une néoformation osseuse (ostéosclérose) et une néoangiogenèse, ce qui va aboutir à la **fibrose médullaire**.

• Toutes ces modifications sont sous l'effet de **l'activation de la voie des kinases**, notamment **Jak/Stat.**

1.2 CRITÈRES DIAGNOSTIQUES (OMS 2022) [2]

Tableau 1. Critères diagnostiques de la MFP

	Critères OMS 2022 Stade pré-fibrotique	Critères OMS 2022 MFP avérée
Critères Majeurs (M)	**1**. BOM: Prolifération mégacaryocytaire avec atypies, sans **fibrose >grade 1,** accompagnée d'une **augmentation de la cellularité médullair**e selon l'âge **,** d'une **prolifération de la lignée granulocytaire** et de la **lignée érythrocytaire** **2**. Pas de critères OMS de PV, TE, LMC, SMD ou autre hémopathie myéloïde **3**. Mutation de JAK2, CALR or MPL, ou en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur clonal*, ou absence d'une fibrose médullaire réticulinique réactionnelle**	**1**. BOM: Prolifération mégacaryocytaire avec atypies, **et fibrose réticulinique et/ou collagène de grade 2 ou 3** **2**. Pas de critères OMS de PV, TE, LMC, SMD ou autre hémopathie myéloïde **3**. Mutation de JAK2 V617F, CALR ou MPL, ou en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur clonal*, ou absence d'une fibrose médullaire réticulinique réactionnelle**
Critères Mineurs (m)	**a.** Anémie non attribuable à une autre étiologie **b.** Splénomégalie palpable **c.** LDH > normale **d.** Erythro-myélémie	**a.** Anémie non attribuable à une autre étiologie **b.** **Leucocytose > 11 G/L** **c.** Splénomégalie palpable **d.** LDH > normale **e.** Erythro-myélémie
Diagnostic Positif	**3M + au moins 1 m**	**3M + au moins 1 m**

** Mutations les plus fréquentes: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1*
***Métastases médullaires (carcinomes, mélanomes, etc.), Infections chroniques (tuberculose, VIH, leishmaniose), Maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite, sarcoïdose), leucémie à tricholeucocytes*

1.3 STRATIFICATION PRONOSTIQUE [2]

- *Le calcul en ligne du score IPSS est disponible sur:*
  https://mds-risk-model.com/
- *Le calcul en ligne du score DIPSS est disponible sur:*
  https://qxmd.com/calculate/calculator_187/dipss-prognosis-inmyelofibrosis
- *Le calcul en ligne du score DIPSS-PLUS est disponible sur:*
  https://qxmd.com/calculate/calculator_315/dipss-plus-score-forprognosis-in-myelofibrosis
- *Le calcul en ligne du score MIPSS-70 est disponible sur:*
  http://www.mipss70score.it/
- *Le calcul en ligne du score MIPSS-70+ Version 2.0 est disponible sur:*
  http://www.mipss70score.it/
- *Le calcul en ligne du score GIPSS est disponible sur:*
  https://www.mdcalc.com/calc/10578/genetically-inspired-prognostic-scoring-system-gipss-primary-myelofibrosis-pmf

Table 2. Liste des scores de la MFP et leur pertinence pronostique

Risk Score		IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus	Scores MIPSS70, MIPSS 70-plus v2.0 et GIPSS pour les patients potentiellement candidats à une allogreffe	MIPSS70	MIPSS70-Plus v2.0	GIPSS
Applicability		PMF at diagnosis	PMF at any time	PMF at any time		PMF at any time	PMF at any time	PMF at any time
Features		Clinical	Clinical	Clinical & Molecular		Clinical & molecular	Clinical & molecular	Genetical only
Items (points)	Age	>65 y (1)	>65 y (1)	>65 y (1)		–	–	–
	Leucocytes	>25 × 10^9/L (1)	>25 × 10^9/L (1)	>25 × 10^9/L (1)		>25 × 10^9/L (1)	–	–
	Blasts	≥1% (1)	≥1% (1)	≥1% (1)		≥2% (2)	≥2% (2)	–
	Constitutional symptoms	Yes/No (1)	Yes/No (1)	Yes/No (1)		Yes/No (1)	Yes/No (2)	–
	Hemoglobin	<10 g/dL (1)	<10 g/dL (2)	<10 g/dL (2)		<10 g/dL (1)	<8 g/dL (F)/<9 g/dL (M) (2) 8–9.9 g/dL (F)/9–10.9g/dL (M) (1)	–
	TD-anemia	–	–	Yes/No (1)		–	–	–
	Cytogenetics	–	–	Unfavorable [£] (1)		–	very high risk [§] (4) unfavorable(3)	very high risk [§] (2) unfavorable [§] (1)
	Platelets	–	–	<100 × 10^9/L (1)		<100 × 10^9/L (2)	–	–
	Molecular	–	–	–		No CALR type-1 (1) HMR [%] mutation (1) >1 HMR [%] mutations (2)	No CALR type-1 (2) HMR[$] mutation (2) >1 HMR[$] mutations (3)	No CALR type-1 (1) ASXL1 (1) SRSF2 (1) U2AF1Q (1)
	BM fibrosis	–	–	–		Grade ≥2 (1)	–	–
Higher risk Categories (score) Median OS		Int-2 (2): 4 y High (3–4): 2.3 y	Int-2 (3–4): 4 y High (5–6): 1.5 y	Int-2 (2–3): 2.9 y High (4–6): 1.3 y		Int (2–4): 7.1 y High (>4): 2.3 y	High (5–8): 4.1 y Very high (≥9): 1.8 y	Int-2 (2): 4.2 y High (≥3): 2 y

[£] Unfavorable karyotype: complex karyotype or single or two abnormalities, including +8, 7/7q-, i(17q), 5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangement. [%] HMR mutations according to MIPSS70: ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2. [$] HMR mutations according to MIPSS70-plus v2.0: ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2, **and U2AF1Q157**. [§] Very unfavorable karyotype: single/multiple abnormalities of 7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, or other autosomal trisomies, not including +8/+9 (e.g., +21, +19); Favorable: normal karyotype or sole abnormalities of 13q-, +9, 20q-, chromosome 1 translocation/duplication or sex chromosome abnormality, including -Y; 'Unfavorable': all other abnormalities.

