

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

Jérôme Rey,
Unité des hémopathies myéloïdes,
Département d'Onco-Hématologie,
Institut Paoli-Calmettes

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur



Liens d'intérêts

Honoraire: Novartis

Board: Novartis, AOP



INSTITUT PAOLI-CALMETTES

- **IPC: bâtiment d'hospitalisation**
- **IPC2: bâtiment des consultations**
- **IPC3: bâtiment HDJ, bloc, réanimation**
- **IPC4: bâtiment d'hématologie**

DEPARTEMENT HEMATOLOGIE IPC

- **Unité d'allogreffe (20 lits): Pr Blaise**
- **Unité lymphoïde (20 lits): Dr Bouabdallah**
- **Unité myéloïde (20 lits): Pr Vey**
- **Unité des essais thérapeutiques (9 lits): Pr Vey**

THROMBOCYTOSE

- Découverte fortuite (plaquettes >450 000)
- Accident thrombotique artériel ou veineux
- Taux de plaquettes?

THROMBOCYTOSE

- Thrombocytose récente?
- Thrombocytose isolée? GB, GR
- Contexte infectieux?

THROMBOCYTOSE

- Thrombocytose persistante/réactionnelle
- Thrombopénie réactionnelle: carence martiale, syndrome inflammatoire
- Thrombocytose persistante: SMP (TE++, PV, LMC,...)

THROMBOCYTOSE

- Antiagrégant plaquettaire
- Pas de corrélation entre taux de plaquettes et risque de thrombose
- Traitement cytoréducteur si nécessaire

POLYGLOBULIE

- Découverte fortuite (Hte>52% H, 48% F, Hb>18,5 H, 16 F)
- Accident thrombotique artériel ou veineux
- Taux d'hématocrite? Hte>60%

POLYGLOBULIE

- Polyglobulie récente?
- Polyglobulie isolée? GB, GR
- Prurit à l'eau, splénomégalie
- Tabagisme?

POLYGLOBULIE

- Polyglobulie primitive/secondaire
- Polyglobulie secondaire: tabagisme, BPCO, tumeurs,...
- Polyglobulie primitive: maladie de Vaquez

POLYGLOBULIE

- Antiagrégant plaquettaire
- Saignée si polyglobulie primitive
- Traitement cytoréducteur si nécessaire

OBJECTIFS

- Reconnaître un SMP
- Diagnostiquer un SMP
- Qui traiter

CAS CLINIQUE

Patiente âgée de 50 ans, asymptomatique,
Hyperplaquettose aux alentours de 700 G/l persistant
depuis quelques mois

Pas de FR cardiovasculaires
Absence d'ATCD thrombotique

GB 5.1 G/l (58% PNN) absence de myélémie
Hb 13.3 g/dl Ht 44%
Plaq 805 G/l

Pas de syndrome inflammatoire
Bilan martial normal

CAS CLINIQUE

1) Quel est votre diagnostic?

2) Comment confirmez vous le diagnostic?

3) Faut il traiter cette patiente ?

NEOPLASIES MYELOIDES (OMS 2008)

- **Leucémie aiguë myéloïde**
- **Syndrome myélodysplasique (MDS)**
- **Néoplasies myéloprolifératives (MPN)**
- **MDS/MPN**
- **Hémopathie myéloïde et/ou lymphoïde avec éosinophilie (PDGFR ou FGFR1)**

NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES (OMS 2008)

