



UNIVERSITE DE LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Pratiques courantes diagnostiques et thérapeutiques  
dans la Polyglobulie de Vaquez et la Thrombocytémie Essentielle  
Enquête auprès de 120 praticiens**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2018 à 18 heures

Salle des thèses, Pôle Recherche

**Par Guillemette FOUQUET**

---

**JURY**

**Président :** Monsieur le Pr Thierry FACON

**Assesseurs :** Monsieur le Pr Jean-Jacques KILADJIAN

Monsieur le Pr Xavier LELEU

Monsieur le Pr Bruno QUESNEL

**Directeur de thèse :** Monsieur le Dr Mathieu WEMEAU

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# SOMMAIRE

I.	LISTE DES ABBREVIATIONS	4
II.	LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
III.	RESUME	12
IV.	INTRODUCTION	14
<b>1.</b>	<b>Classification des syndromes myéloprolifératifs</b>	<b>14</b>
1.1	Classification OMS 2016 des hémopathies myéloïdes	14
1.2	Classification OMS 2016 des SMP	15
<b>2.</b>	<b>Généralités sur les syndromes myéloprolifératifs</b>	<b>15</b>
2.1	Répartition des SMP	15
2.2	Définition des SMP classiques	17
2.3	Polyglobulie de Vaquez et thrombocytémie essentielle	18
3.3.1	Epidémiologie	18
3.3.2	Manifestations cliniques	20
3.3.3	Hémogramme	22
3.3.4	Complications	25
3.3.5	Evolution et pronostic	28
<b>3.</b>	<b>Physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs</b>	<b>36</b>
3.1	Physiopathologie commune	36
3.2	Rôle physiologique de la voie JAK/STAT	37
3.3	Mutations responsables des SMP classiques non-Phi	39
4.3.1	Mutation JAK2 V617F	39
4.3.2	Mutations de l'exon 12 de JAK2	43
4.3.3	Mutations MPL	43
4.3.4	Mutations CALR	44
4.3.5	Mutations LNK et CBL	45
4.3.6	SMP triple négatifs	45
4.3.7	Mutations acquises associées aux SMP	46
3.4	Facteurs associés	48
3.5	Physiopathologie des complications vasculaires dans la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle	50

<b>4. Critères diagnostiques</b>	<b>53</b>
1.1 Critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez	53
5.1.1 Evolution des critères diagnostiques	53
5.1.2 Diagnostics différentiels de la polyglobulie de Vaquez	58
5.1.3 Bilan diagnostique devant une Polyglobulie	61
5.1.4 Questions diagnostiques	64
1.2 Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle	65
5.2.1 Evolution des critères diagnostiques	65
5.2.2 Diagnostics différentiels de la thrombocytémie essentielle	68
5.2.3 Bilan diagnostique devant une thrombocytose	68
5.2.4 Questions diagnostiques	70
<b>5. Traitement</b>	<b>71</b>
1.1 Polyglobulie de Vaquez	71
6.1.1 Traitement actuel	71
6.1.2 Critères de réponse	79
6.1.3 Questions thérapeutiques	80
1.2 Thrombocytémie essentielle	81
6.2.1 Traitement actuel	81
6.2.2 Critères de réponse	88
6.2.3 Questions thérapeutiques	89
V. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	90
VI. MATERIELS ET METHODES	92
VII. RESULTATS	95
<b>1. Données démographiques</b>	<b>95</b>
<b>2. Diagnostic de la polyglobulie de Vaquez</b>	<b>101</b>
<b>3. Diagnostic de la thrombocytémie essentielle</b>	<b>113</b>
<b>4. Traitement de la polyglobulie de Vaquez</b>	<b>122</b>
<b>5. Traitement de la thrombocytémie essentielle</b>	<b>129</b>
<b>6. Référentiels</b>	<b>142</b>
VIII. DISCUSSION	145
IX. CONCLUSION	157

X. ANNEXES	159
1. Annexe 1 : Historique des syndromes myéloprolifératifs	159
2. Annexe 2 : Editorial de William Dameshek, Blood 1951	164
3. Annexe 3 : Questionnaire Enquête de pratique courante	169
XI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	184

## **I. LISTE DES ABBRÉVIATIONS**

2,3 DPG : 2,3-di-phospho-glycérate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARSI-T : Anémie Sidéroblastique Réfractaire avec Thrombocytose, ou SMD/SMP-RS-T pour syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose

ASXL1 : Additional Sex Comb Like 1

AVK : Anti-Vitamine K

BCR-ABL : transcrit de fusion entre BCR (Breakpoint Cluster Region) et ABL1 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1)

BM : Biopsie Médullaire (synonyme : BOM : biopsie ostéo-médullaire)

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BPGM : Diphosphoglycérate mutase

BCSH : British Committee for Standards in Hematology

CALR : Calréticuline

CBL : Casitas B-lineage Lymphoma

CO : Monoxyde de carbone

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

DNMT3A : DNA (cytosine-5)-méthyltransférase 3A

EFS : Etablissement Français du Sang

ELN : European LeukemiaNet

EPO : Erythropoïétine

EPO-R : Récepteur à l'érythropoïétine

ETV6 : ETS translocation variant 6, aussi appelé TEL pour translocation ETS leukemia

EZH2 : Enhancer of Zeste Homolog 2

FGFb : Basic Fibroblastic Growth Factor

FIM : France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

G-CSF-R : Récepteur au G-CSF

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HIF2 $\alpha$  : Hypoxia-Inducible Factor 2 alpha

IDH 1 et 2 : Isocitrate Déshydrogénase 1 et 2

IKZF1 : IKAROS family zinc finger 1

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

JAK2 : Janus Kinase 2

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LNK : Lymphocyte adapter protein

MAPK/ERK : Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular signal-Regulated Kinase

MF : Myélofibrose

MFP : Myélofibrose primitive

MPL : Myeloproliferative leukemia virus

NACO : Nouveaux Anti-Coagulants Oraux

NETs : Neutrophils Extracellular Traps

NFS : Numération Formule Sanguine

NGS : Next Generation Sequencing = séquençage nouvelle génération

NOS : Not Otherwise Specified

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

p50 : Pression partielle en oxygène, pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en oxygène

P53 : Tumor Protein 53

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PHD2 : Prolyl Hydroxylase 2

PI3K/AKT : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase / protein kinase B

PNN : Polynucléaire neutrophile

PV : Polyglobulie de Vaquez

PVSG : Polycythemia Vera Study Group

RUNX1 : Runt-related transcription factor 1, aussi appelé AML1 pour Acute Myeloid Leukemia 1 protein ou CBFA2 pour Core-Binding Factor subunit alpha-2

SAS : Syndrome des Apnées du Sommeil

SF3B1 : Splicing Factor 3b subunit 1

SFH : Société Française d'Hématologie

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMP : Syndrome myéloprolifératif

SMP non-Phi : Syndromes myéloprolifératifs chromosome Philadelphie négatif = polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose

SH2 : Src Homology 2

SRSF2 : Serine/arginine-Rich Splicing Factor 2

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

TE : Thrombocytémie Essentielle

TET2 : Tet méthylcytosine dioxygénase 2

TGF : Tumor Growth Factor

TPO : Thrombopoïétine

TPO-R : Récepteur à la thrombopoïétine, aussi appelé MPL pour Myeloproliferative Leukemia Virus

VGT : Volume Globulaire Total

VHL : Von Hippel-Lindau

## II. LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### Tableaux :

Numéro	Titre	Page
1	Résumé des caractéristiques générales de la polyglobulie de Vaquez et de la thrombocytémie essentielle	35
2	Evolution des critères OMS de la polyglobulie de Vaquez	57
3	Evolution des critères OMS de la thrombocytémie essentielle	67
4	Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la PV	72
5	Critères définissant l'intolérance/résistance à l'hydroxyurée chez les patients traités pour une polyglobulie de Vaquez	75
6	Critères de réponse dans la PV selon la définition de l'European LeukemiaNET (ELN)	79
7	Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la PV	83
8	Critères de réponse dans la TE selon la définition de l'European LeukemiaNET (ELN)	88
9	Pourcentage de réponse au questionnaire parmi les hématologues, par région de France	98

### Figures :

Numéro	Titre	Page
1	Classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes	14
2	Estimation de la répartition des hémopathies et des sous-groupes des SMP par ordre de fréquence	16
3	Répartition des patients porteurs d'une PV ou d'une TE selon l'âge	20
4	Modifications de l'hématocrite lors de vraies ou « fausses » polyglobulies	23
5	Complications évolutives possibles de la PV et de la TE	29
6	Résumé des manifestations cliniques, biologiques, et des complications de la polyglobulie de Vaquez	34
7	Résumé des manifestations cliniques, biologiques, et des complications de la thrombocytémie essentielle	34
8	Fonctionnement de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT : activation par les cytokines hématopoïétiques EPO, TPO, G-CSF	38
9	Suractivation de de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT dans les SMP classiques non LMC	39
10	Culture des progéniteurs érythroïdes <i>in vitro</i> , avec ou sans EPO	40

11	Répartition des principales mutations retrouvées dans les SMP classiques non LMC	46
12	Principaux diagnostics différentiels devant une polyglobulie	61
13	Principaux diagnostics différentiels devant une thrombocytose	68
14	Proposition d'algorithme de traitement de la PV	78
15	Proposition d'algorithme de traitement de la TE	88

**Figures correspondant aux réponses au questionnaire :**

Question	Titre	Page
<b>Epidémiologie</b>		
1	Prenez-vous en charge régulièrement en consultation des patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV) ou de thrombocytémie essentielle (TE) ?	95
	Votre année de thèse	95
	Votre lieu d'exercice	96
2	Vous êtes spécialiste en :	96
3	Dans quelle région exercez-vous ?	97
4	Faites-vous partie d'une société savante ou d'un groupe coopérateur ? Si oui, lequel ou lesquels ?	99
5	Etes-vous considéré comme un « référent » pour la prise en charge des SMP non-Phi ?	100
6	Présentez-vous les dossiers de SMP non-Phi en RCP ?	100
<b>Diagnostic – Polyglobulie de Vaquez</b>		
7	Chez un HOMME / une FEMME asymptomatique, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) jugez-vous nécessaire d'explorer une possible polyglobulie (NFS normale par ailleurs) ? ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?	101
8	Chez un HOMME / une FEMME, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) retenez-vous de façon certaine le diagnostic de polyglobulie de Vaquez chez un patient muté JAK2 ? ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?	103
9	Quels examens sont accessibles dans votre centre ou avec un réseau établi à proximité ?	106
10	Quels examens réalisez-vous devant une suspicion de polyglobulie de Vaquez ?	108

11	Quelles sont votre opinion et votre pratique sur les propositions suivantes ?	110
12	Retenez-vous parfois le diagnostic de polyglobulie de Vaquez (PV) devant une polyglobulie sans mutation du gène JAK2 (ni V617F, ni exon 12) ?	112
<b>Diagnostic – Thrombocytémie essentielle</b>		
13	Quels examens réalisez-vous devant une suspicion de thrombocytémie essentielle ?	113
14	Quels examens réalisez-vous en cas de thrombocytose triple négative (absence de mutation de JAK2, CALR, MPL), et en l'absence de toute cause secondaire (syndrome inflammatoire, carence martiale...) ?	115
15	Dans quels cas réalisez-vous une biopsie médullaire (BM) au diagnostic d'une thrombocytémie essentielle ?	116
16	Quelle est votre opinion concernant le but de la biopsie médullaire (BM) dans les thrombocytémies essentielles et son implication thérapeutique ?	118
17	Quelle est votre opinion concernant les modalités pratiques de la biopsie médullaire (BM) dans la thrombocytémie essentielle ?	119
18	Dans quels cas réalisez-vous une masse sanguine dans le cadre du bilan d'une thrombocytémie essentielle ?	120
<b>Traitement – Polyglobulie de Vaquez</b>		
19	Quelle est votre opinion concernant les objectifs sous traitement d'une polyglobulie de Vaquez (PV) ?	122
20	Comment classez-vous un homme de 50 ans porteur d'une polyglobulie de Vaquez (PV), aux antécédents d'HTA et de diabète contrôlés sous traitement, sans antécédent de thrombose ?	123
21	Quels traitements de fond privilégiez-vous dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ?	124
22	Quel traitement de fond privilégiez-vous chez une patiente de 28 ans, diagnostic de polyglobulie de Vaquez, hémocrite 49%, sans antécédent thrombotique ni facteur de risque cardiovasculaire, sans projet de grossesse, selon les NFS suivantes ?	126
23	Quels traitements de fond utilisez-vous en 2 <sup>ème</sup> ligne dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ?	127

24	<p>Vous diagnostiquez une polyglobulie de Vaquez (PV) à l'occasion d'un premier épisode thrombo-embolique survenu sans autre facteur déclenchant, chez un patient de 65 ans sans autre antécédent.</p> <p>Quel est votre traitement sur le plan de l'anticoagulation s'il s'agit d'une thrombose veineuse profonde ?</p> <p>Quel est votre traitement sur le plan de l'anticoagulation s'il s'agit d'une embolie pulmonaire bilatérale ?</p>	128
<b>Traitement – Thrombocytémie essentielle</b>		
25	Parmi les propositions ci-dessous, laquelle ou lesquelles considérez-vous comme des indications de traitement cytoréducteur dans une thrombocytémie essentielle ?	129
26	Quelle est votre opinion concernant les objectifs sous traitement d'une thrombocytémie essentielle ?	130
27	Comment classez-vous un homme de 51 ans porteur d'une thrombocytémie essentielle avec 620 000 plaquettes/mm <sup>3</sup> , fumeur, avec hypertension bien contrôlée sous traitement ?	131
28	Dans quelles situations prescrivez-vous de l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire dans la thrombocytémie essentielle ?	132
29	Utilisez-vous parfois l'anagrélide (Xagrid®) en traitement de fond dans la thrombocytémie essentielle ? Si oui, dans quelles situations ?	134
30	Quels traitements privilégiez-vous dans les situations suivantes, chez des patients atteints de thrombocytémie essentielle ?	135
31	Quels traitements privilégiez-vous pour un patient de 35 ans avec thrombocytémie essentielle, sans antécédent de thrombose ni manifestation hémorragique, non symptomatique ?	137
32	Vous suivez une patiente de 66 ans porteuse d'une thrombocytémie essentielle sans autre antécédent, traitée par hydroxyurée en 1 <sup>ère</sup> ligne. A la dose de 1500 mg/jour (soit 3 gélules/jour) depuis plus de 3 mois, les plaquettes ont baissé de 820 000 à 530 000/mm <sup>3</sup> mais l'hémoglobine a baissé de 13 à 10,4 g/dL, avec leucocytes à 3900/mm <sup>3</sup> et PNN à 1400/mm <sup>3</sup> . Que faites-vous ?	139
33	Quels traitements de fond utilisez-vous en 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> lignes dans la prise en charge de la thrombocytémie essentielle ?	141

<b>Référentiels</b>		
34	Connaissez-vous les référentiels de diagnostic et de prise en charge des SMP non-Phi ?	142
35	En pratique clinique, suivez-vous les recommandations des référentiels ?	143
36	Serez-vous intéressé par de nouvelles recommandations françaises pour les SMP non-phi ?	144

### III. RÉSUMÉ

**Titre de la thèse :** Pratiques courantes diagnostiques et thérapeutiques dans la Polyglobulie de Vaquez et la Thrombocytemie Essentielle – Enquête auprès de 120 praticiens

**Contexte :** En consultation d'hématologie ou de médecine interne, nous sommes fréquemment confrontés à des suspicions de polyglobulie de Vaquez (PV) ou de thrombocytemie essentielle (TE). Les recommandations concernant leur prise en charge, essentiellement basées sur des avis d'experts, ont été revues de façon récente – mais ne sont pas toujours consensuelles. Nous avons voulu faire un état des lieux des pratiques cliniques concernant le diagnostic et le traitement de la PV et la TE par les médecins français ou francophones, afin d'évaluer l'adhésion des praticiens aux recommandations ainsi que leur application pratique.

**Méthodes :** Nous avons rédigé un questionnaire ayant pour but d'évaluer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques des médecins prenant en charge des PV et des TE, diffusé par email grâce à l'aide de la SFH (Société Française d'Hématologie) et du FIM (France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs).

**Résultats :** Nous avons reçu 120 réponses au questionnaire.

Sur le plan diagnostique, les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite utilisés pour explorer une polyglobulie ou diagnostiquer une PV paraissent très variables. Le bilan de biologie moléculaire nous semble largement conforme aux recommandations, avec la recherche de la mutation de JAK2 V617F en première intention, puis, en cas de négativité, la recherche de mutations de l'exon 12 dans la PV, ou de CALR puis MPL dans la TE. La biopsie médullaire n'apparaît pas en pratique comme un examen

systématique, mais plutôt un examen de deuxième intention ou réservé aux diagnostics difficiles.

Concernant le traitement, les objectifs de réponse s'avèrent bien connus et appliqués dans la PV, mais semblent moins strictement suivis dans la TE. L'interféron est largement prescrit dans ces deux pathologies, en accord avec les recommandations, et ce malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché. Les critères utilisés pour la prescription d'aspirine dans la TE ne paraissent pas consensuels.

**Conclusion :** Dans notre étude, nous avons pu constater plusieurs points de discordance entre les pratiques des médecins francophones et les recommandations internationales récentes pour le diagnostic et le traitement de la PV et la TE. Ceci pourrait relever de questions d'habitudes de pratiques, mais également d'un manque de connaissance ou d'adhésion aux recommandations. Ces observations pourraient être prises en compte dans les recommandations françaises.

## IV. INTRODUCTION

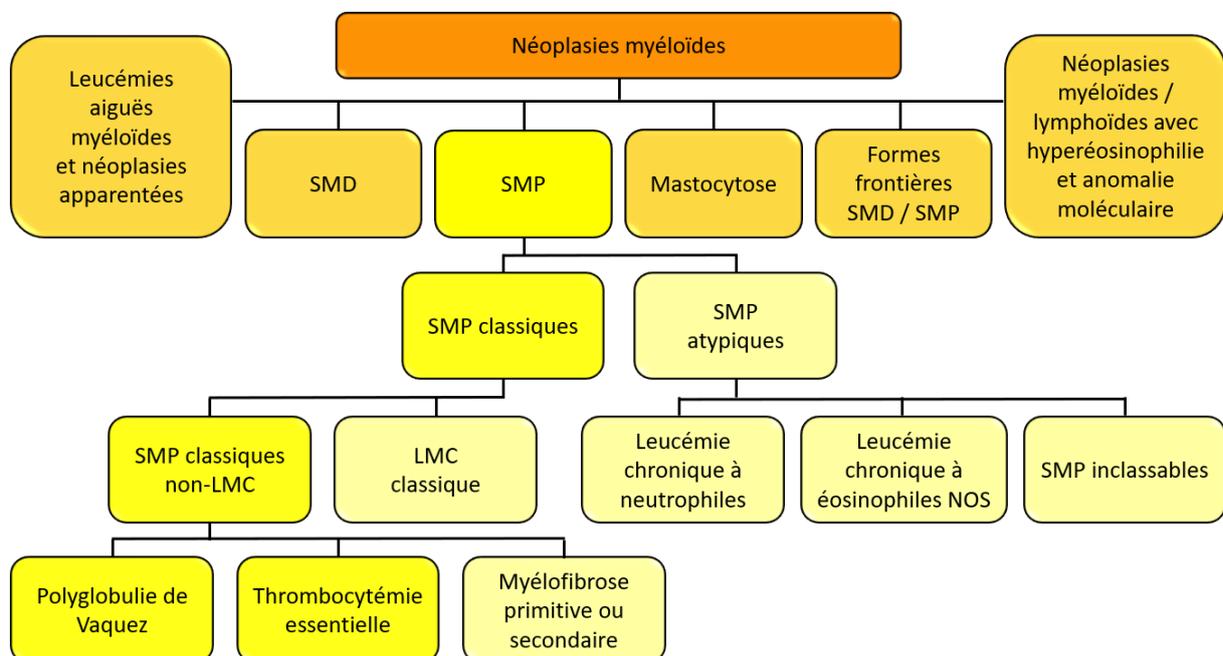
### 1. CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

#### 1.1 CLASSIFICATION OMS 2016 DES HEMOPATHIES MYELOÏDES

Les hémopathies malignes représentent environ 10% des cancers, soit environ 35 500 nouveaux cas par an en France (1).

Parmi les hémopathies malignes, environ deux tiers sont de nature lymphoïde, le tiers restant correspondant aux hémopathies myéloïdes, soit un peu moins de 12 000 cas par an en France (1).

La classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2016 répartit les hémopathies malignes myéloïdes (ou néoplasies myéloïdes) en 6 sous-groupes majeurs de fréquence variable, dont le sous-groupe des syndromes myéloprolifératifs (SMP) (2) (**Figure 1**) :



**Figure 1. Classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes (2).**

*SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; BCR-ABL : transcrite de fusion entre BCR (B cell receptor) et ABL1 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) ; NOS : not otherwise specified.*

## 1.2 CLASSIFICATION OMS 2016 DES SMP

D'après la classification OMS 2016, font partie des SMP (**Figure 1**) (2) :

- La leucémie myéloïde chronique classique,
- La polyglobulie de Vaquez,
- La thrombocytémie essentielle,
- La myélofibrose primitive,
- La leucémie chronique à neutrophiles,
- La leucémie chronique à éosinophiles,
- Ainsi que l'entité « syndromes myéloprolifératifs inclassables ».

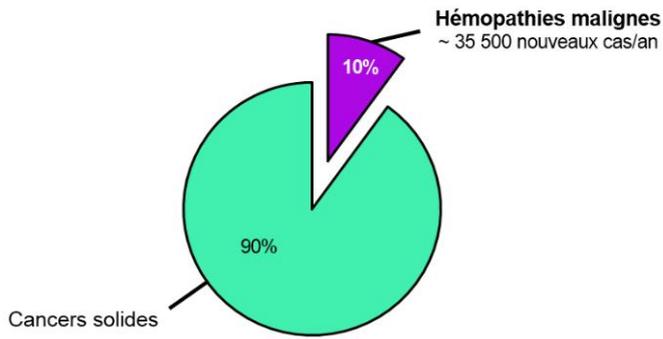
## 2. GENERALITES SUR LES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

### 1.1 REPARTITION DES SMP

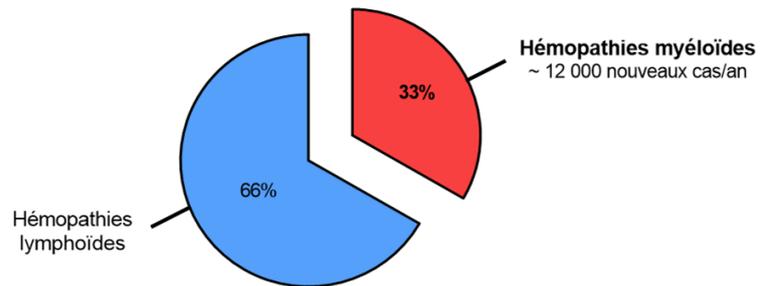
Les SMP sont des pathologies relativement rares dans la population générale, mais certains sous-groupes sont assez fréquents en hématologie : ce sont les SMP dits « classiques », avec par ordre de fréquence la thrombocytémie essentielle, la polyglobulie de Vaquez, la leucémie myéloïde chronique classique (LMC), et la myélofibrose primitive. Les SMP dits « atypiques » que sont la leucémie chronique à neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles et les SMP inclassables, représentent environ 4% de tous les SMP (**Figure 2**).

A noter qu'une autre forme de LMC, appelée LMC atypique, n'est pas classée dans le sous-groupe SMP mais dans le sous-groupe SMD/SMP des néoplasies myéloïdes.

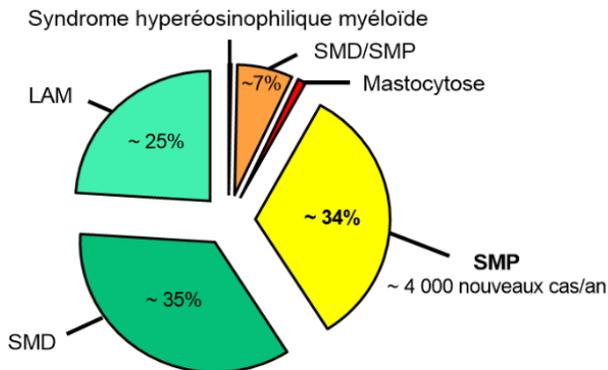
### Répartition des cancers en France



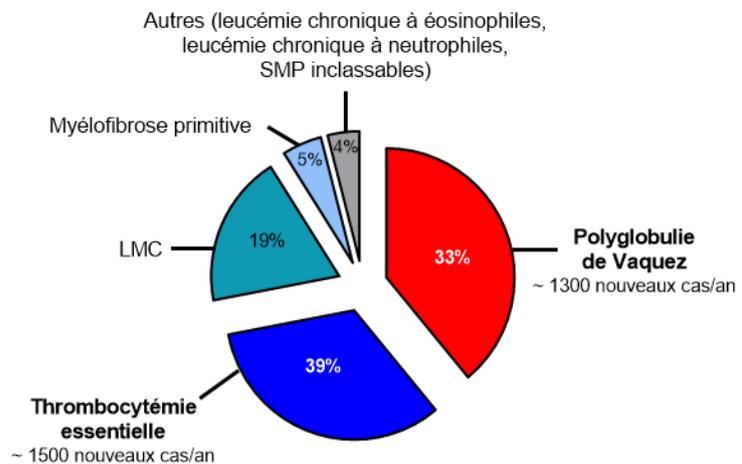
### Répartition des hémopathies en France



### Répartition des hémopathies myéloïdes en France



### Répartition des SMP en France



**Figure 2. Estimation de la répartition des hémopathies et des sous-groupes des SMP par ordre de fréquence, d'après (1).**

## 1.2 DEFINITION DES SMP CLASSIQUES

Le terme de SMP regroupe un ensemble de pathologies myéloïdes ayant en commun les caractéristiques suivantes :

- Une hyperproduction par la moelle osseuse des cellules d'une ou plusieurs des trois lignées myéloïdes (érythrocytaire, mégacaryocytaire ou granuleuse),
- Une maturation normale ou quasiment normale des cellules sanguines,
- Une évolution chronique.

Les SMP sont des pathologies acquises au cours de la vie, secondaires à des altérations des cellules souches hématopoïétiques. Ces anomalies sont clonales, liées à des mutations, aujourd'hui identifiables dans la majorité des cas, qui confèrent aux cellules devenues tumorales un avantage de prolifération et de survie. Une partie du diagnostic reposera sur la vérification de l'origine « primitive » de l'anomalie, par opposition à une cause réactionnelle – des stimuli variables peuvent en effet être responsables de l'augmentation « secondaire » d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, en l'absence de toute pathologie hématologique.

Les SMP touchent une ou plusieurs lignées myéloïdes mais prédominent sur l'une d'entre elles : la lignée érythrocytaire pour la polyglobulie de Vaquez, la lignée mégacaryocytaire pour la thrombocytémie essentielle, la lignée granuleuse pour la LMC, les lignées mégacaryocytaire et granuleuse pour la myélofibrose primitive.

La prolifération excessive d'une ou plusieurs lignées myéloïdes débute dans la moelle, se poursuit dans le sang (augmentation des cellules matures), et peut se manifester également par une augmentation de la taille de la rate (splénomégalie) et du foie (hépatomégalie).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la polyglobulie de Vaquez et à la thrombocytémie essentielle, du fait de leur plus grande fréquence, d'une similarité en termes de physiopathologie, de raisonnement diagnostique, de complications, d'évolution et de prise en charge.

La polyglobulie de Vaquez (ou polyglobulie primitive ou *polycythemia vera* en anglais), est définie par une hyperproduction prédominant sur la lignée érythrocytaire, le terme de polyglobulie désignant une augmentation de la masse des globules rouges (augmentation de leur nombre et/ou de leur volume), qui s'accompagne d'une élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Une augmentation modérée du taux de globules blancs (hyperleucocytose) ou du taux de plaquettes (thrombocytose) est parfois associée.

La thrombocytémie essentielle (ou *essential thrombocytemia* en anglais), est définie par une hyperproduction prédominant sur la lignée mégacaryocytaire. Elle est évoquée devant une augmentation du taux de plaquettes (thrombocytose). Une augmentation modérée du taux de globules blancs (hyperleucocytose) est parfois associée.

### **1.3 POLYGLOBULIE DE VAQUEZ ET THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE**

#### **3.3.1 EPIDEMIOLOGIE**

##### Incidence

L'incidence de la polyglobulie de Vaquez (PV) varie beaucoup selon les études. Selon une vaste revue de la littérature, l'incidence de la PV dans le monde varie entre 0,01 et 2,61 cas pour 100 000 habitants/an, avec une incidence combinée de 0,83 cas pour 100 000 habitants/an (3). La plus faible incidence rapportée se situe au Japon

(4), et la plus forte en Suède (5). En Europe, l'incidence varie entre 0,4 et 2,8 cas pour 100 000 habitants/an (6).

L'incidence de la thrombocytémie essentielle (TE) varie également beaucoup selon les études. Selon la même revue, l'incidence de la TE dans le monde varie entre 0,21 et 1,7 cas pour 100 000 habitants/an, avec une incidence combinée de 1,03 cas pour 100 000 habitants/an (3). La plus faible incidence rapportée se situe en Israël (7), et la plus forte en Angleterre (8). En Europe, l'incidence varie entre 0,38 et 1,7 cas pour 100 000 habitants/an (6).

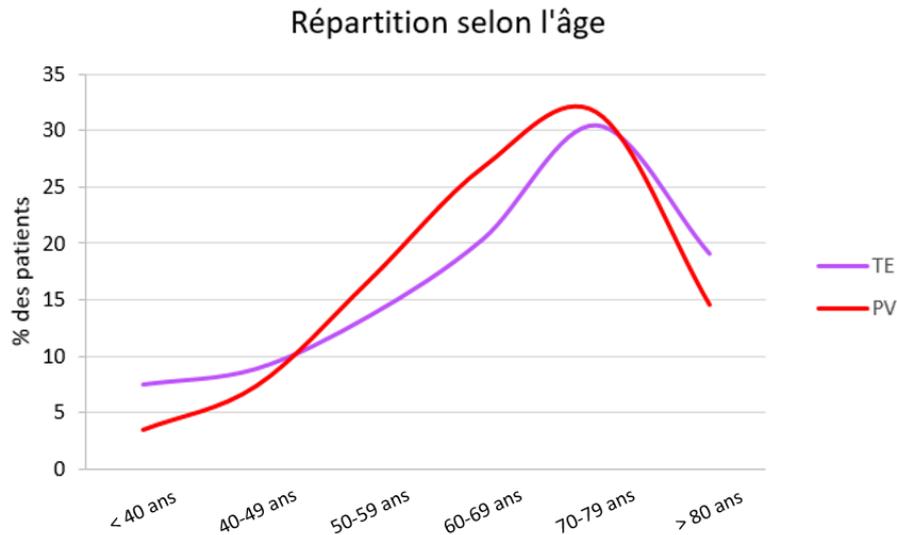
### Prévalence

La prévalence de la PV dans le monde est très variable, entre 0,49 et 46,88 cas pour 100 000 habitants (3). La prévalence de la TE dans le monde est également très variable, entre 11 et 42,51 cas pour 100 000 habitants (3). Cette grande variabilité des chiffres rapportés relève probablement en partie d'une grande disparité dans le dépistage de ces maladies, ou des critères diagnostiques retenus.

### Age médian au diagnostic

L'âge médian au diagnostic de PV est de l'ordre de 65 ans (9). Très rare avant 40 ans (moins de 10% des patients), elle est exceptionnelle chez l'enfant et l'adolescent (1% des patients moins de 25 ans et 0,1% ont moins de 20 ans) (10, 11). Il existe une discrète prédominance masculine, avec un sexe ratio homme/femme entre 1 et 1,2 selon les études (12, 13).

L'âge médian au diagnostic de TE est de 65 à 70 ans (14), cependant elle n'est pas exceptionnelle chez les personnes jeunes, autour de l'âge de 30 ans – la TE est notamment plus fréquente que la PV dans cette catégorie d'âge (**Figure 3**). Il existe une prédominance féminine, en particulier chez les patients jeunes, le sexe ratio homme/femme chez les patients plus âgés étant proche de 1 (15, 16).



**Figure 3. Répartition des patients porteurs d'une PV ou d'une TE selon l'âge, d'après (17).**

### 3.3.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

#### Circonstances de diagnostic

Le diagnostic de PV ou de TE est souvent posé de manière **fortuite**, lors de la découverte sur un hémogramme d'une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite pour la PV, ou d'une augmentation des plaquettes (thrombocytose) pour la TE.

Plus rarement, le diagnostic de PV peut être posé lors d'une consultation pour des **signes cliniques** évocateurs de polyglobulie :

- Prurit aquagénique : retrouvé chez plus de la moitié des patients (18), il s'agit de démangeaisons diffuses survenant après un contact avec l'eau (en particulier l'eau chaude), sans modification visible de l'aspect de la peau (19) ;
- Erythrose cutanée prédominant sur les régions découvertes (notamment érythrose faciale, parfois très ancienne) et érythrose muqueuse (couleur lie-de-vin du palais, hyperhémie conjonctivale) ;

- Erythromélgies (rougeur, chaleur, douleur et gonflement des extrémités, avec acroparesthésies ou sensation de brûlure), souvent asymétrique et pouvant évoluer vers une acrocyanose voire une gangrène ;
- Symptômes d'hyperviscosité avec troubles microvasculaires tels que céphalées, vertiges, acouphènes, myodésopsies et autres troubles visuels, paresthésies, pseudo-syndrome de Raynaud.

Des symptômes constitutionnels, tels que la fatigue ou la perte de poids, peuvent parfois être retrouvés au diagnostic d'une PV.

Les signes cliniques retrouvés dans la TE sont relativement similaires à ceux que l'on peut retrouver dans une PV, avec en particulier des érythromélgies et des signes d'hyperviscosité. Les signes généraux sont sans doute plus rares. Le prurit aquagénique est moins caractéristique, mais des interrogatoires systématiques révèlent une fréquence non négligeable de ce symptôme, retrouvé chez environ 10% des patients et qui semble être associé à des profils de patients plus prolifératifs et de plus haut risque (20).

Plus fréquemment, la découverte de la PV ou de la TE peut se faire lors de l'exploration d'une **complication vasculaire** : thrombose artérielle ou veineuse, manifestation ischémique liée à l'obstruction transitoire de la microcirculation, complication hémorragique. Environ 25% des patients porteurs d'une PV et 20% des patients porteurs d'une TE présentent une complication thrombotique avant ou au moment du diagnostic (21, 22). Les complications hémorragiques révélant le diagnostic sont plus rares dans la PV comme dans la TE, autour de 2 à 3% des cas (23).

### Examen clinique

L'examen clinique permettra de préciser les symptômes listés ci-dessus, ainsi que de chercher une **hépato-splénomégalie**. On retrouve une splénomégalie dans près de 45% des PV et 30% des TE, habituellement peu volumineuse et parfois découverte à l'échographie (23). L'hépatomégalie est plus rare, elle est régulière, et doit faire rechercher une autre cause que la PV ou la TE lorsqu'elle est marquée.

L'examen clinique et l'interrogatoire doivent aussi s'attacher à explorer des **facteurs de risque cardio-vasculaire** qu'il faudra essayer de corriger autant que possible (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, surpoids...), et à dépister des manifestations vasculaires (artérite des membres inférieurs, souffle carotidien...).

### 3.3.3 HEMOGRAMME

#### Polyglobulie de Vaquez

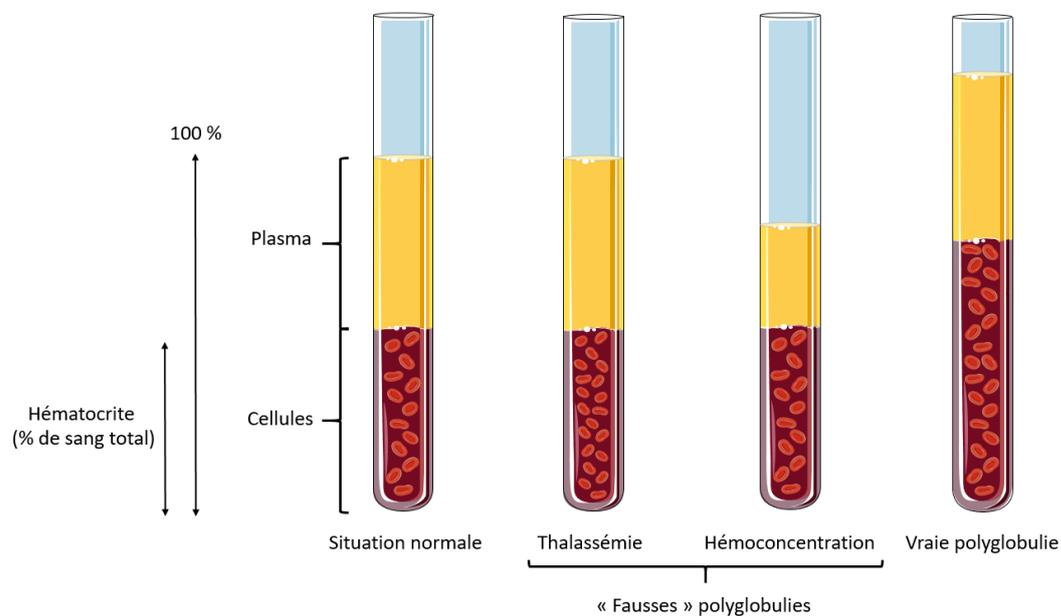
Sur l'hémogramme, plusieurs paramètres renseignent sur la lignée rouge : principalement l'hémoglobine, l'hématocrite, et le nombre de globules rouges. La PV entraîne une polyglobulie vraie, qui se manifeste par une augmentation conjointe de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges – ce dernier paramètre étant cependant à lui seul sans valeur pour le diagnostic.

Plusieurs situations peuvent entraîner une augmentation d'un ou plusieurs paramètres érythrocytaires, sans être de vraies polyglobulies (**Figure 4**) :

- Les syndromes thalassémiques hétérozygotes, dans lesquels on observe une augmentation du nombre de globules rouges, sans augmentation de l'hémoglobine ni de l'hématocrite, et associée à une microcytose ;
- L'hémoconcentration, dans laquelle on observe une augmentation de l'hématocrite en raison d'une diminution du volume plasmatique, une augmentation modérée de

l'hémoglobine, en général sans augmentation notable du nombre de globules rouges. Cette situation peut être retrouvée dans deux circonstances :

- ⇒ Soit lors d'une vraie déshydratation avec réduction du volume plasmatique (en cas de brûlures étendues, entéropathie exsudative, prise de diurétiques, prise en charge en réanimation...),
- ⇒ Soit lors d'une contraction de l'espace vasculaire principalement veineux (aussi appelée « polyglobulie de stress » ou « syndrome de Gaisbock », elle concerne en général des hommes, adultes, obèses, hypertendus, stressés).



**Figure 4. Modifications de l'hématocrite lors de vraies ou « fausses » polyglobulies.**

En cas de doute sur la présence d'une vraie polyglobulie, notamment en cas de valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite limites, une mesure isotopique du volume globulaire total est recommandée. Une augmentation du volume globulaire total de plus de 25% de la valeur théorique normale affirmera la vraie polyglobulie. Nous discuterons plus avant de ce point dans les critères diagnostiques de la PV.

La morphologie des globules rouges est normale ; une poïkilocytose ou la présence de dacryocytes doivent faire évoquer une transformation en myélofibrose.

Une microcytose doit faire évoquer une carence martiale, fréquente au diagnostic de PV, causée par exemple par des hémorragies gastriques occultes, ou simplement liée à une consommation accrue du fer par une érythropoïèse intense. La réalisation d'un bilan martial est donc recommandée au diagnostic de PV.

Une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile est présente dans plus de 60% des cas (24). Elle est généralement modérée, entre 12 000 et 25 000 leucocytes/mm<sup>3</sup>. Un excès de polynucléaires basophiles peut également être observé.

Une thrombocytose est présente chez environ la moitié des patients (24). Au frottis sanguin, les plaquettes peuvent être de grande taille.

La vitesse de sédimentation, si elle est réalisée, est habituellement basse – cet examen n'a cependant plus vraiment de place dans l'exploration des PV.

A noter que dans le cas particulier des SMP révélés par une thrombose splanchnique, l'hémogramme peut être normal ou subnormal, notamment du fait de l'hémodilution et de l'hypersplénisme secondaires à l'hypertension portale. Devant une thrombose splanchnique, il faut donc rechercher un SMP même en l'absence de perturbation notable de l'hémogramme. En effet, dans 30 à 50% des cas, l'étiologie principale responsable d'une thrombose splanchnique est un SMP (25, 26).

### Thrombocytémie essentielle

L'hémogramme retrouvera tout d'abord une thrombocytose, définie par un taux de plaquettes > 450 000 /mm<sup>3</sup>. La réalisation d'un frottis sanguin permettra de s'assurer qu'il s'agit d'une vraie thrombocytose : il existe en effet de fausses thrombocytoses, liées à des erreurs d'automates. Ces derniers peuvent compter à tort certaines structures non plaquettaires comme étant des plaquettes : principalement des cristaux

de cryoglobuline (27), mais également des fragments de cellules leucémiques ou lymphomateuses circulantes (28), certaines particules bactériennes (29) ou encore des fragments de globules rouges (schizocytes) lorsqu'ils sont nombreux – comme par exemple dans les suites de brûlures graves (30).