1.4 INVESTIGATIONS AU DIAGNOSTIC

1.4.1 Interrogatoire

- **Antécédents thromboemboliques** veineux (TVP, EP) et/ou artériels (neurologique, cardiaque ou périphérique).
- **Facteurs de risque cardiovasculaire :** HTA, diabète, dyslipidémie et tabagisme, obésité.
- **Antécédents familiaux de néoplasies myéloprolifératives chroniques.**
- **Détails de la fratrie chez les patients éligibles à l'allogreffe** (≤55 ans).
- **Calcul du score MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom Score) (annexe 1)** [1].

1.4.2 Examen physique

- **Rechercher une splénomégalie (en cm sous le rebord costal).**
- **Rechercher une hépatomégalie** (flèche hépatique).
- **Échographie abdominale** pour mesurer la flèche splénique et hépatique, rechercher une HTP, une thrombose profonde.

1.4.3 Bilan biologique

- **Hémogramme : NFS+ réticulocytes + Frottis sanguin** (recherche de dacryocytes, myélémie, érythroblastémie, et blastes).
- **Ionogramme sanguin, urée, créatinine, LDH, acide urique, bilirubine totale et directe, ASAT, ALAT, gamma GT, PAL, Cholestérol, triglycéride, glycémie à jeun.**
- **Sérologies virales (HBV, HCV et HIV)**
- **TCD, ferritinémie, dosage vitamine B12 et folate, haptoglobine (si anémie)**
- **Dosage de l'EPO si le patient est anémique.**
- **BCR/ABL** sur moelle ou sur sang.
- **Mutation JAK2 V617F**
    - **> Si JAK2 V617F est négatif, rechercher mutations CALR.**
    - **> Si CALR est négatif, rechercher les mutations MPL.**
- **Typage HLA du patient et de la fratrie** à la recherche d'un donneur géno ou haplo-identique (pour les patients ≤ 55 ans).

1.1.4 Bilan médullaire

- **BOM :** Essentielle (critères de l'OMS 2022) pour le diagnostic de MF. Les renseignements suivants doivent être précisés (richesse médullaire, description de la lignée mégacaryocytaire, érythroblastique et granulaire, type et grade de la fibrose médullaire).
- **Caryotype médullaire** (âge ≤55 ans), à défaut sur sang si l'aspiration est difficile.

1.1.5 Autres

- **Séquençage de nouvelle génération (sur sang périphérique ou moelle)** pour les patients âgés de moins de 55 ans et potentiellement éligibles à l'allogreffe, à la recherche de mutations haut risque (HMR) : ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2, U2AF1 Q157.

1.1.6 Patients avec MF préfibrotique

- Les patients atteints de pré-myélofibrose (pré-PMF) ont des taux d'évènements cardiovasculaires similaires aux patients avec TE.
- **Stratification de risque thrombotique selon le score IPSET (voir chapitre TE).**

1.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1.5.1 Patients de faible risque

DIPSS : ≤ 2, soit faible ou intermédiaire 1 ou, DIPSS+ : ≤ 1, soit faible ou intermédiaire 1 ou, MIPSS- 70 : ≤ 3 ou, MIPSS-70+ Version 2.0 : ≤ 3

- **Voir algorithme thérapeutique (annexe 2) et les catégories de preuves et de consensus selon le NCCN (annexe 3)**
- **Patients asymptomatiques:** pas de nécessité de traitement ***(grade 2A)***. Ces patients devraient être évalués cliniquement chaque 3-6 mois. À chaque visite : examen physique avec mesure de la taille de la rate et du foie, NFS, frottis et LDH.
- **Prise en charge de la myéloprolifération sans symptôme et sans splénomégalie** [2]
  - **Hydroxyurée *(grade 2A)*** : indiqué surtout dans les formes prolifératives (GB > 30G/l et/ou thrombocytose) sans signes généraux ou splénomégalie.

    Dose de départ : 15 à 20 mg/kg/jour (maximum 2g/j). La dose est ajustée en fonction de la réponse hématologique et de la tolérance du patient. Une surveillance hématologique stricte est nécessaire, surtout au début du traitement, pour éviter les effets indésirables comme la majoration de l'anémie.
- **Prise en charge de la splénomégalie (symptomatique) et/ou des signes constitutionnels** [2]
  - **Ruxolutinib *(grade 1A)*** (posologies et adaptation des doses→ **voir annexe 4**). Le Ruxolutinib peut se discuter aussi chez les patients de faible risque devant des symptômes sans valeur pronostique mais invalidants comme le prurit.

    Une baisse du niveau de base d'hémoglobine est attendue au début du traitement et atteindra un nadir après 8-12 semaines.
  - **Discuter Pacritinib *(grade 2B)*** en cas de thrombopénie < 50 G/L (pas d'AMM en Tunisie).

- **Prise en charge de l'anémie** [2,3]
  - Eliminer d'abord d'autres causes : hémolyse, carence, hémorragie..

    Plusieurs options :
  - **Danazol *(grade 2A)***: 600 mg/j (taux de réponse 30 à 40%). Il peut être utile de commencer le traitement de l'anémie par le Danazol lorsque les taux d'EPO endogène sont élevés. Pour optimiser l'efficacité, jumeler avec prednisone 20 mg/j (sevrage après 4 semaines). Le

Danazol peut aussi améliorer la thrombopénie. Ce traitement nécessite une surveillance de la fonction hépatique et des précautions quant au risque de cancer de la prostate chez l'homme.

- **Les IMiDs:** En l'absence de réponse avec Danazol après 6 mois, les immunomodulateurs peuvent être considérés:
  - **Faible dose de Thalidomide *(non gradé selon NCCN)*** : 50 mg/j avec ou sans corticoïdes (prédnisone 15 to 30 mg/j avec diminution progressive sur 3 mois) ou **bien:**
  - **Lenalidomide si del 5q- *(grade 2B)***: 5–10 mg/j + prédnisone.