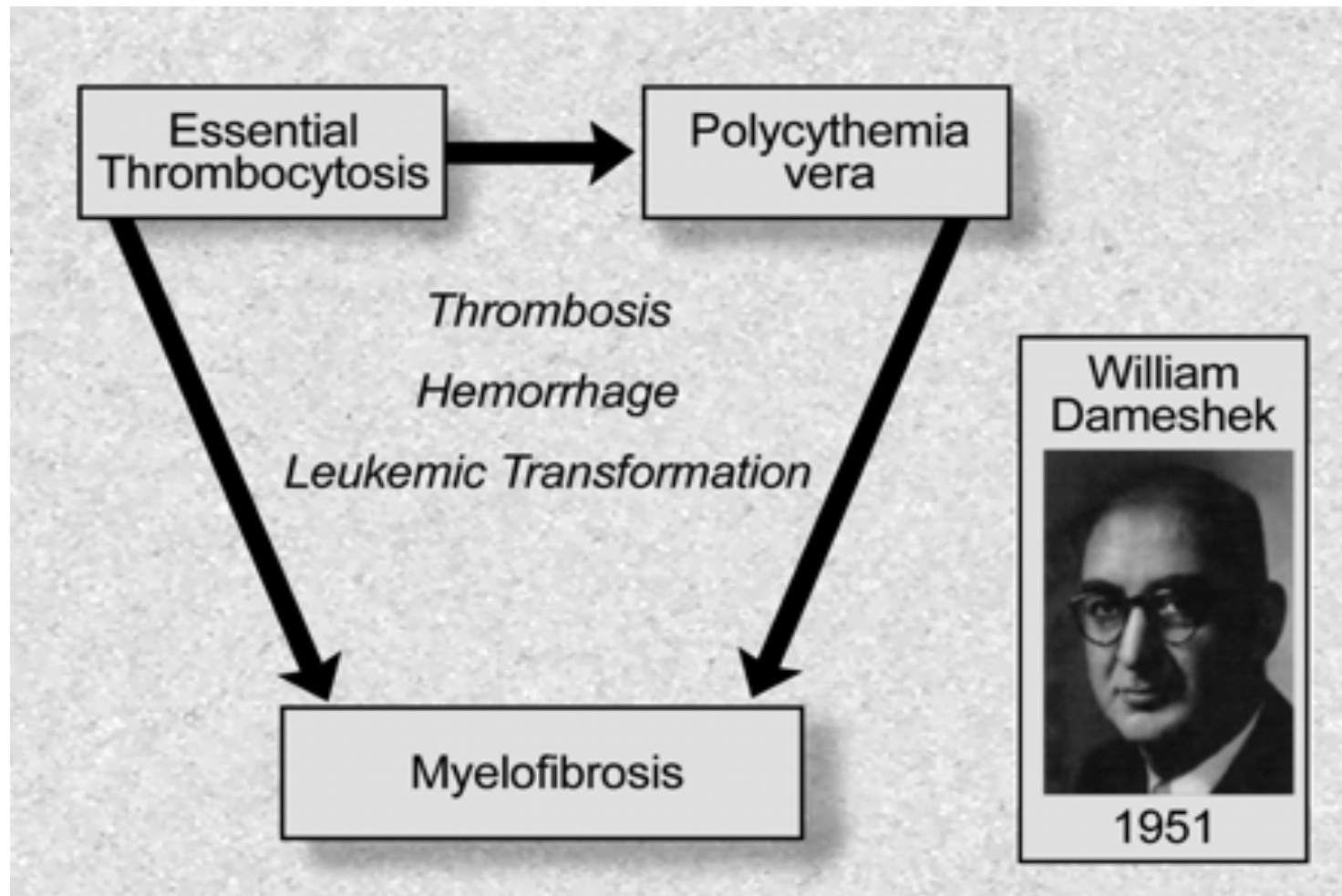
- **Leucémie myéloïde chronique (LMC)**
- **Polyglobulie primitive**
- **Thrombocythémie essentielle**
- **Myélofibrose primitive**
- **Mastocytose systémique, LCE, LCN, MPN
inclassables**