Une hyperleucocytose modérée peut être associée dans environ la moitié des cas, parfois accompagnée d'un discret excès de polynucléaires basophiles et/ou éosinophiles. Une discrète myélémie est possible (< 5%).

L'hémoglobine est souvent normale. Il peut exister une anémie hypochrome microcytaire en cas de carence martiale associée, par exemple secondaire à des hémorragies répétées. Une élévation des paramètres érythrocytaires doit faire poser la question du diagnostic différentiel avec une PV.

#### 3.3.4 COMPLICATIONS

Les complications de la PV et de la TE sont similaires : il existe un risque de thromboses artérielles et/ou veineuses, de troubles microvasculaires, et d'hémorragies.

##### Thromboses artérielles et/ou veineuses

Les thromboses artérielles et/ou veineuses sont des complications fréquentes de la PV et de la TE, et peuvent même en être la première manifestation. Dans la PV, elles concernent environ 40% des patients au total (31), et révèlent la maladie chez 20-25% des patients (23). Dans la TE, elles concernent également environ 40% des patients, 20% des patients ayant déjà eu un évènement thrombotique au diagnostic, et 20% de plus en développeront un au cours de l'évolution (21, 23). Il s'agit de complications graves : elles sont responsables de 15 à 45% des décès chez les patients porteurs d'une PV (9, 32, 33).

Dans les deux pathologies, les thromboses artérielles sont plus fréquentes que les thromboses veineuses (34).

Dans 70% des cas, il s'agit d'une **thrombose artérielle**, touchant par ordre de fréquence la circulation cérébrale (accident vasculaire cérébral ischémique 38,6%), la circulation coronarienne (syndrome coronarien aigu 21,4%), puis les territoires vasculaires distaux (thrombose artérielle périphérique 5,3%, thrombose d'une artère splanchnique 2,4%, thrombose d'une artère de la rétine 0,8%) (34, 35).

Dans 30% des cas, il s'agit d'une **thrombose veineuse**, avec par ordre de fréquence : thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et embolie pulmonaire, thrombose veineuse superficielle, puis thromboses veineuses de site plus inhabituel, comme les thromboses veineuses cérébrales ou les thromboses touchant les territoires porte, mésentérique ou splénique (34, 35). Des cas de priapisme ont également été rapportés. Les thromboses splanchniques sont fréquemment associées aux SMP, elles regroupent les thromboses de la veine porte et les thromboses des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari). La prévalence des thromboses veineuses est de 9 à 36% des SMP, la prévalence des thromboses des veines splanchniques étant de 5,5 à 10% des PV (36).

#### Troubles microvasculaires et manifestations ischémiques

Les manifestations ischémiques distales sont liées à des troubles microvasculaires, secondaires à des microthrombi dans la microcirculation. Ces microthrombi sont favorisés par des dépôts de plaquettes et de facteur Von Willebrand, ainsi que par une inflammation de la paroi vasculaire.

Les troubles de la microcirculation responsables de manifestations ischémiques sont fréquents dans la PV et la TE, touchant environ 30 à 40 % des patients (35, 37). Ils touchent la microcirculation artérielle périphérique : peau, cerveau, territoires

coronariens et intra-abdominaux. La manifestation la plus fréquente est l'érythromélgie, qui peut survenir dès que le taux de plaquettes dépasse  $400\ 000/\text{mm}^3$  (38, 39). Des manifestations ischémiques transitoires neurologiques, oculaires ou coronariennes peuvent également survenir.

Ces complications répondent généralement très bien au traitement antiagrégant plaquettaire, même à faible dose (40).

### Hémorragies

Les hémorragies concernent 3 à 8% des patients porteurs d'une PV (36). Elles sont plus fréquentes dans la TE, elles concernent 3 à 18% des patients selon les études (36), avec une incidence de complications hémorragiques majeures d'environ 0,33%/patient/année (41). Ce sur-risque hémorragique se corrige sous traitement cytoréducteur efficace. Les complications hémorragiques sont, comme les complications thrombotiques, de mauvais pronostic pour la survie des patients (23).

Dans la PV comme dans la TE, les hémorragies ont les caractéristiques des troubles de l'hémostase primaire : elles sont cutanéomuqueuses, superficielles, spontanées ou secondaires à un traumatisme minime, et de localisation variable. Il n'y a jamais de purpura, contrairement au syndrome hémorragique des thrombopénies. Il s'agit principalement de manifestations hémorragiques simples (ecchymoses, gingivorragies, ménorragies, épistaxis) mais, moins fréquemment, peuvent également survenir des hémorragies potentiellement graves (hémorragies gastro-intestinales, accident vasculaire cérébral hémorragique, hématome musculaire, hémarthrose) (34). Ces hémorragies graves concernent 5,5% des complications hémorragiques (34).

Les hémorragies surviennent principalement lorsque les plaquettes sont supérieures à 1 voire  $1,5\ \text{million}/\text{mm}^3$  dans la TE, et sont favorisées par la prise d'antiagrégant plaquettaire (42).

### 3.3.5 EVOLUTION ET PRONOSTIC

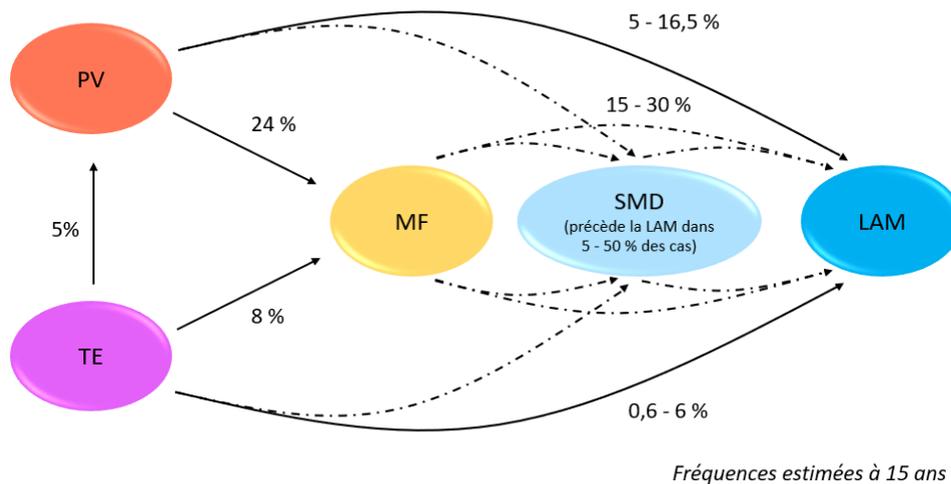
L'évolution de la PV est chronique, cependant les patients porteurs d'une PV ont un risque de décès 1,6 fois supérieur à celui de la population générale (43). La médiane de survie se situe entre 13,5 ans et 20,3 ans (33, 44). Elle est de 84,8 à 93% à 5 ans et > 75% à 10 ans (45, 46).

Les patients porteurs d'une TE n'ont pas un risque de décès significativement augmenté par rapport à celui de la population générale (43), au moins pendant la première décade suivant le diagnostic (47). La médiane de survie est de 19,8 ans (44), elle est de 89,9% à 5 ans (45).

Ainsi, l'impact de ces pathologies sur la survie globale concerne surtout les sujets jeunes, pour lesquels l'augmentation du risque de décès comparativement à des sujets sains du même âge est notable (47).

Chez les patients non traités, la morbidité et la mortalité de la PV et de la TE sont principalement liées aux complications thrombotiques. Chez les patients sous traitement efficace, l'augmentation du risque de décès est majoritairement liée au risque évolutif : transformation en myélofibrose secondaire, et transformation en syndrome myélodysplasique (SMD) et en leucémie aiguë myéloïde (LAM) (33).

La TE peut évoluer vers une PV, et la TE comme la PV peuvent évoluer en myélofibrose secondaire, en SMD ou en LAM (**Figure 5**).



**Figure 5. Complications évolutives possibles de la PV et de la TE.**

### Transformation en polyglobulie de Vaquez

La progression vers une PV concerne environ 5% des cas de TE, et survient généralement dans les premières années suivant le diagnostic (48). Ceci témoigne de l'existence d'un chevauchement entre ces deux entités (49). Le diagnostic de TE nécessite l'absence de critères diagnostiques en faveur d'une PV. Ces critères doivent être recherchés systématiquement, car il existe également des cas où la polyglobulie peut être masquée au diagnostic, en cas de carence martiale notamment.

### Myélofibrose secondaire

Dans la PV, le risque de myélofibrose est d'environ 10-15% à 10 ans, 16-24% à 15 ans et jusqu'à 32% à 20 ans (33, 46, 50).

Dans la TE, le risque d'évolution en myélofibrose est de 1 à 9,7% à 10 ans selon les études (46, 51). Une étude retrouvait une probabilité de transformation en myélofibrose de 2,7% à 5 ans, 8,3% à 10 ans et 15,3% à 15 ans (52).

Les délais d'apparition d'une myélofibrose varient de quelques mois à plus de 6 ans (9). Cette complication est de mauvais pronostic, du fait de son évolution propre mais également car la survenue d'une myélofibrose augmenterait le risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde (53).

Il a été suggéré que la réalisation de saignées seules était susceptible d'accélérer la transformation en myélofibrose dans la PV (54). Dans la TE, les facteurs prédictifs de cette transformation sont mal connus : celle-ci peut survenir en l'absence de tout traitement et n'est pas associée à une anomalie cytogénétique particulière (55). Aucun traitement n'a démontré à ce jour d'efficacité significative dans la prévention de cette complication sévère.

Une étude du Polycythemia Vera Study Group (PVSG), comportant des biopsies médullaires répétées au cours du temps chez des patients porteurs d'une PV, a permis de documenter les modalités d'apparition de la myélofibrose (56). Cette myélofibrose secondaire débute par une sclérose, un épaissement de la paroi des sinus médullaires, puis une densification de la trame réticulinique. On parle alors de fibrose réticulinique, qui correspond à des dépôts de collagène de type III. Les fibres de réticuline se densifient au cours de l'évolution, on observe des fibres de plus en plus épaisses ou réunies en faisceaux, jusqu'à ce que se constitue une fibrose collagène, formée de dépôts de collagène de type I. Parallèlement, le tissu myéloïde se modifie progressivement, et la prolifération touchant initialement la lignée érythroïde intéresse à terme les trois lignées myéloïdes (57). Des anomalies de forme s'ajoutent à ces anomalies de prolifération. Finalement, la fibrose diffuse envahissant les logettes médullaires remplace les zones d'hématopoïèse où seuls sont préservés les mégacaryocytes, qui se retrouvent sous forme de cellules dispersées et dystrophiques (9). Des mesures isotopiques ont également été réalisées, par scintigraphie médullaire utilisant le fer 52 puis les colloïdes de technétium et la transferrine, et retrouvaient une extension progressive de l'érythropoïèse dans les os longs, une diminution de l'érythropoïèse axiale, et une accentuation progressive de la splénomégalie avec majoration de sa fonction érythrocytaire (58, 59).

Cliniquement, la survenue d'une myélofibrose se manifeste par l'apparition d'une volumineuse splénomégalie, une érythro-myélémie, ainsi que le développement de cytopénies. Tout d'abord, l'augmentation rapide de la splénomégalie induit une augmentation importante du volume plasmatique, et l'excès de production des globules rouges n'entraîne plus d'élévation de l'hématocrite en raison de cette hémodilution. Par la suite, l'extension de la fibrose médullaire sera responsable du développement généralement d'une anémie, puis d'autres cytopénies.

Sur le plan physiopathologique, la myélofibrose est ici un phénomène secondaire. Les fibroblastes responsables de cette fibrose ne proviennent pas du clone anormal responsable de la PV ou de la TE, ils sont polyclonaux et ne contiennent pas les anomalies cytogénétiques que l'on peut retrouver dans la pathologie initiale. Ces cellules sont donc stimulées par des facteurs locaux : il s'agit de médiateurs libérés par le clone myéloïde prolifératif – tels que le PDGF (*platelet derived growth factor*), le TGF (*tumor growth factor*) ou encore le FGFb (*basic fibroblastic growth factor*).

Par ailleurs, il existe une entité particulière, nommée « pré-fibrose », qui correspond à une forme préfibrotique de la myélofibrose primitive et serait d'après Thiele *et al.* le principal différentiel de la TE (60, 61). Cette entité est caractérisée histologiquement par une hypercellularité médullaire, une prolifération neutrophilique, une densification réticulinique minime ou absente, et une prolifération mégacaryocytaire associée à une dysplasie de cette lignée. En appliquant ces critères, Thiele *et al.* affirment que 30 à 50% seulement des patients pour qui le diagnostic de TE a été posé seraient de vraies TE (62). L'enjeu du diagnostic de cette « pré-fibrose » réside dans le risque d'évolution vers une myélofibrose vraie : il serait d'environ 65%, altérant donc le pronostic des patients (63). Après un délai médian de 38 mois, 50% des pré-fibroses deviendraient de vraies myélofibroses en histologie (61, 64).

### Leucémie aiguë myéloïde

Dans la PV, le risque de transformation en syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë myéloïde (LAM) est de 3 à 10% 10 ans, 5 à 16,5% à 15 ans et 8 à 24% à 20 ans selon les études (12, 33, 44, 46, 65, 66).

Dans la TE, la transformation en LAM concerne 0,6 à 6,1% des patients selon les études, il serait inférieur à 1% dans les 10 premières années d'évolution (12, 44, 65-67).

La survenue d'une myélofibrose semble augmenter le risque de transformation secondaire en LAM (51).

Le principal facteur de risque de développement d'une LAM est l'utilisation d'un traitement myélosuppresseur de type alkylant, phosphore 32 ou pipobroman (33, 68). Les associations thérapeutiques semblent majorer encore le risque leucémique. Un autre facteur de risque important est la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles (68).

Cependant, la transformation en LAM fait partie de l'histoire naturelle de la maladie : en effet, avec un traitement par saignées seules dans la PV, le taux de transformation en LAM est de 1,5%. Ce taux, bien que faible, est supérieur à celui d'une population normale de même âge.

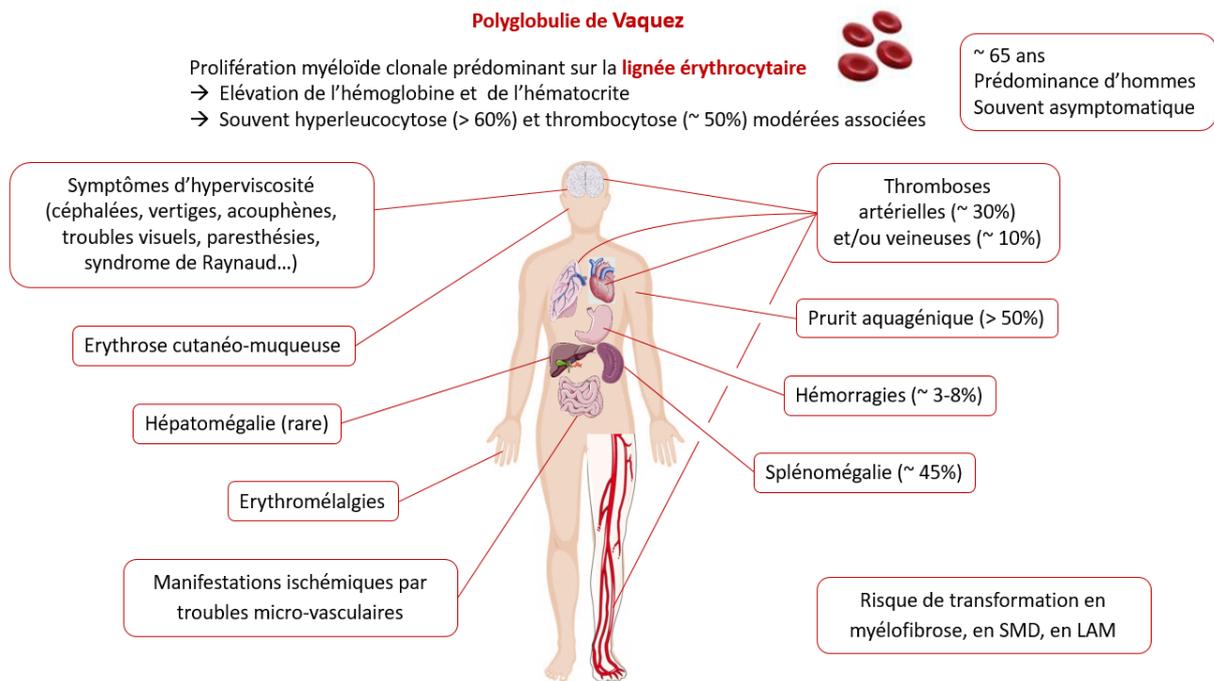
La transformation leucémique est de mauvais pronostic, elle est responsable de 13 à 54% des décès dans la PV (32, 33) et fait partie des principales causes de décès dans la TE (49). Dans ce contexte, les leucémies sont souvent de phénotype immature et de cytogénétique complexe ou défavorable. Elles touchent généralement des patients âgés, potentiellement déjà victimes de complications vasculaires et déjà exposés à des traitements myélosuppresseurs, et qui ne peuvent pas toujours

bénéficier de traitements à visée curative tels que les chimiothérapies intensives et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

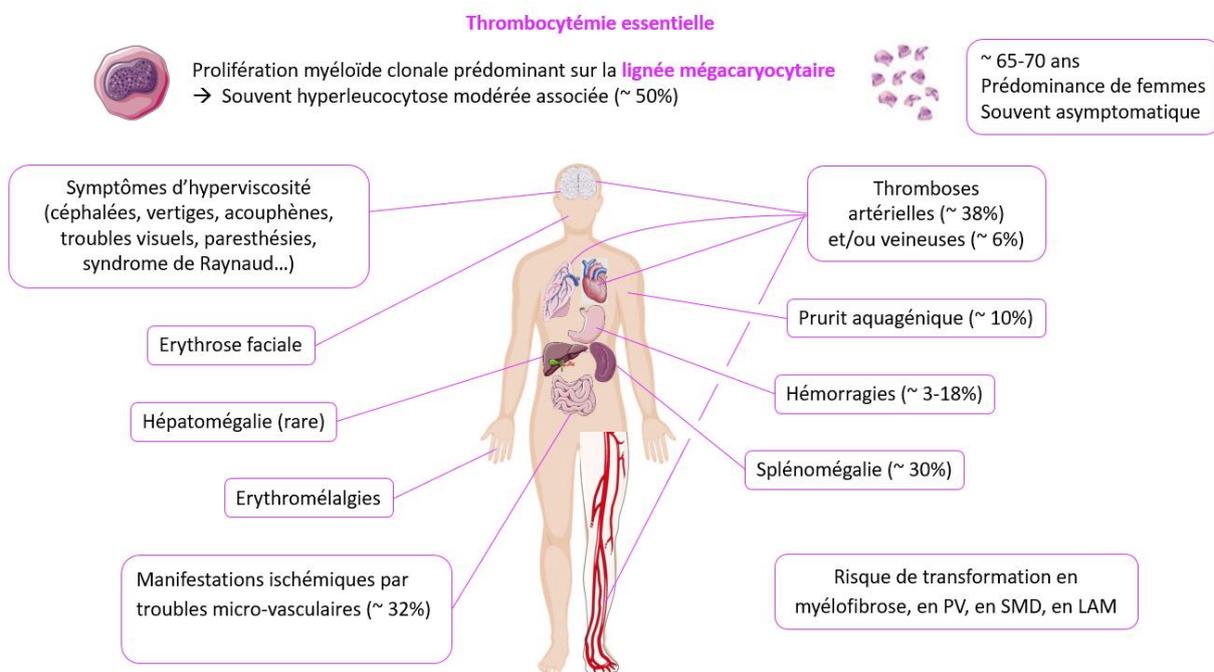
### Syndrome myélodysplasique

Une phase de syndrome myélodysplasique (SMD) peut précéder cette transformation leucémique, dans 5 à 50% des cas (9). Le plus souvent, le SMD est de type anémie réfractaire avec excès de blastes. En cas de SMD préalable à la LAM, la cytogénétique est généralement plus complexe qu'en cas de transformation leucémique directe : on observe des caryotypes complexes, des monosomies 5 ou 7, des délétions 5q- ou 7q- (9).

Un résumé des caractéristiques générales de la PV et de la TE est présenté **Tableau 1**. Un résumé des manifestations cliniques, biologiques, et des complications est présenté en **Figure 6** pour la PV et **Figure 7** pour la TE.



**Figure 6. Résumé des manifestations cliniques, biologiques, et des complications de la polyglobulie de Vaquez.**



**Figure 7. Résumé des manifestations cliniques, biologiques, et des complications de la thrombocytémie essentielle.**

	<b>Polyglobulie de Vaquez</b>	<b>Thrombocytémie essentielle</b>
Incidence mondiale : combinée (min – max)	0.83 (0.01 – 2.61) cas pour 100 000 habitants/an	1.03 (0.21 – 2.27) cas pour 100 000 habitants/an
Age médian au diagnostic	65 ans	65-70 ans
Sexe ratio homme/femme	1 à 1.2 (prédominance d'hommes)	0.76 (prédominance de femmes surtout chez les jeunes)
Hémogramme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyglobulie : élévation de l'hémoglobine et de l'hématocrite</li> <li>- Hyperleucocytose (&gt; 60%)</li> <li>- Thrombocytose modérée (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombocytose</li> <li>- Hyperleucocytose modérée (50%)</li> </ul>
Manifestations cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Souvent asymptomatique</li> <li>- Prurit aquagénique (&gt; 50%)</li> <li>- Erythrose cutanéomuqueuse</li> <li>- Erythromélgies</li> <li>- Signes d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, acouphènes, troubles visuels, paresthésies, syndrome de Raynaud...)</li> <li>- Splénomégalie modérée (45%)</li> <li>- Hépatomégalie rare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymptomatique (&gt; 50%)</li> <li>- Prurit aquagénique (10%)</li> <li>- Erythrose faciale</li> <li>- Erythromélgies</li> <li>- Signes d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, acouphènes, troubles visuels, paresthésies, syndrome de Raynaud...)</li> <li>- Splénomégalie modérée (30%)</li> <li>- Hépatomégalie (rare)</li> </ul>
Complications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thromboses artérielles (~30%) et/ou veineuses (~ 10%)</li> <li>- Manifestations ischémiques par troubles micro-vasculaires</li> <li>- Hémorragies (3-8%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thromboses artérielles (~38%) et/ou veineuses (~ 6%)</li> <li>- Manifestations ischémiques par troubles micro-vasculaires (~ 32%)</li> <li>- Hémorragies (3-18%)</li> </ul>
Evolution en myélofibrose secondaire	<p>&lt; 5 à 15% à 10 ans 24% à 15 ans 32% à 20 ans</p>	<p>2,7% à 5 ans 8,3% (&lt;1 à 9,7%) à 10 ans 5,3% à 15 ans</p>
Evolution en leucémie aiguë myéloïde	<p>3 à 10% à 10 ans 5 à 16,5% à 15 ans 8 à 24% à 20 ans</p>	<p>&lt; 1% à 10 ans 0,6 à 6,1% à 15 ans 5-10% à 20 ans</p>
Survie médiane	<p>13,5 à 20,3 ans 84,8 à 93% à 5 ans &gt; 75% à 10 ans</p>	<p>19,8 ans 89,9% à 5 ans 83% à 10 ans</p>

**Tableau 1. Résumé des caractéristiques générales de la polyglobulie de Vaquez et de la thrombocytémie essentielle.**

### **3. PHYSIOPATHOLOGIE DES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS**

#### **1.1 PHYSIOPATHOLOGIE COMMUNE**

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des SMP classiques « non-Phi » (c'est-à-dire non porteurs du chromosome Philadelphie) a connu une grande avancée en 2005, lorsque la mutation V617F de JAK2 a été découverte par quatre équipes indépendantes menées par Gary Gilliland (69), William Vainchenker (70), Radek Skoda (71) et Anthony Green (72) (voir historique en **Annexe 1**).

L'hématopoïèse est un processus dynamique, qui implique des étapes successives de différenciation et de prolifération afin d'aboutir, à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH), à une production quotidienne contrôlée de cellules matures au sein de chaque lignée. Ce processus est rendu possible grâce à la stimulation des cellules par des facteurs de croissance et des cytokines, qui se fixent sur leur récepteur spécifique.

Parmi les cytokines myéloïdes, l'érythropoïétine (EPO) est essentielle pour la lignée rouge, la thrombopoïétine (TPO) pour la lignée plaquettaire et le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) pour la lignée granuleuse. Ces trois cytokines, en se fixant sur leur récepteur spécifique, entraînent l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT, transmettant un signal de survie et de prolifération cellulaire.

Les SMP classiques non-Phi (PV, TE et myélofibrose primitive : MFP) sont des maladies clonales résultant de l'acquisition d'une mutation au sein d'une CSH, entraînant une surproduction anormale de cellules myéloïdes. Les mutations responsables de ces myéloproliférations sont toutes responsables de dérégulations de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT, qui confèrent aux cellules tumorales une indépendance ou une hypersensibilité vis-à-vis des cytokines et un avantage de prolifération et de survie.

La PV et la TE sont associées à une myéloprolifération pure, avec peu ou pas de dysplasie ni d'anomalies de maturation, alors que dans la MFP, il existe des anomalies de différenciation des mégacaryocytes qui pourraient être responsables de la fibrose.

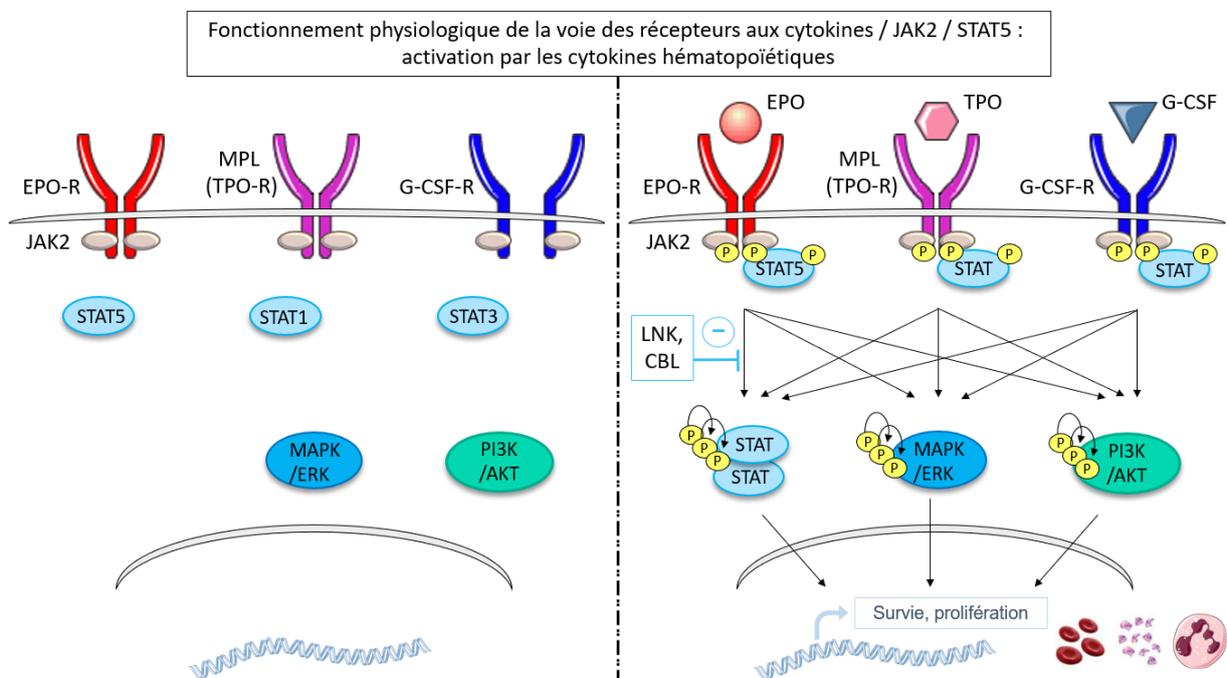
## 1.2 RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA VOIE JAK/STAT

JAK2 est une protéine kinase de la famille JAK (Janus Activated Kinase), fondamentale pour la signalisation cellulaire des cytokines et des facteurs de croissance, responsable de signaux de survie et de prolifération cellulaire. Elle se lie notamment aux trois grands récepteurs myéloïdes : le récepteur de l'érythropoïétine (EPO-R), le récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R, aussi appelé MPL pour myeloproliferative leukemia), et le récepteur du G-CSF (G-CSF-R). Ces trois récepteurs sont des récepteurs homodimériques de type I.

Comme les autres membres de la famille JAK, JAK2 est formée d'un domaine kinase actif, d'un domaine pseudokinase qui régule négativement le domaine kinase, d'un domaine SH2 (Src Homology 2) qui permet l'interaction avec d'autres protéines, et d'un domaine de liaison à la partie cytosolique des récepteurs aux cytokines (73).

JAK2 permet dans un premier temps la stabilisation et l'ancrage à la surface cellulaire des trois récepteurs EPO-R, MPL et G-CSF-R. La fixation de la cytokine (EPO, TPO, G-CSF) à son récepteur entraîne une homodimérisation (pour le G-CSF-R) ou une modification de la conformation du récepteur (pour les récepteurs EPO-R et MPL qui existent déjà à l'état dimérique). Cette fixation entraîne l'activation de JAK2 par auto-phosphorylation, qui va ensuite recruter des protéines impliquées dans les voies de signalisation STAT, MAPK/ERK et PI3K/AKT (**Figure 8**) (74). Concernant la voie STAT, EPO-R active majoritairement STAT5 (signal transducer and activator of transcription), MPL active STAT1, 3 et 5, et G-CSF-R active STAT1 et 3. Les protéines

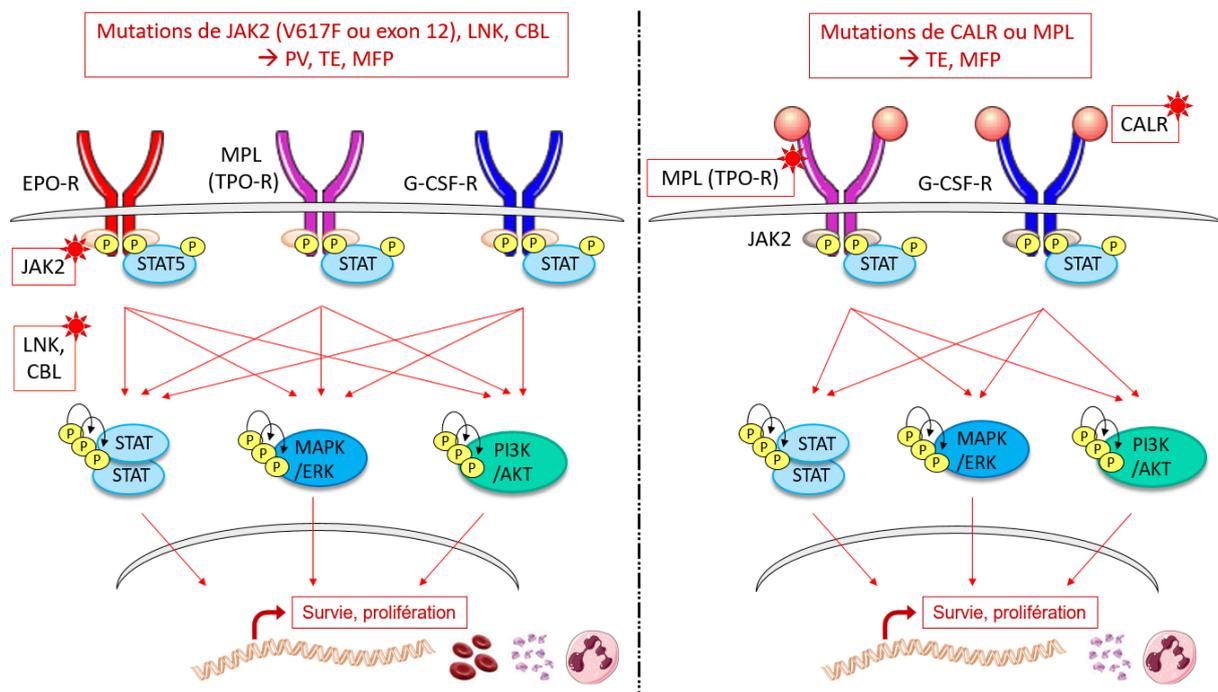
STAT, une fois activées par phosphorylation, s'homodimérisent ou s'hétérodimérisent et vont jouer le rôle de facteur de transcription dans le noyau, favorisant la prolifération, la différenciation et la survie des cellules cibles. La voie MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase) est également impliquée dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. La voie PI3K/AKT (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase / protein kinase B) joue principalement un rôle dans la survie et le contrôle du stress cellulaire.



**Figure 8. Fonctionnement de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT : activation par les cytokines hématopoïétiques EPO, TPO, G-CSF.**

Afin d'éviter une suractivation de ces voies, il existe un contrôle par régulation négative (74). Les protéines LNK (lymphocyte adapter protein) et CBL (casitas B-lineage lymphoma) font partie des régulateurs négatifs de cette voie : LNK inhibe l'activation de JAK2 par EPO-R ou MPL, et CBL induit l'ubiquitination et la dégradation de JAK2 et du récepteur associé, via le protéasome et la voie des lysosomes (75).

Les mutations « driver » responsables des SMP entraînent une suractivation de cette voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT, par mutations gain-de-fonction de JAK2 ou MPL ou des mutations perte-de-fonction des inhibiteurs tels que LNK et CBL. Comme nous le verrons plus loin, les mutations de CALR activent également la voie JAK2 / STAT en activant MPL, ainsi que, dans une moindre mesure, le G-CSF-R (Figure 9).



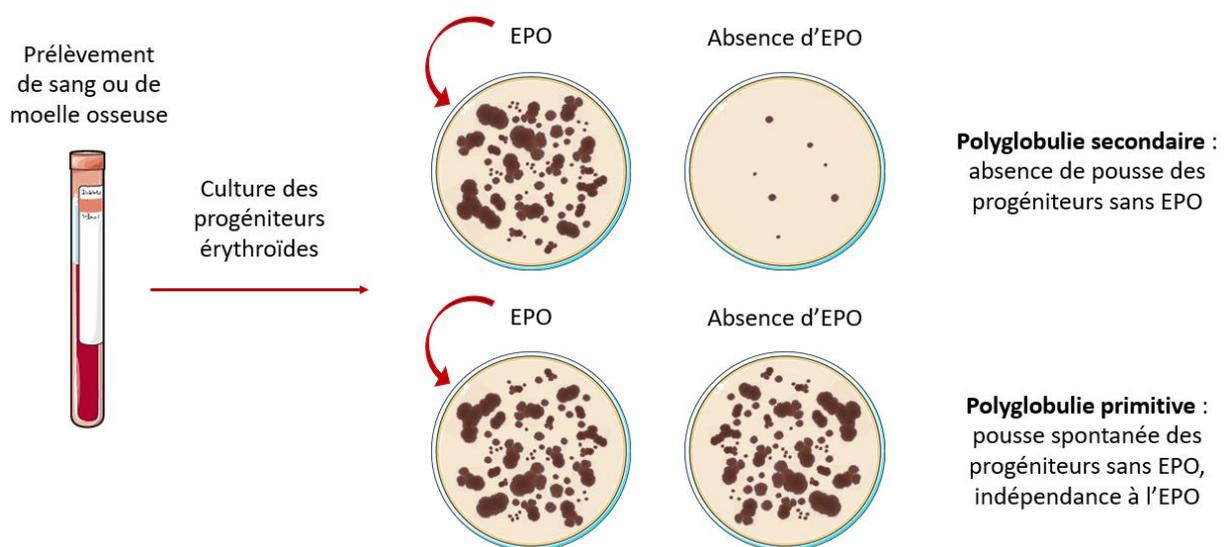
**Figure 9. Suractivation de de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT dans les SMP classiques non-Phi.**

### 1.3 MUTATIONS RESPONSABLES DES SMP CLASSIQUES NON-PHI

#### 4.3.1 MUTATION JAK2 V617F

La mutation V617F de JAK2 est une mutation acquise, située dans le domaine pseudokinase. Cette mutation empêche l'auto-inhibition du domaine kinase par le domaine pseudokinase, ce qui entraîne une activation constitutive de la protéine JAK2, indépendamment de la liaison du facteur de croissance au récepteur (76). Ainsi, en l'absence de cytokine, la mutation JAK2 V617F induit l'activation des voies de signalisation STAT, MAPK/ERK et PI3K/AKT (70).

Ceci explique donc que l'on observe une pousse spontanée des précurseurs érythroïdes en culture, en l'absence d'EPO. Cette propriété des progéniteurs érythroïdes mutés peut se tester en culture, pour distinguer les polyglobulies de cause primitive (causées par une mutation conférant une indépendance à l'EPO), des polyglobulies de cause secondaire (sans anomalie intrinsèque des cellules hématopoïétiques, sans indépendance à l'EPO) (**Figure 10**).



**Figure 10. Culture des progéniteurs érythroïdes *in vitro*, avec ou sans EPO.**

A noter que parmi les polyglobulies primitives, on distingue la polyglobulie primitive acquise (polyglobulie de Vaquez) et les polyglobulies primitives congénitales. Ces dernières sont très rares, et représentées quasi-exclusivement par des mutations du récepteur à l'EPO. Elles ont été décrites initialement dans une famille finlandaise comprenant 33 apparentés sur 5 générations, dont certains avaient la particularité d'être de grands sportifs – un des membres étant même champion olympique de sports d'endurance (77). Depuis, environ une centaine de cas issus de 22 familles ont été reportés à ce jour, toutes les mutations ayant comme conséquence la perte de la portion régulatrice de l'EPO-R en position C terminale (78, 79).

La même technique est également réalisable pour les progéniteurs mégacaryocytaires, afin d'identifier les thrombocytoses primitives (causées par une mutation conférant une indépendance à la TPO), des thrombocytoses de cause secondaire (sans anomalie intrinsèque des cellules hématopoïétiques, sans indépendance à la TPO). La pousse spontanée des progéniteurs mégacaryocytaires semble même plus souvent retrouvée que celle des progéniteurs érythroïdes (80).

Dans les PV, les TE ou les MFP, on retrouve une pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes et mégacaryocytaires plus fréquemment en cas de mutation JAK2 V617F ou de mutation de CALR (72, 81), par rapport aux mutations de MPL (82, 83) ou aux cas de SMP « triple négatifs » (80).

Dans des modèles murins, l'expression de la mutation JAK2 V617F induit un SMP avec une phase polyglobulique puis une phase de myélofibrose secondaire, similaire à l'évolution de la PV chez l'homme (84). Cette mutation est suffisante pour induire un SMP chez la souris, elle a donc bien un caractère oncogénique.

Plusieurs études ont ensuite essayé de comprendre comment une même mutation pouvait entraîner des phénotypes différents, puisque l'on retrouve cette mutation dans les PV, dans les TE ainsi que dans les MFP.

Dans un modèle murin transgénique permettant de contrôler le niveau d'expression de la mutation JAK2 V617F, il a été démontré que lorsque JAK2 V617F est exprimé à des niveaux similaires à ceux du JAK2 endogène, les souris développent un phénotype de type PV, alors que lorsque JAK2 V617F est exprimé à des niveaux inférieurs, les souris développent un phénotype de type TE (85). Dans d'autres modèles murins, on observe un phénotype de PV lorsque JAK2 V617F est exprimé à l'état homozygote, et un phénotype de TE à l'état hétérozygote (86, 87).

De façon similaire, chez les patients, la mutation V617F de JAK2 est retrouvée à l'état homozygote dans les PV et les myélofibroses secondaires (post-PV ou post-TE), et à l'état hétérozygote dans les TE (88). L'obtention d'une mutation acquise à l'état homozygote suppose la survenue de phénomènes de recombinaison mitotique, observés dans la PV mais pas dans la TE – dans laquelle la recombinaison mitotique soit n'a pas lieu, soit ne permet pas la croissance des clones homozygotes (88).

L'activation de JAK2 par la mutation V617F nécessite la présence d'un récepteur homodimérique, tel que EPO-R, MPL et G-CSF-R. Ceci explique que, même si cette mutation survient dans les cellules souches, ses conséquences ne s'exprimeront que dans les lignées myéloïdes. Par ailleurs, la mutation JAK2 V617F, comme la plupart des mutations connues dans les SMP classiques non-Phi, n'est pas située dans le domaine kinase : les cellules tumorales ne sont donc pas sensibles aux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase. De même, les inhibiteurs de JAK2 dirigés contre le domaine kinase ne sont pas sélectifs, et leur action sera similaire sur les cellules mutées ou non mutées.

A noter que des mutations de JAK2, notamment JAK2 V617F, peuvent être retrouvées dans les formes frontières SMD/SMP, comme les anémies sidéroblastiques réfractaires avec thrombocytose (ARSI-T) (89) – à présent appelées SMD/SMP-RS-T pour syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose dans la classification OMS 2016 (2) –, la LMMC (leucémie myélomonocytaire chronique), la LMC atypique ou encore des formes de SMD/SMP inclassables.

#### 4.3.2 MUTATIONS DE L'EXON 12 DE JAK2

A la suite de la découverte de la mutation JAK2 V617F, située dans l'exon 14 de JAK2, tous les exons de JAK2 ont été séquencés dans le but d'identifier les mutations en cause dans les PV, TE et MFP JAK2 V617F négatifs. Ces efforts ont permis de mettre en évidence des mutations de l'exon 12 de JAK2, présentes uniquement dans la PV, chez environ 3-4% des patients JAK2 V617F négatifs (90). Ainsi, la quasi-totalité des patients porteurs d'une PV ont une mutation de JAK2.