  Les IMiD peuvent aussi agir sur la thrombopénie, mais ils sont rarement utilisés du fait de leur toxicité, neurologique et du risque de thrombose.
- **Corticoïdes seuls *(non gradés selon NCCN)*** *:* prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 4 semaines. Ils sont efficaces sur les cytopénies dans 1/3 des cas mais risque cortico-dépendance nécessitant le maintien de petites doses ultérieures (15mg/j).
- **Erythropoïétine (EPO) *(grade 2A)*** (pas d'AMM en Tunisie). Elle est efficace si le taux endogène est **<500 U/L** et les besoins transfusionnels **sont limités** (taux de réponse 40 à 50%).
- **Transfusions *(grade 2A)*** pour les patients qui ont une anémie symptomatique (attention à l'hémodilution).
- **Chélation *(grade 2A)*** : Elle peut être envisagée chez les patients à risque faible ayant reçu **plus de 20 transfusions** et/ou présentant une **ferritinémie > 2500 ng/mL**. Molécule recommandée : Déférasirox (14 mg/kg/jour).

Prise en charge de l'anémie associée à la splénomégalie avec ou sans des signes constitutionnels [2,4]

- La stratégie d'initiation à **Ruxolitinib à faible dose (10 mgx2 par jour durant 12 semaine**s), suivie d'une **titration progressive selon la tolérance hématologique** est une option validée par **l'essai REALISE de phase II** permettant une réduction significative de la splénomégalie et des symptômes sans majoration notable du besoin transfusionnel.
- Discuter **Momelotinib si anémie <10g/dl *(grade 2A)*** (pas d'AMM en Tunisie).

Traitement symptomatique du prurit :

- 1ère ligne : **antihistaminiques *(grade 2A)***.
- Si échec, le **Ruxolutinib** pourrait être utilisé ***(grade 2A)***.

Évaluation de la réponse au Ruxolutinib

- L'utilisation du modèle RR6 (voir Cf haut risque) chez les patients **à faible risque ou à risque**

intermédiaire 1 est limitée. Pour ces derniers (en particulier les patients classés **intermédiaire-1**), **le modèle iRR6** permet une évaluation plus précise du pronostic et peut **aider à identifier précocement** ceux qui **pourraient bénéficier d'une allogreffe** (**annexe 5**) [5].

→En cas de dépendance transfusionnelle persistante ou une perte de réponse sous Ruxolitinib, discuter l'allogreffe, l'utilisation du score iRR6 est recommandée pour objectiver l'échec et prioriser l'évaluation pré-greffe.

1.5.2 Patients de haut risque

DIPSS : > 2, soit intermédiaire 2 ou, DIPSS + : ≥ 2, soit intermédiaire 2 ou, MIPSS-70 : ≥ 4 ou, MIPSS-70+ Version 2.0 : ≥ 4

- **Voir algorithme thérapeutique (annexe 2) et les catégories de preuves et de consensus selon le NCCN (annexe 3)**
- **Pour les patients non éligibles à l'allogreffe ou sans donneur :**
  - Si le taux de plaquettes > 50 G/L → Ruxolutinib *(grade 1)*
  - Si le taux de plaquettes <50 G/L →Pacritinib *(grade 1)*
  - En cas d'anémie prédominante →Momelotinib *(grade 2A)*

  } Pas d'AMM en Tunisie
- **Prise en charge pré-allogreffe de la splénomégalie avec ou sans signes constitutionnels** [3, 6-9]

- **Inhibiteur de JAK au moins pendant 2 mois *(grade 2A)*** : pour tous les patients présentant une splénomégalie supérieure à 5 cm sous le rebord costal, ou des symptômes liés à la splénomégalie, et candidats à une allogreffe de CSH. Les anti Jak2 sont choisis selon le profil des cytopénies et selon l'AMM.
- **Hydroyurée *(grade 2A)*** : peut être initié en attendant la prise en charge du Ruxolutinib ou autre anti Jak2, surtout en cas de manifestations hyperprolifératives (hyperleucocytose ou thrombocytose), tout en sachant qu'il n'a pas d'effet sur les signes constitutionnels.
- **Pas d'arrêt brutal *(grade 2A)*** : le sevrage du Ruxolutinib ou les autres anti Jak2 doit être progressif (sur 7 à 10 jours), avec arrêt au moment du conditionnement pour éviter le risque de syndrome de rebond cytokinique et de complications cardiaques.
- En cas de **réponse splénique optimale (taille de la rate < 5 cm** sous le rebord costal), l'allogreffe peut être réalisée.
- En cas de réponse suboptimale (splénomégalie ≥5 cm), des options de deuxième ligne sont recommandées :
  - Autres inhibiteurs de JAK non utilisés auparavant (selon le profil des cytopénies) ***(grade 2B)*** ou bien :
  - Splénectomie ou irradiation splénique ***(grade 2A) :*** en particulier lorsque la **rate est palpable à plus de 15 cm** sous le rebord costal.
    - *Splénectomie :*

- A envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies (hypersplénisme), après échec des traitements médicaux.
- Risque de saignements et de thromboses dans 10 à 15 % des cas.
- Prophylaxie anti-infectieuse obligatoire.
- Vaccination **avant** la splénectomie contre le Pneumocoque, méningocoque et H.influenzae, idéalement >2 semaines avant l'acte.

– *Irradiation splénique:*

- Elle pourrait être proposée aux patients présentant une splénomégalie massive et des contre-indications chirurgicales
- Elle peut faire partie du conditionnement prè-greffe, idéalement dans un délai de 30 jours, afin de limiter l'effet cytopénique de la radiothérapie et de maximiser le bénéfice de la réduction splénique induite, à défaut, elle peut être réalisée dans les 3 mois précédant le conditionnement car le bénéfice est de courte durée (~6mois) et l'aggravation des cytopénies est fréquemment observée.
- Dose recommandée : 3 à 4 Gy sur 3 à 4 séances (1Gy par jour).

- Les décisions entre la splénectomie et l'irradiation splénique sont individuelles en l'absence de protocole établi.

- La figure 1 illustre les recommandations du « **Chronic Malignancies Working Party** de l'**EBMT » dans la prise en charge de la** splénomégalie chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire candidats à une allogreffe de CSH.