1872: DESCRIPTION VAQUEZ

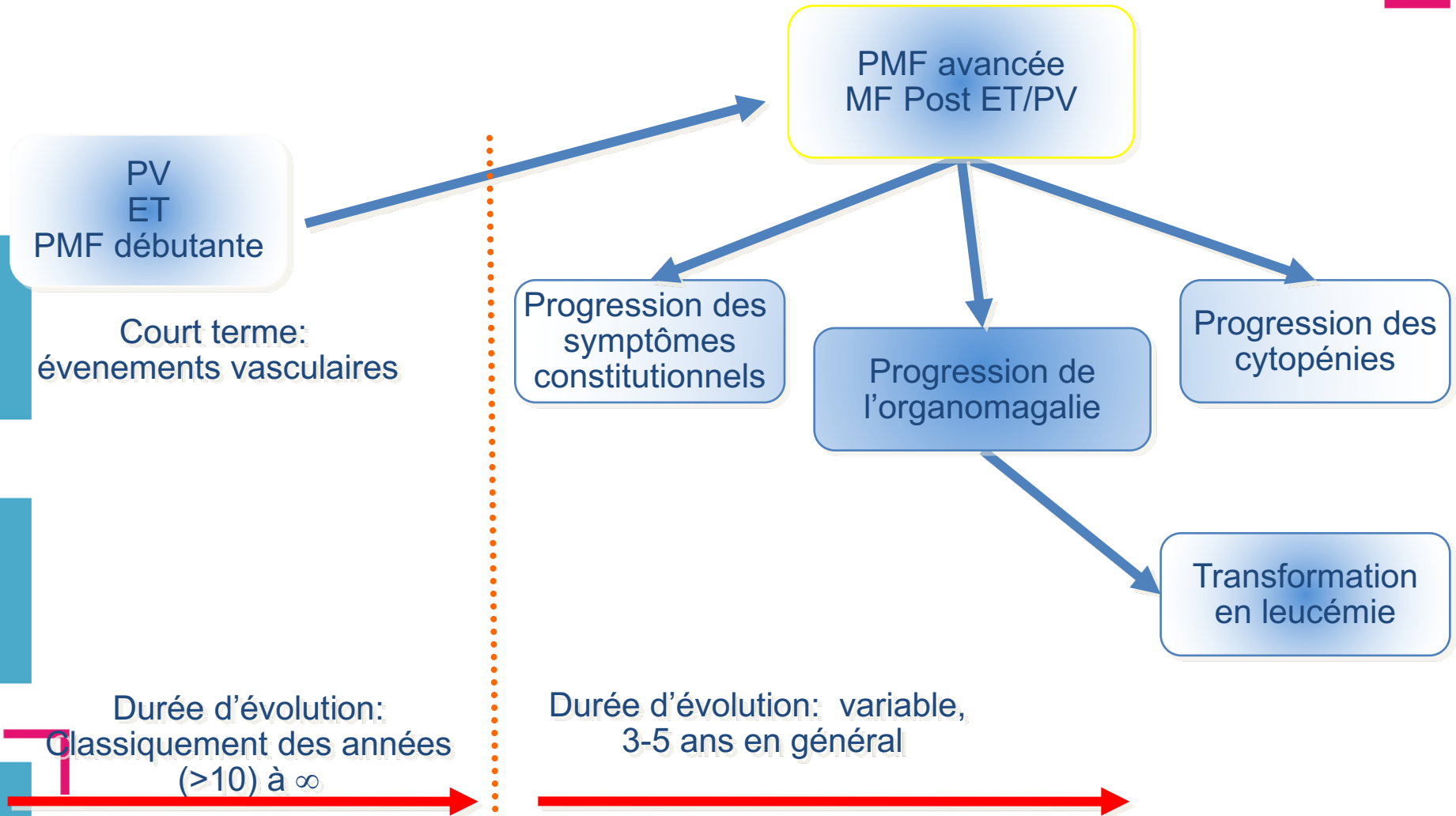


Ross Vaquez

1951: ENTITE SMP



HISTOIRE NATURELLE



CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- Découverte fortuite
- Symptômes: hyperviscosité, céphalées, prurit,...
- Complications: thromboses

SYMPTOMATOLOGIE DES PATIENTS PV TE

- Fatigue
- Prurit à l'eau
- Céphalées
- Hyperviscosité (acouphènes, vertiges,...) PV
- Erythrose faciale PV
- Thromboses artérielles et/ou veineuses
- Fausses couches
- Splénomégalie

SYMPTOMATOLOGIE PATIENTS MF

- Symptômes
 - Fièvre
 - Sueurs nocturnes
 - Perte de poids
 - Douleurs osseuses
 - Symptômes abdominaux
 - Prurit
 - Splénomégalie
 - Anémie
- } Symptômes constitutionnels