Ces mutations surviennent dans un domaine adjacent au domaine pseudokinase, et ont un effet similaire à celui de la mutation JAK2 V617F. Elles sont souvent retrouvées à l'état hétérozygote.

Par rapport à la mutation JAK2 V617F, les patients porteurs d'une mutation de l'exon 12 de JAK2 sont habituellement diagnostiqués à un âge plus jeune et présentent un phénotype principalement érythrocytaire, avec un taux d'hémoglobine souvent plus élevé et des taux de leucocytes et de plaquettes souvent normaux (91). Il ne semble pas y avoir d'impact majeur sur le risque de thrombose – les mutations de JAK2 V617F étant associées à un plus fort risque de thrombose dans les SMP – ou le risque d'évolution en myélofibrose secondaire ou en LAM (91).

#### 4.3.3 MUTATIONS MPL

Après la découverte de ces mutations de JAK2, plusieurs équipes ont recherché des mutations dans les récepteurs associés à JAK2, tels que l'EPO-R, MPL ou le G-CSF-R. C'est ainsi que des mutations gain-de-fonction de MPL ont été trouvées, MPL W515L (92), W515K (93), puis de nombreuses autres (94). Ces mutations entraînent l'activation du récepteur MPL en l'absence de ligand, elles sont retrouvées dans environ 7-8% des MFP et 4% des TE (94). Elles n'ont été retrouvées ni dans la PV, ni dans d'autres hémopathies myéloïdes.

Par rapport aux patients atteints d'une TE avec mutation JAK2 V617F, les patients TE porteurs d'une mutation de MPL sont plus âgés au diagnostic, ont un taux d'hémoglobine plus bas et une thrombocytose plus importante (95).

#### 4.3.4 MUTATIONS CALR

De nombreuses mutations de CALR ont été décrites depuis 2013 (96, 97). La protéine CALR est une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique (98), impliquée dans le repliement des protéines N-glycosylées, l'homéostasie du calcium et certaines réponses immunitaires – le lien avec les SMP n'était donc initialement pas évident. Cependant, il a été démontré que les mutations de CALR activent la voie JAK2/STAT en activant MPL, et dans une moindre mesure le G-CSF-R, par interaction entre le domaine d'interaction aux lectines de CALR et les sites de glycosylation de la partie N-terminale de MPL (99, 100).

Chez la souris, les mutations de CALR entraînent une thrombocytose avec progression en myélofibrose fréquente (101). Chez l'homme, elles sont retrouvées principalement dans les TE et les MFP, mais également dans de rares cas d'ARSI-T (ou SMD/SMP-RS-T) (97). De rares cas de PV avec mutation de CALR avaient été décrits (102), mais ces cas ne remplissaient pas tous les critères nécessaires au diagnostic d'une vraie PV. Une large étude récente ne retrouve aucun cas de mutation de CALR associée à une vraie PV, sur 578 patients avec polyglobulie inexpliquée sans mutation de JAK2 (103).

Par rapport aux patients atteints d'une TE avec mutation JAK2 V617F, les patients TE porteurs d'une mutation de CALR ont une thrombocytose plus importante, mais un risque thrombotique qui semble plus faible (97).

#### 4.3.5 MUTATIONS LNK ET CBL

Comme mentionné plus haut, les protéines LNK et CBL sont des protéines inhibitrices de la voie JAK2/STAT.

Des mutations de LNK ont été décrites dans de rares cas de SMP (104). Dans un certain nombre de cas, elles sont associées à d'autres mutations « drivers » telles que JAK2 V617F. La protéine LNK normale se lie à JAK2 et entraîne l'inhibition de la voie JAK2/STAT, que cette voie ait été activée par la liaison du ligand à son récepteur ou par des mutations « drivers ». Les mutations de LNK retrouvées dans les SMP altèrent cette fonction inhibitrice.

CBL est une protéine à activité ubiquitine ligase, qui ubiquitine et dégrade les protéines à activité tyrosine kinase et leurs récepteurs, mais également une protéine adaptatrice multifonctionnelle, impliquée dans la régulation de la transmission du signal (105, 106). Des mutations de CBL sont retrouvées dans de rares cas de PV, TE ou MFP, mais également dans certaines formes frontières SMD/SMP et certains SMD (107). Dans les SMP, elles sont associées à un phénotype particulier, avec monocytose et fibrose médullaire, et à un mauvais pronostic (107).

#### 4.3.6 SMP TRIPLE NEGATIFS

Au total, on retrouve donc des mutations activatrices de la voie JAK/STAT chez la majorité des patients présentant un SMP (**Figure 11**).

Les patients présentant un SMP sans mutation de JAK, de MPL ni de CALR sont appelés « triple négatifs », ils représentent jusqu'à 15% des cas de TE (108). Cependant, même chez ces patients, il a été montré qu'il existait une activation de la voie JAK/STAT, par un mécanisme encore inconnu à ce jour (109).

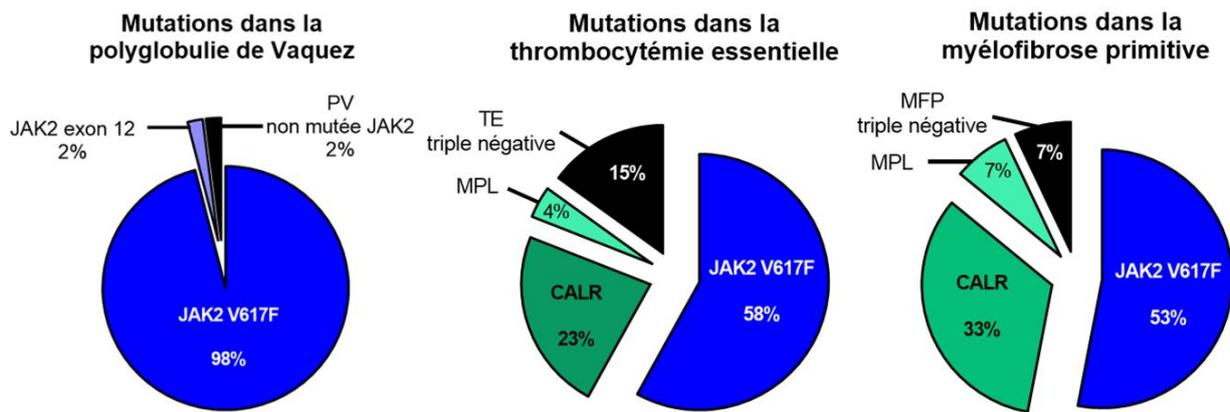


Figure 11. Répartition des principales mutations retrouvées dans les SMP classiques non Phi, d'après (108).

#### 4.3.7 MUTATIONS ACQUISES ASSOCIEES AUX SMP

En dehors de ces mutations « drivers », responsables de la myéloprolifération, de nombreuses mutations associées ont été décrites dans les SMP, et pourraient être responsables de l'hétérogénéité de ces pathologies. Il s'agit principalement de mutations impliquées dans l'épigénétique ou l'épissage.

Parmi les mutations impliquées dans l'épigénétique, les mutations de TET2 (tet méthylcytosine dioxygénase 2) sont les plus fréquentes : elles sont retrouvées dans 4 à 11% des TE, 15% des PV, 20% des MFP et jusqu'à 26% des LAM secondaires aux SMP (110, 111). Ce sont des mutations perte-de-fonction, qui favorisent l'amplification des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques (CSH), et pourraient donc favoriser la dominance clonale des CSH mutées dans les SMP (112). Ces mutations peuvent survenir avant ou après les mutations « drivers », et l'ordre d'apparition des mutations semble avoir une importance : ainsi, lorsque la mutation de TET2 précède la mutation JAK2 V617F, on observe plus fréquemment des cas de TE, alors que lorsque la mutation de JAK2 V617F apparaît en premier, on observe plutôt des cas de PV (113). Les mutations de TET2, fréquemment associées à une hématopoïèse

clonale chez les sujets âgés, peuvent également être acquises au cours de l'évolution d'un SPM : elles sont alors de mauvais pronostic (114).

Les mutations de DNMT3A (DNA (cytosine-5)-méthyltransférase 3A) sont également fréquentes : 3% des TE, 7% des PV, 7 à 15% des MFP et 14% des LAM post-SMP (114), et leur rôle semble similaire à celui des mutations de TET2. D'autres mutations impliquées dans l'épigénétique sont associées aux SMP, notamment : EZH2 (enhancer of zeste homolog 2, ASXL1 (additional sex comb like 1), IDH 1 et 2 (isocitrate déshydrogénase 1 et 2). Les mutations d'ASXL1 et d'IDH 1/2 sont de très mauvais pronostic, et associées à un risque d'évolution en LAM (114).

On peut également retrouver des mutations impliquées dans la machinerie de l'épissage, comme les mutations de SF3B1 (splicing factor 3b subunit 1) et SRSF2 (serine/arginine-rich splicing factor 2).

Enfin, d'autres molécules peuvent être impliquées dans la physiopathologie des SMP et notamment dans la transformation en LAM, comme le suppresseur de tumeur P53, et les facteurs de transcription RUNX1 (runt-related transcription factor 1), IKZF1 (IKAROS family zinc finger 1), ou ETV6 (ETS translocation variant 6) (75, 114).

#### 1.4 FACTEURS ASSOCIES

Très peu de données ont été démontrées concernant de possibles facteurs favorisants environnementaux, familiaux ou ethniques dans les SMP.

De nombreux facteurs de risque ont été étudiés, ils sont détaillés dans les revues suivantes (45, 115) :

- Poids et taille : il existerait un risque augmenté de SMP ou de SMD en cas de surpoids évalué par l'index de masse corporelle, sans impact de la taille ;
- Activité physique : elle a été associée à une réduction du risque de LMC et de TE, mais ceci n'a pas été prouvé pour la PV ;
- Régime : aucune association entre un régime particulier et la LMC n'a été retrouvée dans une large étude de cohorte, l'impact du régime n'a pas été étudié dans les autres SMP ;
- Tabac et alcool : le tabac a été associé à un risque augmenté de SMP/SMD et notamment un risque augmenté de PV, sans association significative dans la TE. Aucune association significative n'a été retrouvée avec la consommation d'alcool ;
- Allergies : aucune association entre allergies et SMP n'a été trouvée ;
- Comorbidités : le diabète, la maladie de Crohn, l'artérite à cellules géantes de Horton et l'adénome de la glande parathyroïde ont été associées aux SMP ;
- Exposition au benzène : le benzène a probablement un rôle cancérigène dans de nombreuses hémopathies malignes, et représente un facteur de risque possible pour les SMP, son impact ayant été plus solidement établi dans la TE ;
- Travail : les personnes travaillant les métaux ou exposés au benzène ou au pétrole, ainsi que les fermiers et agriculteurs, auraient un risque augmenté de SMP ;
- Radiations ionisantes : l'exposition aux radiations ionisantes a été retrouvée associée à un risque augmenté de LMC, mais pas de PV ;

- Lieu d'habitation : le fait d'habiter en zone rurale a été associé aux SMP chez les hommes ;
- Don de sang : des études anciennes suggéraient un risque plus élevé de PV chez les donneurs de sang, mais ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude plus récente sur 46 donneurs ayant une hémoglobine élevée (116) ;
- Origine ethnique : le risque de SMP est plus élevé dans la population Juive Ashkénaze, par rapport à la population générale ;
- Histoire familiale : en dehors du cas particulier des polyglobulies congénitales, plusieurs études observationnelles se sont intéressées à l'histoire familiale des SMP (17, 117, 118). Celles-ci retrouvaient un plus risque élevé de SMP et notamment de PV et de TE chez les apparentés d'un patient atteint de SMP, par rapport à la population générale. Une étude retrouvait un risque augmenté de PV chez les patients dont un parent était atteint de PV, de leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, ou de cancer du sein (118). En revanche, aucune association n'était retrouvée entre la PV et les autres cancers, notamment les lymphomes (118). Une étude récente a retrouvé une association entre le développement d'une hématopoïèse clonale JAK2 V617F ou d'un SMP manifeste, et un haplotype de prédisposition : 46/1 (119).

## 1.5 PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES DANS LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ ET LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

### Thromboses

Plusieurs facteurs contribuent à l'augmentation du risque de thrombose chez les patients porteurs d'une PV ou d'une TE, notamment une hyperviscosité sanguine et des anomalies cellulaires (touchant les globules rouges et les plaquettes, mais également les leucocytes et les cellules endothéliales), associées à un rôle possible des microparticules plaquettaires et des NETs (Neutrophils Extracellular Traps).

Concernant l'**hyperviscosité sanguine**, l'élévation de l'hématocrite contribue au risque thrombotique (120), et le maintien d'un hématocrite inférieur à 45% sous traitement permet une réduction de l'incidence des thromboses dans la PV (121). Cependant, il ne s'agit vraisemblablement pas du facteur le plus important.

Concernant les **anomalies cellulaires**, plusieurs types cellulaires peuvent être affectés dans la PV et la TE, et participer au risque de thrombose. Ainsi, il a été montré que les **globules rouges** porteurs d'une mutation de JAK2 présentaient des anomalies biochimiques au niveau de leur membrane, favorisant leur interaction avec l'endothélium vasculaire (122, 123). Des anomalies des **plaquettes** peuvent également être présentes : sur le plan quantitatif, la normalisation sous traitement du taux de plaquettes réduit considérablement l'incidence des thromboses, ce qui suggère un rôle propre de la thrombocytose (14, 124). Cependant, le fait qu'il n'y ait pas de preuve d'augmentation du risque de thrombose lié aux thrombocytoses réactionnelles en elles-mêmes montre que le chiffre de plaquettes ne peut expliquer à lui seul le risque de thrombose. Des anomalies qualitatives et fonctionnelles des plaquettes ont été décrites chez les patients atteints de PV et de TE, témoignant d'une activation anormale des plaquettes (125) : augmentation plasmatique des protéines

intra-plaquettaires libérées après activation (PF4, bêta-thromboglobuline), augmentation de la biosynthèse du thromboxane A2 plaquettaire, augmentation de l'expression du GPIIB-IIIa (récepteur plaquettaire pour le fibrinogène sous sa forme activée) (126). Les **leucocytes** semblent également jouer un rôle central, ils sont soumis à une activation qui favorise leur interaction notamment avec les plaquettes ou l'endothélium (125, 127-129). La leucocytose est donc considérée comme un facteur de risque de thrombose dans la PV comme dans la TE (130, 131), et sa normalisation fait partie des objectifs du traitement dans les recommandations actuelles (132).

Concernant les **microparticules plaquettaires**, il a été démontré que les patients porteurs d'une TE ont des taux plus élevés de microparticules plaquettaires exprimant des marqueurs plaquettaires et endothéliaux, suggérant une activation endothéliale continue (133). Les microparticules plaquettaires sont en effet riches en phosphatidylsérine, phospholipide membranaire ayant un rôle majeur dans l'activation de la coagulation. Dans la TE, les patients porteurs d'une mutation JAK2 V617F ont plus de microparticules plaquettaires circulantes, et une activité pro-coagulante plus importante de ces microparticules, que les patients mutés CALR ou triple négatifs (134).

Concernant les **NETs**, il s'agit de complexes pouvant être expulsés par les polynucléaires neutrophiles normaux après stimulation, comprenant des brins extracellulaires d'ADN décondensé, des histones et d'autres protéines granulaires, et capables par exemple de neutraliser des bactéries (135). Un excès de NETs est donc la manifestation d'une activation accrue des neutrophiles. A noter qu'une augmentation persistante des neutrophiles, indépendamment de sa cause, avait déjà été identifiée comme associée à un risque augmenté de thrombose (136). Dans les

SMP, la formation des NETs est augmentée dans les neutrophiles exprimant la mutation JAK2 V617F, et est associée à un risque accru de thrombose (137).

Par ailleurs, un facteur constitutionnel favorisant les thromboses peut également être associé au SMP, tel que : déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden) (138, 139).

### Hémorragies

Le risque hémorragique est principalement lié à la dysfonction plaquettaire associée aux SMP. En dehors d'un déficit fonctionnel des plaquettes, des anomalies fonctionnelles du facteur Willebrand peuvent également être observées. Ainsi, un taux de plaquettes très élevé est un facteur de risque de saignement, par anomalie qualitative du facteur Willebrand (140). Les taux de facteur VIII et de facteur Willebrand sont habituellement normaux dans les SMP, mais on observe une diminution de la capacité du facteur Willebrand à favoriser l'adhésion plaquettaire (141), phénomène que l'on peut également retrouver dans les thrombocytoses réactionnelles (142). Un véritable syndrome de Willebrand acquis peut être associé à la TE, lié à une clairance accélérée des multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand, et habituellement observé en cas de thrombocytose majeure supérieure à 1 million de plaquettes/mm<sup>3</sup> (143).

Les hémorragies peuvent de plus être favorisées par les traitements anti-hémostatiques comme les antiagrégants plaquettaires et les anti-vitamine K (AVK) (34).

#### **4. CRITERES DIAGNOSTIQUES**

##### **1.1 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ**

###### **5.1.1 EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES**

Les critères diagnostiques de la maladie de Vaquez ont évolué au cours du temps (144, 145), et une révision de ces critères a été publiée récemment (critères OMS 2016 (146)) (**Tableau 2**).

###### **Affirmer une polyglobulie vraie**

Comme nous l'avons vu plus haut, une polyglobulie vraie se manifeste par une augmentation conjointe de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges. Dans plusieurs situations, on peut observer une augmentation d'un ou plusieurs paramètres érythrocytaires, sans que ces anomalies ne constituent de vraies polyglobulies : il s'agit principalement des syndromes thalassémies hétérozygotes et de l'hémoconcentration (**Figure 4**).

La suspicion d'une vraie polyglobulie est établie en première intention sur les paramètres de la numération formule sanguine (NFS) et en particulier le taux d'hémoglobine ainsi que l'hématocrite.

Concernant le taux d'**hémoglobine**, le seuil a été réévalué à la baisse dans la révision des critères diagnostiques OMS 2016. En effet, les valeurs seuils choisies par l'OMS pour les critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez (PV) de 2008 (145), soit un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dL chez l'homme ou à 16,5 g/dL chez la femme, n'étaient pas assez sensibles puisque seuls 35% des hommes atteints de PV ont un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dL et seules 63% des femmes atteintes de PV ont un taux d'hémoglobine supérieur à 16,5 g/dL (147). A noter qu'il existe souvent une part d'hémodilution associée à la polyglobulie (148). A l'inverse,

14% des hommes et 35% des femmes ont un taux d'hémoglobine supérieur à ces seuils sans avoir de polyglobulie (147).

L'**hématocrite** semble plus fiable que le taux d'hémoglobine pour le diagnostic de polyglobulie vraie. Plus l'hématocrite augmente, et plus la probabilité d'une polyglobulie vraie augmente (149). Selon les anciens critères, cette dernière pouvait être affirmée avec quasi-certitude devant un hématocrite supérieur à 60% chez un homme ou supérieur à 56% chez une femme, en l'absence de déshydratation (150).

En utilisant ces critères, basés sur le taux d'hémoglobine et/ou l'hématocrite, il est estimé que près de 45% des patients porteurs d'une PV ne rempliraient pas les critères diagnostiques si le volume globulaire total n'était pas mesuré (149, 151-153). Ces patients sont porteurs de ce qui a été appelé une maladie de Vaquez «masquée » ou « précoce » (« masked polycythemia vera »), et développent autant voire plus de complications que les autres patients (atteints de maladie de Vaquez « vraie » ou « overt polycythemia vera »), avec plus de transformations en leucémie aiguë myéloïde ou myélofibrose et un moins bon pronostic en survie (152, 153).

De nombreuses propositions de modifications des critères diagnostiques de la PV ont été publiées suite à ces constatations (146, 151-157). Le British Committee for Standards in Hematology (BCSH) a redéfini ces critères en retenant comme critère majeur du diagnostic un seuil d'hématocrite supérieur à 52% chez l'homme et 48% chez la femme (158). Les critères OMS 2016 ont également choisi de retenir des seuils plus bas qu'auparavant : taux d'hémoglobine supérieur à 16,5 g/dl chez l'homme ou 16 g/dl chez la femme, ou un hématocrite supérieur à 49% chez l'homme ou 48% chez la femme (146).

L'examen de référence reste cependant la **mesure isotopique du volume globulaire total** (VGT), puisqu'une polyglobulie vraie est définie par une augmentation

du VGT supérieure à 25% du VGT théorique rapporté à la surface corporelle, calculée à partir de la taille et du poids du patient. Ce seuil est, lui, consensuel, fixé par un panel d'experts (159). En effet, 98% des hommes et 99% des femmes sans polyglobulie sont dans les normes ( $\pm 25\%$  du VGT théorique), ce qui entraîne un risque de faux positif (VGT supérieur à 25% de la norme théorique sans polyglobulie) chez 1% des hommes et 0,5% des femmes (159). Cet examen est donc fortement conseillé lorsqu'il paraît nécessaire de confirmer la réalité de la polyglobulie (hématocrite ou hémoglobine proche de la valeur haute de la norme – en particulier en cas d'hématocrite entre 48 et 52% (149) –, thrombocytose, splénomégalie, thrombose splanchnique même avec une NFS normale...) (160, 161). Cependant, cet examen n'est pas toujours jugé nécessaire, ou non prescrit pour des questions d'accessibilité suivant les centres, de délai de programmation ou de durée de l'examen (environ deux heures).

#### Affirmer une origine clonale

Un autre critère majeur est la présence d'une anomalie clonale sur un prélèvement sanguin, en priorité la mutation de **JAK2 V617F** présente chez plus de 95% des patients porteurs d'une PV (162), qui semble actuellement un examen facilement réalisable en pratique clinique.

Avec la découverte d'autres anomalies clonales, le bilan en biologie moléculaire peut être élargi (163), avec en particulier la recherche des mutations de l'**exon 12 de JAK2**, présentes chez environ 2% des patients (90, 91). D'autres mutations ont été exceptionnellement rapportées dans la PV (telles que CALR (102) ou LNK (164)), mais l'existence même de PV sans mutation de JAK2 (V617F ou exon 12) est en fait discutée. La stratégie des explorations devant être réalisées chez un patient JAK2 négatif n'est pas bien déterminée et varie selon les centres (165, 166).

### Place de la biopsie médullaire

Dans les dernières recommandations internationales, la biopsie médullaire a une place importante dans le diagnostic de PV, et elle fait désormais partie des critères majeurs (146, 167). En quelque sorte, les critères OMS 2016 ont proposé d'abaisser le seuil d'hémoglobine afin d'augmenter la sensibilité du diagnostic, en utilisant la biopsie médullaire de façon systématique afin d'augmenter la spécificité du diagnostic.

Il s'agit néanmoins un acte invasif et parfois douloureux. De plus, l'interprétabilité des critères histologiques et la reproductibilité des conclusions a été remise en cause, notamment pour des anatomo-pathologistes non « entraînés » sur la pathologie myéloïde.

### Place du dosage de l'EPO sanguine

Le dosage de l'érythropoïétine (EPO) sanguine permet de compléter facilement les critères diagnostiques. Un taux d'EPO bas est en effet très spécifique d'une PV, mais environ 20% des patients porteurs d'une PV ont un taux d'EPO normal ou élevé (12, 156, 168).

### Place de la culture des progéniteurs érythroïdes

Cet examen est un test fonctionnel, qui teste la capacité des progéniteurs à former des colonies même en l'absence d'EPO (ou à très faible taux d'EPO contenue dans le sérum de veau foetal utilisé en milieu de culture). Cet examen peut donc apporter des arguments tout à fait probants en faveur d'une polyglobulie primitive (169, 170). Il peut être réalisé sur une simple prise de sang, et non nécessairement dans la moelle. Cependant, sa réalisation n'est pas assurée dans tous les centres, il manque de standardisation, sa réalisation reste longue et coûteuse (163). Cet examen tend donc à disparaître des critères diagnostiques (146, 167).

	OMS 2001 (144)	OMS 2008 (145)	OMS 2016 (146)
<b>Critères majeurs</b>			
Hémoglobine	> 18,5 g/dL chez l'H > 16,5 g/dL chez la F	> 18,5 g/dL chez l'H > 16,5 g/dL chez la F OU > 17 g/dL chez l'H > 15 g/dL chez la F si augmentation stable > 2 g/dL par rapport au taux de base non attribuable à la correction d'une carence martiale	> 16,5 g/dL chez l'H > 16 g/dL chez la F
Hématocrite		OU > au 99 <sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et l'altitude du lieu de résidence	OU > 49% chez l'H > 48% chez la F
Volume globulaire total	OU > 25% au-delà de la valeur normale attendue	OU > 25% au-delà de la valeur normale attendue	OU > 25% au-delà de la valeur normale attendue
Cause secondaire de polyglobulie	Aucune cause secondaire		
Splénomégalie	Oui		
Thrombocytose > 400 000/mm <sup>3</sup>	Oui		
Anomalie clonale	Oui	Présence de la mutation <b>JAK2</b> V617F ou mutation équivalente (notamment exon 12)	Présence de la mutation <b>JAK2</b> V617F ou mutation équivalente (notamment exon 12)
Biopsie médullaire			Hypercellularité pour l'âge et hyperplasie des 3 lignées myéloïdes (panmyélose) avec mégacaryocytes polymorphes et matures
<b>Critères mineurs</b>			
Biopsie médullaire	Panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire prédominante	Hypercellularité pour l'âge et hyperplasie des 3 lignées (panmyélose)	
Dosage d'EPO sérique		EPO sérique normale ou subnormale	EPO sérique normale ou subnormale
Colonies érythroïdes		Pousse spontanée des colonies érythroïdes	
Leucocytose > 12 000/mm <sup>3</sup>	Oui		
<b>Diagnostic si :</b>	2 premiers critères majeurs + un autre majeur ou 2 premiers critères majeurs + 2 mineurs	2 critères majeurs + 1 mineur ou le premier critère majeur + 2 critères mineurs	3 critères majeurs, ou les 2 premiers critères majeurs et le critère mineur

H : homme ; F : femme

**Tableau 2. Evolution des critères OMS de la polyglobulie de Vaquez, d'après (144-146)**

### 5.1.2 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

Comme nous l'avons vu, il convient tout d'abord d'écarter les causes de « fausse » polyglobulie, principalement les syndromes thalassémiques hétérozygotes et l'hémoconcentration.

Parmi les causes de « vraie » polyglobulie, on distingue des causes primitives (liées à un défaut intrinsèque des progéniteurs érythroïdes, causé par une mutation au niveau de cellules souches ou progéniteurs hématopoïétiques et entraînant une réponse exagérée aux cytokines et à l'EPO), et des causes secondaires (sans anomalie intrinsèque des cellules hématopoïétiques, liées à une augmentation anormale du taux d'EPO).

Les causes de **polyglobulie primitive** sont :

#### **Polyglobulies primitives congénitales :**

- Mutations du récepteur à l'EPO : comme discuté plus haut, les cas de polyglobulies primitives congénitales sont très rares, et représentées quasi-exclusivement par des mutations du récepteur à l'EPO (77-79).
- Autres mutations constitutionnelles : d'autres mutations peuvent entraîner des polyglobulies primitives congénitales, touchant JAK2, LNK, ou des gènes impliqués dans l'affinité pour l'oxygène ou la détection des variations d'oxygène tel que VHL.

#### **Polyglobulies primitives acquises : syndromes myéloprolifératifs**

- Polyglobulie de Vaquez : il s'agit de la principale cause de polyglobulie primitive acquise.

- Thrombocytémie essentielle : il s'agit du principal diagnostic différentiel, et il peut être conseillé de réaliser une mesure du volume globulaire total en cas de thrombocytose avec des valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite limite. A noter qu'une polyglobulie peut être masquée par une hémodilution ou une carence martiale, qu'il faudra donc également rechercher.
- Myélofibrose primitive : la splénomégalie est en général plus importante, et il existe des anomalies au frottis sanguin telles que la présence de dacryocytes ou d'une érythro-myélémie.
- LMC : il existe en général peu de problèmes diagnostiques entre PV et LMC, les formes de LMC polyglobuliques étant exceptionnelles – parfois décrites dans des cas où l'on observe la coexistence d'une mutation V617 de JAK2 et d'un transcrite BCR-ABL (171).

Les causes de **polyglobulie secondaire** sont :

**Polyglobulies secondaires acquises** : elles sont détaillées dans la **Figure 12**, et sont secondaires à des situations d'hypoxie centrale (liée à la consommation de tabac, ou d'origine respiratoire ou cardiaque) ou locale (rénale, notamment en cas de sténose de l'artère rénale), ou de production pathologique d'EPO ou de substance EPO-like comme les androgènes (172). Plusieurs tumeurs secrètent une EPO tumorale pouvant être responsable d'une polyglobulie : il s'agit principalement de tumeurs rénales, kystes rénaux et cancer à cellules claires du rein. Parmi les autres tumeurs, on peut citer les tumeurs : du foie (carcinome hépatocellulaire), de l'utérus (fibrome volumineux, léiomyome), des ovaires (bénignes (kyste épidermoïde) ou malignes), des glandes parathyroïdes, mais également des méningiomes ou des hémangioblastomes du cervelet (exceptionnel).

**Polyglobulies secondaires congénitales** : elles sont rares, souvent de découverte fortuite, entraînent des anomalies fonctionnelles du transport de l'oxygène et sont dépistées par la mesure de la p50 (pression partielle en oxygène, pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en oxygène) (173) :

- Avec une p50 diminuée : le plus souvent inférieure à 23 mmHg (pour une normale à 25-27 mmHg selon les laboratoires et le mode d'évaluation)

- ⇒ **Hémoglobines hyperaffines** : les variants hyperaffins de l'hémoglobine pour l'oxygène résultent de mutations sur les gènes codant les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la globine, entraînant une hyperaffinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Ceci altère sa capacité à délivrer l'oxygène au tissu, entraînant une hypoxie locale relative à l'origine d'une stimulation de l'érythropoïèse. L'électrophorèse de l'hémoglobine peut être normale et ne doit pas éliminer le diagnostic.

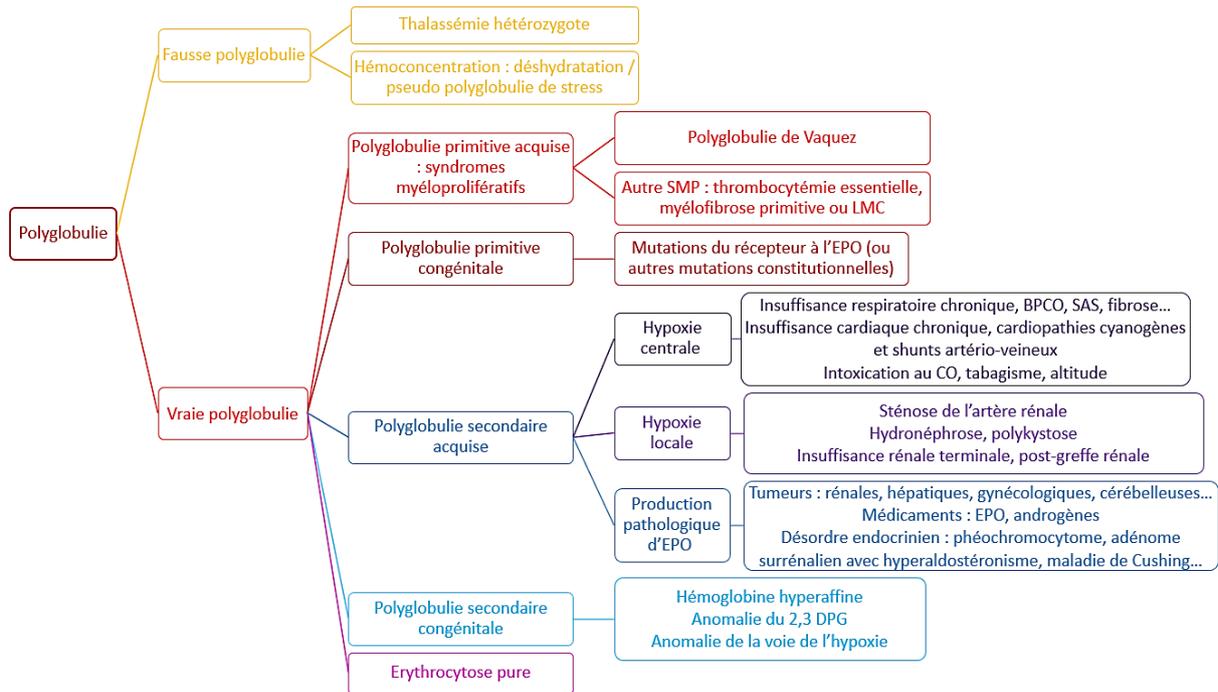
- ⇒ **Méthémoglobinémie** : qui peut être congénitale ou acquise.

- ⇒ **Anomalie enzymatique par déficit en 2,3-di-phospho-glycérate (2,3 DPG)** : les déficits en 2,3-DPG sont très rares et résultent d'une mutation du gène codant la diphosphoglycérate mutase (BPGM) (174).

- Avec une p50 normale :

- ⇒ **Anomalies de la voie de l'hypoxie** : les principales mutations mises en évidence concernent les gènes codant VHL (Von Hippel-Lindau) (175), HIF2 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor 2 alpha) et PHD2 (Prolyl Hydroxylase 2), il s'agit de causes rares avec un total de cas publiés n'excédant pas 200 (173).

Si aucune cause primitive ou secondaire n'est clairement identifiée, la polyglobulie sera alors classée sous le terme d'**érythrocytose pure**. Il s'agit d'une polyglobulie vraie, en général modérée, pour laquelle l'ensemble du bilan étiologique est resté négatif (**Figure 12**).



**Figure 12. Principaux diagnostics différentiels devant une polyglobulie.**

*EPO : érythropoïétine, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAS : syndrome des apnées du sommeil, CO : monoxyde de carbone, 2,3 DPG : 2,3-di-phospho-glycérate*

### 5.1.3 BILAN DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE POLYGLOBULIE

Devant une polyglobulie, le bilan diagnostique peut varier en fonction du patient, du contexte, et d'une orientation clinique éventuelle. De même, l'ordre des examens à réaliser pourra varier en fonction des pratiques et des centres. La démarche proposée ici est donc donnée à titre indicatif ; elle est susceptible de différer selon les cas.

Devant une polyglobulie vraie, par argument de fréquence et en l'absence d'orientation clinique forte vers une cause de polyglobulie secondaire, la première cause à rechercher sera généralement une PV.

Un âge de survenue supérieur à 50 ans, la présence d'un prurit aquagénique, une splénomégalie, la présence d'une atteinte des autres lignées myéloïdes (thrombocytose, hyperleucocytose, basophilie, éosinophilie), orienteront fortement

vers une suspicion de SMP et en particulier de PV. Dans ces cas, la recherche d'une mutation de JAK2 (V617F sur l'exon 14 en première intention, ou mutation de l'exon 12 en deuxième intention) sera réalisée en priorité. En l'absence de mutation de JAK2, le diagnostic de PV devient peu probable.

Le bilan à réaliser lors de la découverte d'une polyglobulie pourra également comporter :

- Un interrogatoire à la recherche d'une orientation étiologique :
  - ⇒ Des antécédents familiaux orienteront vers une cause familiale,
  - ⇒ Un âge de survenue chez l'enfant ou l'adulte jeune (< 20 ans) orientera vers une cause constitutionnelle,
  - ⇒ Une consommation de tabac, des signes de syndrome d'apnées du sommeil, des antécédents de pathologie cardio-respiratoire, de transplantation rénale, d'utilisation d'EPO ou d'androgènes, de fibrome utérin ou de stimulation ovarienne orienteront vers une polyglobulie secondaire.
- Un ionogramme sanguin avec dosage des protéines plasmatiques à la recherche d'une éventuelle hémococoncentration.
- Un dosage d'EPO sérique : une valeur très basse sera très en faveur d'une polyglobulie primitive (PV ou éventuellement mutation du récepteur à l'EPO), alors qu'une valeur élevée sera en faveur d'une polyglobulie secondaire.
- Une mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls : une saturation en oxygène inférieure à 92% orientera vers une origine hypoxémique.
- Une échographie abdominale à la recherche d'une tumeur rénale ou hépatique ou d'autres anomalies rénales qui orienteront vers une cause secondaire, ou d'une splénomégalie qui orientera vers un SMP.

Au terme de ce premier bilan de débrouillage, si aucune cause n'a été retrouvée, une mesure isotopique du volume globulaire total pourra être réalisée afin de s'assurer de l'existence d'une polyglobulie vraie. Si cette mesure est normale, alors il est légitime d'interrompre les investigations, et de poursuivre éventuellement une simple surveillance.

En présence d'une polyglobulie vraie (volume globulaire total > 125%), le bilan doit être complété.

Si l'on s'oriente vers une cause primitive de type SMP, le bilan pourra comporter :

- Une recherche de mutations de l'exon 12 de JAK2.
- Une recherche de pousse spontanée des progéniteurs hématopoïétiques, sur le sang et/ou la moelle, en faveur d'une polyglobulie primitive.
- Une biopsie médullaire, à la recherche d'arguments en faveur d'un SMP.
- Une recherche du transcrit BCR-ABL, afin d'éliminer une forme polyglobulique de leucémie myéloïde chronique.

Si l'on s'oriente vers une cause secondaire, on pourra réaliser :

- Des gaz du sang artériels : une diminution de la pression artérielle en oxygène témoignera d'une hypoxie, dont il faudra chercher la cause – principalement d'origine cardio-respiratoire.
- Un dosage de la carboxyhémoglobine.
- Une oxymétrie nocturne, à la recherche d'un syndrome des apnées du sommeil.
- Des épreuves fonctionnelles respiratoires, selon le contexte clinique.
- Une échographie-doppler rénale, à la recherche d'une cause locale de type sténose des artères rénales.

Si le bilan reste négatif, on pourra réaliser :

- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien, voire une imagerie cérébrale à la recherche d'une anomalie cérébelleuse, selon l'orientation.
- Des gaz du sang veineux avec courbe de dissociation de l'oxygène et évaluation de la p50 à la recherche de variants hyperaffins de l'hémoglobine pour l'oxygène, une recherche de méthémoglobinémie, une électrophorèse de l'hémoglobine et éventuellement un dosage de la 2,3 DPG.
- En dernière intention, on peut rechercher d'éventuelles mutations des gènes du récepteur de l'EPO, de HIF, de PHD2 ou de VHL.

#### 5.1.4 QUESTIONS DIAGNOSTIQUES

Concernant la problématique des critères diagnostiques de la PV, plusieurs points nous semblaient intéressants. Nous voulions explorer les questions suivantes, afin de connaître la démarche réalisée en pratique par les médecins français ou francophones (indépendamment des recommandations) :

- **Quels sont les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite utilisés en pratique pour explorer une possible polyglobulie ou affirmer un diagnostic de PV ?**
- **Quelle est l'accessibilité et l'utilisation des différents examens diagnostiques, notamment les examens relativement peu courants que semblent être la mesure isotopique du volume globulaire total ou la culture des progéniteurs érythroïdes ?**
- **Quelle est la place de la biopsie médullaire en pratique dans le bilan diagnostique d'une possible PV ?**
- **Quelle est la stratégie de recherche de mutations en pratique dans le bilan diagnostique d'une possible PV ?**

## 1.2 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

### 5.2.1 EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Comme dans la PV, les critères diagnostiques de la TE ont évolué au cours du temps (144, 145), jusqu'aux critères OMS 2016 (146) (**Tableau 3**).

#### Affirmer une thrombocytose vraie

Les fausses thrombocytoses sont en général liées à des erreurs d'automates, la réalisation d'un frottis sanguin est donc suffisante pour pouvoir affirmer une thrombocytose vraie.

#### Affirmer une origine clonale

Sur le plan de la biologie moléculaire, il est nécessaire au diagnostic de mettre en évidence une anomalie clonale évocatrice de TE, mais également d'éliminer les autres SMP. Ainsi, la recherche de mutations de JAK2, CALR, MPL et du transcrit BCR-ABL est recommandée ; mais il s'agit d'examens coûteux. Une stratégie d'épargne pourrait donc être de rechercher en premier lieu la mutation JAK2 V617F par argument de fréquence (présente chez 50 à 60% des patients (146)), puis la mutation de CALR en cas de négativité (15 à 32% des patients (96, 97)), puis MPL en cas de négativité (3 à 5% des patients (146)), puis la recherche du transcrit BCR-ABL en l'absence de mutation de JAK2, CALR et MPL (patients « triple négatifs », environ 20% des cas (176)). Mais cette stratégie s'accompagne de délais importants, pouvant décourager certains praticiens (44).

### Place de la biopsie médullaire

Suivant les critères OMS 2016, la réalisation d'une biopsie médullaire est indispensable au diagnostic de TE (146), et permet également d'évaluer le degré de fibrose (177) ainsi que l'absence d'argument pour un diagnostic différentiel tel qu'un autre SMP ou un syndrome myélodysplasique. Cependant, l'analyse des biopsies médullaires des SMP nécessite une bonne expertise des anatomo-pathologistes. Plusieurs auteurs ont reproché aux critères histologiques une trop grande subjectivité et un manque de reproductibilité, notamment pour distinguer une vraie TE d'une pré-fibrose (178-180). Par ailleurs, même si le pronostic des patients atteints de pré-fibrose semble moins bon que le pronostic des patients atteints de TE, l'intérêt sur le plan clinique d'établir cette distinction n'apparaît pas évident pour tous les praticiens, la conduite thérapeutique n'étant pas clairement modifiée (181).