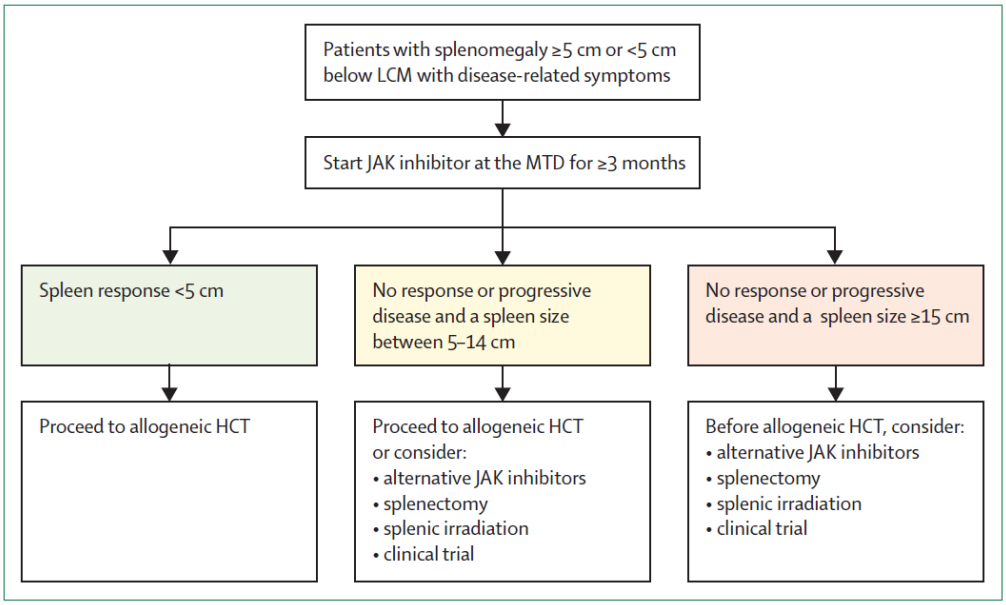


Figure 1: Managing myelofibrosis candidates for transplantation with splenomegaly on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT [7]
HCT=haematopoietic cell transplantation. LCM=left costal margin. MTD=maximum tolerated dose

- **Evaluation de la réponse au Ruxolutinib**

→Response to Ruxolitinib after 6 months (RR6) (**annexe 6**) [10] http://www.rr6.eu/

- Le modèle RR6 est prédictif de la **survie globale** et de la **réponse précoce sous Ruxolitinib**.
- Il stratifie les patients traités par **Ruxolitinib après 6 mois en 3 catégories de risque (faible/intermédiaire/élevé)**.
- Il permet d'identifier, les patients qui ont un **bénéfice clinique durable** versus ceux qui sont à **haut risque d'évolution défavorable** →repérer les patients à **greffer précocement** (mauvais répondeurs précoces) [11].

- Les recommandations **EBMT/ELN 2023** préconisent que les patients éligibles à l'allogreffe **ayant reçu le Ruxolutinib** soient **évalués systématiquement** quant à leur réponse au traitement en utilisant ce modèle [6].
- Après six mois de traitement, les patients classés dans la catégorie **à haut risque selon le modèle RR6 doivent être envisagés pour une allogreffe de CSH.**

→ Critères de réponse IWG-MRT et ELN 2013 (**annexe 7**) [12]

- Les critères de réponse IWG-MRT/ELN (révisés) restent la référence pour évaluer de façon standardisée la réponse clinique et hématologique (réponse splénique, amélioration des

symptômes, anémie, progression…). Ils servent de langage commun dans les essais et la pratique clinique pour qualifier « réponse », « progression » ou «échec» d'un traitement.

Utiliser les critères IWG-MRT et ELN ou le modèle RR6 ?

- Les deux sont utiles, mais pour des objectifs différents : modèle RR6 →identification des patients mauvais répondeurs au Ruxolutinib, IWG-MRT/ELN →évaluation standardisée de la réponse.
- Les recommandations récentes EBMT/ELN (2023) conseillent d'évaluer systématiquement la réponse aux inhibiteurs JAK après 6 mois et indiquent que les patients classés à haut risque par le modèle RR6 devraient être évalués en vue d'une greffe en urgence. Ces recommandations s'appuient à la fois sur les critères de réponse publiés (IWG-MRT/ELN) pour objectiver la réponse clinique/hématologique et sur le RR6 pour la décision temporelle vers l'allogreffe [6].

- **Score spécifique à la greffe: Molecular Transplant Scoring System (MTSS)** (**annexe 8**) [13]

Le MTSS prédit la survie post allogreffe ***(grade 2A)***. Il intègre des facteurs cliniques, moléculaires et spécifiques à la transplantation permettant de prédire le pronostic post-allogreffe. Il est applicable à la MFP ainsi qu'à la myélofibrose secondaire à la PV ou à la TE, et reflète plus fidèlement les résultats post-allogreffe que les scores pronostiques spécifiques à la maladie. Ce score peut être utilisé pour optimiser la sélection des patients, les **risques faible et intermédiaire étant les plus favorables**.

- **Evaluation de l'éligibilité au don de CSH/allogreffe (couple donneur/receveur)**

- **La sélection des patients** pour une allogreffe repose sur l'âge (≤ 55 ans), l'état général (performance status), la présence de comorbidités majeures (cardiaque et pulmonaire), l'état psychologique, les préférences du patient. Tous ces paramètres doivent être minutieusement évalués au prélable afin d'optimiser les résultats de l'allogreffe.
- **La sélection du « bon donneur »** inclut également l'évaluation des comorbidités, la réalisation d'un bilan biologique minimal (hémogramme et groupe sanguin), en plus de la prise en compte de l'âge et du poids.

1.5.3 Phase chronique avec excès de blastes (blastose circulante ou médullaire entre 5 et 10%) [2,3, 14]

- Prise en charge identique à celle du haut risque.

1.5.4 Phase accélérée (⩾10–19% de blastes au niveau du sang ou moelle) [2,3,14]

- Patient éligible à l'allogreffe : discuter un traitement avant allogreffe par **Azacitidine+Ruxolutinib ou Azacitidine+Venetoclax *(garde 2A)***.

  Une trithérapie combinant Azacitidine+Venetoclax+Ruxolutinib peut être envisagée en cas de splénomégalie massive.

- Patient non éligible à l'allogreffe : discuter un traitement par **Azacitidine+Ruxolutinib ou Azacitidine+Venetoclax *(grade 2A)***.

1.5.5 Phase blastique [2,3, 14]

- Induction type LAM (adaptée à l'âge) ***(grade 2A)***.
- Azacitidine+Ruxolutinib ou Azacitidine+Venetoclax ***(grade 2A)***.
- Azacitidine+venetoclax+Ruxolutinib : cette trithérapie peut être envisagée en cas splénomégalie massive.