EPIDEMIOLOGIE

	Incidence pour 100 000/an	Age	Ratio Hommes/Femmes	Patients de moins de 40 ans (%)
TE	2.5	60	1:1.6	20
PV	2.3	60	1.2:1	7
Myélofibrose primitive	1.3	60	1.2:1	5

CAS CLINIQUE

Patiente âgée de 50 ans, asymptomatique,
Hyperplaquettose aux alentours de 700 G/l persistant
depuis quelques mois

Pas de FR cardiovasculaires
Absence d'ATCD thrombotique

GB 5.1 G/l (58% PNN) absence de myélémie
Hb 13.3 g/dl Ht 44%
Plaq 805 G/l

Pas de syndrome inflammatoire
Bilan martial normal

CAS CLINIQUE

1) Quel est votre diagnostic?

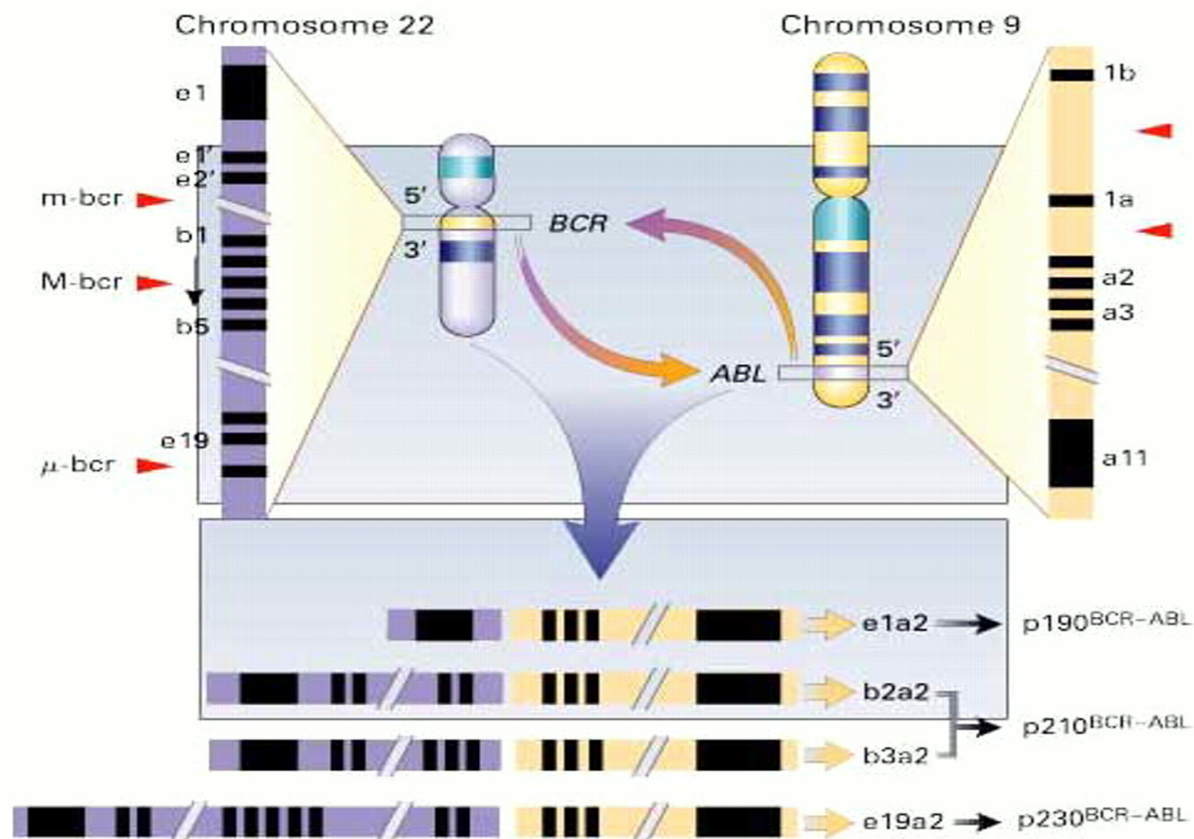
TABLEAU HEMATOLOGIQUE

- Polyglobulie primitive: élévation des globules rouges +/- plaquettes et globules blancs
- Thrombocytemie essentielle: élévation des plaquettes +/- globules blancs
- Myélofibrose primitive: splénomégalie, anémie +/- élévation des plaquettes et globules blancs