### Place de la culture des progéniteurs mégacaryocytaires

La culture des progéniteurs mégacaryocytaires, réalisée sur prélèvement médullaire, permet de distinguer les thrombocytoses primitives (causées par une mutation conférant une indépendance à la TPO), des thrombocytoses de cause secondaire (sans anomalie intrinsèque des cellules hématopoïétiques, sans indépendance à la TPO). La pousse spontanée des progéniteurs mégacaryocytaires semble même plus souvent retrouvée que celle des progéniteurs érythroïdes (80). Pourtant, cette technique semble souvent peu connue et peu de fait réalisée uniquement dans quelques laboratoires.

	<b>OMS 2001 (144)</b>	<b>OMS 2008 (145)</b>	<b>OMS 2016 (146)</b>
<b>Critères majeurs</b>			
Plaquettes	≥ 600 000 /mm <sup>3</sup>	≥ 450 000/mm <sup>3</sup>	≥ 450 000/mm <sup>3</sup>
Biopsie médullaire	Prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire avec mégacaryocytes nombreux, matures et de grande taille	Prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire avec mégacaryocytes matures et de grande taille, sans ou avec faible prolifération érythroïde ou neutrophile	Prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire avec mégacaryocytes matures et de grande taille, sans ou avec faible prolifération érythroïde ou neutrophile, et très rarement augmentation mineure (grade 1) des fibres de réticuline
Critère d'exclusion	Aucun critère OMS de LMC, PV, MFP, SMD ou thrombocytose réactionnelle	Aucun critère OMS de LMC, PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde	Aucun critère OMS de LMC, PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde
Anomalie clonale		Présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation équivalente OU Aucune cause de thrombocytose réactionnelle	Présence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL
<b>Critères mineurs</b>			
			Présence d'un marqueur clonal OU Aucune cause de thrombocytose réactionnelle
<b>Diagnostic si :</b>	Tous les critères	Tous les critères	Les 4 critères majeurs ou les 3 premiers critères majeurs et le critère mineur

*LMC : leucémie myéloïde chronique*

*PV : polyglobulie de Vaquez*

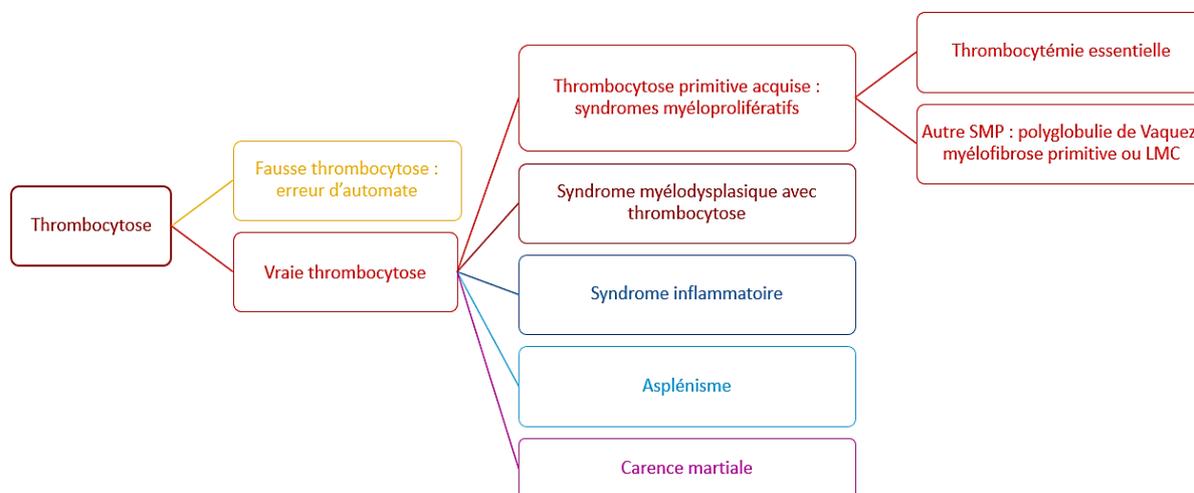
*MFP : myélofibrose primitive*

*SMD : syndrome myélodysplasique*

**Tableau 3. Evolution des critères OMS de la thrombocytémie essentielle, d'après (144-146)**

## 5.2.2 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Devant une thrombocytose, les diagnostics différentiels sont plus restreints que devant une polyglobulie. Ils sont résumés dans la **Figure 13**.



**Figure 13. Principaux diagnostics différentiels devant une thrombocytose.**

## 5.2.3 BILAN DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE THROMBOCYTOSE

Comme devant une polyglobulie, le bilan d'exploration d'une thrombocytose peut varier en fonction du patient, du contexte, et d'une orientation clinique éventuelle. De même, l'ordre des examens à réaliser pourra varier en fonction des pratiques et des centres.

En l'absence d'orientation, le bilan de première ligne devant la découverte d'une thrombocytose est relativement restreint :

- Frottis sanguin afin d'éliminer une fausse thrombocytose, et de rechercher des corps de Jolly faisant évoquer un asplénisme,
- Bilan inflammatoire,
- Bilan martial,
- Myélogramme en cas de cytopénies associées faisant évoquer un syndrome myélodysplasique.

En l'absence d'orientation vers une cause secondaire, le bilan visera à rechercher une TE, avec en première intention la recherche de la mutation V617F de JAK2, puis, si négative, la recherche de mutations de CALR puis de MPL.

Le bilan diagnostique devra également éliminer les diagnostics différentiels d'une thrombocytose centrale, particulièrement en cas d'orientation clinique ou biologique ou en cas de thrombocytose triple négative (absence de mutation de JAK2, CALR et MPL) :

- LMC : le diagnostic de LMC devra être évoqué, notamment en cas d'hyperleucocytose associée, et recherché par l'analyse du transcrite BCR-ABL.
- PV : le diagnostic de PV devra également être évoqué, notamment en cas de taux d'hémoglobine ou d'hématocrite limite. Une mesure isotopique du volume globulaire total pourra alors être réalisée, à la recherche d'une polyglobulie.
- Myélofibrose : le diagnostic de myélofibrose, ou de pré-fibrose, peut ou doit être écarté par la réalisation d'une biopsie médullaire, en particulier en cas d'autre signe évocateur associé (splénomégalie, présence d'une érythro-myélémie, d'hématies en larmes, d'une augmentation des LDH...). La biopsie pourra au contraire aider à confirmer le diagnostic d'une TE.

#### 5.2.4 QUESTIONS DIAGNOSTIQUES

Concernant le diagnostic de la TE, plusieurs points nous semblaient intéressants. Nous voulions explorer les questions suivantes, afin de connaître la démarche réalisée en pratique par les médecins français ou francophones :

- **Quelle est l'accessibilité et l'utilisation des différents examens diagnostiques, notamment les examens relativement peu courants que semblent être la mesure isotopique du volume globulaire total ou la culture des progéniteurs érythroïdes ou mégacaryocytaires ?**
- **Quelles est la place de la biopsie médullaire en pratique dans le bilan diagnostique d'une possible TE ?**
- **Comment le diagnostic de pré-fibrose modifie-t-il la conduite thérapeutique ?**
- **Quelle est la stratégie de recherche de mutations en pratique dans le bilan diagnostique d'une possible TE ?**

## **5. TRAITEMENT**

### **1.1 POLYGLOBULIE DE VAQUEZ**

#### **6.1.1 TRAITEMENT ACTUEL**

Concernant le traitement de la maladie de Vaquez, de nombreuses recommandations existent (162, 182-185). Si le traitement de première ligne reste relativement consensuel, le choix du traitement de deuxième ligne peut être plus discuté.

#### **Objectifs du traitement**

A court terme, l'objectif du traitement de la PV est de réduire le risque de thrombose.

A moyen ou long terme, l'objectif est de réduire le risque d'évolution vers une myélofibrose, un syndrome myélodysplasique, ou une leucémie aiguë myéloïde.

#### **Cibles thérapeutiques**

Le principal objectif thérapeutique dans la PV est de maintenir l'hématocrite inférieur à 45%. En effet, par rapport à des patients ayant un hématocrite entre 45 et 50%, les patients ayant un hématocrite < 45% ont un moindre risque de décès d'origine cardio-vasculaire et un moindre risque de thrombose (121).

De plus, sans pourtant que cela ait été démontré de façon prospective (au contraire du seuil d'hématocrite), il est recommandé de maintenir un taux de leucocytes < 10 000/mm<sup>3</sup> et un taux de plaquettes < 400 000/mm<sup>3</sup> (186).

#### **Facteurs pronostiques**

La prise en charge thérapeutique d'un patient porteur d'une PV va dépendre des facteurs pronostiques de thrombose et de survie (**Tableau 4**).

Dans l'évaluation du risque de thrombose, deux facteurs sont principalement à prendre en compte (183, 187) :

- L'âge (< 60 ou ≥ 60 ans),
- Les antécédents vasculaires.

Dans l'évaluation du pronostic en termes de survie, on distingue (12) :

- Des facteurs défavorables que sont l'âge avancé, l'hyperleucocytose, un antécédent de thrombose et un caryotype anormal.
- Un facteur considéré comme favorable : le prurit aquagénique.

Par ailleurs, une charge allélique de JAK2 V617F > 50% a été démontrée comme étant un facteur de risque de progression vers la myélofibrose (188).

Risque de thrombose (183)	
	Caractéristiques du patient
<b>Risque faible</b>	Age < 60 ans et absence d'antécédent de thrombose
<b>Risque élevé</b>	Age ≥ 60 ans OU Antécédent de thrombose
Risque pour la survie (12)	
	Survie médiane
<b>Bas risque</b>	0 points 28 ans
<b>Risque intermédiaire</b>	1-2 points 19 ans
<b>Risque élevé</b>	≥ 3 points 11 ans
Facteurs de risque pour la survie	
	Points assignés
Thrombose veineuse	1
Leucocytose ≥ 15 000/mm <sup>3</sup>	1
Age ≥ 57 et ≤ 66 ans	2
Age ≥ 67 ans	5

**Tableau 4. Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la PV.**

### Traitements associés

Pour tous les patients porteurs d'une PV, il est important de dépister et de corriger tous les facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, surpoids...).

Un antiagrégant plaquettaire tel que l'aspirine à faible dose (75 à 100 mg/jour) est également recommandé pour tous les patients (189). En cas d'antécédent de thrombose, l'aspirine peut être remplacée par un traitement anticoagulant.

Les saignées peuvent être utilisées en traitement « d'attaque », afin de réduire rapidement l'hématocrite en dessous de 45%. Elles peuvent également être utilisées à plus long terme, uniquement en cas de risque faible de thrombose, afin de maintenir l'hématocrite < 45%. Une saignée permet de soustraire en général 300 à 400 mL de sang. Elle est réalisée initialement une à deux fois par semaine puis renouvelée en fonction de l'hématocrite et de la situation clinique. Les saignées peuvent être réalisées à domicile, en hôpital de jour, dans certains laboratoires de ville ou à l'EFS (Etablissement Français du Sang).

En cas de carence martiale sévère documentée et associée à des symptômes invalidants (pica, paresthésies buccales, œsophagite, syndrome des jambes sans repos), une supplémentation martiale peut être indiquée. La survenue d'une augmentation de l'hématocrite secondairement au traitement martial justifie la nécessité d'un traitement cytoréducteur (187).

### Traitement cytoréducteur : indications

Les indications formelles de traitement cytoréducteur sont les critères définissant un patient à haut risque vasculaire (183, 187) :

- Age  $\geq$  60 ans,
- Et/ou antécédent de thrombose.

D'autres indications sont potentiellement moins consensuelles :

- Présence d'une splénomégalie symptomatique,
- Thrombocytose  $> 1\ 500\ 000/\text{mm}^3$ ,
- Hyperleucocytose  $> 20\text{-}25\ 000/\text{mm}^3$  inexpliquée et/ou progressive,
- Symptômes sévères liés à la PV,
- Mauvaise tolérance des saignées ou nécessité de saignées trop fréquentes,
- Aggravation de l'hématocrite secondaire à une supplémentation martiale adaptée.

### Traitement cytoréducteur : molécules

Les molécules utilisées dans le cadre d'un traitement cytoréducteur pour une PV sont :

- **Hydroxyurée** (Hydrea®) : il s'agit du traitement de référence en première ligne (183). Les essais cliniques ont prouvé l'efficacité de l'hydroxyurée sur la prévention des thromboses dans la PV, par rapport aux saignées seules (190).

Il persiste un débat sur un possible rôle leucémogène lorsqu'il est utilisé au long cours (191), pouvant faire préférer l'interféron pour les patients les plus jeunes. Cependant, il n'existe pas de donnée claire permettant de confirmer le potentiel risque leucémogène de l'hydroxyurée dans la PV (192), même si l'hydroxyurée seule ne semble pas être un facteur de risque indépendant de transformation leucémique (193).

Environ 15% des patients développent une intolérance ou une résistance à l'hydroxyurée, nécessitant un changement de molécule (194). Les critères d'intolérance/résistance à l'hydroxyurée dans la PV sont présentés **Tableau 5 (195)**.

Résistance à l'hydroxyurée : après un traitement à au moins 2 g/jour ou à la dose maximale tolérée, pendant 3 mois :
<p>1. Nécessité de réaliser des saignées pour maintenir un hématicrite &lt; 45%, OU</p> <p>2. Myéloprolifération incontrôlée, définie par un taux de plaquettes &gt; 400 000/mm<sup>3</sup> ET un taux de leucocytes &gt; 10 000/mm<sup>3</sup>, OU</p> <p>3. Absence de diminution de la taille de la rate de plus de 50% à la palpation (si celle-ci débordait le rebord costal de plus de 10 cm), OU absence de résolution des symptômes liés à la splénomégalie.</p>
Intolérance à l'hydroxyurée
<p>4. Neutropénie &lt; 1 000 /mm<sup>3</sup> OU thrombopénie &lt; 100 000/mm<sup>3</sup> OU hémoglobine &lt; 10 g/dL à la dose minimale d'hydroxyurée nécessaire pour obtenir une réponse hématologique complète ou partielle* OU</p> <p>5. Présence d'ulcères des jambes ou d'une autre toxicité non hématologique inacceptable (grade 3-4 ou grade 2 pendant plus d'une semaine ou conduisant à un arrêt temporaire ou définitif du traitement ou à une hospitalisation) liée à l'hydroxyurée, telle que : manifestations cutanéomuqueuses, symptômes gastro-intestinaux, pneumopathie ou fièvre, quelle que soit la dose d'hydroxyurée</p>

\* Réponse complète : hématicrite < 45% sans saignée, plaquettes ≤ 400 000/mm<sup>3</sup>, leucocytes ≤ 10 000/mm<sup>3</sup>, et absence de symptômes liés à la maladie.

Réponse partielle : hématicrite < 45% sans saignée, ou réponse sur trois ou plus des autres critères (132).

**Tableau 5. Critères définissant l'intolérance/résistance à l'hydroxyurée chez les patients traités pour une polyglobulie de Vaquez (195).**

- **Interféron alpha 2a pégylé** (Pegasys®) : il n'existe pas de recommandations très claires concernant la prescription d'interféron dans la PV. Même si l'interféron est efficace et largement utilisé dans la PV, il n'a toujours pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Ce traitement est le plus souvent recommandé chez les patients jeunes de moins de 40 ans (183), et constitue même une option de traitement au même plan que l'hydroxyurée quel que soit l'âge dans les recommandations les plus récentes (187). Il permet l'obtention d'environ 60% de réponses moléculaires, profondes ou complètes chez certains patients (196), ainsi que des cas de rémissions persistantes après l'arrêt du traitement (197). Ce traitement semble particulièrement efficace chez les patients porteurs d'une mutation isolée de JAK2, permettant significativement plus de réponses moléculaires (54,7% versus 19,4%,  $p < 0,1$ ) et une meilleure survie sans progression à 5 ans que l'hydroxyurée (66,3% versus 46,7%,  $p < 0,1$ ), dans une étude randomisée sur 136 patients (198). En revanche, la présence de mutations associées de TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A ou IDH1/2 semblerait corrélée à l'absence d'obtention d'une réponse moléculaire sous interféron (196).

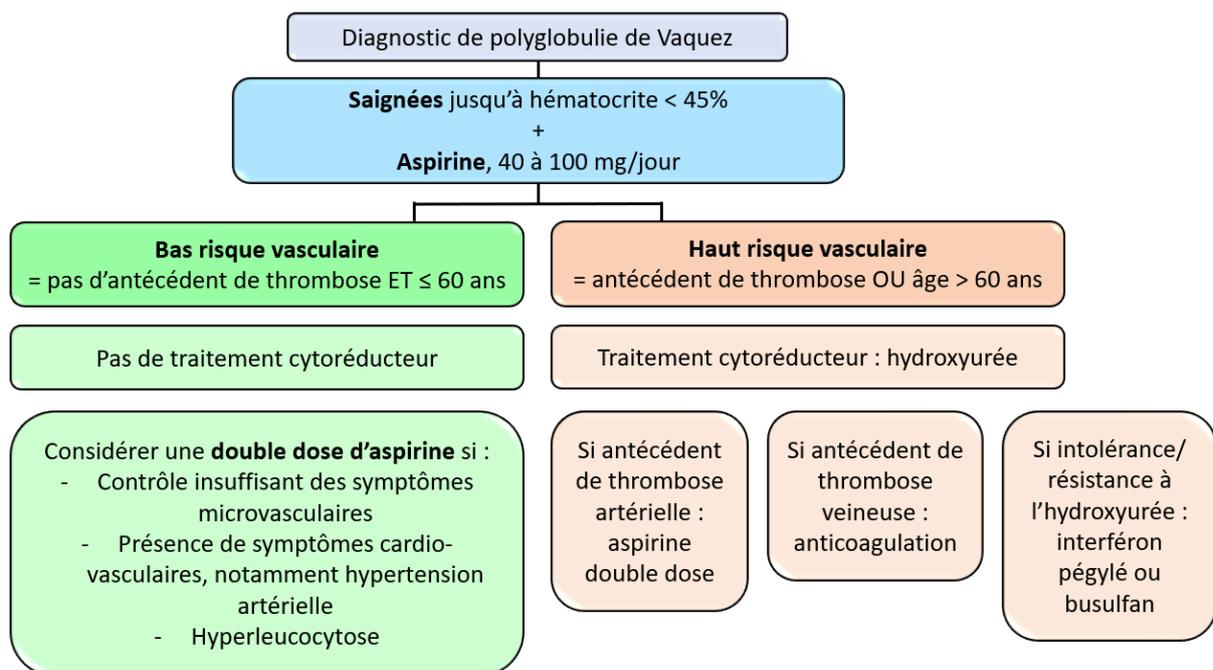
Les bénéfices supposés de l'interféron à long terme sont une réduction du risque de transformation, une réduction du risque de thrombose et d'hémorragie (199), ainsi que, peut-être, une possibilité d'arrêt de traitement – sous réserve de l'absence de larges études cliniques randomisées.

Même si les formes pégylées sont mieux tolérées, on observe environ 20% d'arrêt de traitement à 3 ans et 35% à 9 ans, et des effets secondaires parfois sévères (fatigue, fièvre, douleurs, cytopénies, cytolyse hépatique, manifestations auto-immunes telles que thyroïdite ou psoriasis). A noter que l'interféron est contre-indiqué en cas de troubles du rythme ou d'infarctus récent.

- **Ropeginterféron alpha 2b** : l'étude de phase 3 PROUD-PV (# NCT01949805), suivie par CONTINUATION-PV (# NCT02218047), compare pour la première fois l'efficacité et la toxicité de l'hydroxyurée et de cette nouvelle forme d'interféron (interféron pégylé alpha 2b, auquel une proline a été ajoutée à la partie N-terminale), chez des patients naïfs d'hydroxyurée ou non répondeurs. Cet interféron de nouvelle génération semble être mieux toléré que l'hydroxyurée (moindre fréquence des cytopénies, des troubles digestifs, des cancers secondaires...), avec un taux similaire de réponse hématologique et des réponses moléculaires plus profondes (200).
- **Ruxolitinib** (Jakavi®) : cet inhibiteur de JAK1/2 a été approuvé dans la PV à partir de la deuxième ligne après usage de l'hydroxyurée, suite aux résultats des études RESPONSE (201). La tolérance est bonne, et on observe un bon contrôle de l'hématocrite et des symptômes ainsi qu'une potentielle réduction de la charge allélique (ce résultat restant cependant à confirmer). Le contrôle du taux de leucocytes et de plaquettes est cependant souvent insuffisant en monothérapie. Par ailleurs, il existe des effets secondaires tels que : prise de poids, dyslipidémie, perturbations du bilan hépatique, risque infectieux (notamment zona). Le risque de cancers secondaires et un potentiel risque cardiaque doivent être évalués à plus long terme.
- **Pipobroman** (Vercyte®) : dans une étude randomisée comparant l'hydroxyurée au pipobroman chez 285 patients porteurs d'une PV et âgés de moins de 65 ans, l'incidence de transformation leucémique était significativement plus élevée dans le bras pipobroman (34% versus 16,5%, respectivement, après un suivi médian de 15 ans) (33). L'indication de ce traitement est donc limitée, réservée aux sujets les plus âgés (généralement > 80 ans ou espérance de vie < 10 ans).

- **Busulfan** : ce traitement historique n'est plus que très peu utilisé aujourd'hui. En effet, une analyse de l'étude ECLAP visant à évaluer le risque leucémique associé à l'hydroxyurée a retrouvé un âge avancé ainsi que l'utilisation d'agents alkylants (tels que le pipobroman ou le busulfan) ou du phosphore 32, et non l'hydroxyurée seule, comme facteurs de risque indépendants de transformation leucémique (193).

Une proposition d'actualisation de l'algorithme de traitement de la PV a été récemment publiée ; elle est présentée **Figure 14**, d'après (202). Cependant, cet algorithme peut varier en fonction du patient, du contexte, des pratiques et des centres. Ainsi, d'autres recommandations récentes conseillent l'utilisation de l'interféron en première ligne au même titre que l'hydroxyurée quel que soit l'âge du patient (en privilégiant l'interféron pour les patients jeunes), recommandent le ruxolitinib comme traitement de deuxième ligne et ne préconisent le busulfan que pour les patients très âgés (187).



**Figure 14. Proposition d'algorithme de traitement de la PV, d'après (202).**

### 6.1.2 CRITERES DE REPONSE

Les critères de réponse au traitement dans la PV, selon les recommandations de l'European LeukemiaNet (ELN), sont présentés **Tableau 6**, d'après (132).

Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
Hématocrite < 45% sans saignées, ET	Hématocrite < 45% sans saignées, OU	Absence des critères d'une réponse complète ni partielle
Plaquettes $\leq$ 400 000/mm <sup>3</sup> , ET	Réponse sur $\geq$ 3 des autres critères	
Leucocytose $\leq$ 10 000/mm <sup>3</sup> , ET		
Taille de la rate normale sur une imagerie, ET		
Absence de symptômes liés à la maladie (incluant troubles microvasculaires, prurit, céphalées)		

**Tableau 6. Critères de réponse dans la PV selon la définition de l'European LeukemiaNET (ELN) (132).**

Une modification de ces critères de réponse a récemment été proposée, qui inclut notamment la nécessité d'une réponse durable ( $\geq$  12 semaines) et d'absence d'évènement thrombotique ou hémorragique dans la définition des réponses complètes et partielles, ainsi que la nécessité d'une rémission histologique dans la définition de la réponse complète (186). Ces critères, non encore validés, sont pour l'instant réservés aux essais cliniques.

### 6.1.3 QUESTIONS THERAPEUTIQUES

Concernant le traitement de la PV, nous souhaitons explorer plusieurs questions, afin de connaître les pratiques des médecins français ou francophones :

- **Quels sont les objectifs sous traitement visés en pratique dans la PV ?**
- **Quels sont les traitements de fond utilisés en première ou en deuxième ligne, et notamment quelle est la place de l'interféron en pratique dans la stratégie thérapeutique ?**
- **Quelles sont les pratiques concernant le traitement anticoagulant en cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ?**

## 1.2 THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

### 6.2.1 TRAITEMENT ACTUEL

Dans la TE, de nombreuses questions se posent encore, car nous disposons de peu d'études prospectives.

#### Objectifs du traitement

Les traitements actuellement disponibles pour la TE visent principalement à réduire le risque de thrombose ou d'hémorragie.

#### Cibles thérapeutiques

Le principal objectif thérapeutique dans la TE est de maintenir un taux de plaquettes  $< 400$  ou  $450\ 000/\text{mm}^3$  selon les recommandations. Cependant, il semble que le risque de thrombose soit plus fortement influencé par la leucocytose que par le taux de plaquettes, le maintien d'une leucocytose  $< 11\ 000/\text{mm}^3$  serait donc plus important (128, 203). Certains auteurs suggèrent qu'un taux de plaquettes entre 450 et  $600\ 000/\text{mm}^3$  est acceptable, à condition que la leucocytose soit corrigée (204).

Néanmoins, les critères de réponse les plus récemment publiés retiennent strictement la nécessité de maintenir un taux de plaquettes  $\leq 400\ 000/\text{mm}^3$  (132, 186).

#### Facteurs pronostiques

Concernant le risque thrombotique, trois scores pronostiques ont été développés dans la TE et sont présentés dans le **Tableau 7**. Ils incluent les facteurs de risque suivants :

- Age  $\geq 60$  ans,
- Antécédents de thrombose (ou d'hémorragie),
- Présence de facteurs de risque cardio-vasculaire,
- Hyperleucocytose,
- Présence d'une mutation de JAK2 V617F.

Le taux de plaquettes ne semble pas toujours être corrélé au risque thrombotique. Un taux de plaquettes supérieur à la normale serait associé à un risque hémorragique plutôt qu'à un risque thrombotique (205), et une étude a même suggéré qu'un taux de plaquettes  $> 1$  million/mm<sup>3</sup> pouvait être associé à un moindre risque thrombotique (206).

A noter qu'une nouvelle catégorie de patients à « très faible risque » a été proposée, désignant les patients présentant tous les critères suivants : âge  $\leq 60$  ans, absence d'antécédent de thrombose et JAK2 non muté. Chez ces patients, en l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire, une simple surveillance pourrait être proposée (207).

<b>Score ELN (European LeukemiaNet) : prédiction des complications vasculaires (183)</b>		
<b>Facteurs de risque</b>	<b>Classification</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 60 ans</li> <li>- Antécédent de thrombose ou d'hémorragie</li> <li>- Plaquettes &gt; 1,5 million/mm<sup>3</sup></li> </ul>	Faible risque : aucun facteur de risque  Haut risque : au moins 1 des facteurs de risque	
<b>Implication thérapeutique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance +/- aspirine à faible dose pour les patients de faible risque</li> <li>- Traitement cytoréducteur et aspirine à faible dose pour les patients à haut risque</li> </ul>		
<b>Score IPSET-thrombosis : estimation du risque de thrombose (208)</b>		
<b>Facteurs de risque</b>	<b>Classification</b>	<b>Risque thrombotique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 60 ans (1 point)</li> <li>- Antécédent de thrombose (2 points)</li> <li>- Facteur de risque cardio-vasculaire* (1 point)</li> <li>- Mutation JAK2 V617F (2 points)</li> </ul>	Faible risque : 0-1 points Risque intermédiaire : 2 points Haut risque : ≥ 3 points	1,03% des patients/an  2,35% des patients/an  3,56% des patients/an
<b>Implication thérapeutique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Observation seule pour les patients sans aucun facteur de risque</li> <li>- Aspirine à faible dose pour tous les patients avec une mutation JAK2 V617F et/ou un facteur de risque cardio-vasculaire</li> <li>- Traitement cytoréducteur pour tous les patients &lt; 60 ans avec une mutation de JAK2 et des facteurs de risque cardio-vasculaire, même en l'absence d'antécédent de thrombose</li> <li>- Un traitement cytoréducteur n'est peut-être pas indispensable pour les patients ≥ 60 ans sans facteur de risque additionnel</li> </ul>		
<b>Score IPSET : prédiction de la survie (209)</b>		
<b>Facteurs de risque</b>	<b>Classification</b>	<b>Survie médiane</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 60 ans (2 points)</li> <li>- Antécédent de thrombose (1 point)</li> <li>- Hyperleucocytose &gt; 11 000/mm<sup>3</sup> (1 point)</li> </ul>	Faible risque : 0 point Risque intermédiaire : 1-2 points Haut risque : 3-4 points	Non atteinte  24,5 ans  13,8 ans

*IPSET : International Prognosis Score for Essential Thrombocytemia*

\* Hypertension artérielle, diabète, tabagisme actif

**Tableau 7. Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la TE.**

### Traitements associés

La place des antiagrégants plaquettaires n'est pas aussi claire que dans la PV. En effet, il n'existe pas d'étude randomisée permettant d'en valider les indications. En gardant à l'esprit les biais d'une telle comparaison, on ne retrouve pas de différence en termes de thrombose ou d'accident hémorragique entre le bras hydroxyurée + aspirine de l'étude PT-1 (210) et le bras hydroxyurée seule de l'étude ANAHYDRET (211).

Globalement, le traitement antiagrégant plaquettaire ne semble pas diminuer le risque thrombotique chez les patients de faible risque, chez qui une abstention thérapeutique peut être retenue (212). L'aspirine à faible dose est recommandée de façon plus consensuelle chez tous les patients de haut risque en association à un traitement cytoréducteur, en dehors des thrombocytoses majeures  $> 1,5$  million/mm<sup>3</sup> ou des cas de syndrome de Willebrand acquis (213). Selon les recommandations ELN de 2011, la présence de troubles microvasculaires est également une indication d'aspirine à faible dose (183).

Selon certaines recommandations, l'aspirine à faible dose serait recommandée chez les patients porteurs d'une mutation JAK2 V617F et/ou présentant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire (208). En revanche, chez les patients de faible risque porteurs d'une mutation de CALR, elle ne semble pas réduire le risque de thrombose, mais augmente le risque hémorragique (212) – ces données issues d'une étude rétrospectives doivent cependant être validées.

### Traitement cytoréducteur : indications

Les indications du traitement cytoréducteur dans la TE sont également discutées, notamment car il existe plusieurs scores permettant de stratifier les patients selon le

risque thrombotique. Globalement, pour les patients de faible risque thrombotique, il peut être justifié de ne pas débiter de traitement (212). Pour les patients à risque intermédiaire, un traitement par antiagrégant seul peut se discuter, notamment en cas d'âge  $\geq 60$  ans, de facteur de risque cardio-vasculaire et/ou de mutation de JAK2 V617F (208). Pour les patients considérés à risque élevé, un traitement cytoréducteur doit être proposé, associé à un traitement antiagrégant plaquettaire (214). A noter que la présence d'une thrombocytose  $> 1,5$  million/mm<sup>3</sup> est à elle seule une indication de traitement cytoréducteur, puisqu'elle suffit à classer un patient en haut risque selon le score ELN (183). Un traitement cytoréducteur peut également être discuté en cas de maladie progressive (notamment en cas d'augmentation de la splénomégalie), ou en cas de symptômes sévères en lien avec la TE.

#### Traitement cytoréducteur : molécules

Les molécules utilisées dans le cadre d'un traitement cytoréducteur pour une TE sont :

- **Hydroxyurée** (Hydrea®) : l'effet protecteur de l'hydroxyurée a été démontré vis-à-vis du risque de thrombose chez les patients porteurs d'une TE (215), avec une efficacité égale ou supérieure à celle de l'anagrélide (210, 211), permettant donc de recommander l'hydroxyurée en première intention.
- **Interféron alpha 2a pégylé** (Pegasys®) : plusieurs études ont démontré l'obtention de réponses hématologiques et moléculaires durables sous interféron alpha 2a pégylé chez les patients porteurs d'une TE (196, 216). De manière similaire à ce qui a été observé dans la PV, ce traitement semble particulièrement efficace chez les patients porteurs d'une mutation de JAK2, permettant significativement plus de réponses hématologiques globales (83.3% versus 61.4%,

p<0.01) et une meilleure survie sans progression à 5 ans que les patients non mutés JAK2 (75.9% versus 47.6%, p<0.05), dans une étude non randomisée sur 123 patients (198). Il semble également très efficace en cas de mutation de CALR, permettant d'induire des réponses hématologiques complètes et durables (216, 217). La présence de mutations additionnelles telles que TET2, ASXL1, IDH2 ou TP53, encore une fois de manière analogue aux observations faites dans la PV, semble associée à de moins bonnes réponses moléculaires (196, 217).

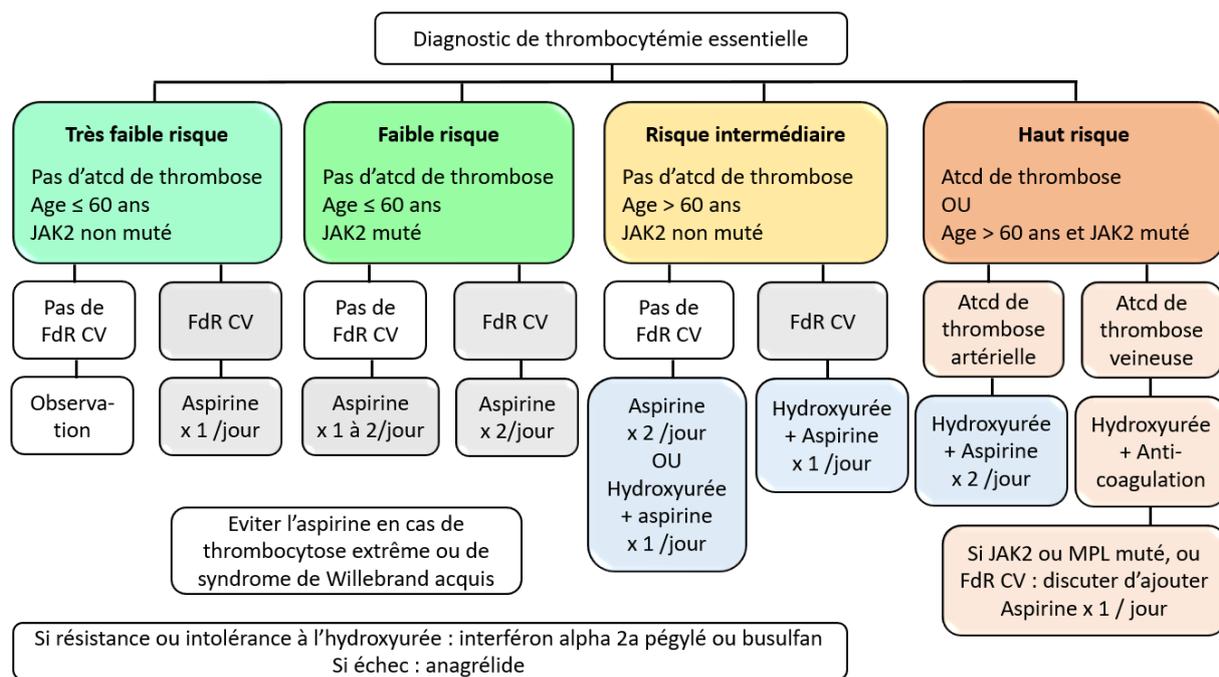
Ce traitement est donc également recommandé en première ligne, plus particulièrement chez les patients jeunes et les femmes enceintes, ou bien en deuxième ligne, en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

- **Anagrélide** (Xagrid®) : dans une étude de phase 3 de non-infériorité, ANAHYDRET, l'anagrélide a été prouvé non inférieur à l'hydroxyurée dans la prévention des complications thrombotiques (211). Cependant, en raison du design de l'étude (affectation non en aveugle du traitement, inclusion de patients considérés à haut risque selon des critères non standard), le niveau de preuve a été jugé insuffisant et la balance bénéfique/risque défavorable par rapport à l'hydroxyurée. Ainsi, l'anagrélide n'est pas recommandé en première ligne, mais est recommandé à partir de la deuxième ligne, en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée (183).
- **Pipobroman** (Vercyte®) : par analogie avec les données disponibles dans la PV, ce traitement est réservé aux sujets les plus âgés (généralement > 80 ans ou espérance de vie < 10 ans).
- **Ruxolitinib** (Jakavi®) : le bras « TE » de l'étude MAJIC a été récemment publiée, randomisant les patients entre ruxolitinib (58 patients) et « meilleur traitement disponible » (52 patients) chez des patients porteurs d'une TE et résistants ou

intolérants à l'hydroxyurée (218). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras, en termes de réponse hématologique complète, thromboses, hémorragies, transformations, ou arrêts de traitement. Les patients traités par ruxolitinib ressentait cependant une plus grande amélioration de leurs symptômes. Les résultats du suivi à long terme d'une étude de phase 2 ayant inclus 39 patients porteurs d'une TE et résistants ou intolérants à l'hydroxyurée ont également été publiés récemment (219) : les résultats étaient modestes mais durables, et le traitement permettait une amélioration notable des symptômes. A noter la survenue de deux complications thrombotiques, quatre complications hémorragiques et cinq complications infectieuses.

Globalement, les données concernant le ruxolitinib dans la TE sont encore insuffisantes pour que ce traitement soit approuvé, et des études sont en cours afin de mieux évaluer la place de ce traitement dans la TE (220).

Une proposition d'actualisation de l'algorithme de traitement de la TE a été récemment publiée, et est présentée **Figure 15**, d'après (207). Cependant, cet algorithme peut varier en fonction du patient, du contexte, des pratiques et des centres. Ainsi, d'autres recommandations récentes considèrent que l'interféron est un traitement de première ligne au même titre que l'hydroxyurée et qu'il doit être privilégié chez les sujets jeunes, recommandent l'utilisation de l'anagrélide dès la deuxième ligne, et ne recommandent pas le busulfan (187).



Atcd : antécédent

FdR CV : facteur de risque cardio-vasculaire

**Figure 15. Proposition d'algorithme de traitement de la TE, d'après (207).**

### 6.2.2 CRITERES DE REPONSE

Les critères de réponse au traitement dans la TE, selon les recommandations de l'European LeukemiaNet (ELN), sont présentés **Tableau 8**, d'après (132).

Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
Plaquettes $\leq 400\ 000/\text{mm}^3$ , ET	Chez les patients ne remplissant pas les critères pour une réponse complète : plaquettes $\leq 600\ 000/\text{mm}^3$ ou diminution des plaquettes $> 50\%$	Absence des critères d'une réponse complète ni partielle
Absence de symptômes liés à la maladie (incluant troubles microvasculaires, prurit, céphalées), ET		
Taille de la rate normale sur une imagerie, ET		
Leucocytose $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ .		

**Tableau 8. Critères de réponse dans la TE selon la définition de l'European LeukemiaNET (ELN) (132).**

Comme pour la PV, une modification de ces critères de réponse a récemment été proposée, incluant notamment la nécessité d'une réponse durable ( $\geq 12$  semaines) et d'absence d'évènement thrombotique ni hémorragique dans la définition des réponses complètes et partielles, ainsi que la nécessité d'une rémission histologique dans la définition de la réponse complète (186). Par ailleurs, le taux de plaquettes devrait être  $\leq 400\ 000/\text{mm}^3$  pour l'obtention d'une réponse, qu'elle soit complète ou partielle. Ces critères, non encore validés, sont pour l'instant réservés aux essais cliniques.

### 6.2.3 QUESTIONS THERAPEUTIQUES

Concernant le traitement de la TE, nous souhaitons explorer plusieurs questions, afin de connaître les pratiques des médecins français ou francophones :

- **Quelles sont les indications de traitement cytoréducteur utilisées en pratique dans la TE ?**
- **Quels sont les objectifs sous traitement retenus en pratique ?**
- **Quelle est la place de l'aspirine dans le traitement de la TE, et notamment quelles sont les indications d'antiagrégation plaquettaire utilisées dans la TE ?**
- **Quels sont les places de l'anagrélide et de l'interféron dans la TE ?**

## **V. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE**

Même si la fréquence des syndromes myéloprolifératifs reste relativement rare parmi la population générale, la prise en charge diagnostique d'une élévation des plaquettes ou des paramètres érythrocytaires reste un motif fréquent de consultation pour les hématologues – et les internistes.

Les recommandations ont évolué au cours de la dernière décennie, à la suite des découvertes des mutations impliquées dans les syndromes myéloprolifératifs. Des propositions successives et des débats ont succédé à ces découvertes afin de hiérarchiser les arguments positifs du diagnostic, avant d'aboutir aux critères OMS « consensuels », révisés en 2016. L'application de ces critères est donc susceptible d'avoir amené à modifier les pratiques. Sur le plan thérapeutique, même si quelques essais randomisés prospectifs ont aidé à préciser les modalités de traitement des polyglobulies de Vaquez et des thrombocytémies essentielles, ce sont essentiellement des études rétrospectives et des avis d'expert qui font la base des recommandations actuelles. Ces recommandations peuvent varier cependant sur différents points selon les auteurs.

Nous avons donc voulu réaliser cette enquête de pratiques auprès des médecins français prenant en charge les polyglobulies de Vaquez et les thrombocytémies essentielles afin de connaître leurs habitudes de prise en charge, la connaissance et l'adhésion aux recommandations, l'accessibilité des moyens du diagnostic.