1.5.6 Myélofibrose secondaire (post TE et PV) [2,15]

- Critères diagnostiques (annexes 9 et 10).
- La stratification pronostique repose sur le Myelofibrosis Secondary to PV and ET – Prognostic Model (MYSEC-PM) (annexes 11, 12 et 13).
- La prise en charge thérapeutique est identique à celle de la MFP.

1.5.7 Myélofibrose au stade pré-fibrotique (pré-MF) [16]

- Le tableau clinique est hétérogène, allant d'une thrombocytose isolée, simulant une TE, à des symptômes de MPF à haut risque.
- Il n'existe pas de score pronostique spécifique, le **score IPSS** ne parvient pas à distinguer les groupes intermédiaire-1 et intermédiaire-2, mais peut être utilisé en pratique clinique.
- La prise en charge thérapeutique repose à la fois sur les scores classiques de la MFP (voir chapitre MFP) et aussi selon le risque thrombotique et hémorragique (annexe 14).

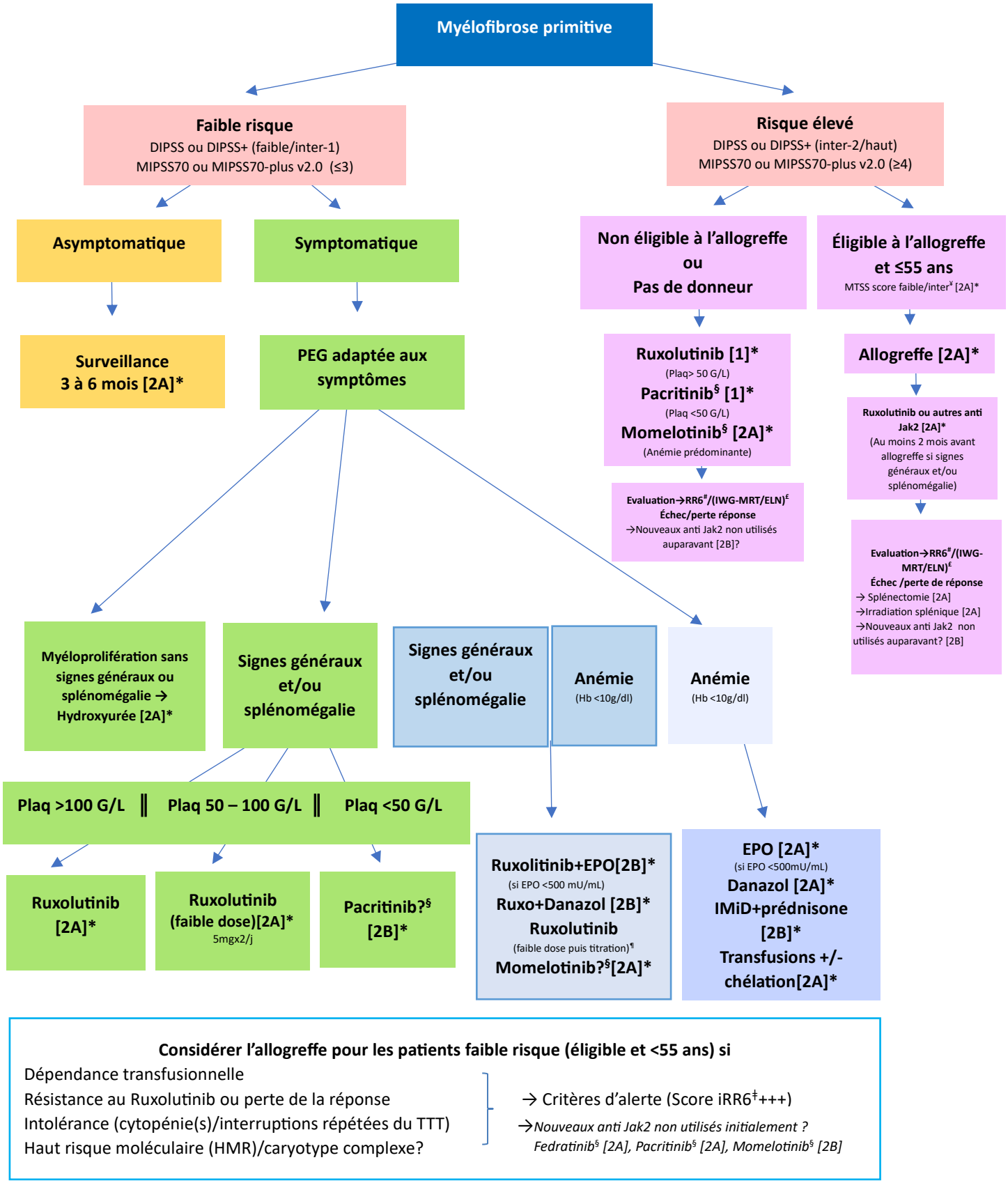
Annexes MFP

Annexe 1. MPN-SAF TSS-10 [1]

Symptôme	Classer entre 1 et 10 (ou 0 si le symptome est absent)*
Veuillez évaluer votre fatigue (lassitude) en entourant le chiffre qui décrit le mieux votre PLUS MAUVAIS niveau de fatigue pendant ces dernières 24 heures	Pas de Fatigue 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Le pire imaginable
Entourez le nombre qui décrit le degré de difficulté que vous avez eu pour chacun des symptômes suivants durant LA SEMAINE PASSEE	
Avez-vous la sensation rapide d'avoir assez mangé ? (satiété rapide)	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Inconfort abdominal	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Inactivité (le fait de ne rien faire, de ne pas pouvoir faire vos activités habituelles ou celles que vous aimeriez faire)	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Problèmes de concentration (à cause de votre Syndrome Myéloprolifératif)	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Sueurs nocturnes	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Démangeaisons (prurit)	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Douleurs osseuses (concerne uniquement les douleurs diffuses dans tous les os, pas les douleurs localisées des articulations)	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Fièvre (à plus de >37,8 °C)	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (quotidienne)
Perte de poids involontaire au cours des 6 derniers mois	(Absente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (le pire Imaginable)
Quelle est en général votre qualité de vie?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Aussi bien que possible) (Aussi mauvais que cela puisse être)

Un patient est considéré symptomatique si total MPN-SAF TSS ≥ 20 ou ≥ 1 symptôme individuel ≥ 5

Annexe 2. Algorithme thérapeutique de la myélofibrose primitive (version 2025)



Considérer l'allogreffe pour les patients faible risque (éligible et <55 ans) si

Dépendance transfusionnelle
Résistance au Ruxolutinib ou perte de la réponse
Intolérance (cytopénie(s)/interruptions répétées du TTT)
Haut risque moléculaire (HMR)/caryotype complexe?