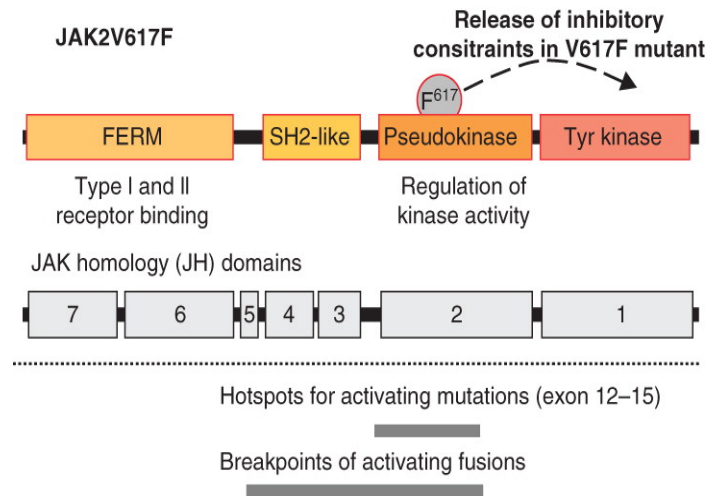
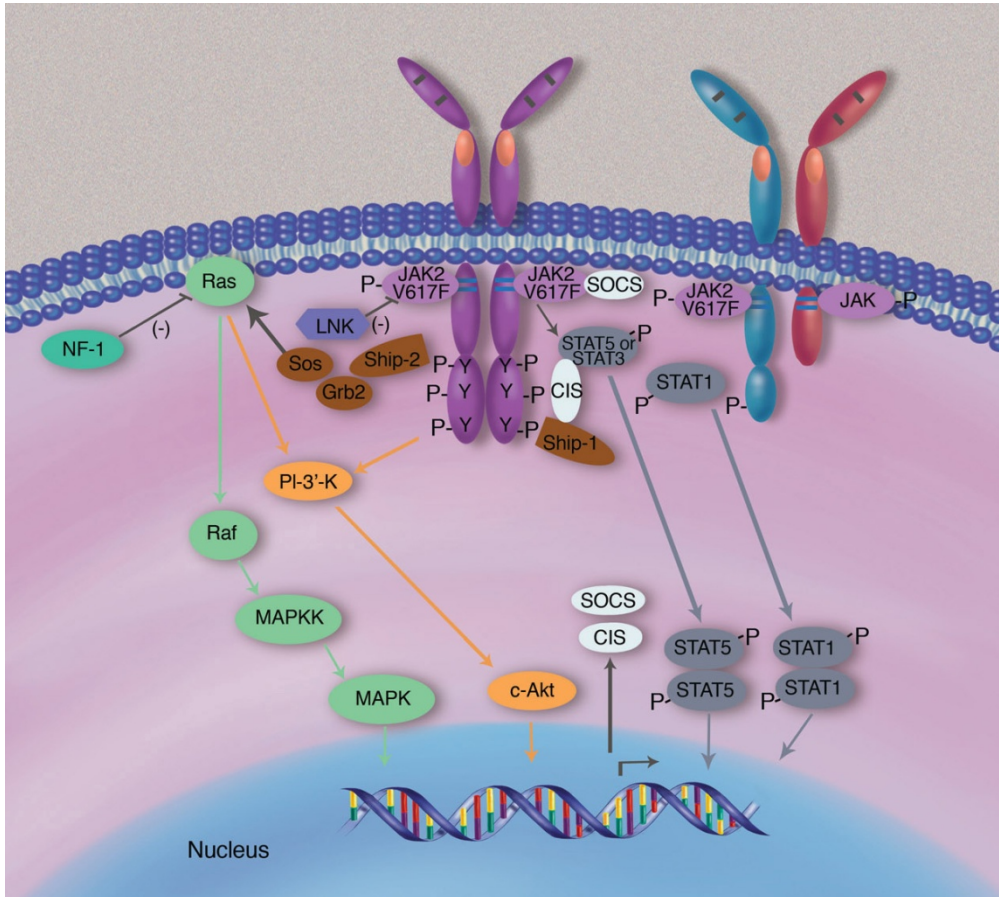
CAS CLINIQUE

2) Comment confirmez vous le diagnostic?