Comme détaillé dans l'introduction, nous souhaitons aborder plus particulièrement certaines questions :

- À propos du diagnostic de la PV : les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite utilisés pour explorer une possible polyglobulie ou pour affirmer un diagnostic de PV, l'accessibilité et l'utilisation de la mesure isotopique du volume globulaire total et de la culture des progéniteurs érythroïdes, la place de la biopsie médullaire, la stratégie de recherche de mutations.
- A propos du diagnostic de la TE : l'accessibilité et l'utilisation de la mesure isotopique du volume globulaire total et de la culture des progéniteurs érythroïdes ou mégacaryocytaires, la place de la biopsie médullaire, la stratégie de recherche de mutations.
- A propos du traitement de la PV et de la TE : les objectifs sous traitement, les indications et le choix des traitements de fond notamment de l'interféron, la place de l'aspirine et des traitements anticoagulants.

## **VI. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **Objectif principal**

Notre objectif principal était de faire un état des lieux des pratiques cliniques concernant le diagnostic et le traitement des PV et des TE par les médecins français ou francophones, et de les confronter aux recommandations actuelles.

### **Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'accessibilité des différents examens utiles au diagnostic de la PV et de la TE, et d'évaluer les expériences des praticiens sur la prise en charge de ces pathologies, en comparant les pratiques des hématologues « experts » des SMP par rapport aux autres praticiens « non experts ».

### **Méthodologie et plan de l'enquête**

Cet état des lieux a été réalisé par l'intermédiaire d'un questionnaire, à destination des médecins prenant en charge des SMP. Ce questionnaire pouvait être rempli en ligne sur internet (Google Forms), ou sous la forme d'un fichier PDF pouvant être rempli à la main ou sur ordinateur et renvoyé par mail, courrier ou fax.

### **Mise au point du questionnaire**

Le questionnaire a été réalisé en plusieurs étapes. Une première version a été écrite après discussion avec les membres du groupe du FIM (France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs), en suivant les conseils du département de biostatistiques du CHRU de Lille. Ce questionnaire « test » a été soumis à une première cohorte test (5 hématologues, membres du FIM), puis corrigé et renvoyé à une seconde cohorte test (7 hématologues, 3 membres du FIM et 4 non membres). Après corrections, le questionnaire a ensuite été diffusé largement à notre cohorte définitive. Le questionnaire complet est présenté en Annexe 3.

## **Population cible**

Nous avons diffusé le questionnaire auprès des praticiens susceptibles de recevoir en consultation des patients adressés pour exploration et prise en charge de thrombocytoses et de polyglobulies : hématologues cliniciens, hématologues biologistes, oncologues et internistes.

Pour ce faire, nous avons diffusé le questionnaire par email via la liste de diffusion de la Société Française d'Hématologie (SFH), via les membres du FIM, ainsi que via la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).

Environ 830 praticiens sont actuellement inscrits à la SFH, installés principalement en France métropolitaine mais également en Guadeloupe, Martinique, La Réunion, Nouvelle Calédonie, ainsi qu'en Algérie, Angleterre, Arabie Saoudite, Argentine, Belgique, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo Brazzaville et République démocratique du Congo, Côte d'Ivoire, Grèce, Mali, Maroc, Mauritanie, Sénégal, Suisse, Tunisie, Togo.

D'après la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ; <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=3334>), étaient inscrits au conseil national de l'Ordre des Médecins en France au 1<sup>er</sup> janvier 2017 :

- 682 hématologues cliniciens,
- 3 002 biologistes,
- 1 017 oncologues,
- 2 445 internistes.

Etant donné le faible pourcentage de ces praticiens susceptibles de prendre en charge des SMP et plus précisément des PV et des TE, et de répondre à notre enquête, nous avons pour but d'obtenir au moins 100 réponses.

## **Gestion des données et analyse statistique**

Après avis auprès du département de statistiques médicales du CHU de Lille, le biais principal dans cette étude descriptive paraissait être le biais de sélection, c'est-à-dire ici un faible taux de réponse au questionnaire.

Afin de limiter ce biais, nous avons fait appel à des réseaux d'hématologues et d'internistes et effectué des relances par mail, par l'intermédiaire des listes de diffusion, du FIM lors de réunions du groupe, et de façon plus ciblée grâce à des contacts locaux par service ou par région. Nous avons également présenté des résultats intermédiaires à la session du groupe du FIM au congrès de la SFH.

Concernant le questionnaire en lui-même, nous avons essayé de limiter le nombre de questions afin de limiter le temps nécessaire pour répondre, et de formuler les questions de façon claire en évitant les négations ou doubles négations. Nous avons présenté plusieurs des questions selon des modalités de réponse homogènes (exemple : 5 propositions de « pas du tout d'accord » à « tout à fait d'accord »), et pour les variables quantitatives telles que les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, nous avons privilégié les réponses chiffrées plutôt que les classes, permettant ainsi une mesure plus précise et un regroupement par classes a posteriori si nécessaire.

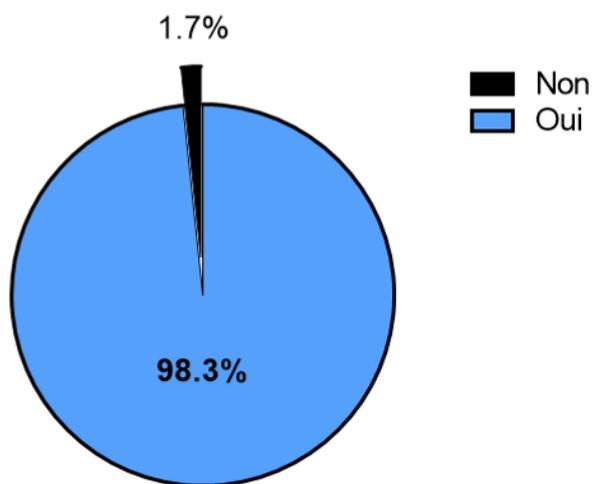
Etant donné le caractère descriptif pur de notre étude, les analyses ne nécessitaient pas l'intervention d'un biostatisticien. Nous avons utilisé le logiciel GraphPad Prism 7.00 pour la réalisation des analyses et des figures.

## VII. RÉSULTATS

### 1. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

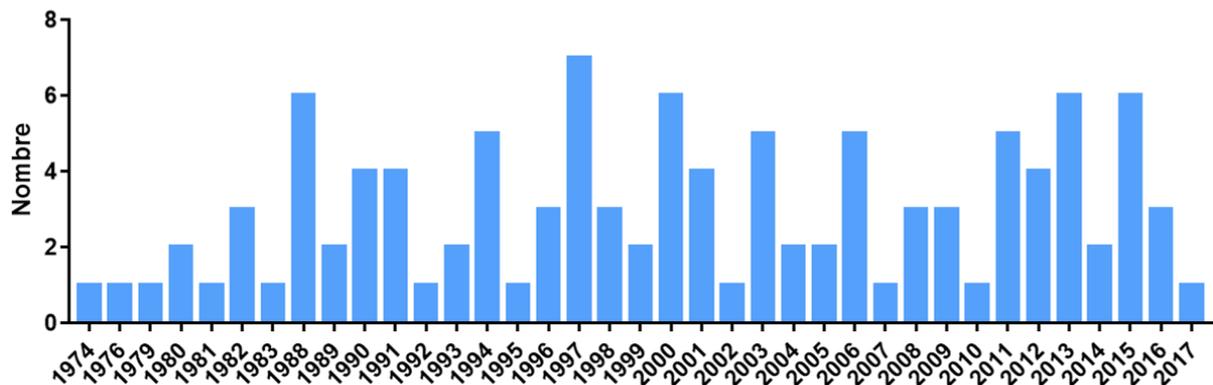
Le questionnaire a été diffusé de mi-octobre 2017 à mi-mai 2018, soit pendant 7 mois. Nous avons obtenu et analysé 120 réponses. Sauf précision, toutes les réponses sont présentées en pourcentage des répondeurs.

#### 1. Prenez-vous en charge régulièrement en consultation des patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV) ou de thrombocytémie essentielle (TE) ?



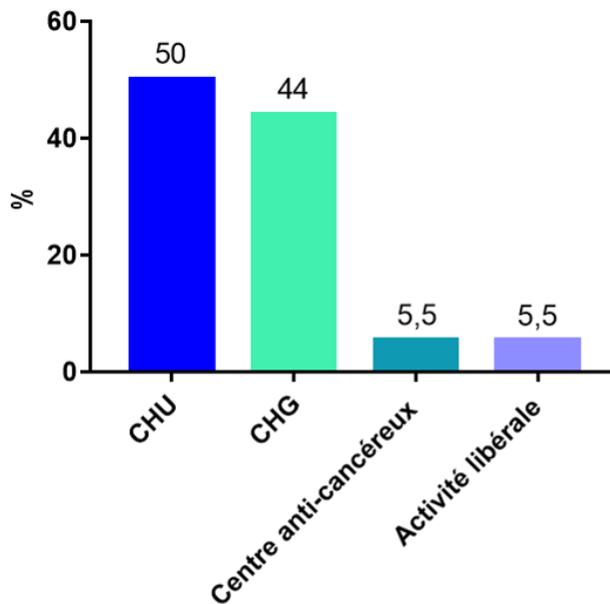
Cette question nous a permis de vérifier que la population d'intérêt était bien ciblée, puisque la quasi-exhaustivité des médecins répondeurs ont confirmé qu'ils prenaient bien régulièrement en charge des patients atteints de PV ou de TE.

#### Année de thèse des médecins répondeurs



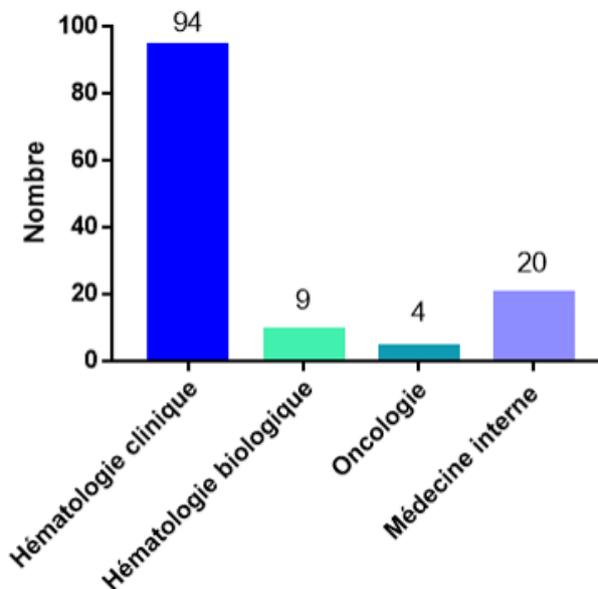
Notre population semble variée, et en grande majorité avec une bonne expérience de pratique, puisque l'année de thèse des répondeurs se situait entre 1974 à 2017.

## Lieu d'exercice des médecins répondants



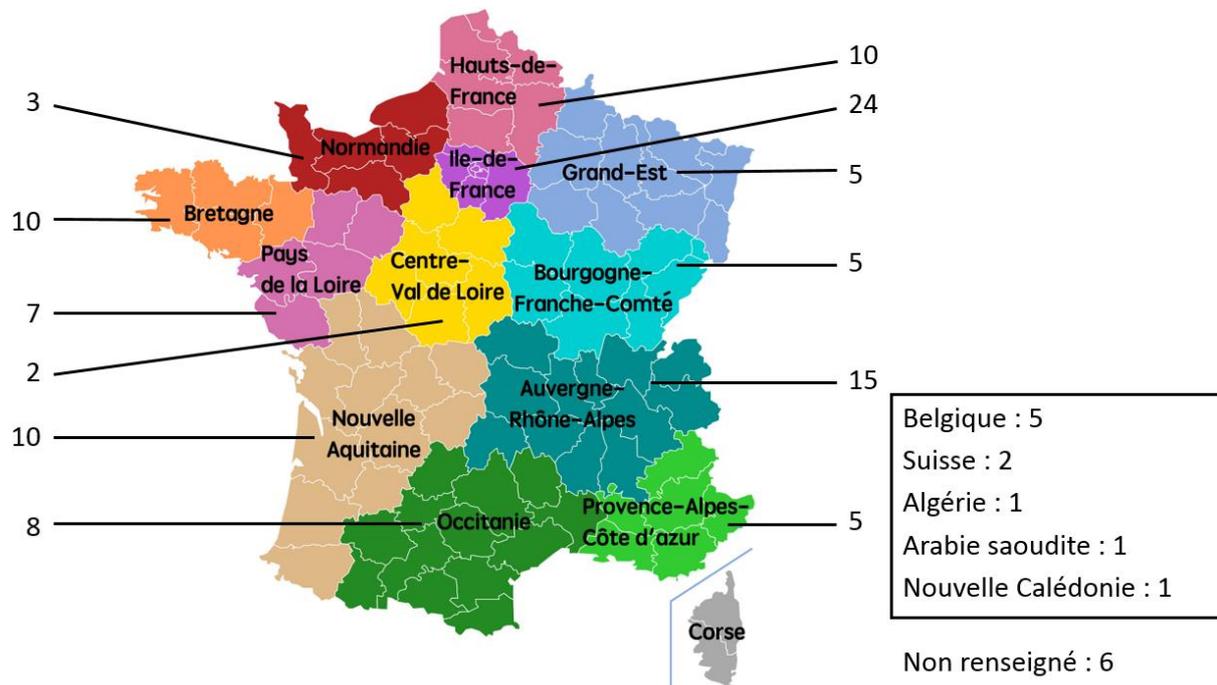
Comme attendu, la grande majorité des médecins travaillait en centre hospitalier, à parts à peu près égales entre médecins de CHU (Centre Hospitalier Universitaire) et médecins de CHG (Centre Hospitalier Général).

## 2. Vous êtes spécialiste en :



Comme attendu, la majorité des médecins étaient des hématologues cliniciens. 16,7% des répondants étaient internistes. Nous avons également reçu quelques réponses d'hématologues biologistes et d'oncologues.

### 3. Dans quelle région exercez-vous ?



Les chiffres donnés ci-dessus correspondent au nombre absolu de répondants dans chaque région. Quelques répondants exerçaient dans d'autres pays que la France : nous avons inclus leurs réponses puisqu'il s'agit de médecins inscrits à la SFH, donc informés des recommandations françaises. Cependant, pour certaines questions qui seront précisées, nous avons choisi d'analyser uniquement les réponses provenant de France, afin de limiter les biais liés à l'accès des examens et/ou des médicaments (par exemple, en l'absence d'AMM, l'interféron pégylé n'est pas accessible en Belgique pour le traitement de la PV ou la TE). En l'absence de précision, toutes les réponses ont été prises en compte.

Afin d'estimer si la participation correspondait à la densité de médecins par région de France, nous avons calculé le pourcentage de répondants par rapport au nombre de médecins de la région – nous nous sommes limités aux hématologues cliniciens pour ce calcul, par souci de simplicité. Les résultats sont présentés **Tableau 9**. Nous

avons obtenu 12,2% de participation en moyenne, le plus faible taux de réponse étant dans la région Centre-Val-de-Loire (7,1%) et le taux de réponse le plus élevé en Bretagne (24,3%).

Région	Nombre d'hématologues en 2017	Nombre d'hématologues répondeurs au questionnaire	% de répondeurs par rapport au nombre total
Ile-de-France	197	20	10,1%
Auvergne-Rhône-Alpes	86	10	11,6%
Nouvelle Aquitaine	55	6	10,9%
Hauts-de-France	54	10	18,5%
Occitanie	50	4	8%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	44	4	9,1%
Grand Est	38	4	10,5%
<b>Bretagne</b>	37	9	<b>24,3%</b>
Pays-de-la-Loire	37	6	16,2%
<b>Centre-Val-de-Loire</b>	28	2	<b>7,1%</b>
Bourgogne-Franche-Comté	26	3	11,5%
Normandie	23	2	8,7%
DOM – COM	7	0	0
Corse	0	0	0
<i>Non renseigné ou hors France</i>		14	

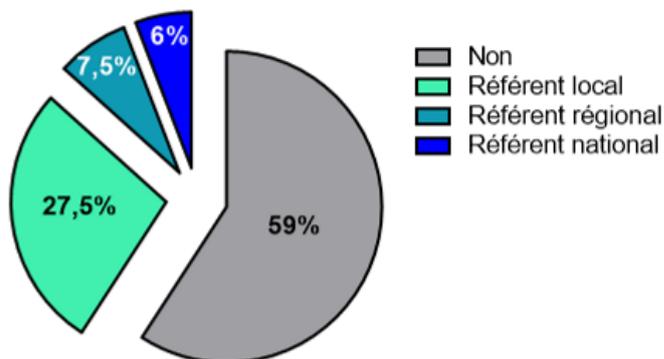
DOM : département d'Outre-Mer, COM : Collectivité d'Outre-Mer

**Tableau 9. Pourcentage de réponse au questionnaire parmi les hématologues, par région de France.**

Le nombre d'hématologues par région en 2017 est disponible sur le site du Conseil de l'Ordre des Médecins.

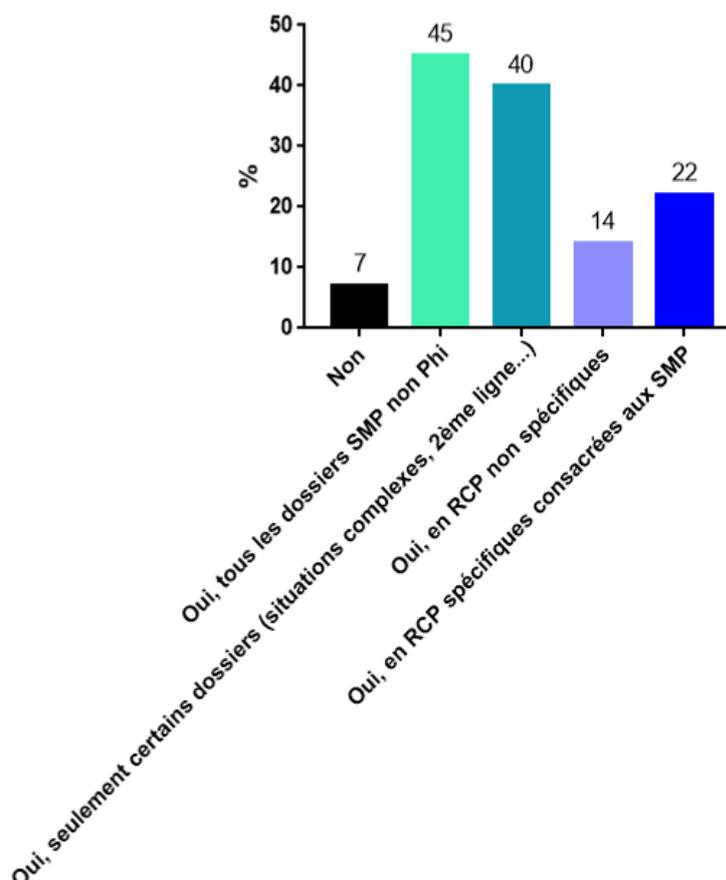


**5. Etes-vous considéré comme un « référent » pour la prise en charge des SMP non-Phi ?**



Nous avons posé cette question afin de pouvoir évaluer d'éventuelles différences de prise en charge des PV et TE en fonction du degré d'expertise du médecin.

**6. Présentez-vous les dossiers de SMP non-Phi en RCP ?**

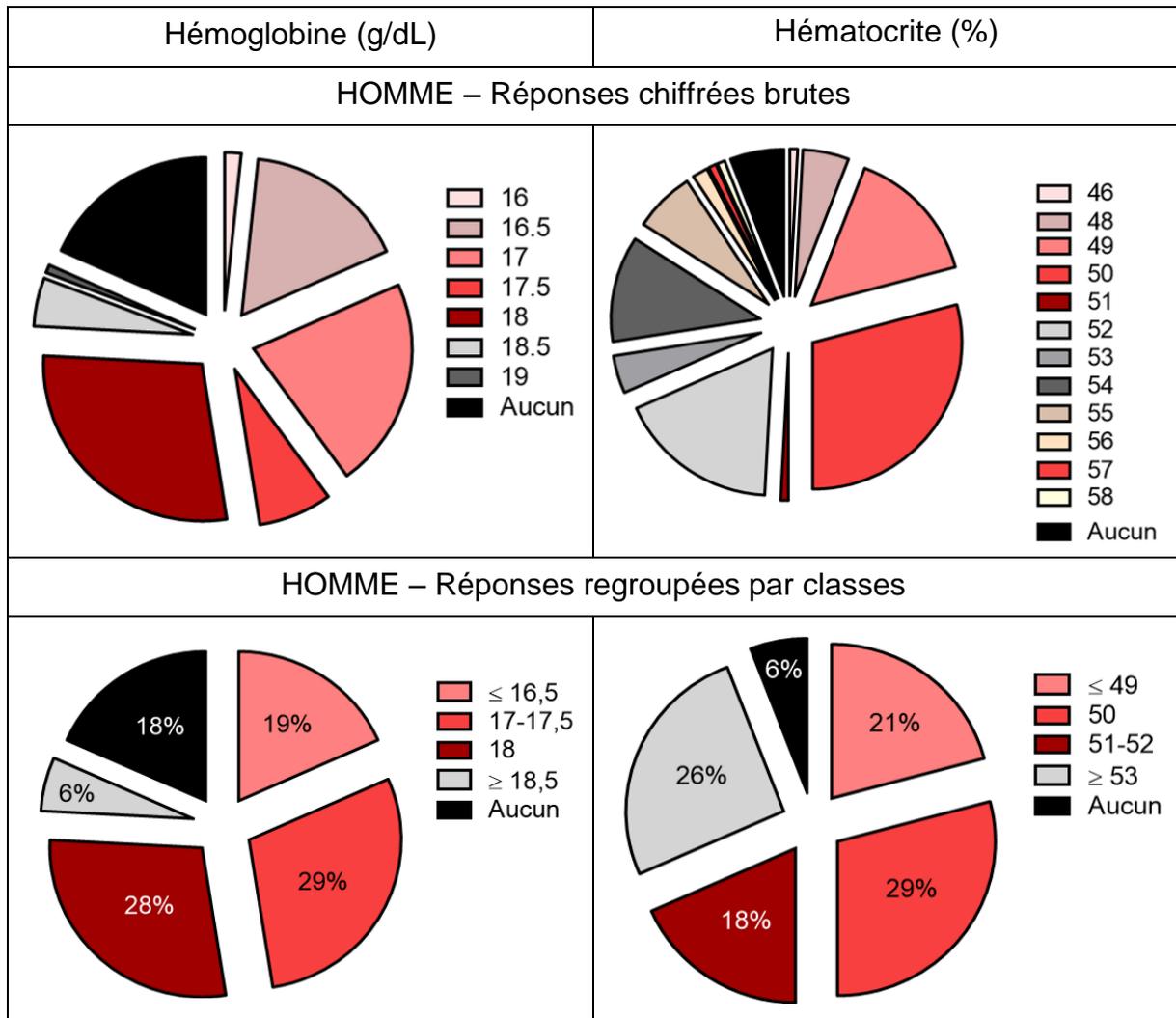


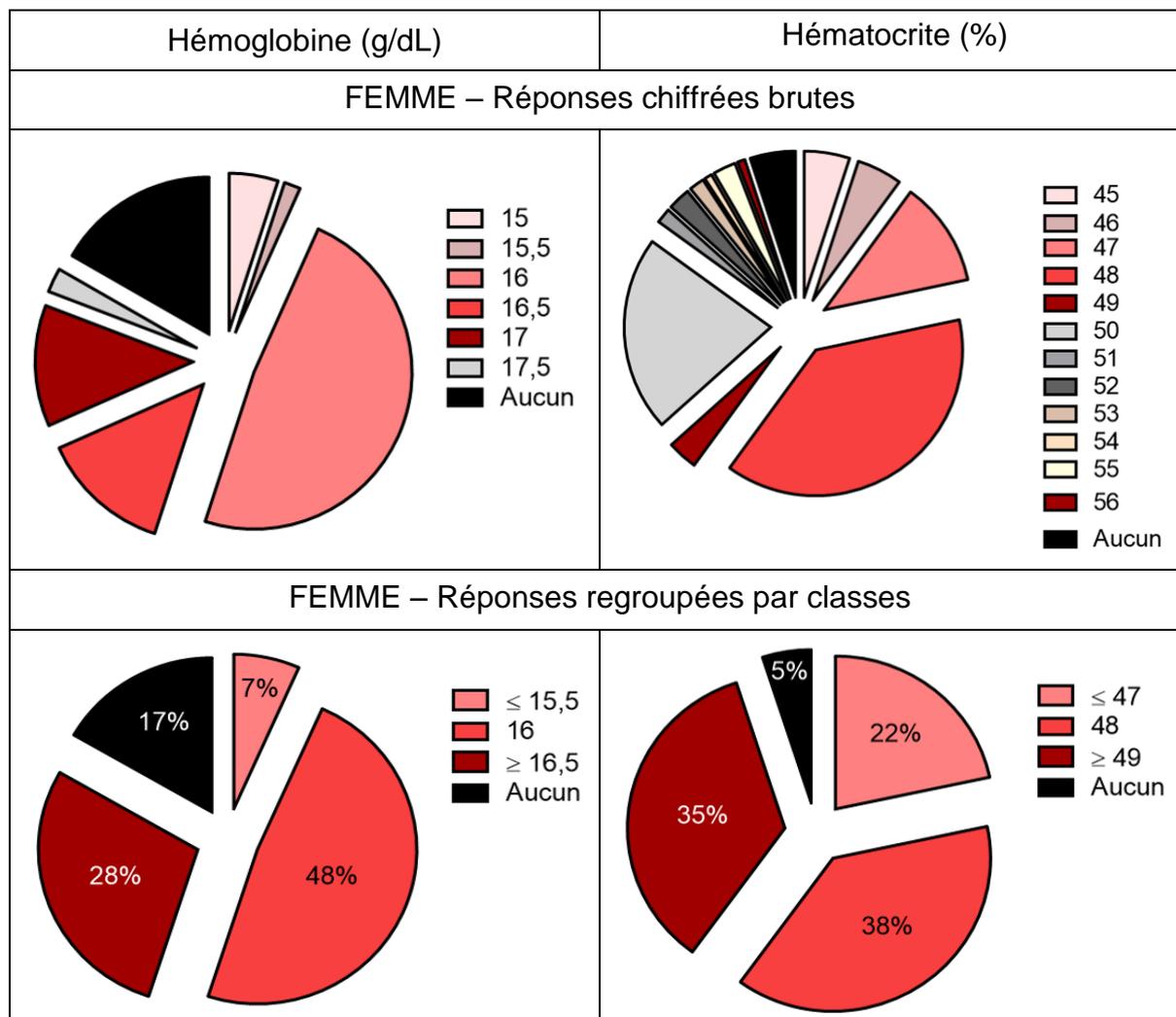
Nous avons voulu savoir si les décisions diagnostiques et/ou thérapeutiques concernant les PV et les TE étaient prises en réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP) : comme présenté ci-contre, seuls 7% des médecins répondants ne présentaient pas les dossiers de ces patients en RCP. Ces médecins ne présentaient pas de caractéristiques démographiques notables.

Moins de la moitié des praticiens soumettaient cependant de façon systématique l'ensemble des dossiers en RCP.

**2. DIAGNOSTIC DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ**

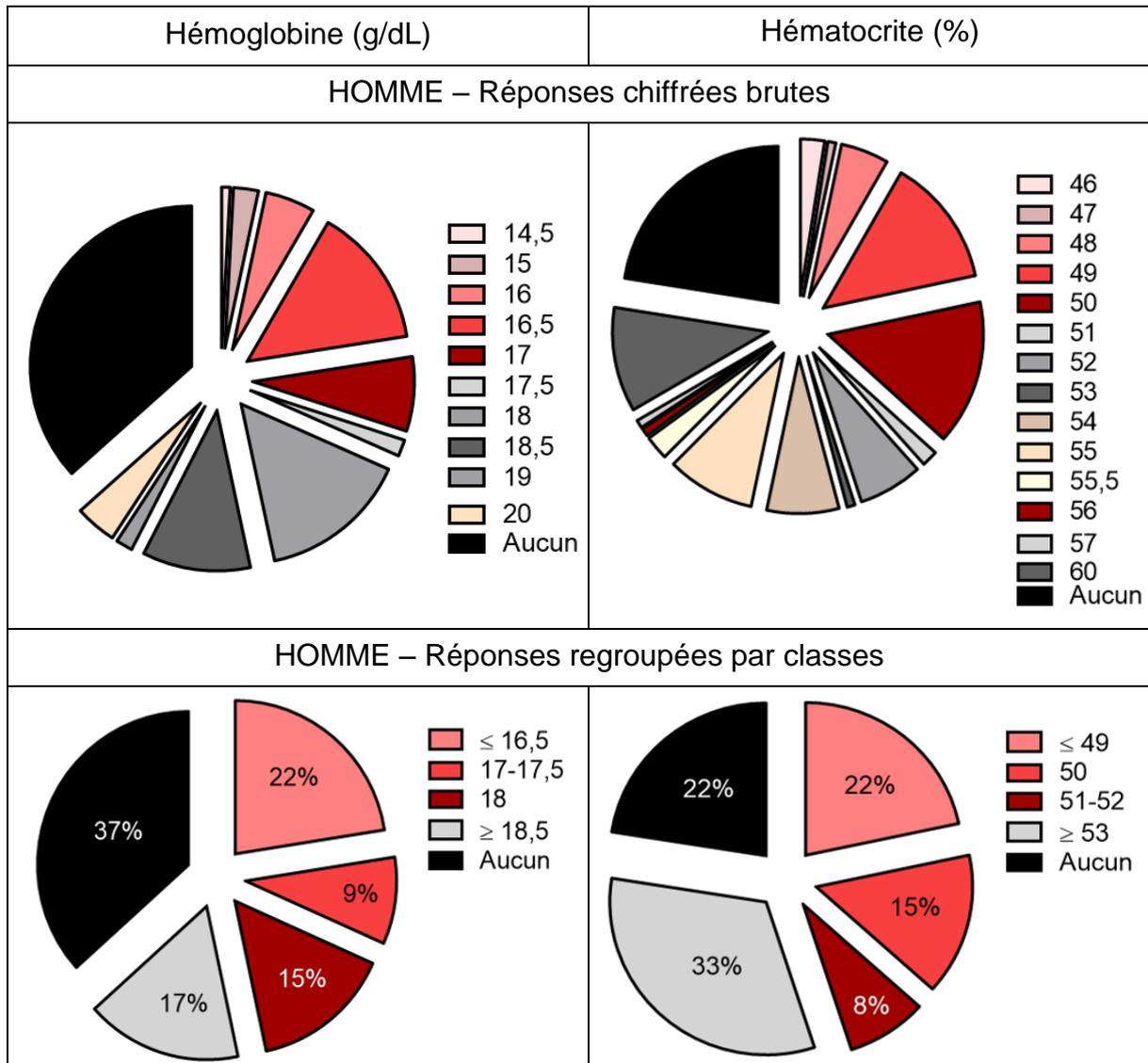
7. Chez un HOMME / une FEMME asymptomatique, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) jugez-vous nécessaire d'explorer une possible polyglobulie (NFS normale par ailleurs) ?  
 ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?

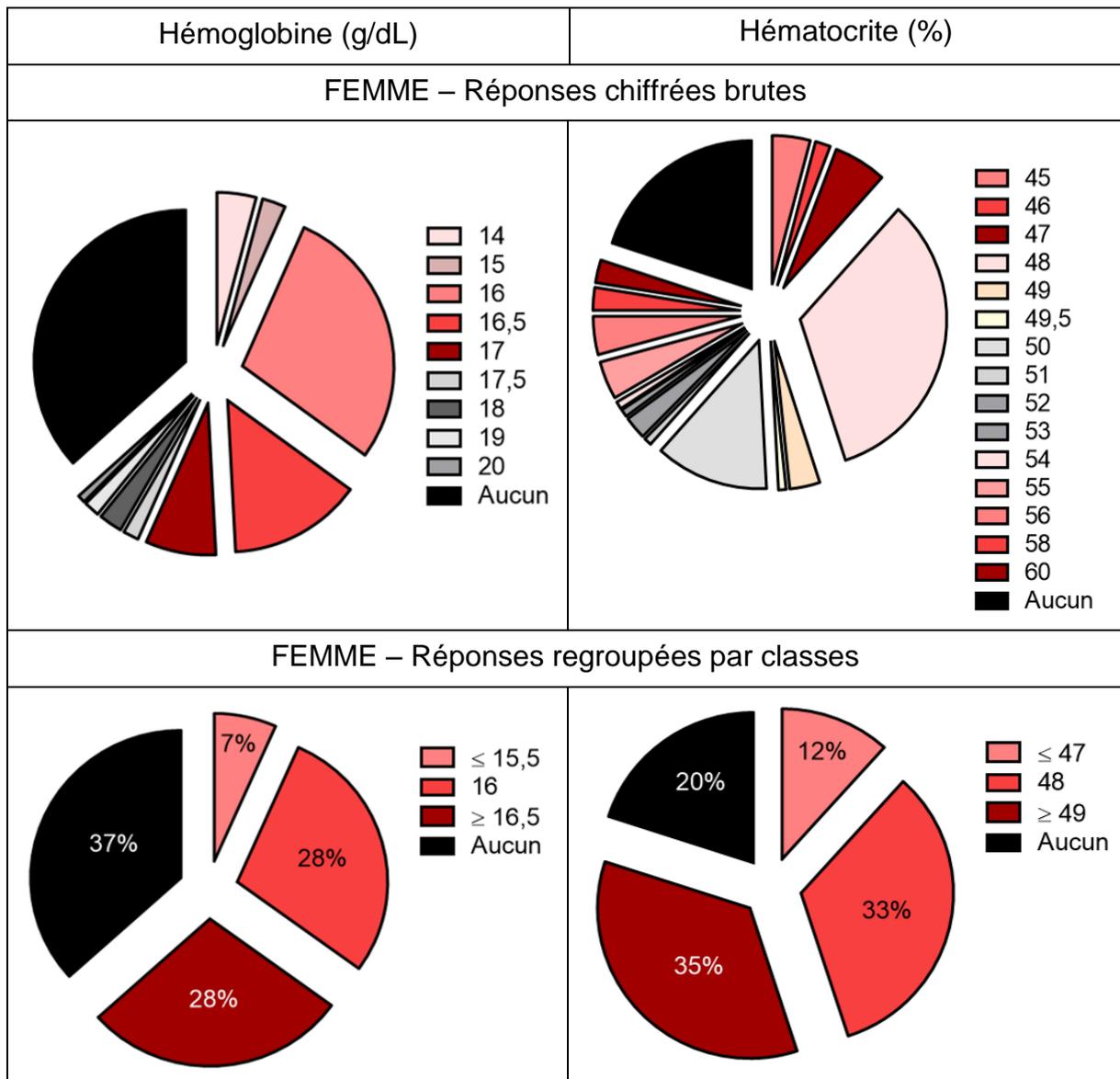




Comme illustré ci-dessous, il n’existait pas de seuil consensuel d’hémoglobine ou d’hématocrite à partir duquel il serait nécessaire d’explorer une possible polyglobulie. Le seuil d’hématocrite semblait plus utilisé que le seuil d’hémoglobine. La majorité des praticiens ayant répondu « Aucun seuil » signalaient se baser sur un faisceau d’arguments, et juger de la nécessité d’explorations complémentaires en fonction du contexte. Les recommandations ne répondent pas d’ailleurs précisément à cette question. Les chiffres présentés dans les recommandations sont les seuils retenus pour établir le diagnostic positif d’une PV. Il n’est pas sûr que ces valeurs puissent être considérées comme des taux justifiant d’explorations systématiques.

8. Chez un HOMME / une FEMME, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) retenez-vous de façon certaine le diagnostic de polyglobulie de Vaquez chez un patient muté JAK2 ? ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?



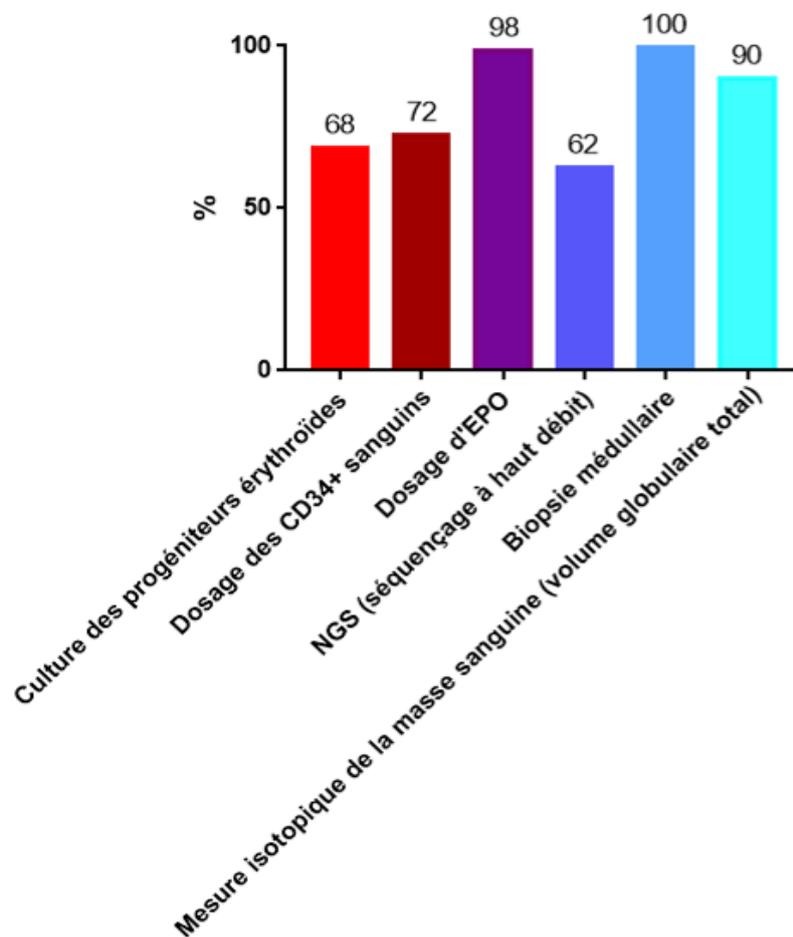


Comme illustré ci-dessous, le seuil d'hémoglobine ou d'hématocrite à partir duquel le diagnostic de PV peut être posé de façon certaine chez un patient muté JAK2 n'était pas consensuel. L'hématocrite semblait ici aussi plus utilisé que le taux d'hémoglobine. Les praticiens ayant répondu « Aucun seuil » signalaient ne pas se baser sur un seuil fixe mais tenir compte du contexte (carence martiale, thrombose, splénomégalie, symptômes...), du volume globulaire total, de la présence de critères mineurs associés, du taux de plaquettes et de l'évolution.

Dans les critères majeurs OMS 2016, les seuils utilisés sont : hémoglobine > 16,5 g/dL chez l'homme ou > 16 g/dL chez la femme, ou hématokrite > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme, ou augmentation de la masse sanguine totale > 25 % de la valeur théorique (146). Il semble donc que ces valeurs ne soient pas retenues par tous les praticiens. Il y a probablement plus de concordance entre les recommandations et la pratique clinique pour ce qui concerne les femmes (28% et 33% des répondants étaient en accord avec les seuils proposés d'hémoglobine et d'hématocrite chez la femme, contre 9% et 15% chez l'homme, respectivement).

A noter que pour les questions 7 et 8, les réponses n'étaient pas plus homogènes parmi les médecins « experts » pour la prise en charge des SMP non-Phi (référents locaux, régionaux et nationaux, soit 49 participants).

**9. Quels examens sont accessibles dans votre centre ou avec un réseau établi à proximité ?**

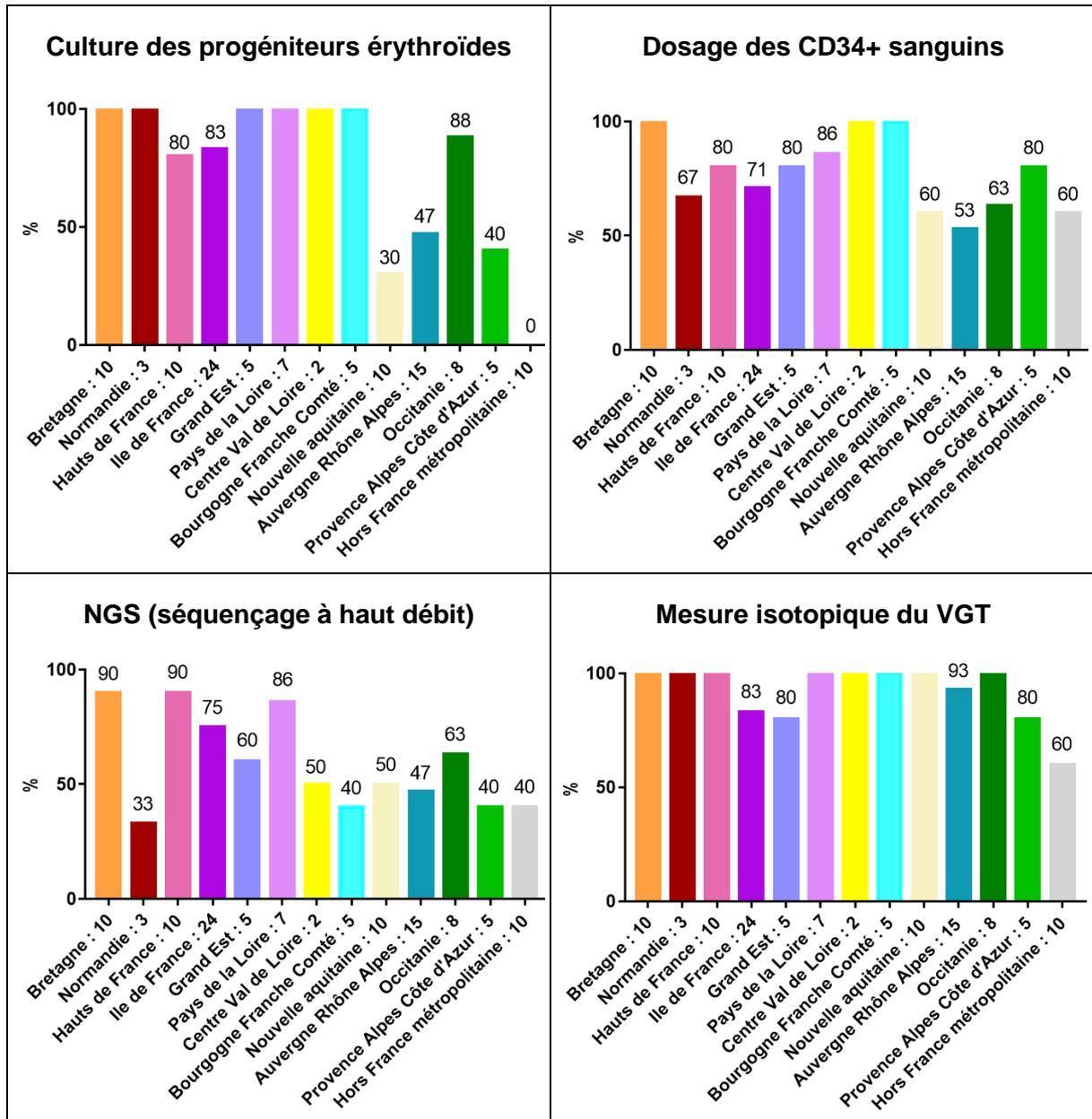


Nous avons voulu voir par cette question si certaines pratiques pourraient différer du fait d'un manque de disponibilité des examens. Il semble que la quasi-totalité des praticiens aient accès à une mesure isotopique du volume globulaire total (90%, et même 93% pour les praticiens exerçant en France métropolitaine).