→ Critères d'alerte (Score iRR6‡+++)

→*Nouveaux anti Jak2 non utilisés initialement ?*
Fedratinib§ [2A], Pacritinib§ [2A], Momelotinib§ [2B]

¥: annexe 8

*: Catégories de preuves et de consensus selon le NCCN (annexe 3)

§: Pas d'AMM en Tunisie

#: annexe 6

£: annexe 7

¶ Essai realise 10mgx2/j puis titration [ref 4]

‡: annexe 5

Annexes MFP

Annexe 3. Catégories de preuves et de consensus selon le NCCN

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Source: NCCN; McGivney Global Advisory research and analysis; L.E.K. research and analysis

Annexes MFP

Annexe 4. Posologie Ruxolutinib et adaptation des doses (HAS 2016)

Taux de plaquettes	Posologie de Ruxolutinib
>200 G/L	20mg x 2/j
100 -200 G/L	15 mg x2/j
50 – 100 G/L	5 mg x2/j

Taux de Plaquettes	Dose au moment de l'apparition de la thrombopénie				
	25mg x2/j	20mg x2/j	15mg x2/j	10mg x2/j	5mg x2/j
	Nouvelle dose recommandée				
≥ 125G/L	Pas de réduction de dose nécessaire				
100- 125G/L	20mg x2/j	20mgx2/j	15mgx2/j	10mgx2/j	5mgx2/j
75-100G/L	10mgx2/j	10mgx2/j	10mgx2/j	10mgx2/j	5mgx2/j
50-75G/L	5mgx2/j	5mgx2/j	5mgx2/j	5mgx2/j	5mgx2/j
< 50G/L	Interrompre le traitement				

Situation clinique / paramètre	Conduite à tenir	Commentaires / précisions
Thrombopénie sévère(plaquettes < 50 000/mm³)	**Arrêter le traitement**	Reprise possible après récupération au-dessus de 50 000/mm³
Neutropénie sévère(neutrophiles < 500/mm³)	**Arrêter le traitement**	Reprise après récupération au-dessus de 500/mm³
Reprise du traitement après interruption	Reprendre à **5 mg deux fois par jour**, puis augmenter progressivement	Surveillance étroite de la NFS (numération et formule leucocytaire)
Plaquettes entre 50 000 et 100 000/mm³	**Réduire la dose**	Prévenir la survenue d'une thrombopénie sévère et éviter les interruptions
Tolérance hématologique satisfaisante mais efficacité insuffisante	**Augmenter la dose par paliers de 5 mg deux fois par jour** (max 25 mg × 2/j)	Pas d'augmentation pendant les 4 premières semaines ; intervalles d'augmentation ≥ 2 semaines
Traitement concomitant par inhibiteurs puissants du CYP3A4ou doubles inhibiteurs CYP2C9/CYP3A4 (ex. fluconazole)	**Diminuer la dose d'environ 50 %** (toujours 2 prises/jour)	Surveillance clinique et biologique renforcée

(HAS) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/jakavi_pic_ne_avis2_ct14600.pdf

Autres toxicités (RCP)

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171201139377/anx_139377_fr.pdf

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi: Une recherche d'une tuberculose latente avant de débuter le traitement est recommandée.

Des cancers cutanés non-mélanomateux, dont le carcinome basocellulaire, épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. La plupart de ces patients avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées prémalignes. Un lien de causalité avec ruxolitinib n'a pas été établi.

Des augmentations de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), , ont été rapportées chez des patients présentant des infections chroniques à VHB et prenant Jakavi. Les patients présentant une infection chronique à VHB doivent être traités et surveillés.

Annexes MFP

Annexe 5. Revised "iRR6" model in intermediate-1 risk myelofibrosis [5]

Variable	Score	Catégorie de risque	Survie à 5 ans
Dose de ruxolitinib inférieure à la dose recommandée pour la numération plaquettaire au cours du traitement (évalué aux temps baseline / 3 mois / 6 mois)	**2 points**	Faible (score 0)	83,3 %
Absence de réduction splénique ≥ 50% à 6 mois (SR50)	**1 point**	Intermédiaire (1–2)	71,7 %
Dépendance transfusionnelle continue (transfusions RBC à baseline, M3 et M6)	**1 point**	Élevé (>2)	54,5 %

Annexe 6. Response to Ruxolitinib after 6 months (RR6) [10]

Prognostic Model	Variable	Points	Risk Category	Score	Median Survival (Years)
RR6	Spleen length reduction ≤ 30% with respect to baseline at 3 and 6 months	1.5	LOW	0	NR
	RBC transfusions requirement at baseline/3 months/6 months	1 or 1.5	INTERMEDIATE	1–2	5
	RUX treatment at dose < 20 mg twice daily at baseline, 3, and 6 months	1	HIGH	>2	2.7

http://www.rr6.eu/

Annexes MFP

Annexe 7. Critères de réponse IWG-MRT et ELN 2013 [12]