LMC : CHROMOSOME PHILADELPHIE



2005: MUTATION JAK2



DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

	JAK2 V617F	JAK2 exon 12
PV	95%	3%
TE	60%	0%
MF	60%	0%

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

	CALR	MPL
PV	0%	0%
TE	20%	3%
MF	25%	5%

CRITERES OMS 2016

Critères de Thrombocythémie Essentielle

1. Plaquettes $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Prolifération mégacaryocytaire, avec, morphologiquement des mégacaryocytes grands et matures
3. Pas de critère OMS pour une LMC, une PV, une MFP, une MDS ou une autre néoplasie myéloïde
4. Présence de la mutation JAK2V617F ou autre marqueur de clonalité; ou pas de cause de thrombocytose réactionnelle

OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

- **Réduction des complications thrombo-hémorragiques (réduction du chiffre plaquettaire, hématocrite,...)**
- **Absence de répercussion sur le risque de transformation en myélofibrose ou en leucémie**
- **Amélioration ou absence de répercussion sur la qualité de vie**

RISQUE THROMBOTIQUE

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

PRISE EN CHARGE

RISQUE VASCULAIRE

- ☐ Thrombose
 - ☐ Artérielle
 - ☐ Veineuse
- ☐ Hémorragies

RISQUE HEMATOLOGIQUE

- ☐ Myélofibrose
- ☐ Myélodysplasie
- ☐ Leucémie aiguë

▶ Court – Moyen terme

▶ Long terme

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera

Roberto Marchioli, M.D., Guido Finazzi, M.D., Giorgia Specchia, M.D., Rossella Cacciola, M.D., Ph.D., Riccardo Cavazzina, Sc.D., Daniela Cilloni, M.D., Ph.D., Valerio De Stefano, M.D., Elena Elli, M.D., Alessandra Iurlo, M.D., Ph.D., Roberto Latagliata, M.D., Francesca Lunghi, M.D., Monia Lunghi, M.D., Rosa Maria Marfisi, M.S., Pellegrino Musto, M.D., Arianna Masciulli, M.D., Ph.D., Caterina Musolino, M.D., Ph.D., Nicola Cascavilla, M.D., Giovanni Quarta, M.D., Maria Luigia Randi, M.D., Davide Rapezzi, M.D., Marco Ruggeri, M.D., Elisa Rumi, M.D., Anna Rita Scortechini, M.D., Simone Santini, M.D., Marco Scarano, Sc.D., Sergio Siragusa, M.D., Antonio Spadea, M.D., Ph.D., Alessia Tieghi, M.D., Emanuele Angelucci, M.D., Giuseppe Visani, M.D., Alessandro Maria Vannucchi, M.D., and Tiziano Barbui, M.D., for the CYTO-PV Collaborative Group*