Un tiers d'entre eux en revanche ne pouvaient pas obtenir aisément une culture des progéniteurs érythroïdes.

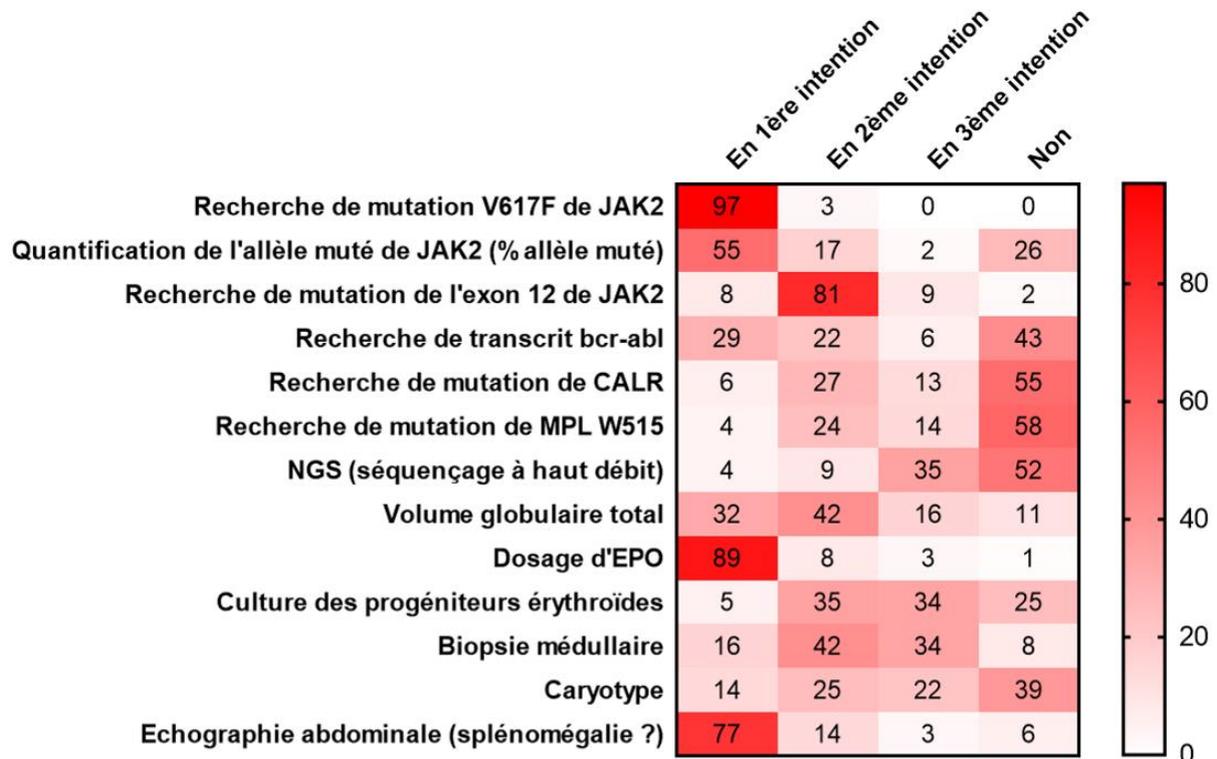
La réalisation de la biopsie médullaire et le dosage de l'EPO ne posent pas de problème de ce point de vue.

Comme illustré ci-dessous, l'accessibilité des examens dépendait cependant des régions, en particulier pour la culture des progéniteurs érythroïdes et le NGS.



Le nom des régions est suivi du nombre de réponders par région.

**10. Quels examens réalisez-vous devant une suspicion de polyglobulie de Vaquez ?** (en dehors des examens nécessaires pour éliminer les étiologies secondaires)



Concernant les examens de biologie moléculaire, de façon logique, la grande majorité des répondeurs déclarait rechercher en première intention la mutation V617F de JAK2, puis en deuxième intention une mutation de l'exon 12 de JAK2. La quantification de l'allèle muté de JAK2 n'était pas systématique (ce choix peut dépendre par ailleurs de la stratégie retenue au sein du laboratoire).

De façon plus surprenante, plus de 50% des médecins déclaraient rechercher un transcrit BCR-ABL en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention. Cet examen pourrait permettre d'éliminer une LMC de forme polyglobulique ; ce diagnostic devant une polyglobulie isolée est cependant probablement exceptionnel – ou relève d'associations mutation de JAK2/transcrit BCR-ABL.

De même, les recherches de mutations de CALR et de MPL étaient fréquentes parmi les réponses à notre étude, ce qui n'était pas attendu, la place de ces mutations dans l'exploration d'une suspicion de PV n'étant pas démontrée.

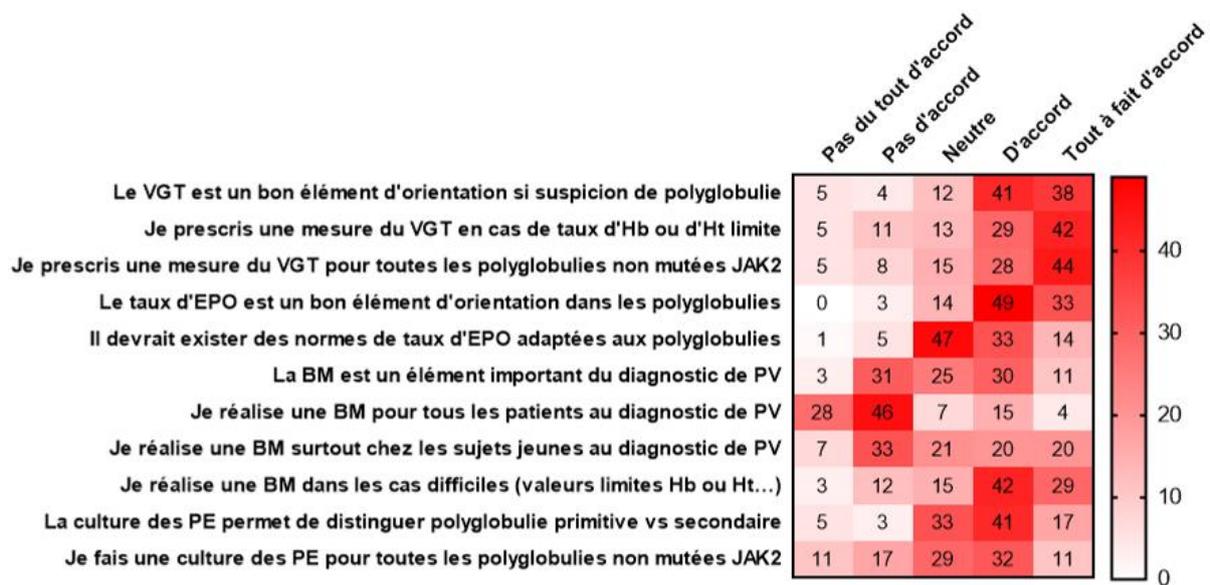
La place du séquençage à haut débit (NGS) se situait, de façon logique, plutôt dans le bilan de 3<sup>ème</sup> intention. L'objectif pourrait être la recherche d'autres mutations exceptionnellement suspectées d'être impliquées dans les diagnostics de PV (CBL, LNK...). Plus de la moitié des réponders n'utilisaient pas cet examen dans le bilan d'une suspicion de PV – pour mémoire, seuls 62% des réponders disaient y avoir facilement accès.

La mesure isotopique du volume globulaire total faisait partie du bilan de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention pour 74% des réponders. Cet examen, bien que cité, n'est pas mis en avant dans les recommandations mais semble rester une pratique très usuelle pour les praticiens interrogés.

La culture des progéniteurs érythroïdes, qui faisait partie des critères diagnostiques OMS 2008 mais a été éliminée des critères OMS 2016, reste pourtant un examen apparemment utile dans les polyglobulies de diagnostic difficile : si seuls 5% des médecins réponders l'utilisaient en 1<sup>ère</sup> intention, 69% y avaient recours en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention.

La biopsie médullaire (BM) fait partie des critères majeurs OMS 2016, selon lesquels elle est nécessaire au diagnostic de PV (sauf en cas d'hémoglobine > 18,5 g/dL chez l'homme ou > 16,5 g/dL chez la femme, s'il existe une mutation de JAK2 et que l'EPO sérique est normale ou subnormale) (146). Nous observons cependant dans notre étude que seuls 16 % des réponders déclaraient réaliser une biopsie médullaire en 1<sup>ère</sup> intention, et 46% en 2<sup>ème</sup> intention. Cette proportion était similaire lorsque l'on regardait uniquement les réponses des médecins experts des SMP.

## 11. Quelles sont votre opinion et votre pratique sur les propositions suivantes ?

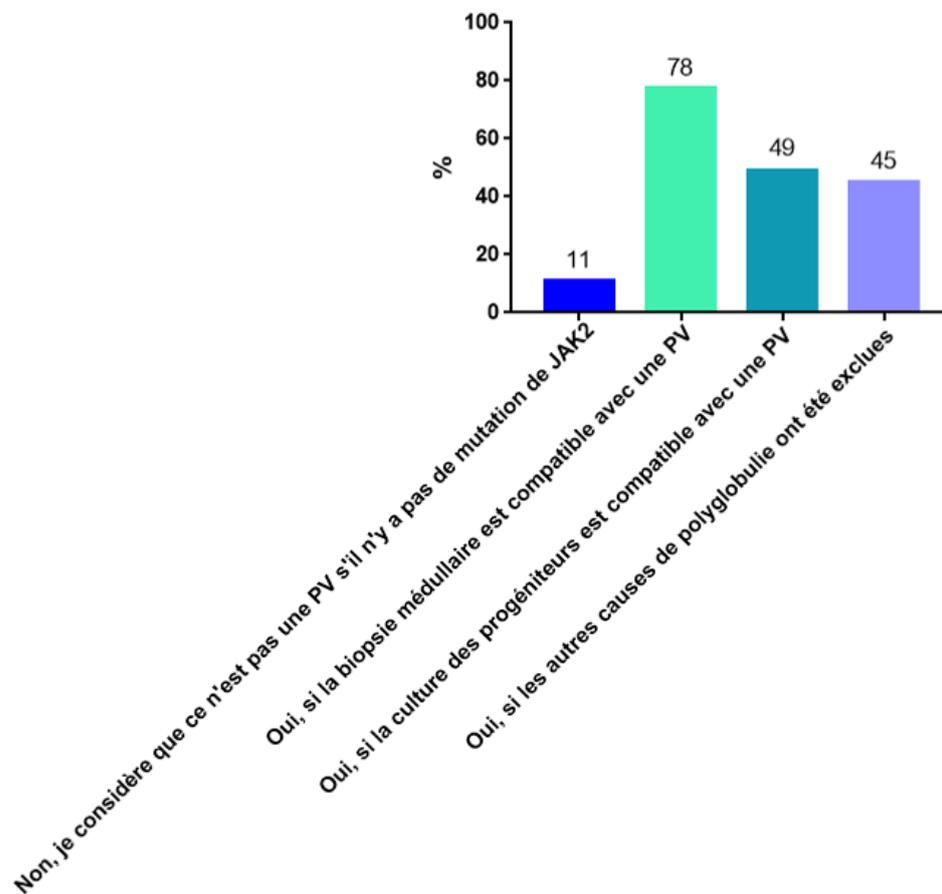


Cette question nous a permis de préciser les modalités de réalisation des examens suivants :

- Mesure isotopique du volume globulaire total (VGT) : cet examen semblait utile à la majorité des médecins en cas de doute sur une polyglobulie vraie, donc en cas de taux d'hémoglobine (Hb) ou d'hématocrite (Ht) limite, et/ou dans les cas de polyglobulies non mutées JAK2. Comme nous l'avons vu à la question précédente, il pouvait donc faire partie du bilan de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention.
- Dosage de l'érythropoïétine (EPO) sérique : ce dosage était considéré comme une aide au diagnostic par 82% des répondants, ce qui est en accord avec sa place dans les critères OMS 2016. De nombreuses critiques ont été émises cependant pour ce dosage, notamment sa variabilité, les différentes techniques de dosage, la nécessité d'abaques de valeurs en fonction du taux d'hémoglobine... Cette dernière notion n'était apparemment pas partagée par l'ensemble des praticiens.

- Culture des progéniteurs érythroïdes (PE) : pour 58% des médecins, cet examen permettait de distinguer une polyglobulie primitive d'une polyglobulie secondaire. Logiquement, et de façon cohérente avec la question précédente, il s'agissait donc plutôt d'un examen de 2<sup>ème</sup> intention, principalement prescrit en l'absence de mutation de JAK2. Cependant, il n'était pas systématique, puisque que seuls 43% des répondeurs le prescrivaient dans tous les cas de polyglobulie non mutée JAK2 – alors que 68% des répondeurs avaient accès à cet examen.
- Biopsie médullaire (BM) : nous pouvons constater de nouveau que la biopsie médullaire n'était pas considérée dans notre étude comme un critère indispensable au diagnostic de PV, puisque seuls 19% des médecins y avaient recours systématiquement – et moins de la moitié (41%) des médecins considéraient qu'elle était un élément important du diagnostic. En revanche, 71% des répondeurs déclaraient réaliser une biopsie médullaire dans les cas « difficiles ». La place réelle dans la pratique de la biopsie médullaire relève donc bien plus de l'exploration de situations particulières que d'un élément habituel du diagnostic.

**12.Retenez-vous parfois le diagnostic de polyglobulie de Vaquez (PV) devant une polyglobulie sans mutation du gène JAK2 (ni V617F, ni exon 12) ?**



11% des médecins répondants considéraient que le diagnostic de PV ne pouvait pas être posé en l'absence de mutation de JAK2. La plupart des médecins poursuivaient donc les explorations en l'absence de mutation de JAK2 : biopsie médullaire, culture des progéniteurs érythroïdes, élimination des autres causes de polyglobulie... avant de conclure sur le diagnostic étiologique de la polyglobulie.

Dans l'état actuel des connaissances, il est communément admis et publié qu'environ 2% des PV n'ont pas de mutation de JAK2 (ni V617F, ni exon 12). Mais en raison de la rareté de ces situations, l'existence d'une entité « PV non mutée JAK2 » a pu être remise en question (108).

### 3. DIAGNOSTIC DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

#### 13. Quels examens réalisez-vous devant une **suspicion de thrombocytémie essentielle** ?

(en dehors des examens nécessaires pour éliminer les étiologies secondaires)

	En 1ère intention	En 2ème intention	En 3ème intention	Non
Recherche de mutation V617F de JAK2	98	1	0	1
Quantification de l'allèle muté de JAK2 (% allèle muté)	56	15	2	28
Recherche de mutation de l'exon 12 de JAK2	6	37	10	46
Recherche de transcrit bcr-abl	63	25	8	4
Recherche de mutation de CALR	29	69	1	2
Recherche de mutation de MPL W515	25	54	16	5
NGS (séquençage à haut débit)	4	11	40	46
Culture des progéniteurs érythroïdes	3	8	22	68
Culture des progéniteurs mégacaryocytaires	2	8	24	66
Dosage des CD34 sanguins	5	12	16	67
Dosage des LDH	61	7	8	24
Biopsie médullaire	28	45	23	4
Myélogramme	27	30	15	28
Caryotype	21	35	20	24

De façon cohérente, la recherche de la mutation V617F de JAK2 était un examen de 1<sup>ère</sup> intention. Comme dans la PV, la quantification de l'allèle muté de JAK2 n'était pas systématique. En revanche, 54% des médecins ont déclaré prescrire une recherche de mutations de l'exon 12 de JAK2, or ces mutations ne sont pas décrites dans la TE.

La recherche d'un transcrit BCR-ABL était effectuée par une large majorité de répondants en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention. Cet examen est en effet sans doute plus utile dans le bilan d'une thrombocytose que d'une polyglobulie, les formes de LMC thrombocytosiques étant plus fréquentes que les formes polyglobuliques.

Logiquement, la recherche de mutations de CALR ou de MPL faisait partie du bilan de 2<sup>ème</sup> ligne dans la TE.

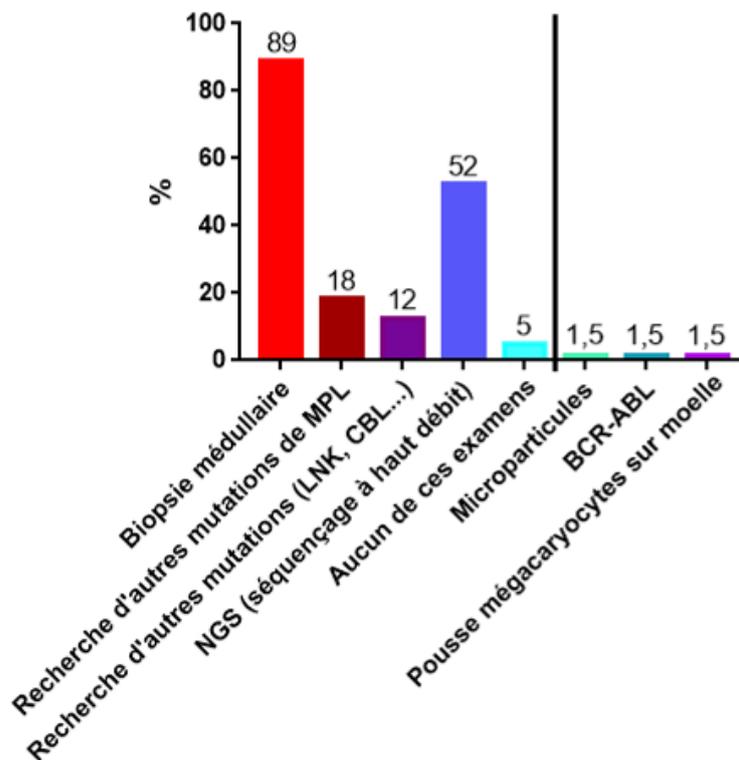
La place du séquençage à haut débit (NGS) se situait plutôt dans le bilan de 3<sup>ème</sup> intention. De même que dans la PV, plus de la moitié des répondeurs n'utilisaient pas cet examen dans le bilan d'une suspicion de TE.

La culture des progéniteurs érythroïdes ou mégacaryocytaires était utilisée par un tiers des répondeurs (33-34%, principalement en 3<sup>ème</sup> intention). Contrairement à la culture des progéniteurs érythroïdes dans la PV, cet examen n'a jamais fait partie des critères diagnostiques OMS de la TE.

Le dosage des CD34 sanguins et des LDH peut permettre de rechercher des arguments en faveur d'une myélofibrose primitive. Si le dosage des LDH était largement prescrit, celui des CD34 sanguins était très peu utilisé. La réalisation d'un myélogramme et d'un caryotype permet d'éliminer un syndrome myélodysplasique, diagnostic différentiel devant une thrombocytose. Ces examens semblaient ici fréquemment réalisés, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne.

Concernant la biopsie médullaire (BM), elle a toujours fait partie des critères diagnostiques OMS de la TE, les critères 2016 ne faisant pas exception. Seuls 4% des répondeurs déclaraient ne jamais réaliser de biopsie médullaire, ce qui montre bien que son utilité est reconnue par les praticiens. Cependant, comme dans la PV, elle semblait considérée plutôt comme un examen de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne dans la TE (68% des répondeurs). Ici également, la répartition des réponses était similaire lorsque l'on regardait uniquement les médecins experts des SMP.

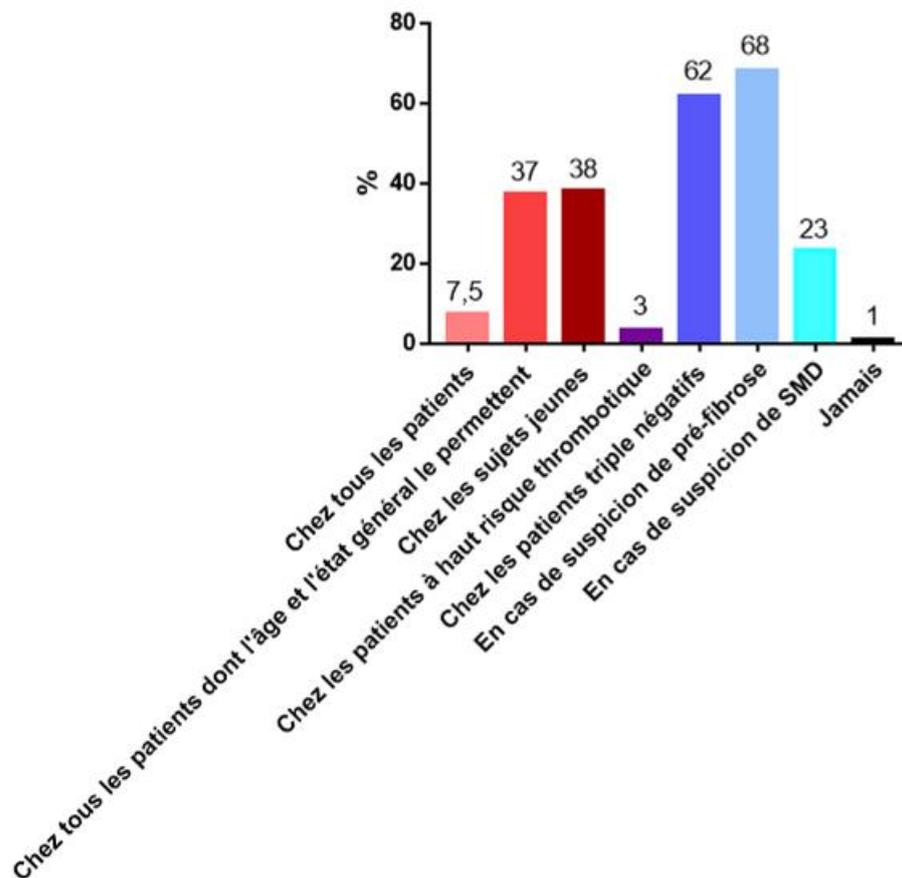
14. Quels examens réalisez-vous en cas de **thrombocytose triple négative** (absence de mutation de JAK2, CALR, MPL), et en l'absence de toute cause **secondaire** (syndrome inflammatoire, carence martiale...)?



Cette question illustre l'utilisation des examens de 2<sup>ème</sup> intention dans la TE, et montre que les principaux examens réalisés en cas de thrombocytose triple négative étaient la biopsie médullaire et le séquençage à haut débit. 89% des médecins déclaraient réaliser une biopsie médullaire, ce qui suggère que cet examen reste très utilisé en l'absence de marqueur clonal.

Les réponses des trois colonnes de droite n'étaient pas proposées dans notre questionnaire, mais suggérées spontanément par les répondants.

15. Dans quels cas réalisez-vous une **biopsie médullaire (BM)** au diagnostic d'une thrombocytémie essentielle ?



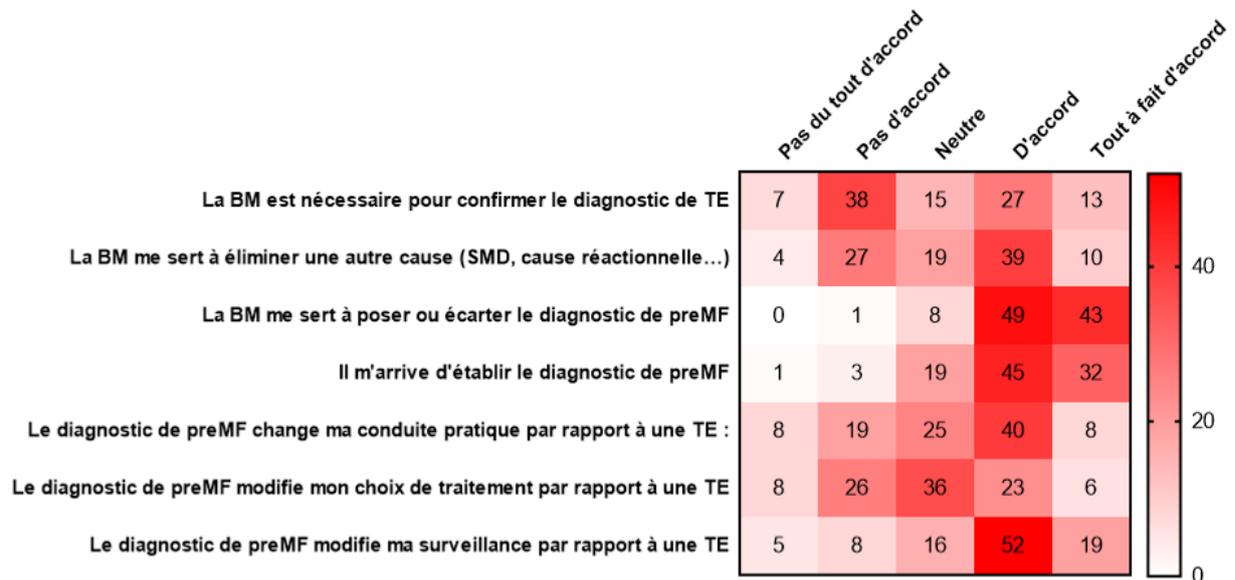
Les questions 15, 16 et 17 avaient pour but de mieux comprendre l'opinion des praticiens sur l'indication, l'utilité et les modalités de réalisation de la biopsie médullaire dans la TE.

Nous observons tout d'abord que la biopsie médullaire était plus facilement réalisée chez des patients dont l'âge et l'état général le permettent. Ceci suggère qu'une des limitations de la réalisation de cet examen repose sur son caractère invasif, notamment chez des patients potentiellement âgés et/ou fragiles. Chez les sujets jeunes, cet examen sert également de vérification diagnostique avant d'initier un traitement cytoréducteur au long cours, mais l'examen n'était pas systématique chez les patients jeunes pour autant.

La biopsie semblait en définitive principalement utilisée en cas de diagnostic difficile : diagnostic positif incertain (absence de marqueur de clonalité : patients triple négatifs) et/ou suspicion de diagnostic différentiel (pré-fibrose / myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique (SMD)).

Pour cette question, la répartition des réponses était similaire lorsque l'on regardait uniquement les réponses des médecins « référents SMP ». De façon plus restreinte, les experts régionaux et nationaux (13 répondants) réalisaient une biopsie médullaire pour 46% d'entre eux pour tous les patients dont « l'âge et l'état général le permettent », et pour 92% d'entre eux pour les patients triple négatifs ou en cas de suspicion de pré-fibrose.

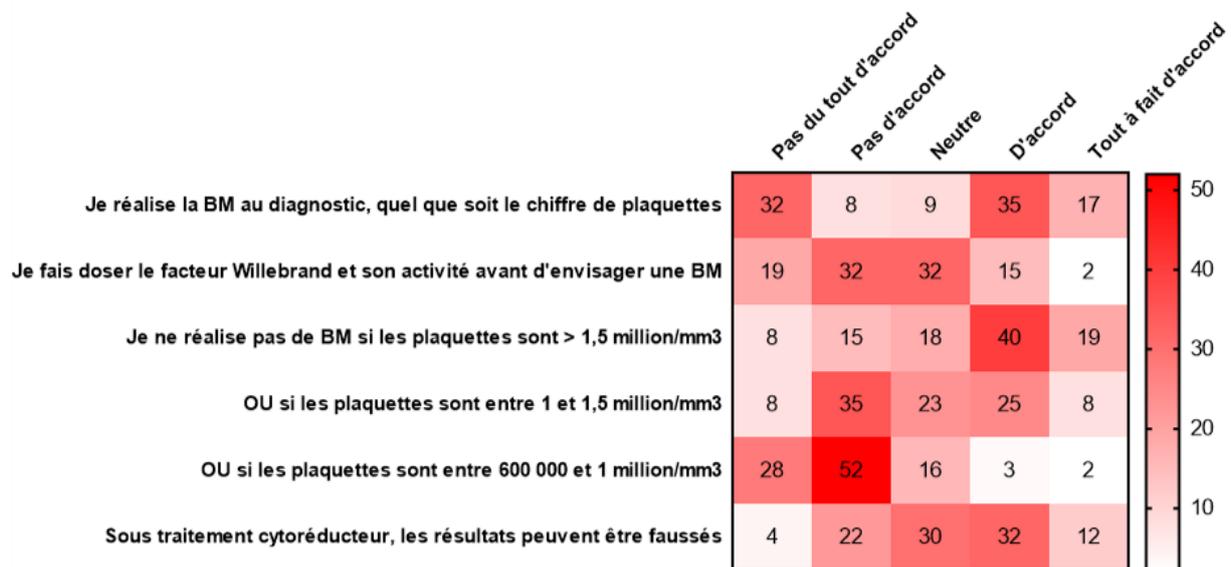
**16. Quelle est votre opinion concernant le but de la biopsie médullaire (BM) dans les thrombocytémies essentielles et son implication thérapeutique ?**



De nouveau, nous observons que la majorité des médecins ne considéraient pas la biopsie médullaire comme un examen indispensable au diagnostic de TE, mais comme un examen utile en cas de suspicion de diagnostic différentiel.

Concernant la pré-fibrose (pré-MF), l'enjeu de la biopsie médullaire serait également de distinguer cette entité, et dont le risque d'évolution vers une myélofibrose vraie serait beaucoup plus élevé que dans une TE simple. Dans notre étude, cette entité semblait bien reconnue, et son diagnostic semblait important au point de modifier la prise en charge par rapport à une TE simple – principalement concernant la surveillance.

**17. Quelle est votre opinion concernant les modalités pratiques de la biopsie médullaire (BM) dans la thrombocytémie essentielle ?**

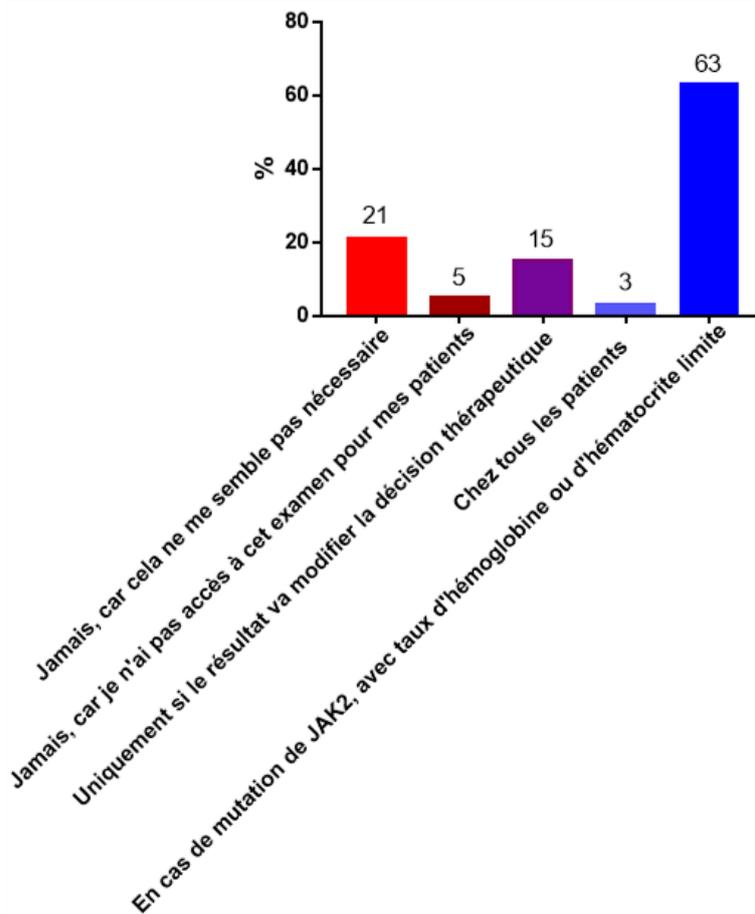


La réalisation d'une biopsie médullaire dans le bilan d'une TE peut être limitée par le risque de complication hémorragique, en lien avec l'élévation du taux de plaquettes et le risque de syndrome de Willebrand acquis. Nous avons voulu connaître l'opinion des praticiens sur cette question.

Comme nous le voyons ci-dessus, les avis semblaient relativement partagés. Sur le taux de plaquettes, la plupart des répondants étaient cependant plutôt d'accord pour éviter de réaliser la biopsie médullaire en cas de plaquettes > 1,5 million/mm<sup>3</sup>, et plutôt d'accord pour la réaliser en cas de plaquettes < 1 million/mm<sup>3</sup>.

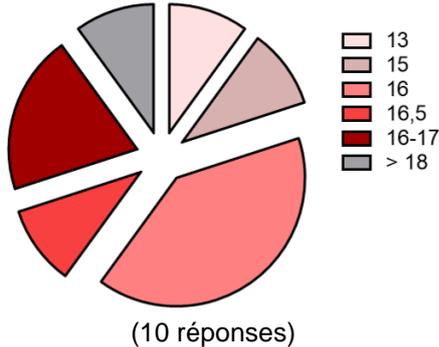
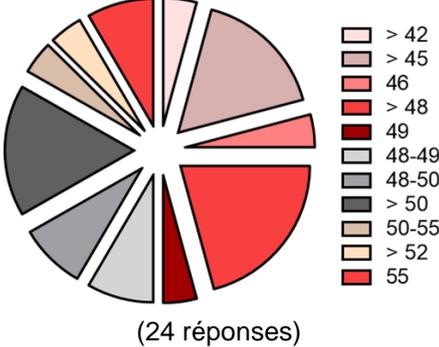
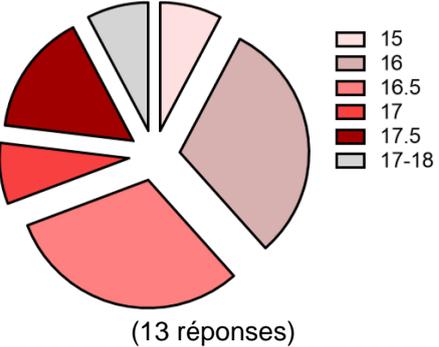
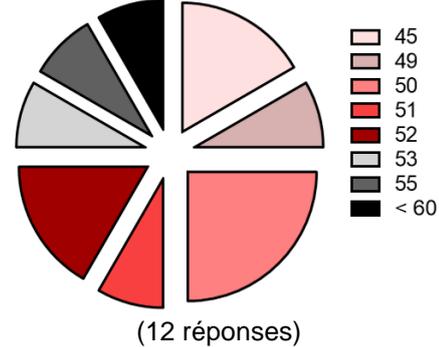
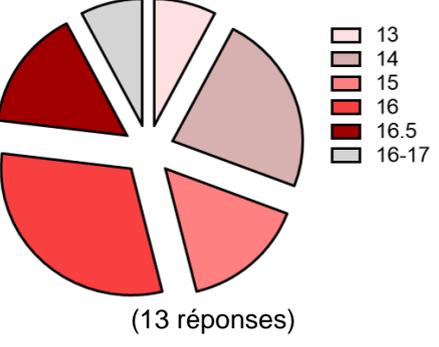
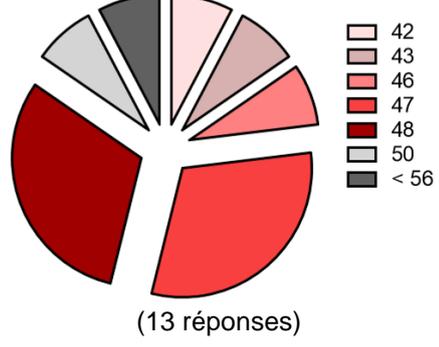
Le dosage du facteur Willebrand n'était pas un examen réalisé majoritairement avant d'envisager une biopsie médullaire.

**18. Dans quels cas réalisez-vous une masse sanguine dans le cadre du bilan d'une thrombocythémie essentielle ?**



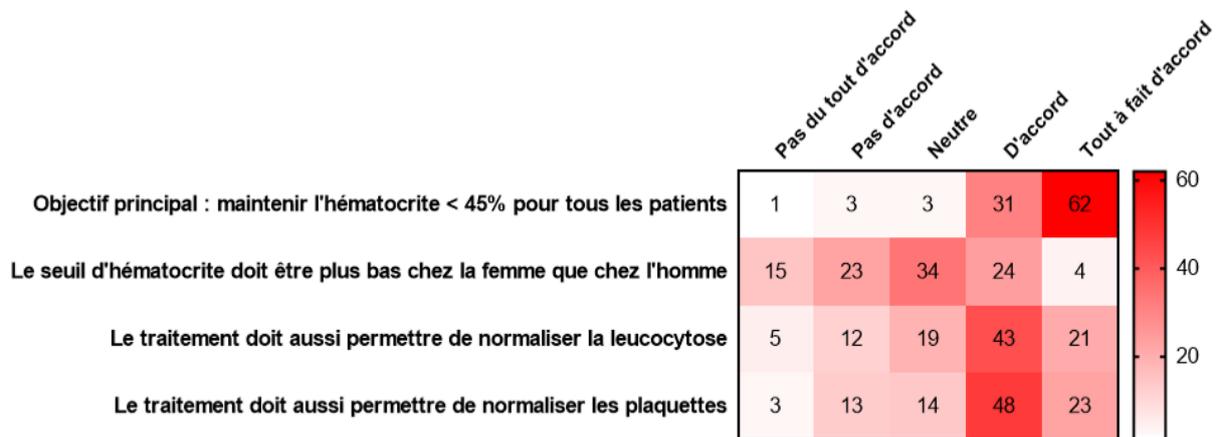
Comme nous l'avons vu, la mesure isotopique du volume globulaire total était un examen largement accessible en France. Dans la TE, il paraissait être principalement réalisé en cas de taux d'hémoglobine ou d'hématocrite limite, afin d'éliminer une polyglobulie masquée.

Pour les personnes ayant choisi cette réponse, nous demandions ensuite quels étaient les taux d'hémoglobine et/ou l'hématocrite qu'ils considéraient comme « limite ». Les réponses ont été très dispersées (figure ci-dessous), à l'image des réponses que nous avons obtenu aux questions 7 (taux d'hémoglobine ou hématocrite à partir duquel explorer une possible polyglobulie) et 8 (taux d'hémoglobine ou hématocrite à partir duquel le diagnostic de PV est certain chez un patient muté JAK2).

	Hémoglobine (g/dL)	Hématocrite (%)
Indifférent	 <p>(10 réponses)</p>	 <p>(24 réponses)</p>
Homme	 <p>(13 réponses)</p>	 <p>(12 réponses)</p>
Femme	 <p>(13 réponses)</p>	 <p>(13 réponses)</p>

#### 4. TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

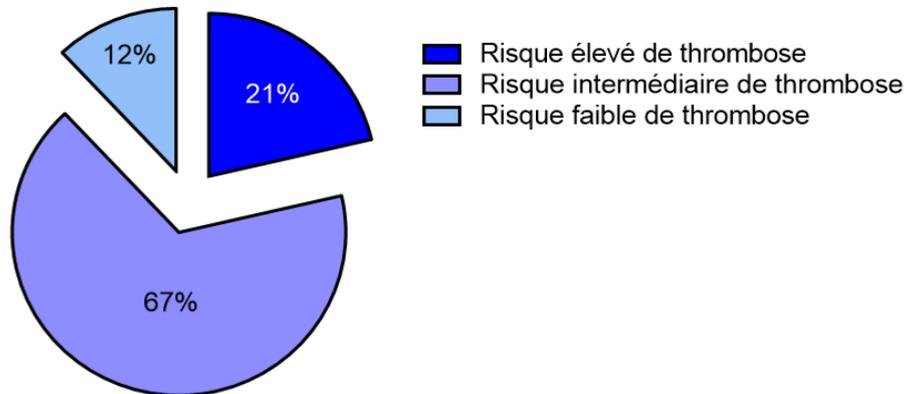
19. Quelle est votre opinion concernant les **objectifs sous traitement** d'une polyglobulie de Vaquez (PV) ?