Catégories de réponses	Critères requis (l'avantage doit durer ≥ 12 semaines pour être considéré comme une réponse)
Réponse complète (RC)	-BM: normocellularité (l'âge), <5% de blastes, MF≤grade1 **ET** -NFS: Hb ≥10g/dl, PNN ≥1 G/l et Plq ≥100 G/l, <2% de blastes **ET** -Clinique: Disparition des symptomes B , la rate et le foie ne sont pas palpables; aucune preuve d'atteinte extramédullaire.
Réponse partielle (RP)	-NFS :Hb ≥10g/dl, PNN ≥1 G/l et plaquettes ≥100 G/l, <2% de blastes **ET** Clinique: Disparition des symptômes B ; la rate et le foie ne sont pas palpables; aucune preuve d'atteinte extramédullaire **OU** -BM: normocellularité (l'âge),< 5% de blastes, MF ≤ grade 1 **ET** NFS : Hb ≥8,5 g/dl mais < 10 g/dl et PNN ≥ 1 G/l et plq ≥50 G/l mais< 100 G/l et < 2% de blastes **ET** -Clinique: Disparition des symptômes B la rate et le foie ne sont pas palpables; aucune preuve d'atteinte extramédullaire.
Amélioration clinique	Réponse sur l'anémie, réponse splénique ou amélioration des symptômes B sans maladie progressive ou augmentation de la sévérité de l'anémie, thrombocytopénie ou neutropénie
Réponse sur l'anémie	-Patients transfuso-indépendants augmentation du taux d'hémoglobine de 2g/l. -Patients transfuso-dépendants devenant transfuso-indépendants.
Réponse splénique	-Splénomégalie de 5-10 cm du RC non palpable **OU** -Splénomégalie de 10 cm du RC diminue de 50% -La réponse splénique nécessite une confirmation par IRM ou TDM montrant une réduction du volume de la rate de 35%.
Maladie progressive	-Apparition d'une splénomégalie à plus de 5 cm du RC **OU** -Splénomégalie initiale de 5-10 cm Augmentation de 100% **OU** -Splénomégalie >10 cm Augmentation de 50% **OU** -Transformation leucémique (blastes médullaires ≥20% ou blastes sanguins ≥20%).
Maladie stable	Aucune des catégories de réponses énumérées ci-dessus
Rechute	Perte de la réponse anémiquedepuis au moins 1 mois **OU** Perte de la réponse splénique depuis au moins 1 mois

Annexes MFP

Annexe 8. Molecular Transplant Scoring System (MTSS) [13]

Variable	Score	Catégorie de risque	Score	Survie à 5ans
Âge ≥ 57 ans	1 point	Faible	0-2	83%
Karnofsky < 90 %	1 point	Intermédiaire 1	3-4	64%
Plaquettes < 150 × 10⁹/L	1 point	Intermédiaire 2	5	37%
Leucocytes > 25 × 10⁹/L	1 point	Elevé	>5	22%
Mutation ASXL1 présente	1 point	/	/	
Génotype non CALR / mutation MPL	2 points	/	/	
Donneur non apparié, donneur non HLA (mismatched donor)	2 points	/	/	

Annexe.9 Critères de myélofibrose post TE [2]

CRITÈRES DE LA MYÉLOFIBROSE POST THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE	
Critères requis :	
1	**Documentation d'un diagnostic préalable de thrombocytémie essentielle (OMS 2022)**
2	**Fibrose médullaire de grade 2–3**
Critères additionnels (deux sont requis) :	
1	**Anémie et diminution ≥ 2g/dL par rapport au taux d'hémoglobine de base**
2	**Des anomalies typiques du frottis sanguin**
3	**Splénomégalie de 5 cm ou l'apparition d'une splénomégalie**
4	**Augmentation de la LDH**
5	**Au moins un des symptômes constitutionnels : perte de poids >10% sur 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée (>37.5°C)**

➡ Prise en charge Cf ; référentiel MFP

Annexe.10 Critères de myélofibrose post PV [2]

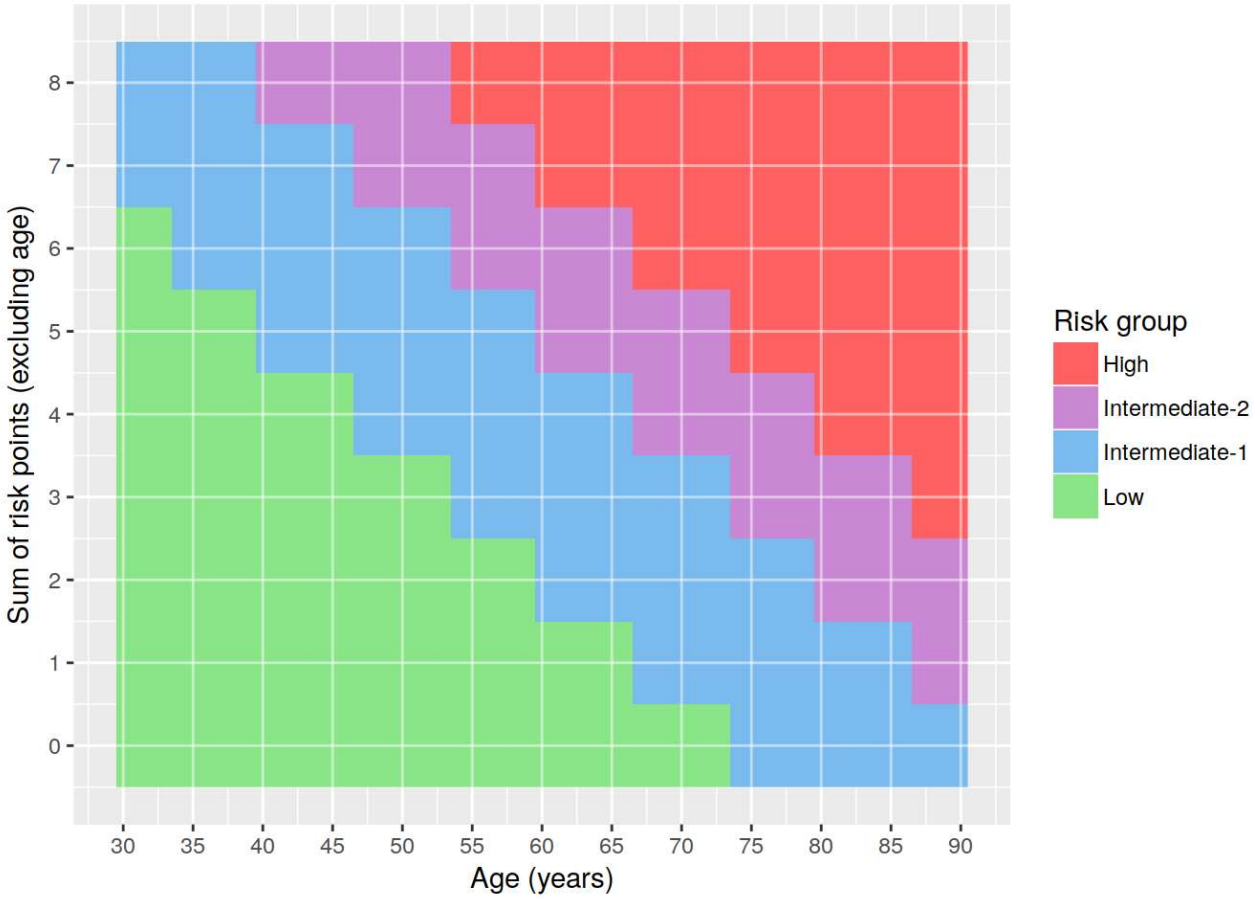
CRITÈRES OMS 2022 de la MYÉLOFIBROSE POST POLYGLOBULIE de Vaquez	
Critères requis :	
1	**Documentation d'un diagnostic préalable de polyglobulie primitive (OMS 2022)**
2	**Fibrose médullaire de grade 2–3**
Critères additionnels (deux sont requis) :	
1	**Anémie ou absence prolongée de besoins de saignées (en l'absence d'un traitement cytoréducteur) ou de traitement cytoréducteur pour l'érythrocytose**
2	**Des anomalies typiques du frottis sanguin**
3	**Splénomégalie de 5 cm ou l'apparition d'une splénomégalie**
4	**Au moins un des symptômes constitutionnels : perte de poids >10% sur 6 mois , sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée (>37.5°C)**