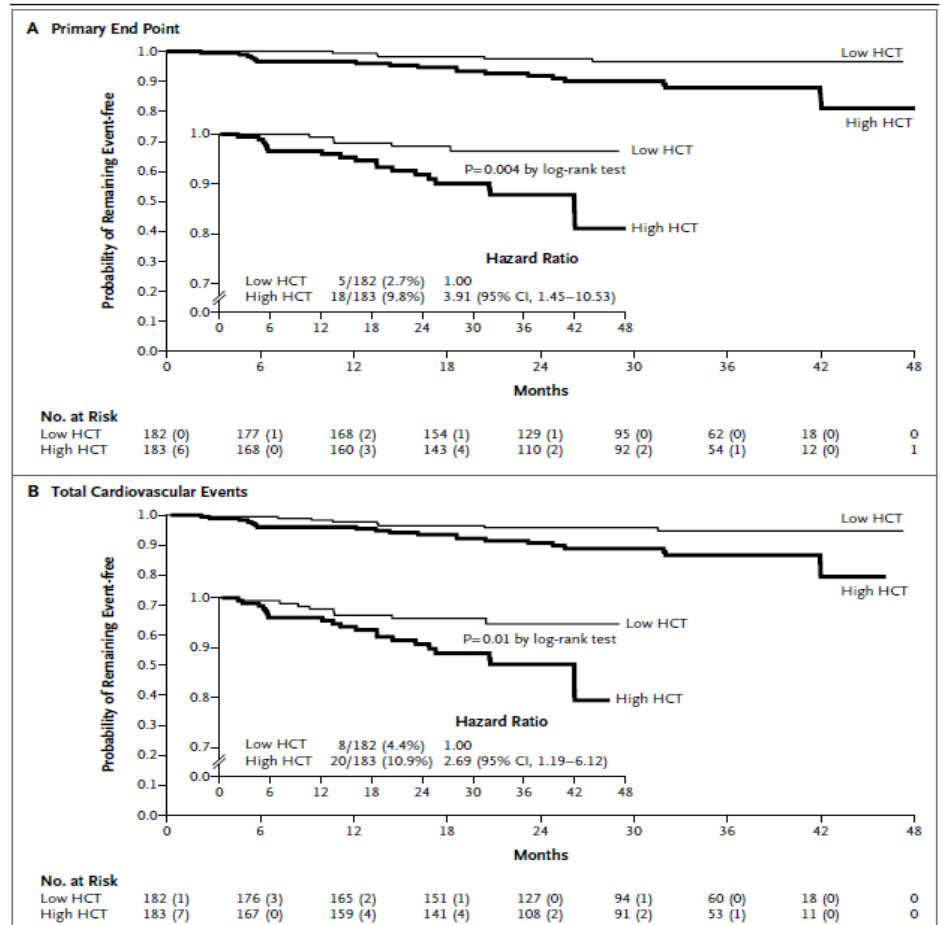


Figure 2. Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point and Total Cardiovascular Events.

Shown are the time to the primary end point (death from cardiovascular causes or thrombotic events) (Panel A) and total cardiovascular events, defined as the primary end point plus superficial-vein thrombosis, a secondary end point (Panel B), among patients with a high or low hematocrit (HCT) target. The inset graphs show a more detailed version of the overall graphs down to a probability of 0.7. The hazard ratios were calculated with the use of a Cox proportional-hazards model.

MOLECULES DISPONIBLES PV TE

- 1^{ère} ligne: HYDROXYUREE (AMM)
- 2^{ème} ligne: ANAGRELIDE (AMM), RUXOLITINIB (AMM)
- Cas particuliers: INTERFERON PEGYLE (pas d'AMM)

CAS CLINIQUE

Patiente âgée de 50 ans, asymptomatique,
Hyperplaquettose aux alentours de 700 G/l persistant
depuis quelques mois

Pas de FR cardiovasculaires
Absence d'ATCD thrombotique

GB 5.1 G/l (58% PNN) absence de myélémie
Hb 13.3 g/dl Ht 44%
Plaq 805 G/l

Pas de syndrome inflammatoire
Bilan martial normal

CAS CLINIQUE

3) Faut il traiter cette patiente ?

Splenomegaly in MF Patient Pre-Therapy



Splenomegaly after 2 Months of Therapy



PLACE DU MEDECIN TRAITANT

- Dépistage
- Diagnostic
- Traitement: FDR CV
- Suivi

HISTOIRE DES SMP

1951	SMP (Dameshek)
1976	Anomalie clonale cellule souche
1983-2003	Dérégulation tyrosine kinase
2001-2004	Implication JAK-STAT
2005	Mutation JAK2 V617F
2007	Mutation MPL
2009	TET2, Anti-Jak2 ?
2012	AMM Ruxolitinib
2013	Mutation CALR