Concernant les objectifs sous traitement d'une PV, les réponses semblaient cohérentes avec les recommandations usuelles, puisque plus de 90% des praticiens étaient d'accord avec l'objectif de maintenir l'hématocrite inférieur à 45%. Ce seuil semblait admis quel que soit le sexe du patient, même si 28% des répondants seraient d'avis de maintenir un seuil d'hématocrite plus bas chez la femme que chez l'homme.

Par ailleurs, 64 et 71% des médecins pensaient que le traitement devait aussi permettre de normaliser les leucocytes et les plaquettes, respectivement. Ces objectifs semblaient donc admis mais secondaires par rapport au seuil d'hématocrite.

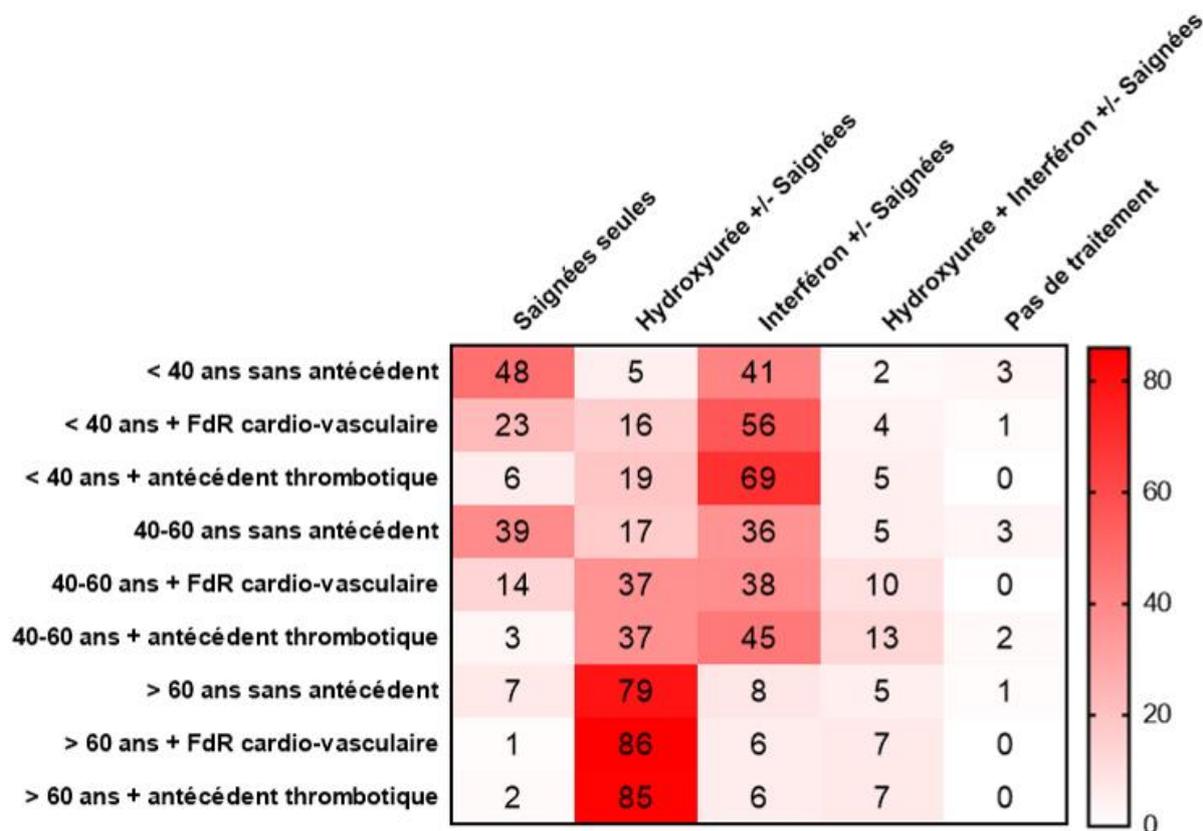
**20. Comment classez-vous un homme de 50 ans porteur d'une polyglobulie de Vaquez (PV), aux antécédents d'hypertension artérielle et de diabète contrôlés sous traitement, sans antécédent de thrombose ?**



Nous avons posé cette question afin de percevoir de quelle façon les praticiens évaluaient le risque thrombotique des patients, et s'ils les classaient avant tout selon le score de risque ELN. Selon ce score, un patient est de risque élevé en cas d'âge  $\geq$  60 ans ou d'antécédent de thrombose et de risque faible en l'absence de ces deux critères (183).

La catégorie « risque intermédiaire de thrombose » n'existe donc pas dans ce score pronostique. On voit néanmoins que la grande majorité des praticiens ne considéraient pas un patient avec les caractéristiques ci-dessus, avec des facteurs de risque cardio-vasculaire, comme un patient de faible risque – comme le score ELN le propose. Dans cette question, le patient a été classé de faible risque par 12% des répondants (6% des médecins non experts des SMP, 18% des médecins experts des SMP et 30% des répondants hors France métropolitaine).

**21. Quels traitements de fond privilégiez-vous dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ? (parallèlement à la prise d'aspirine ou d'anticoagulant si indiqué)**



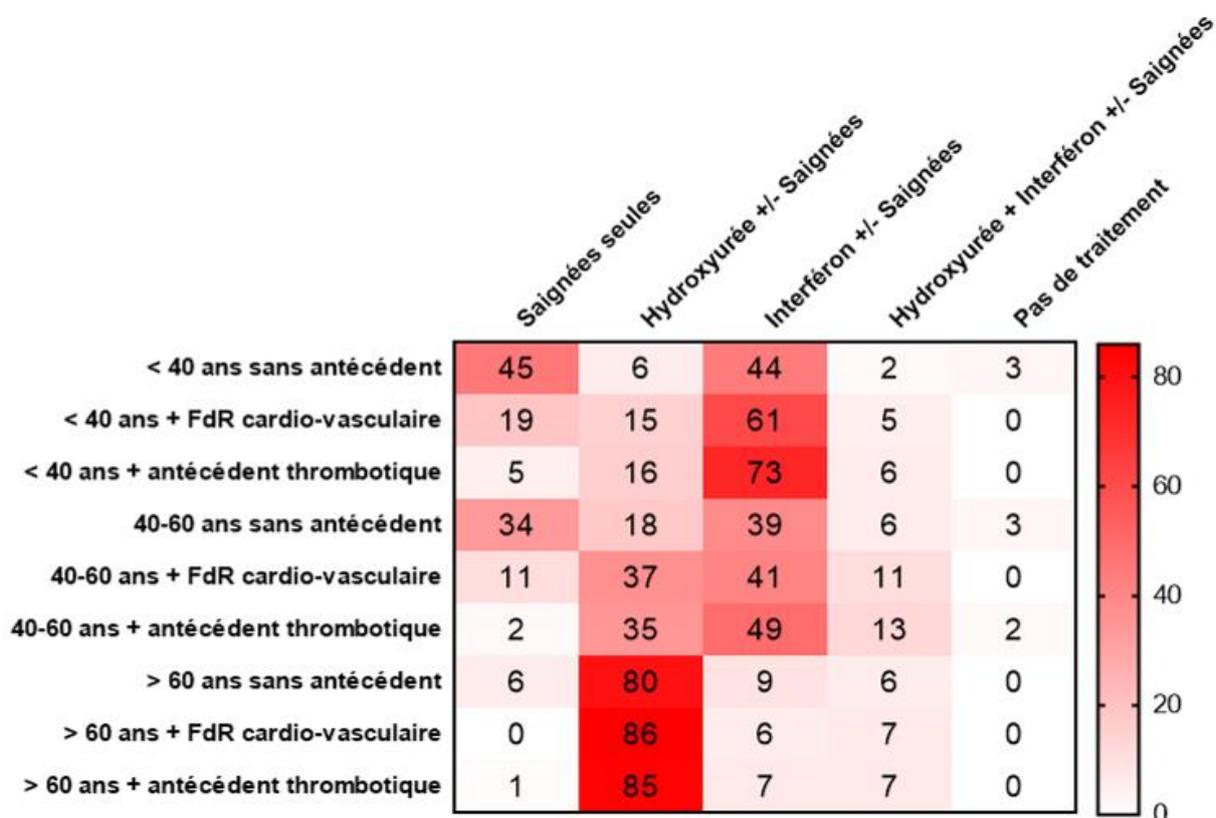
*FdR = facteur de risque*

Nous voyons ici que chez les moins de 40 ans, les traitements privilégiés étaient les saignées seules (principalement en l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire ou d'antécédent thrombotique) ou l'interféron. Chez les 40-60 ans, cette tendance restait visible mais avec une proportion plus importante de médecins prescrivant l'hydroxyurée en cas de facteur de risque cardio-vasculaire ou d'antécédent thrombotique. Chez les plus de 60 ans, de façon logique, l'hydroxyurée semblait être le traitement de choix en première ligne.

Ainsi, l'interféron, qui n'a pourtant pas l'AMM dans cette indication, était largement prescrit. Il était particulièrement utilisé chez les patients jeunes de moins de 40 ans,

quand ils présentaient un antécédent thrombotique ou des facteurs de risque cardio-vasculaire, mais également de façon significative (43%) sans aucun de ces critères.

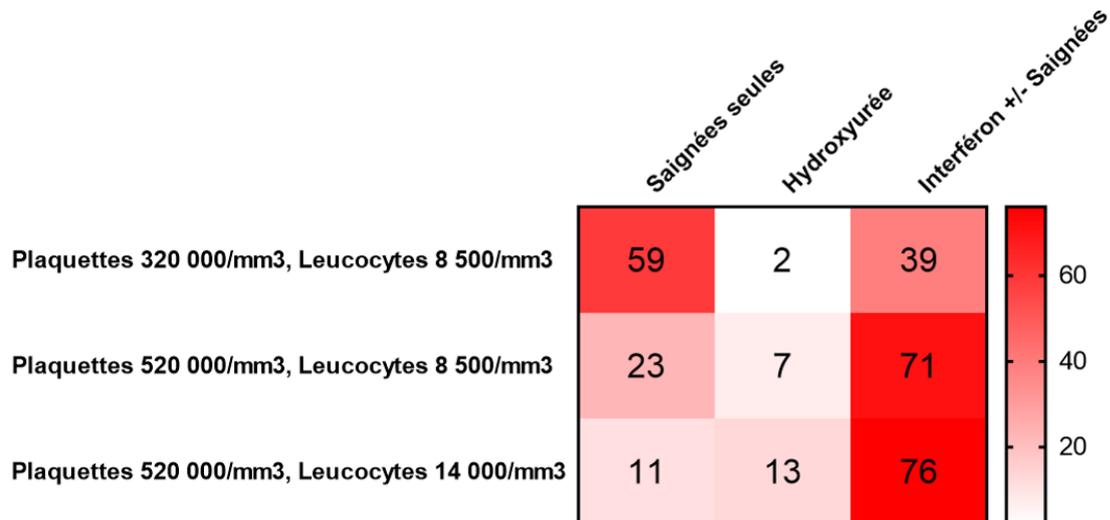
Lorsque l'on regardait uniquement les réponses des médecins de France métropolitaine (ci-dessous), qui peuvent avoir accès à l'interféron hors AMM (ce qui n'est pas le cas dans tout les pays répondeurs), l'utilisation de l'interféron était encore plus marquée.



Ces réponses sont globalement cohérentes avec les recommandations de la littérature. A noter que l'on aurait même pu s'attendre à un taux de réponse encore plus élevé pour la catégorie des patients de moins de 40 ans avec antécédent de thrombose, pour qui les recommandations établissent assez clairement la place de l'interféron.

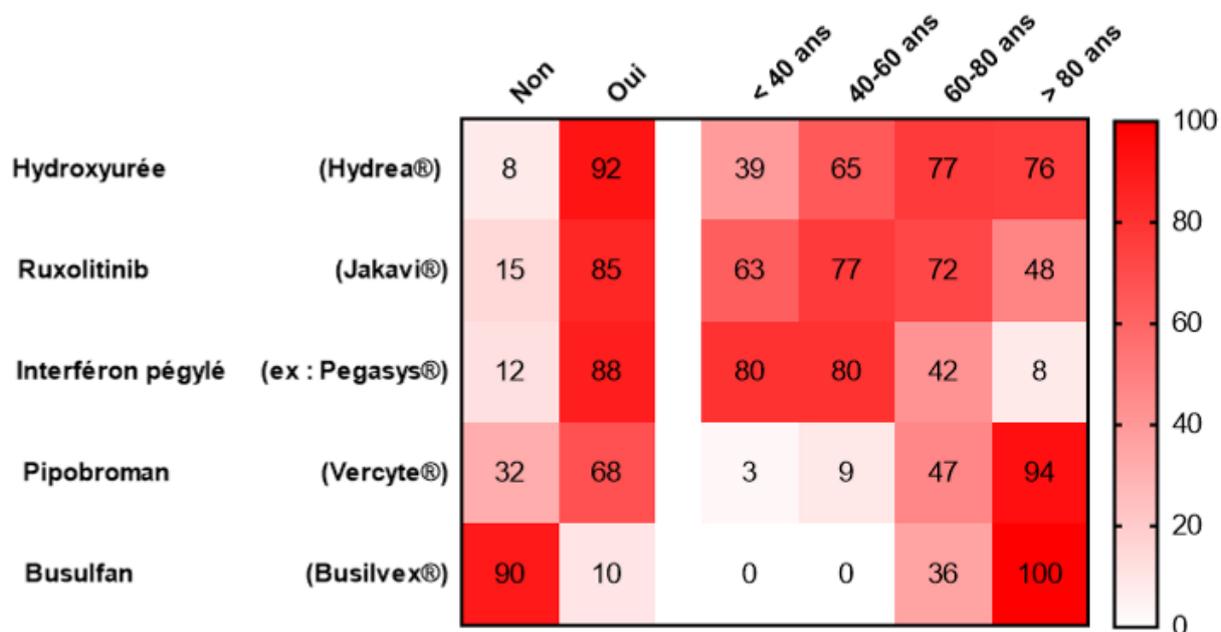
Il nous semble que certaines réponses peuvent être considérées comme relever d'un traitement « insuffisant », puisque certains patients de haut risque (> 60 ans ou antécédent thrombotique) étaient ici traités par saignées seules (14% des cas).

22. Quel traitement de fond privilégiez-vous chez une patiente de 28 ans, diagnostic de polyglobulie de Vaquez, hématokrite 49%, sans antécédent thrombotique ni facteur de risque cardio-vasculaire, sans projet de grossesse, selon les NFS suivantes ?



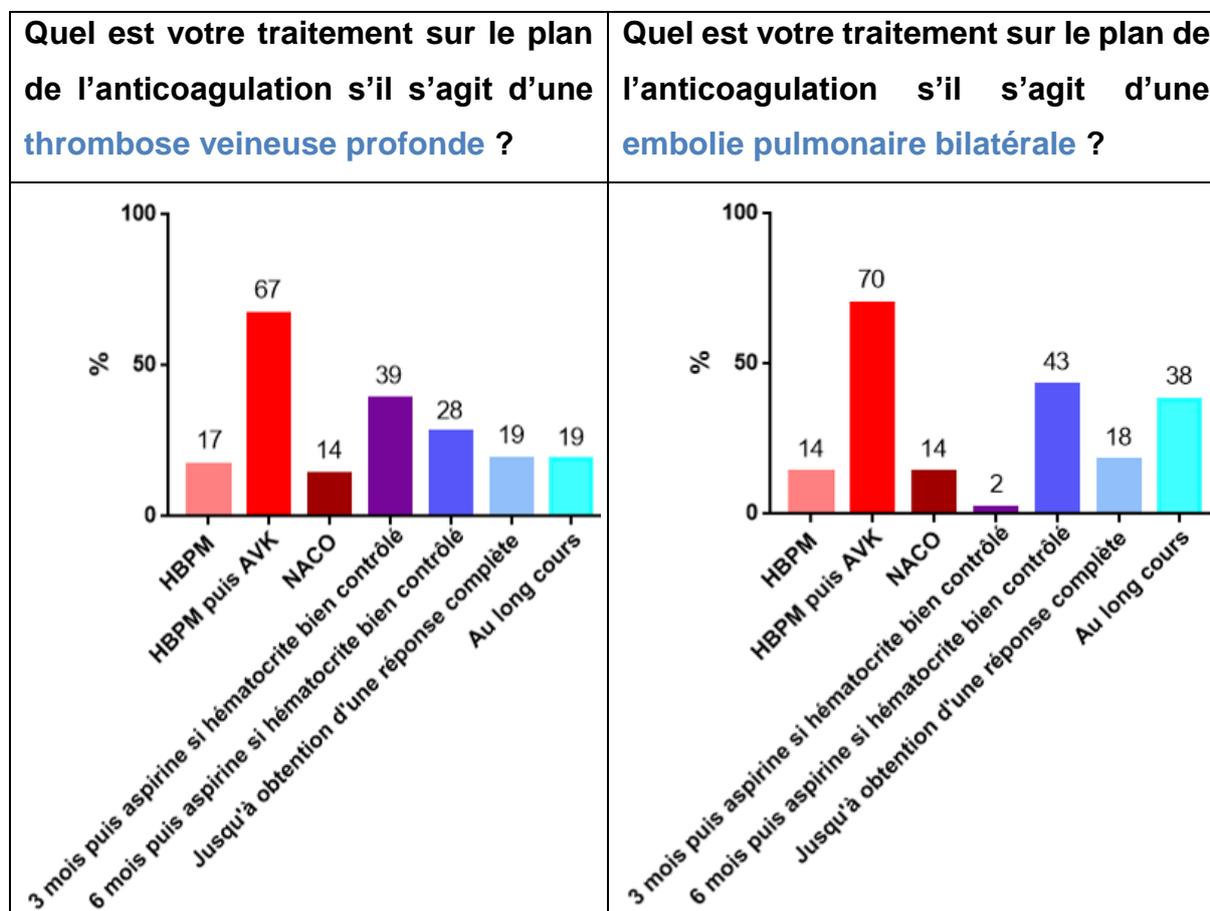
Dans la PV, chez les patients de faible risque, il est recommandé de pratiquer des saignées seules en traitement de fond, pour maintenir l'hématocrite < 45%. Cependant, nous constatons que les praticiens avaient tendance à ajouter un traitement cytoréducteur, principalement l'interféron, en cas de thrombocytose et/ou d'hyperleucocytose associée.

**23. Quels traitements de fond utilisez-vous en 2<sup>ème</sup> ligne dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ?**



Concernant les traitements de deuxième ligne dans la PV, les réponses obtenues nous semblent cohérentes avec les recommandations en vigueur. Les principaux traitements cytoréducteurs utilisés étaient l'hydroxyurée, l'interféron notamment chez les jeunes, et le ruxolitinib. Le pipobroman restait utilisé mais paraissait réservé aux patients âgés voire très âgés. Le busulfan n'était pratiquement plus utilisé, exclusivement chez les patients âgés voire très âgés.

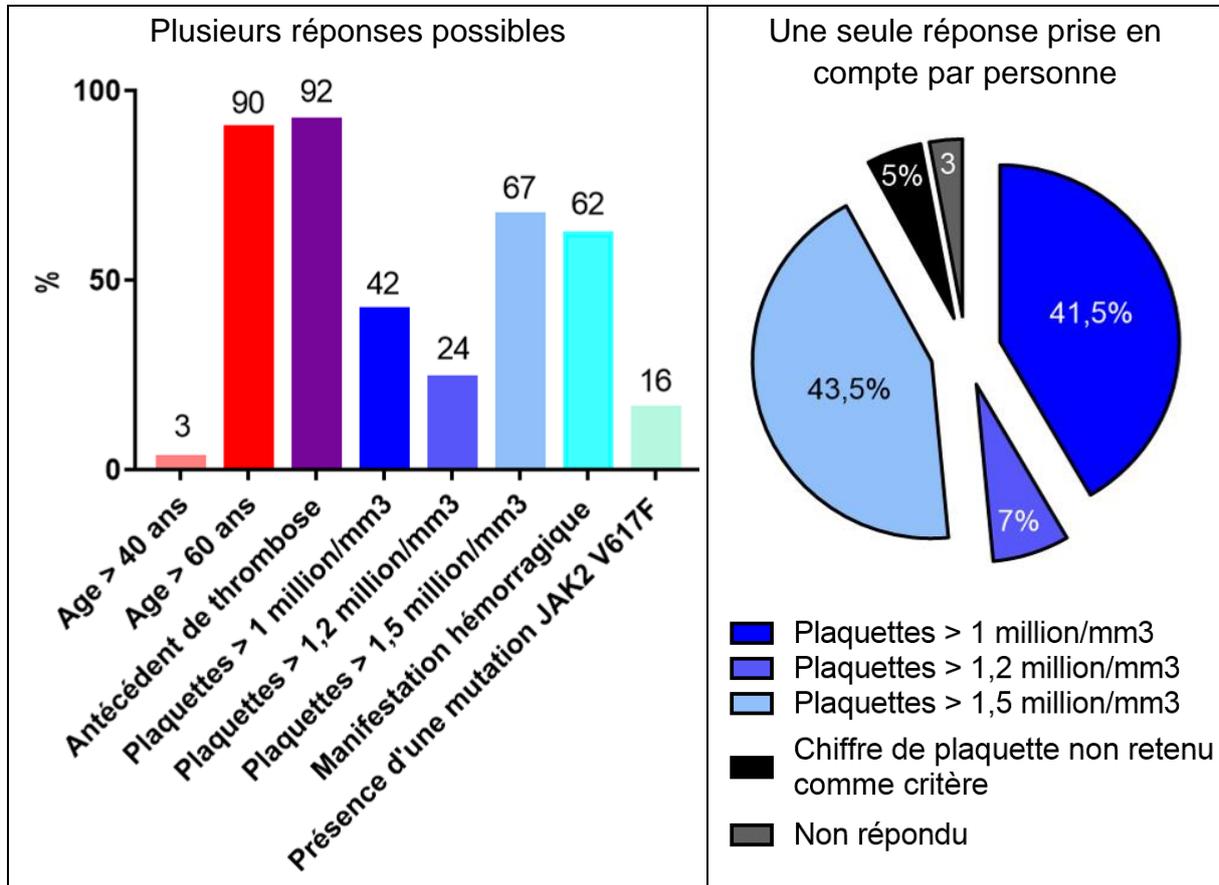
24. Vous diagnostiquez une polyglobulie de Vaquez (PV) à l'occasion d'un premier épisode thrombo-embolique survenu sans autre facteur déclenchant, chez un patient de 65 ans sans autre antécédent.



Cette question, qui sort du cadre strict du traitement spécifique de la PV, nous a permis d'évaluer les pratiques sur le plan de l'anticoagulation dans la PV. Le traitement privilégié était un schéma relativement standard, avec une anticoagulation par HPBM (héparine de bas poids moléculaire) relayée par AVK (anti-vitamine K). L'utilisation des AVK ne semblait pas poser de problème ici malgré le contexte d'hémopathie. Les NACO (nouveaux anticoagulants oraux) étaient, eux, encore peu utilisés. La durée d'anticoagulation était relativement courante, comme on le proposerait en dehors d'un contexte d'hémopathie. Une minorité des praticiens considérait qu'un premier épisode thrombotique justifiait le maintien de l'anticoagulation au long cours. La réponse au traitement freinateur pouvait cependant conditionner l'interruption de l'anticoagulation.

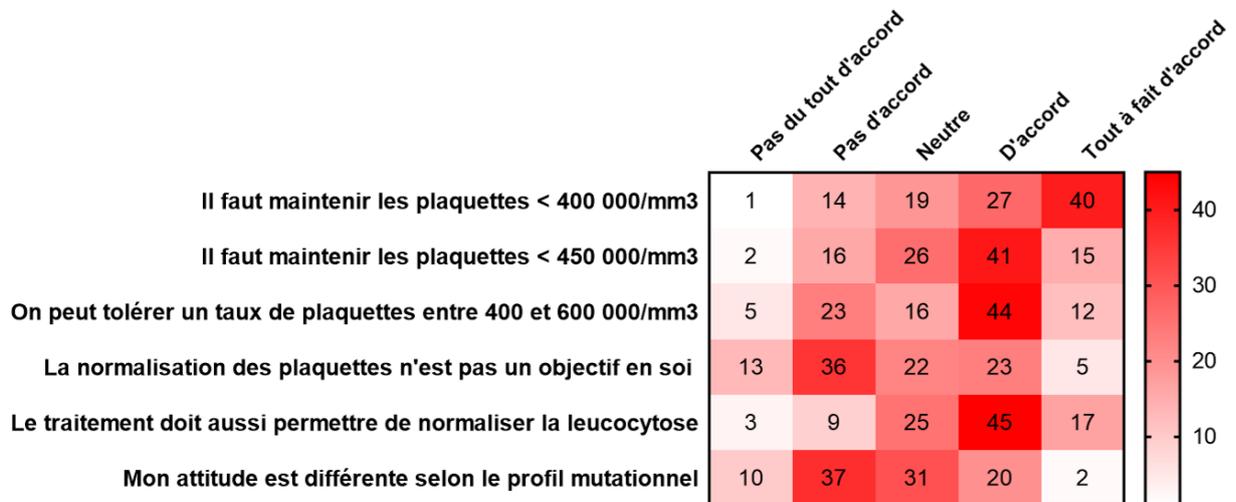
## 5. TRAITEMENT DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

25. Parmi les propositions ci-dessous, laquelle ou lesquelles considérez-vous comme des indications de traitement cytoréducteur dans une thrombocytémie essentielle ?



Certaines indications de traitement cytoréducteur semblaient consensuelles parmi nos répondants, telles que l'âge supérieur à 60 ans et un antécédent de thrombose. La présence d'une mutation V617F de JAK2 ne semblait pas ici suffisante pour justifier d'un traitement cytoréducteur. En revanche, il ne paraissait pas exister de consensus franc concernant le seuil de plaquettes au-dessus duquel un traitement serait indiqué : sur la figure de droite (restreinte à une réponse par personne, correspondant à la valeur la plus basse, car certains participants cochaient plusieurs taux de plaquettes), nous pouvons constater qu'environ 40% des médecins débuteraient un traitement au-dessus d'1 million de plaquettes/mm<sup>3</sup>, et 40% attendraient 1,5 million/mm<sup>3</sup>.

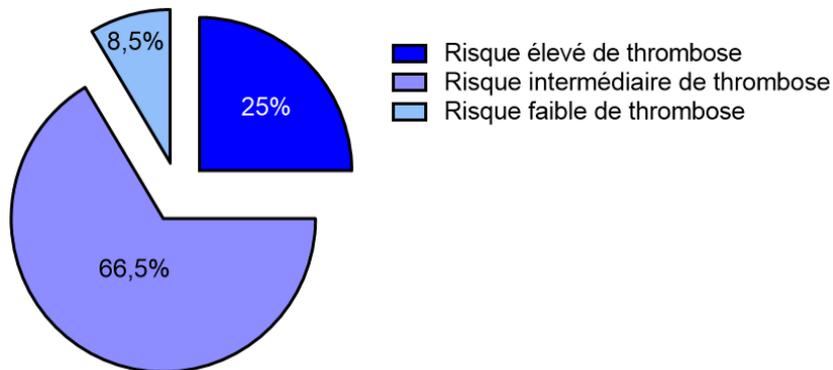
**26. Quelle est votre opinion concernant les objectifs sous traitement d'une thrombocytémie essentielle ?**



Les objectifs sous traitement semblaient moins consensuels dans la TE que dans la PV. Ainsi, si 67% des praticiens étaient d'accord pour maintenir les plaquettes en dessous de 400 000/mm<sup>3</sup>, ce qui est l'objectif retenu pour la réponse complète selon les recommandations, 56% considéraient qu'obtenir un taux de plaquettes entre 400 et 600 000/mm<sup>3</sup> était suffisant, ce qui correspond pourtant à la définition d'une réponse partielle (132).

La normalisation de la leucocytose semblait également importante pour la majorité des répondants. En revanche, le profil mutationnel avait peu d'impact sur les objectifs du traitement.

**27. Comment classez-vous un homme de 51 ans porteur d'une thrombocytémie essentielle avec 620 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, fumeur, avec hypertension bien contrôlée sous traitement ?**

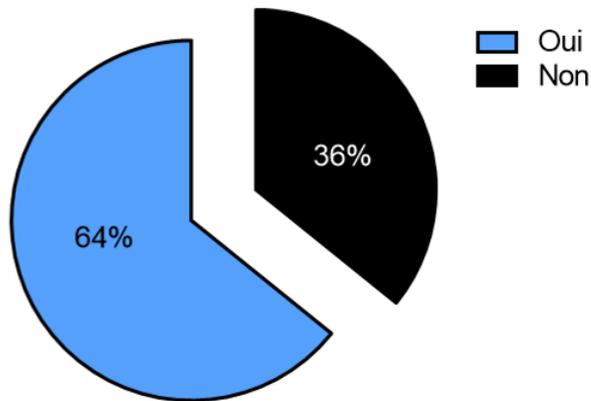


Selon le score ELN (183), les facteurs de risque de complication vasculaire dans la TE sont l'âge  $\geq 60$  ans, un antécédent de thrombose ou d'hémorragie, et un taux de plaquettes  $> 1,5$  millions/mm<sup>3</sup>. Un patient sera de risque faible s'il ne présente aucun de ces facteurs de risque, et de haut risque en présence d'au moins un des facteurs de risque. Selon le score IPSET-thrombosis (208), les facteurs de risque de thrombose sont l'âge  $\geq 60$  ans (1 point), un antécédent de thrombose (2 points), la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire (1 point) et la présence d'une mutation V617F de JAK2 (2 points). Un patient sera de risque faible s'il a 0 ou 1 point, de risque intermédiaire s'il a 2 points et de haut risque s'il a 3 points ou plus.

Ainsi, selon le score ELN, le patient présenté ici serait classé en risque faible. Le score IPSET ne peut être précisément calculé en l'absence de connaissance du statut mutationnel. Pourtant, seuls 8,5% des réponders choisissaient de classer le patient en risque faible (12% des médecins « experts » des SMP), et la majorité répondaient « risque intermédiaire ». L'estimation du risque vasculaire semblait au final appréciée par les réponders de façon peut-être plus « subjective », que réellement établie sur le calcul d'un de ces scores.

**28. Dans quelles situations prescrivez-vous de l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire dans la thrombocytémie essentielle ?**

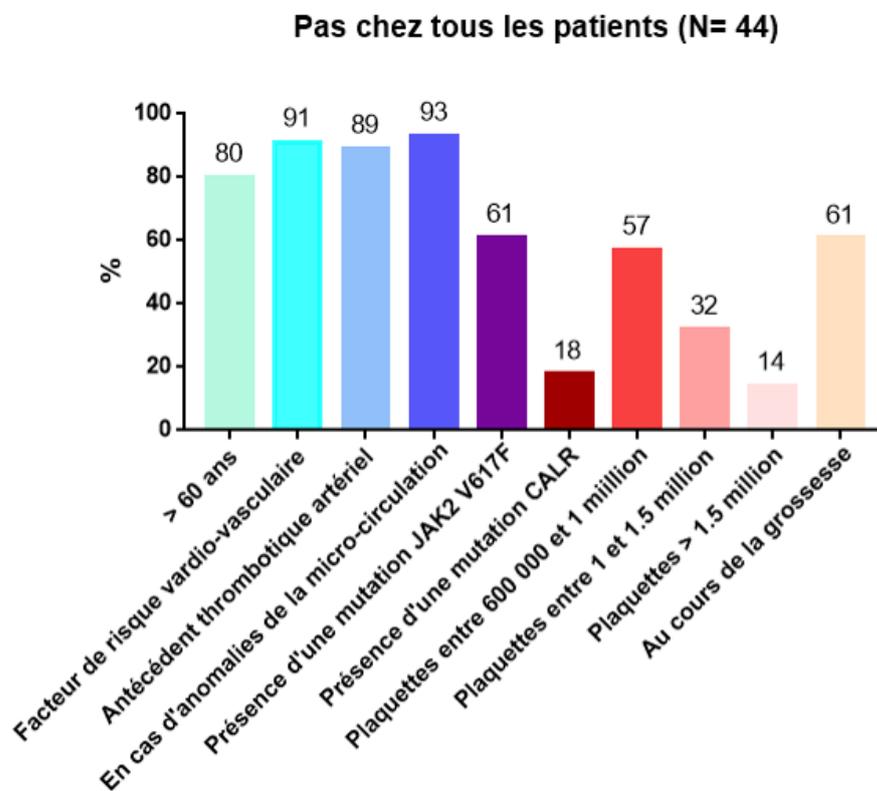
**Chez tous les patients**



Contrairement à la PV, où l'intérêt de l'aspirine a été documenté par une étude randomisée (189), la place de l'aspirine dans la TE n'est pas très claire dans la littérature ni dans les recommandations. Par ailleurs, il existe un risque hémorragique plus marqué dans la TE que dans la PV, ce qui peut limiter l'utilisation de l'aspirine dans cette pathologie.

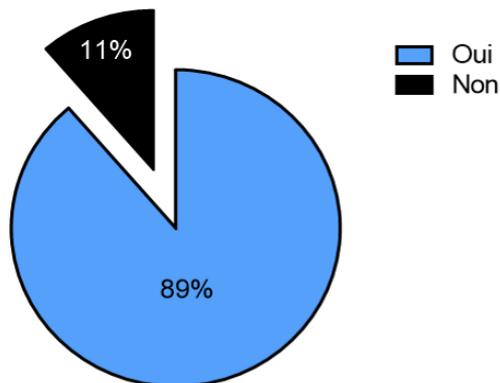
Dans notre étude, la place de l'aspirine semblait également assez peu consensuelle. Ainsi, 64% des médecins répondants prescrivaient de l'aspirine à tous les patients porteurs d'une TE. 36% des répondants, soit 44 médecins, adaptaient leur prescription d'aspirine selon les situations.

Dans certaines situations, la prescription d'aspirine semblait relativement généralisée dans notre étude : âge > 60 ans, facteur de risque cardio-vasculaire, antécédent thrombotique artériel ou anomalie de la microcirculation. D'autres situations semblaient moins consensuelles : le statut mutationnel JAK2 ou CALR, le taux de plaquettes (et le seuil choisi), la grossesse.

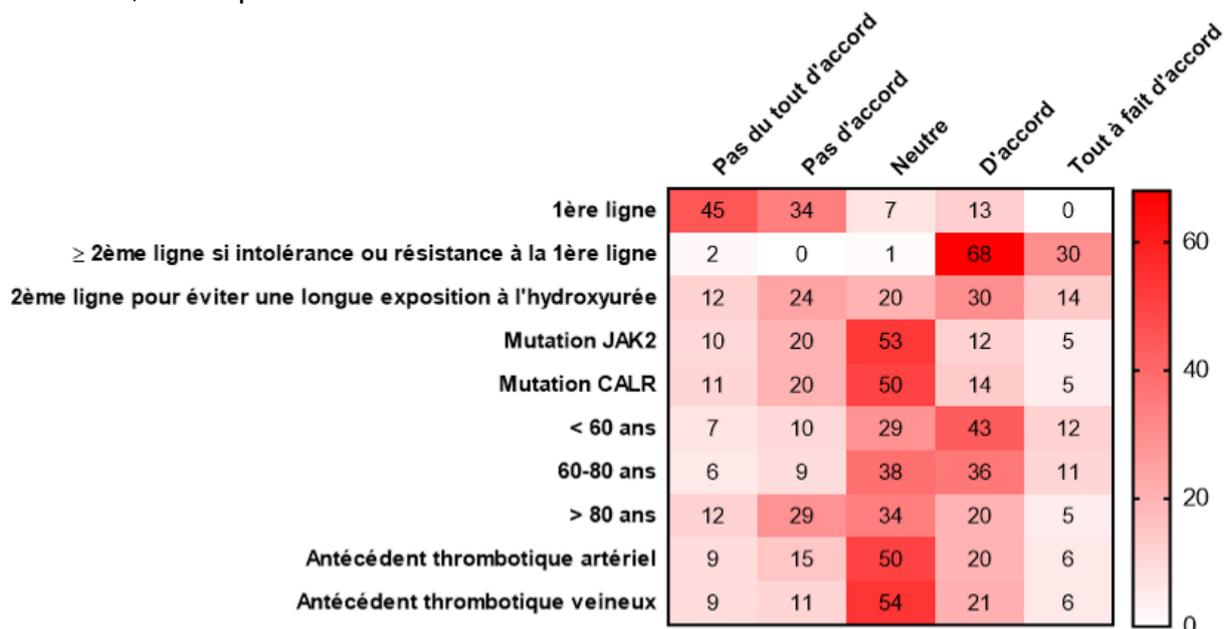


Le taux de plaquettes élevé au-delà de 600 000/mm<sup>3</sup> semblait être en soi un critère pour décider d'initier l'aspirine pour 57% des réponders. La majorité d'entre eux cependant évitait l'aspirine pour des taux de plaquettes très élevés (au-delà de 1 ou de 1,5 million/mm<sup>3</sup>).

**29. Utilisez-vous parfois l'anagrélide (Xagrid®) en traitement de fond dans la thrombocythémie essentielle ?**



Si oui, dans quelles situations ?



Avec cette question, nous voulions estimer la fréquence d'utilisation et la place de l'anagrélide dans la TE. 89% des réponders utilisaient ce traitement, même si la formulation de notre question ne nous permet pas d'établir si l'utilisation était effectivement fréquente ou occasionnelle pour chacun d'eux. Dans la deuxième partie de la question, nous pouvons voir que l'anagrélide était principalement prescrit en 2<sup>ème</sup> ligne ou lors des lignes suivantes, en cas d'intolérance ou de résistance à la 1<sup>ère</sup> ligne. Les autres facteurs proposés à cette question semblaient avoir peu d'impact sur la décision, que ce soit l'âge, le statut mutationnel ou les antécédents thrombotiques.

### 30. Quels traitements privilégiez-vous dans les situations suivantes, chez des patients atteints de thrombocytémie essentielle ?

*En dehors des précisions dans la colonne « contexte », les patients ne sont pas symptomatiques, n'ont pas de facteur de risque cardio-vasculaire, pas d'antécédent thrombotique (et pas de projet de grossesse).*

	Aucun traitement	Aspirine	Hydroxyurée	Anagrélide	Interféron pégylé
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , mutation non connue	20	73	3	2	4
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , mutation JAK2	13	78	6	3	10
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , mutation CALR	25	65	3	2	11
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , symptomatique (érythromélagies)	0	86	21	6	32
46 ans, plaquettes 830 000/mm <sup>3</sup> , HTA contrôlée, hérédité familiale C-V	0	81	33	9	27
66 ans, plaquettes 520 000/mm <sup>3</sup>	1	67	78	4	8
48 ans, après survenue d'un AVC ischémique, plaquettes 720 000/mm <sup>3</sup>	0	66	58	7	41

C-V : cardio-vasculaire

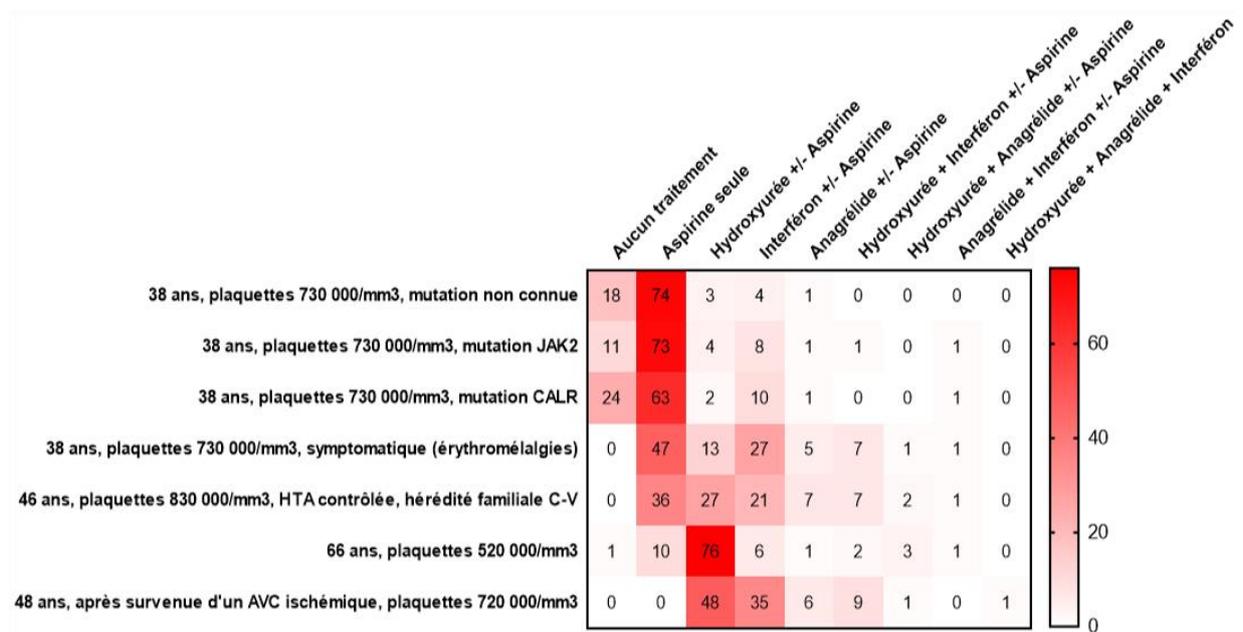
Concernant le traitement de la TE, les réponses semblaient globalement cohérentes par rapport aux recommandations.