➡ Prise en charge Cf ; référentiel MFP

Annexe.11: Myelofibrosis Secondary to PV and ET – Prognostic Model (MYSEC-PM) [15]

Variable	MYSEC-PM
Age	**0.15 pt/année**
Symptômes constitutionnels	**1 point**
Plaquettes < 150 G/L	**1 point**
Hb < 11 g/dL	**2 points**
Blastes circulants ≥ 3 %	**2 points**
Faible risque	**<11**
Intermédiaire 1	**11-13**
Intermédiaire 2	**14-15**
Risque élevé	**≥16**

Annexe.12: MYSEC-PM nomogram [15]



Annexe.13: MYSEC-PM estimated overall survival in patients with secondary myelofibrosis according to MYSEC -PM [15]

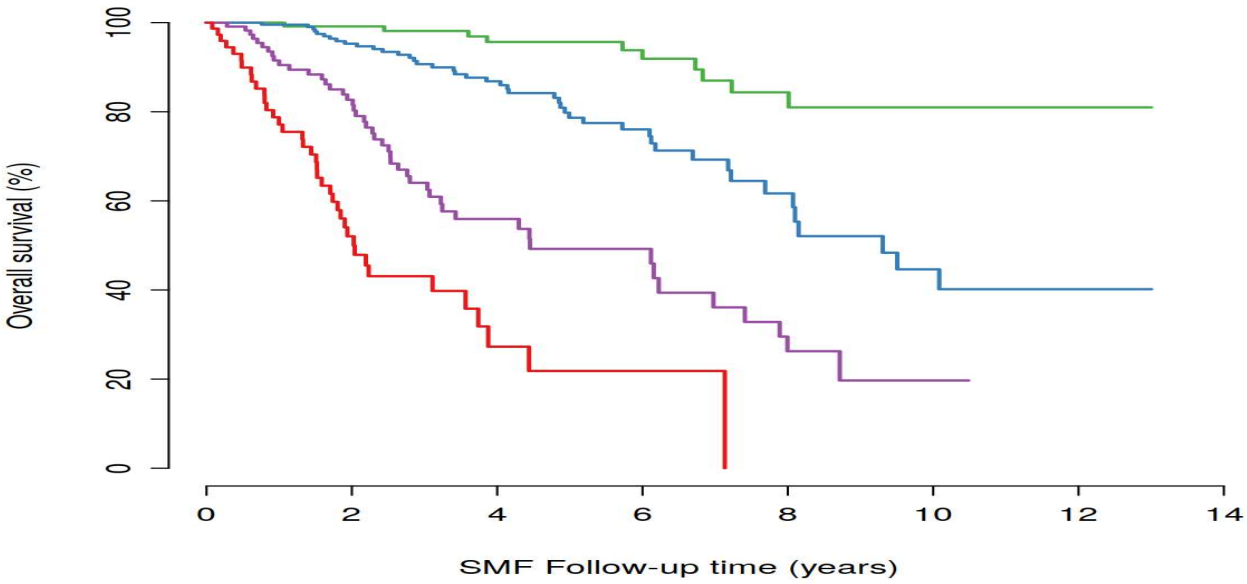
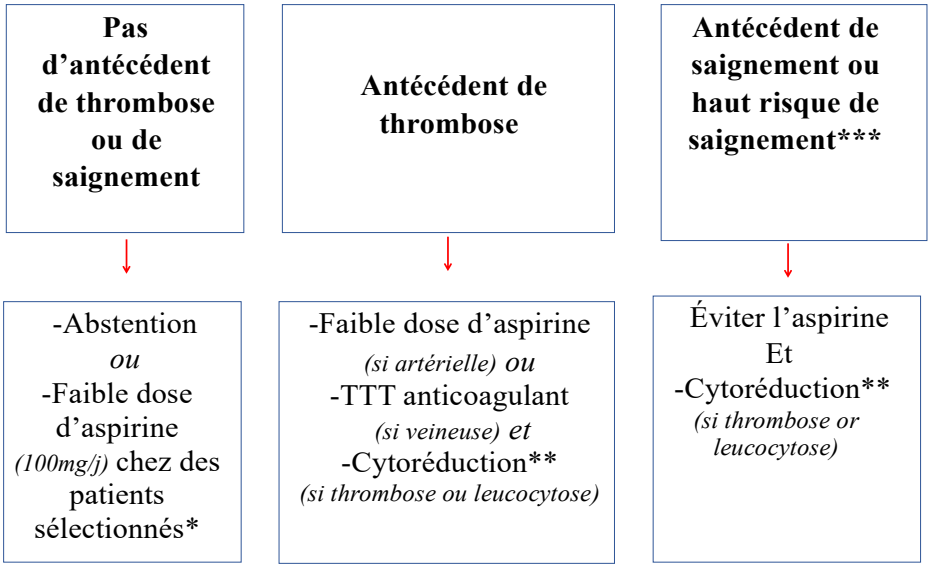


Figure 4. Algorithme thérapeutique de la myélofibrose pré-fibrotique selon le risque thrombotique et hémorragique [16]



* *Age > 60 ans., or facteurs de risque CV ou mutation JAK2V617F, ou leucocytose ou symptômes microvasculaires et faible risque de saignement*

** *Hydroxyrée en 1ère ligne*

*** *Extrême thrombocytose avec von Willebrand acquis*