En regardant en détails les réponses à cette question, on note cependant quelques différences de prescription comparativement à certaines données de la littérature. En ce qui concerne la prescription d'aspirine, une majorité des répondeurs prescrivait ce traitement pour des patients de risque thrombotique faible avec mutation de CALR. Or, il semblerait en fait exister un excès de manifestations hémorragiques dans cette situation, pour laquelle l'aspirine pourrait être évitée.

En ce qui concerne l'indication du traitement cytoréducteur, on peut là aussi être surpris par les prescriptions majoritaires dans certaines conditions :

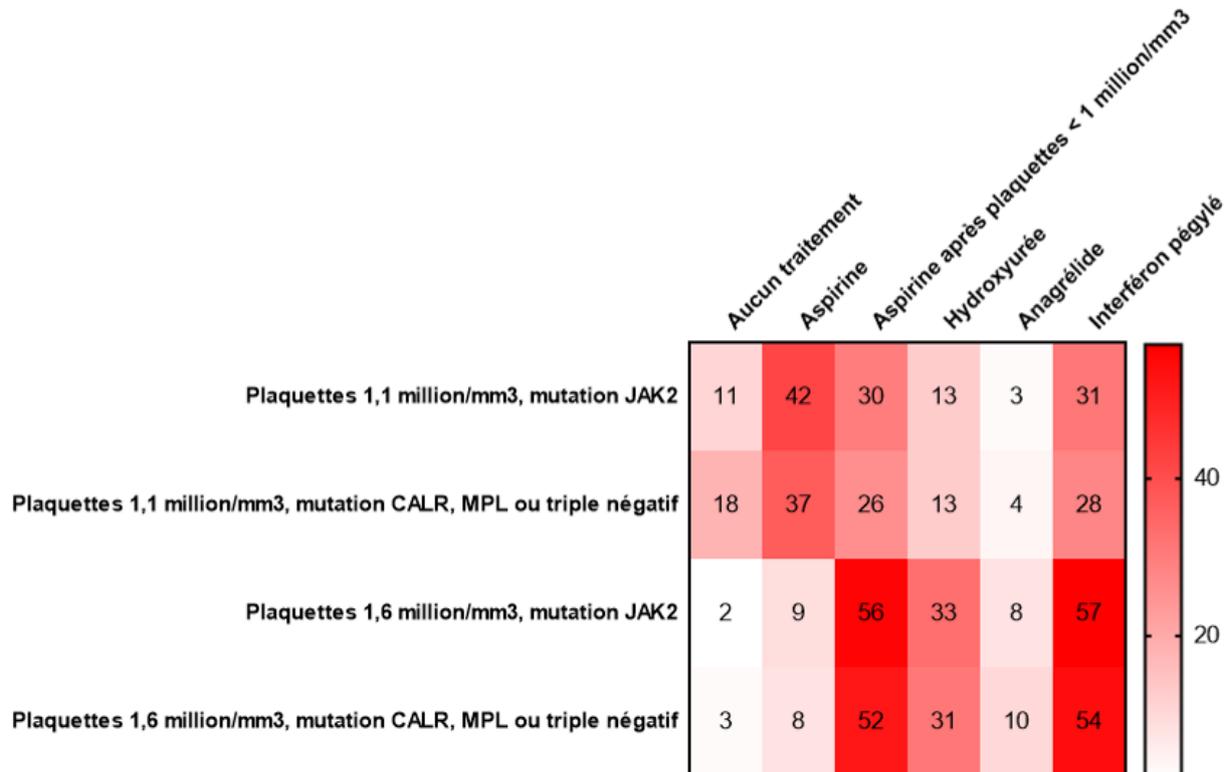
- La présence d'érythromélagies, qui ne constituent généralement pas en elles-mêmes une indication de traitement si elles peuvent être contrôlées par le traitement antiagrégant plaquettaire.
- La présence de facteurs de risque cardio-vasculaire – qui doivent avant tout être contrôlés de façon optimale.

De façon attendue, les associations de traitements cytoréducteurs étaient peu utilisées dans les situations proposées.



C-V : cardio-vasculaire

**31. Quels traitements privilégiez-vous pour un patient de 35 ans avec thrombocytémie essentielle, sans antécédent de thrombose ni manifestation hémorragique, non symptomatique ?**



Les réponses à cette question semblaient confirmer les observations issues de la question précédente. La prescription d'aspirine était largement évitée pour les patients avec un taux de plaquettes élevé au-delà de 1,5 million/mm<sup>3</sup>. 90% des répondants déclaraient dans ce cas ne débuter de l'aspirine qu'après correction des plaquettes à moins de 1 million/mm<sup>3</sup>. La prescription d'aspirine était plus variable pour un taux de plaquettes de 1,1 million /mm<sup>3</sup>.

Près de la moitié des répondants choisissaient de débuter un traitement cytoréducteur pour un taux de plaquettes au-delà de 1 million/mm<sup>3</sup> (alors que les recommandations retiennent un seuil de 1,5 million/mm<sup>3</sup>). Le choix du traitement cytoréducteur se partageait entre hydroxyurée et interféron, avec une majorité de

réponses pour ce dernier pour ce jeune patient ; la prescription d'anagrélide dans cette situation semblait plus anecdotique.

Nous souhaitions également savoir, avec cette question, si la stratégie thérapeutique était guidée par le statut mutationnel. En pratique, cela ne semble pas être le cas puisque les réponses étaient sensiblement identiques que le patient soit muté JAK2 ou non.

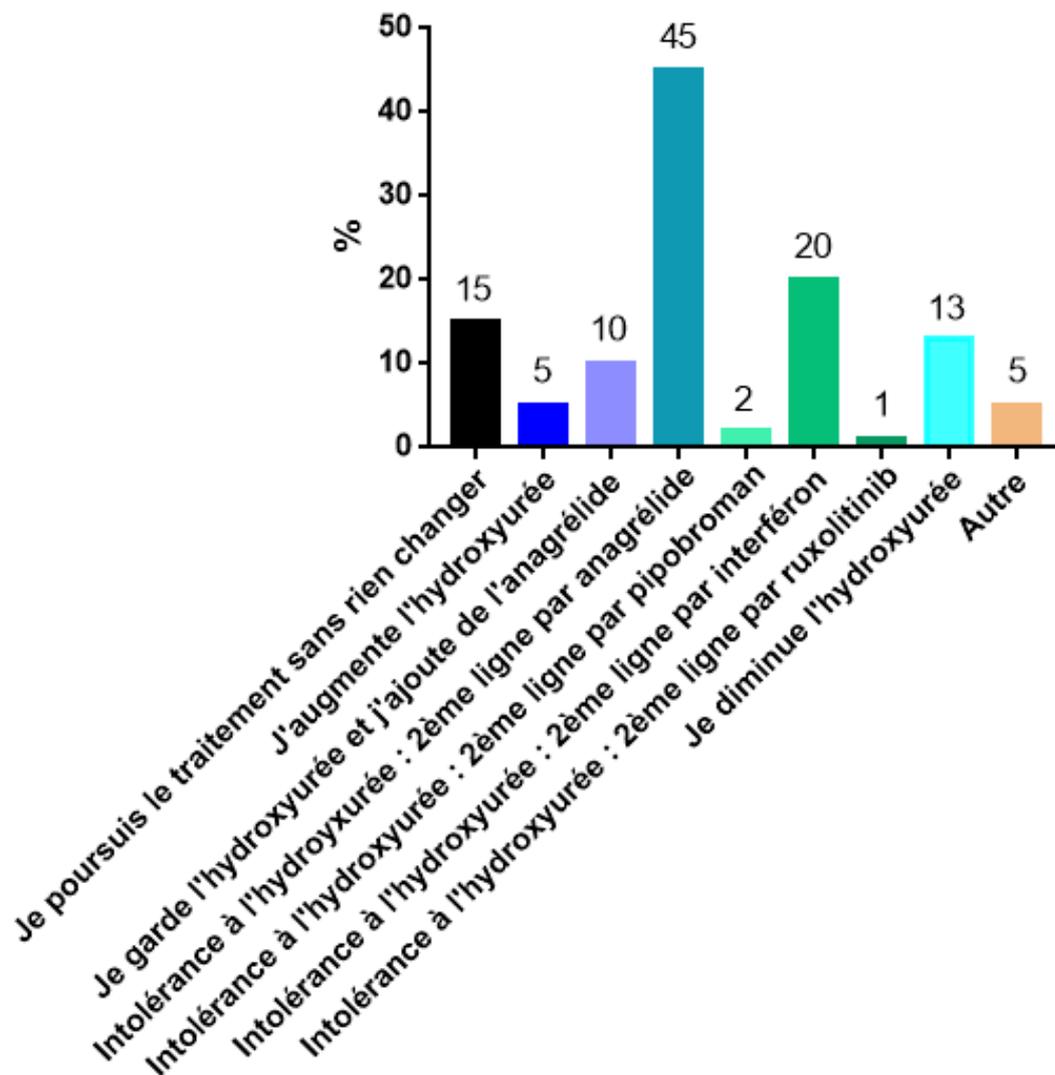
Si l'on regardait uniquement les réponses des médecins experts des SMP (41 réponses), les observations étaient similaires. Plus d'un tiers de ces médecins prescrivaient un traitement cytoréducteur pour un taux de plaquettes de 1,1 million/mm<sup>3</sup> (quel que soit le statut mutationnel). 64% d'entre eux prescrivaient de l'aspirine pour un patient non muté JAK2 sans autre facteur de risque.

**32. Vous suivez une patiente de 66 ans porteuse d'une thrombocytémie essentielle sans autre antécédent, traitée par hydroxyurée en 1<sup>ère</sup> ligne.**

**A la dose de 1500 mg/jour (soit 3 gélules/jour) depuis plus de 3 mois, les plaquettes ont baissé de 820 000 à 530 000/mm<sup>3</sup> mais l'hémoglobine a baissé de 13 à 10,4 g/dL, avec leucocytes à 3900/mm<sup>3</sup> et PNN à 1400/mm<sup>3</sup>. Que faites-vous ?**

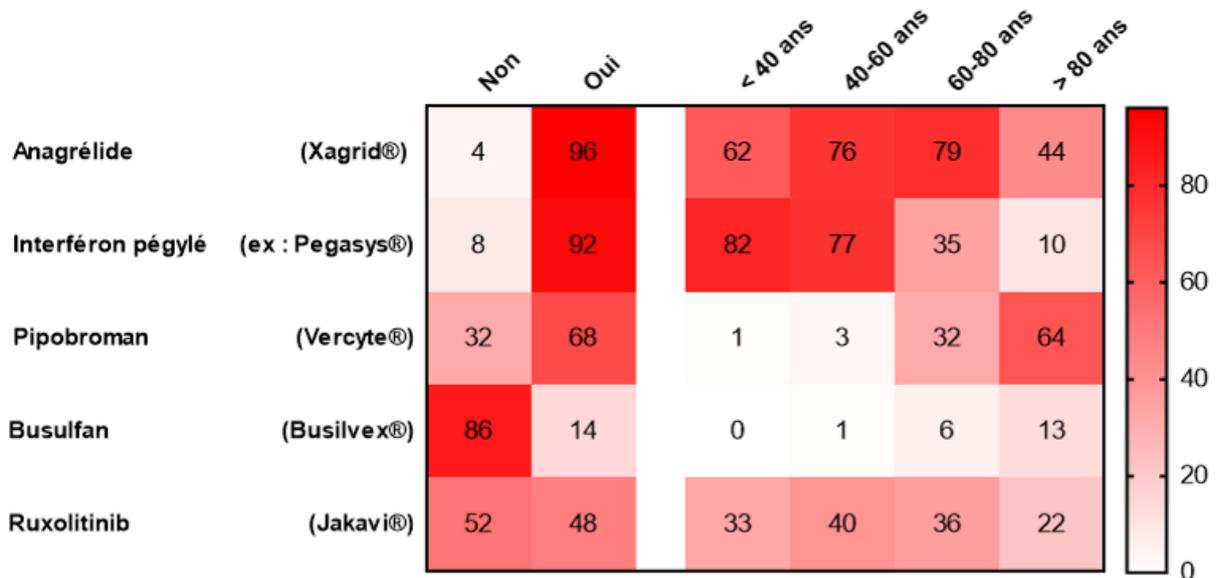
Avec cette question, nous voulions connaître les pratiques concernant les critères d'intolérance à l'hydroxyurée. Les réponses obtenues ici témoignent sans doute des pratiques « réelles » dans ces situations, pratiques qui ne sont pas toujours conformes aux recommandations.

En effet, selon les critères ELN (195), l'intolérance à l'hydroxyurée est définie par un taux de plaquettes  $> 400\ 000/\text{mm}^3$  malgré 3 mois d'hydroxyurée à la dose d'au moins 2 grammes par jour, ou une leucopénie  $< 2\ 500/\text{mm}^3$  ou une anémie  $< 10\ \text{g/dL}$  à la dose d'hydroxyurée nécessaire pour maintenir les plaquettes  $< 400\ 000/\text{mm}^3$ . Ainsi, la patiente ne présente pas ici strictement de critères de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée, et il pourrait donc être recommandé d'augmenter le traitement jusqu'à 2 grammes par jour avant d'évaluer la réponse. Cependant, la majorité des médecins considérait qu'il s'agissait d'une situation de réponse insuffisante ou d'intolérance à l'hydroxyurée, et proposait donc de débiter un traitement de deuxième ligne ou d'ajouter un autre cytoréducteur à l'hydroxyurée.



Dans les commentaires à la suite de cette question, certains praticiens proposaient également de vérifier l'absence de carence martiale ou vitaminique, de rechercher une myélofibrose débutante par biopsie médullaire (et de discuter le ruxolitinib en cas de myélofibrose), d'arrêter transitoirement l'hydroxyurée avant de le reprendre à plus petite dose, d'augmenter l'hydroxyurée avant de considérer qu'il s'agit d'une intolérance, de poursuivre le traitement à l'identique en rapprochant la surveillance, de diminuer l'hydroxyurée en ajoutant de l'aspirine, de l'anagrélide et/ou de l'érythropoïétine. Ceci illustre la diversité des prises en charge pratiques dans ce genre de situation où la thrombocytémie n'est pas facilement équilibrée par le traitement.

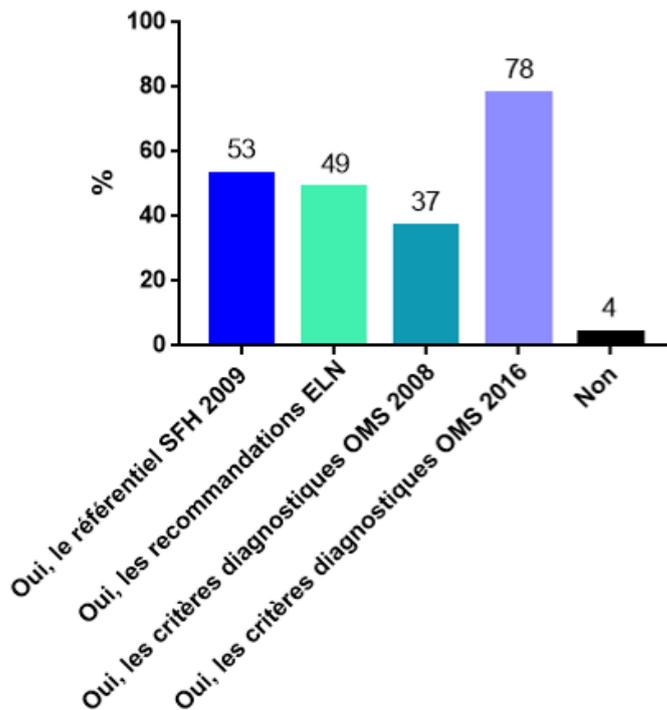
**33. Quels traitements de fond utilisez-vous en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> lignes dans la prise en charge de la thrombocytémie essentielle ? (hors protocole)**



Les traitements de fond les plus utilisés en dehors de l'hydroxyurée étaient l'anagrélide et l'interféron pégylé (principalement chez les patients jeunes), ainsi que le pipobroman uniquement chez les patients âgés de plus de 60 voire 80 ans. Le busulfan, comme dans la PV, était très peu utilisé, réservé aux patients très âgés. Ces réponses paraissent donc cohérentes avec les recommandations. Cependant, le ruxolitinib nous paraît ici plus fréquemment utilisé que ce que nous attendions, en l'absence de recommandation ou de preuve établie dans cette indication.

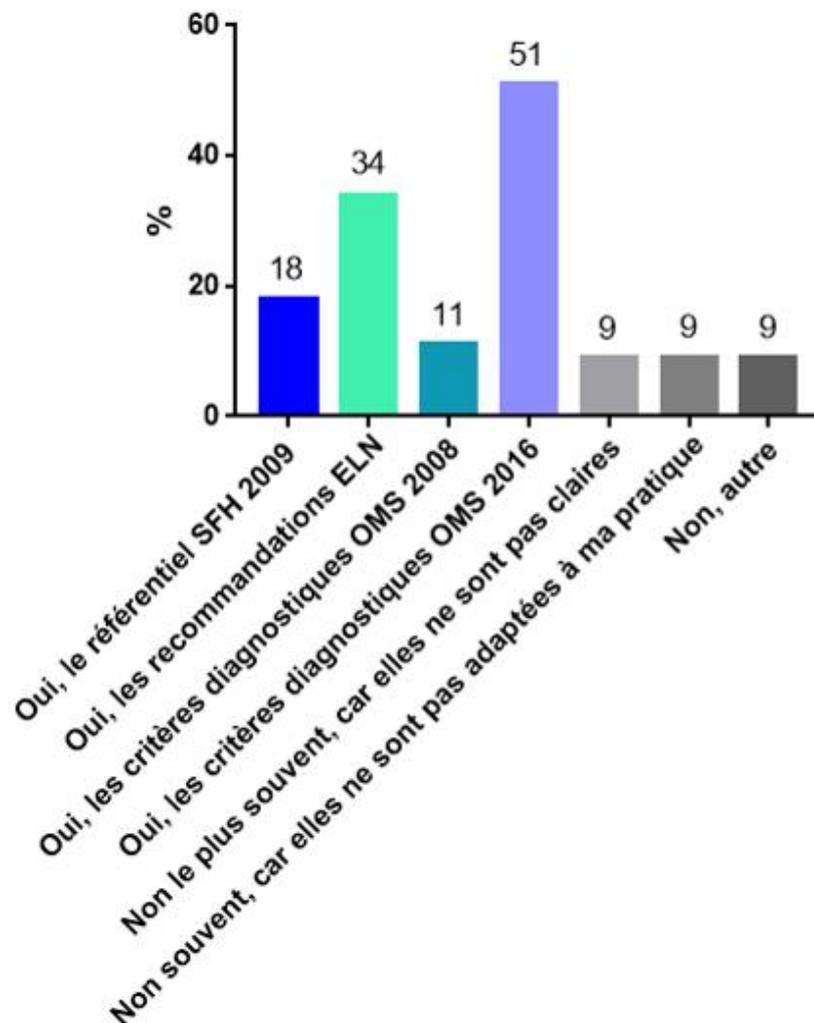
## 6. REFERENTIELS

### 34. Connaissez-vous les référentiels de diagnostic et de prise en charge des SMP non-Phi ?



Les référentiels SFH sont anciens, non spécifiquement écrit pour les SMP, ce qui peut expliquer que seule la moitié des répondeurs citait ceux-ci. Les recommandations européennes, plus récentes, ne sont connues que de la moitié des répondeurs qui prennent en charge régulièrement les TE et PV. Les critères OMS 2016 semblent avoir été les mieux diffusés, peut-être du fait des modifications de prise en charge qu'ils pouvaient amener.

### 35. En pratique clinique, suivez-vous les recommandations des référentiels ?

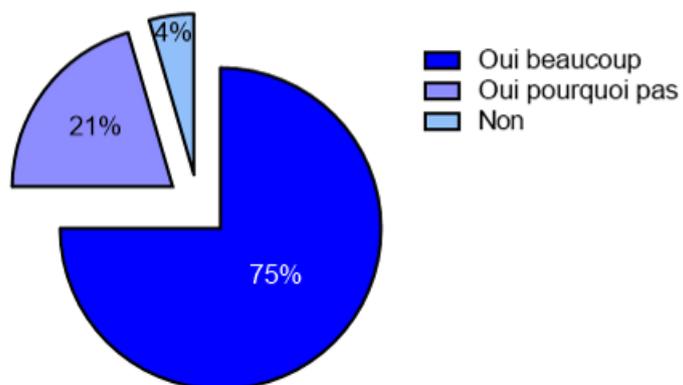


Globalement, 72% des répondants disaient appliquer l'une ou l'autre de ces recommandations. 51 % suivaient les critères OMS 2016 (et éventuellement d'autres recommandations).

23% des répondants déclaraient ne pas suivre les recommandations existantes, notamment parce qu'elles ne leur paraissaient pas claires ou pas adaptées à leur pratique.

Dans les commentaires associés à cette question, certains médecins ont déclaré suivre globalement les recommandations, mais les adapter à leur pratique.

**36.Serez-vous intéressé par de nouvelles recommandations françaises pour les SMP non-phi ?**



75% des médecins répondeurs seraient très intéressés par de nouvelles recommandations françaises pour les SMP non-Phi. Une très faible minorité ne verrait pas d'intérêt à celles-ci.

## **VIII. DISCUSSION**

Dans cette étude, nous avons voulu faire un état des lieux des pratiques cliniques des médecins français ou francophones concernant le diagnostic et le traitement de la PV et de la TE, en les confrontant aux recommandations existantes.

En effet, les recommandations disponibles ne sont pas, pour la plupart, basées sur des preuves provenant d'études randomisées, difficiles à réaliser dans ces pathologies chroniques et dont les événements influant le cours (thromboses, hémorragies, transformation...) sont relativement rares. Ces recommandations reposent donc souvent sur des avis d'experts. Ceux-ci peuvent varier suivant les auteurs et il n'y a pas de consensus sur tous les points. Il n'est pas évident que les recommandations soient par ailleurs toujours adaptées à la pratique.

Nous avons donc voulu connaître les pratiques actuelles, en particulier sur plusieurs points qui nous semblaient être potentiellement problématiques :

- Dans le diagnostic de la PV et de la TE : les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite utilisés pour explorer une polyglobulie ou affirmer une PV, l'accessibilité et l'utilisation des différents examens diagnostiques, la place de la biopsie médullaire ainsi que la stratégie de recherche de mutations.
- Dans le traitement de la PV et de la TE : les indications de traitement cytoréducteur, les objectifs sous traitement, les traitements de fond et notamment la place de l'interféron et de l'anagrélide, de l'aspirine et du traitement anticoagulant.

Nous avons obtenu 120 réponses au questionnaire. Nous allons discuter ici des réponses à ces questions, en les confrontant aux recommandations actuelles – à noter que de nouvelles recommandations ELN ont été publiées en mai 2018, après le début de diffusion de notre questionnaire (187).

### Population de l'étude

La population de médecins ayant répondu au questionnaire nous semble assez représentative de la population d'hématologues français ; toutes les régions étaient représentées, de façon relativement proportionnée par rapport à la « densité » d'hématologues dans chacune d'entre elles. Nous avons pu recueillir l'avis d'un hématologue français sur 8 (85 pour 682 inscrits au Conseil de l'Ordre). Bien sûr, tous ne pouvaient avoir la disponibilité ou l'intérêt pour répondre à cette enquête. Un certain nombre d'hématologues sans doute ne prennent pas habituellement en charge les SMP, principalement dans les centres très spécialisés. Par ailleurs, du fait du mode de diffusion de l'enquête, nous n'avons pas pu atteindre des médecins non inscrits à la SFH et/ou au FIM. Ce pourcentage de réponse nous apparaît donc satisfaisant. Le nombre de réponses d'internistes était assez limité ; il est difficile d'estimer le nombre d'internistes prenant en charge de façon effective les SMP.

### Diagnostic de la PV

Les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite utilisés pour le diagnostic de PV ont été diminués dans les nouveaux critères OMS 2016 (146) par rapport aux critères OMS 2008 (145), car les anciens seuils ne semblaient pas assez sensibles pour détecter toutes les PV (notion de « PV masquées » qui ne rentraient pas dans les critères diagnostiques) (221). Cette augmentation de la sensibilité a été contrebalancée dans les critères OMS 2016 par une plus grande place donnée à la biopsie médullaire (devenue un critère majeur), cet examen étant considéré comme garant de la spécificité du diagnostic (222). Indépendamment de ce dernier point, ces seuils restent sujets à discussion. Dans notre étude, les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite à partir desquels il serait nécessaire d'explorer une possible polyglobulie, ou à partir

desquels le diagnostic de PV pourrait être posé chez un patient muté JAK2, n'étaient pas du tout consensuels : les réponses que nous avons obtenues étaient étonnamment dispersées. A noter que les réponses n'étaient pas plus homogènes parmi les médecins « référents » pour la prise en charge des SMP non-Phi. Ceci reflète toute la difficulté d'établir un seuil discriminant, pour une analyse dont on connaît la variabilité pour une même personne (heure de la journée, état d'hydratation, laboratoire d'analyses...). Parmi les commentaires associés aux réponses, l'hématocrite était jugé plus fiable que l'hémoglobine, les seuils étaient interprétés différemment en fonction du contexte et des autres signes et critères éventuellement associés, et enfin une partie des médecins préférait se fier à la mesure isotopique du VGT plutôt qu'à l'hémoglobine ou l'hématocrite.

La stratégie de recherche des anomalies moléculaires telle qu'elle apparaît dans les réponses semble bien en accord avec les recommandations. Sur le plan du diagnostic moléculaire, la recherche de la mutation de JAK2 V617F doit être réalisée en première intention (ce que faisaient 97% des participants à notre étude) (187). En cas de négativité, la recherche de mutations de l'exon 12 de JAK2 doit être réalisée (ce que faisaient 81% des répondants) (187).

Par la suite cependant, la stratégie des explorations est moins bien déterminée (165, 166) : en effet, il est admis qu'environ 2% des PV n'ont pas de mutation de JAK2 (V617F ou exon 12), mais en raison de la rareté de ces situations, l'existence même de PV sans mutation de JAK2 a été discutée (108). Dans notre cohorte, 11% des médecins considéraient que l'absence de mutation de JAK2 éliminait le diagnostic de PV.

Avant de connaître l'utilisation des différents examens diagnostiques de la PV, nous avons voulu connaître leur accessibilité. La mesure isotopique du volume

globulaire total (VGT) paraissait être un examen tout à fait réalisable en France métropolitaine (93% des réponders). La culture des progéniteurs érythroïdes était également majoritairement accessible (pour 75% des participants).

La mesure isotopique du VGT et la culture des progéniteurs érythroïdes sont deux examens qui ne sont pas au premier plan des recommandations sur le diagnostic des PV. En effet, la culture des progéniteurs a été éliminée des critères diagnostiques OMS 2016 et la mesure isotopique du VGT est simplement une alternative aux seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite proposés (146). Leur prescription restait cependant une habitude pour les médecins réponders : 31% des participants prescrivaient le VGT en première intention et 58% en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention ; 6% des participants prescrivaient la culture des progéniteurs en première intention mais 69% en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention. La mesure isotopique du VGT était particulièrement prescrite en cas de taux d'hémoglobine ou d'hématocrite limite, la culture des progéniteurs érythroïdes aidait en cas de doute entre polyglobulie primitive et polyglobulie secondaire, et les deux examens étaient utiles en cas de diagnostic difficile et notamment en l'absence de mutation de JAK2.

La place de la biopsie médullaire pour le diagnostic de la PV est un des points des recommandations OMS 2016 qui a entraîné le plus de questionnements après leur publication. Elle n'était auparavant qu'un critère mineur, donc potentiellement utile principalement en l'absence de mutation de JAK2. Dans les recommandations OMS 2016, la biopsie médullaire est devenue nécessaire au diagnostic – à l'exception des patients ayant une hémoglobine > 18,5 g/dL chez l'homme ou > 16,5 g/dL chez la femme (146). Dans notre étude, cet examen était effectivement réalisé par de nombreux praticiens (seuls 7% des participants disaient ne jamais le réaliser), mais assez peu en réalité en première intention (15%). Seuls 19% des réponders

déclaraient réaliser la biopsie médullaire dans tous les cas de PV, et moins de la moitié (41%) des médecins considéraient qu'il s'agissait d'un élément important du diagnostic. Ainsi, il semble que la majorité des médecins francophones réserve la biopsie médullaire aux cas difficiles, notamment en présence de valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite limites, ou en l'absence de mutation de JAK2. A noter que la répartition des réponses était similaire lorsque l'on regardait uniquement les réponses des médecins « experts » des SMP. La réalisation de la biopsie médullaire nous paraît au final être un des points du questionnaire dont les réponses montrent la moindre adhésion aux recommandations.

### Diagnostic de la TE

Les examens de biologie moléculaire semblaient également prescrits de façon cohérente par rapport aux recommandations. La recherche de la mutation V617F de JAK2 est recommandée en première intention devant une suspicion de TE (187). En cas de négativité de JAK2, sont recherchées généralement en deuxième intention les mutations de CALR puis de MPL (187). A noter qu'environ un quart des médecins recherchait d'emblée ces autres mutations ; il peut s'agir dans certains cas d'une stratégie de laboratoires qui ont retenu la réalisation d'un panel multi-gènes pour les bilans des thrombocytoses (réduction de temps de manipulation et de délai de réponse). La recherche d'un transcrite BCR-ABL permet d'éliminer une LMC thrombocytosique.

Un point peut-être surprenant parmi les réponses concernant le bilan moléculaire est celui de la recherche des mutations de l'exon 12 de JAK2, qui n'a pas d'intérêt démontré dans le cadre du bilan d'une thrombocytose. Plus de la moitié des répondants indiquait cependant demander cette recherche à un stade ou un autre de

leurs explorations ; il pourrait s'agir d'un « systématisme » de prescription, ou éventuellement d'un défaut de connaissances sur ce point.

Une étude par NGS était demandée par environ la moitié des réponders, notamment en cas de TE « triple négative ». Nous n'avons pas demandé de précision par ailleurs dans le questionnaire sur les gènes ciblés dans ces panels NGS. Il n'y a pas de recommandation précise sur ce sujet. Une communication récente lors du congrès de la SFH 2018 témoignait de l'intérêt potentiel d'un panel NGS pour rechercher des mutations rares impliquées dans les SMP, et ainsi apporter un argument pour la clonalité de la thrombocytose (223).

Dans les critères OMS 2016 (comme auparavant dans les critères OMS 2001 et 2008), la biopsie médullaire est considérée comme nécessaire au diagnostic de TE (146). Certes, les réponders déclaraient réaliser des biopsies médullaires dans le cadre du bilan des TE, mais cet examen n'était fait en première intention que pour 25% des praticiens. Rares étaient ceux qui réalisaient systématiquement cet examen. Moins de la moitié déclarait la réaliser de façon systématique pour tous les patients dont l'âge et l'état général le permettent. 40% d'entre eux pensaient que cet examen était nécessaire au diagnostic. A nouveau, la répartition des réponses était similaire lorsque l'on regardait uniquement les réponses des médecins « experts » des SMP. Comme dans la PV, cet examen semblait en fait principalement réalisé dans les situations « difficiles » : diagnostic positif incertain (absence de marqueur de clonalité : patients triple négatifs) et/ou suspicion de diagnostic différentiel (pré-fibrose, myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique).

En cas de doute entre une TE et une PV, avec présence de la mutation V617F de JAK2, une mesure du volume globulaire total isotopique semblait largement demandée. Nous n'avons pas demandé cependant dans notre questionnaire si les

praticiens préféraient dans cette situation la mesure isotopique ou la biopsie médullaire afin de préciser ce diagnostic différentiel.

La biopsie médullaire semblait plus facilement réalisée chez les sujets jeunes, avant d'initier un traitement cytoréducteur au long cours. 59% des participants ont déclaré ne pas réaliser de biopsie en cas de thrombocytose majeure > 1,5 million/mm<sup>3</sup>. La recherche d'un syndrome de Willebrand acquis n'était qu'occasionnellement demandée de façon préalable à la réalisation de la biopsie médullaire. Il n'y a pas de recommandation sur ce point, ni de définition d'un seuil qui permettrait ou non la réalisation de ce geste.

L'entité de pré-fibrose, controversée lors des premières publications, semblait bien reconnue dans notre étude : 29% des participants seraient susceptibles de modifier le traitement, et 71% la surveillance, d'une pré-fibrose par rapport à une TE simple.

La culture des progéniteurs érythroïdes et mégacaryocytaires était prescrite par un tiers des praticiens. Même si ces examens ne font pas partie des critères diagnostiques OMS, ils semblent encore pouvoir constituer une bonne aide au diagnostic dans certaines situations.

### Traitement de la PV

Les réponses obtenues au questionnaire nous semblent globalement cohérentes avec les recommandations.

Les objectifs sous traitement étaient bien connus et respectés, puisque 93% des praticiens étaient en accord avec l'objectif de maintenir l'hématocrite inférieur à 45%. Une majorité des médecins pensaient que le traitement devait aussi permettre de normaliser les leucocytes et les plaquettes, ces critères faisant également partie de la définition d'une réponse complète (132).

La question de l'indication d'un traitement médicamenteux cytoréducteur (au-delà de l'aspirine et des saignées) paraissait moins consensuelle dans certaines situations. En premier lieu, des patients de score pronostique ELN faible (sans antécédent thrombotique et d'âge < 60 ans) mais avec facteurs de risque cardio-vasculaire étaient majoritairement considérés comme des patients à risque « intermédiaire », et traités par interféron ou hydroxyurée (72 à 75% des répondeurs). De même, des patients de faible risque thrombotique mais avec thrombocytose et/ou hyperleucocytose modérées associées bénéficiaient majoritairement d'un traitement cytoréducteur (plus de 70 % des répondeurs). Ces réponses ne sont pas tout à fait en accord avec les recommandations, y compris celles de l'ELN parues en 2018 (187), qui retiennent des seuils de leucocytose au-delà de 15 000/mm<sup>3</sup> et de thrombocytose au-delà de 1,5 million/mm<sup>3</sup> pour l'indication d'un traitement cytoréducteur.

Parmi les traitements de fond, nous souhaitons principalement évaluer la place de l'interféron, qui, tout en étant recommandé dans plusieurs publications internationales, n'a pas l'AMM en France dans cette indication. Nous avons pu constater que l'interféron était largement utilisé, et de façon cohérente avec les recommandations puisqu'il était principalement prescrit chez les patients jeunes (en particulier avant 40 ans, mais également entre 40 et 60 ans). A noter qu'en Belgique, l'absence d'AMM empêche toute prescription d'interféron – nos 5 participants Belges ne peuvent donc pas l'utiliser en pratique courante. Ainsi, en regardant uniquement les réponses des médecins de France métropolitaine, l'utilisation de l'interféron était encore plus marquée. Les recommandations les plus récentes recommandent l'interféron en première ligne au même titre que l'hydroxyurée à tout âge, en privilégiant cependant l'interféron chez les patients jeunes (187).

Les traitements de deuxième ligne nous paraissent correspondre aux recommandations actuelles. La place du ruxolitinib paraissait bien établie, quel que soit l'âge des patients. La prescription de pipobroman semblait rester habituelle en 2<sup>ème</sup> ligne pour les patients de plus de 80 ans (peut-être même devant le ruxolitinib).

Nous voulions également connaître la prise en charge sur le plan de l'anticoagulation en cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Globalement, la prise en charge semblait relativement « standard », avec une anticoagulation par HPBM relayée par AVK, pendant 3 mois pour une thrombose veineuse profonde, et 6 mois ou plus pour une embolie pulmonaire. Les recommandations précises concernant le traitement anticoagulant dans les SMP sont relativement rares dans la littérature. Un article des groupes allemand et autrichien paru en 2014 recommande une prise en charge des complications thrombotiques similaire à celle réalisée en dehors de tout SMP, avec cependant une surveillance attentive en raison du risque de saignement et un traitement prolongé au-delà des 3 à 6 mois habituels pour les patients à haut risque – à discuter selon la balance bénéfique/risque (224). Environ 20% des réponders prenaient effectivement en compte l'obtention d'une réponse complète sous traitement cytoréducteur avant de décider d'interrompre l'anticoagulation, et cette dernière était maintenue au long cours pour plus d'un tiers des médecins après survenue d'une embolie pulmonaire. Concernant les molécules utilisées, nous voulions d'une part évaluer l'utilisation des AVK, qui peuvent être difficiles à manier en cas d'hémopathie : ces derniers étaient largement utilisés dans notre étude, et il a été montré que les saignements majeurs sous AVK étaient similaires à ceux des patients sans SMP (225). Et nous voulions d'autre part évaluer l'utilisation des NACO (nouveaux anticoagulants oraux) : ceux-ci, plus récents, étaient encore peu utilisés. Les recommandations habituelles conseillent

en effet d'éviter les NACO, en raison du manque de recul et d'expérience chez les patients porteurs d'un SMP, et du risque potentiel d'interaction médicamenteuse – notamment avec les inhibiteurs de JAK2 (224). Une publication d'une équipe française rapporte cependant une étude de cas rétrospectifs, qui suggère que leur utilisation pourrait être efficace et sûre dans le cadre des SMP (226).

### Traitement de la TE

La question des objectifs sous traitement semblait moins consensuelle que dans la PV. En effet, si la majorité des participants était d'accord avec l'objectif d'un taux de plaquettes inférieur à 400 000/mm<sup>3</sup>, ce qui correspond à la définition d'une réponse complète, plus de la moitié considérait qu'un taux de plaquettes entre 400 et 600 000/mm<sup>3</sup> était suffisant, ce qui correspond pourtant à la définition d'une réponse partielle (132). Selon une proposition plus récente de révision des critères de réponse, le taux de plaquettes devrait même être inférieur ou égal à 400 000/mm<sup>3</sup> pour l'obtention d'une réponse, qu'elle soit complète ou partielle (186). La normalisation de la leucocytose, qui fait partie de la définition d'une réponse complète (132), ne semblait importante que pour 62% des réponders. Une des raisons pouvant expliquer le manque d'adhésion à ces objectifs réside bien sûr dans l'absence d'étude prospective prouvant leur bien-fondé. D'autre part, les problèmes de tolérance des traitements, la crainte d'effets indésirables à long terme, l'absence de bénéfice clinique immédiatement ressenti par le patient n'incitent pas toujours à augmenter la posologie de ces traitements pour atteindre ces objectifs.

Une autre question régulièrement débattue est celle de la place de l'aspirine dans la TE. La majorité des réponders de notre étude était en faveur d'une prescription d'aspirine pour tous les patients atteints de TE. A l'opposé, 36% des réponders

pensaient que la prescription devait être limitée à certains critères, en particulier : âge > 60 ans, facteur de risque cardio-vasculaire, antécédent thrombotique artériel ou anomalie de la microcirculation. Ceci est cohérent avec les recommandations récentes, qui conseillent également l'aspirine en cas de mutation de JAK2. En revanche, la prescription d'aspirine n'est pas conseillée en présence de mutation de CALR sans autre facteur de risque, en raison de l'absence de bénéfice apparent sur le risque thrombotique qui est très faible dans cette situation, et d'une augmentation possible du risque hémorragique (207). Le rôle du statut mutationnel pour l'indication d'aspirine était évoqué dans notre questionnaire, et il apparaissait qu'environ 80% des répondants administraient de l'aspirine à un patient muté CALR sans autre facteur de risque. La prescription d'aspirine était par ailleurs évitée par certains pour des taux de plaquettes très élevés (en raison d'un sur-risque hémorragique dans cette situation). On ne distinguait cependant pas clairement de seuil qui contre-indiquerait l'aspirine.

Les indications de traitement cytoréducteur étaient bien consensuelles dans notre étude pour les critères classiques associés au risque vasculaire : âge de plus de 60 ans, antécédent thrombotique ou plaquettes > 1,5 million/mm<sup>3</sup>. Les avis étaient plus partagés pour l'indication d'un traitement cytoréducteur en cas de facteur de risque cardio-vasculaire associé (comme observé également dans la PV), d'érythromélagies, de taux de plaquettes élevé au-delà de 1 million/mm<sup>3</sup>.

Comme pour la PV, la place de l'interféron semblait bien établie, en particulier pour les sujets jeunes et y compris en première ligne. L'anagrélide semblait être une prescription habituelle des praticiens à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne, sans qu'un profil particulier de patients recevant ce traitement se distingue clairement. Les questions posées ne nous ont pas permis de préciser quels critères faisaient retenir le choix du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, mais l'interféron semblait moins prescrit au-delà de 60 ans.

Comme pour la PV, le pipobroman paraissait réservé aux patients les plus âgés, et le busulfan était rarement prescrit. On peut être surpris en revanche par l'utilisation du ruxolitinib pour près d'un praticien sur deux dans cette indication, en dehors de toute AMM ou d'étude probante.

### Recommandations

Une grande majorité des praticiens connaissait les critères diagnostiques OMS 2016, et la moitié d'entre eux connaissait les recommandations ELN. Une bonne proportion d'entre eux déclarait suivre ces critères ou ces recommandations, même si cela n'apparaissait pas pour toutes les réponses de notre questionnaire.

Les commentaires associés aux réponses évoquaient plusieurs problématiques concernant les recommandations : multiplicité des référentiels, difficultés pour déterminer le référentiel à suivre en priorité en pratique courante, manque de cohérence entre les différentes recommandations, ancienneté du référentiel SFH... Au final, 75% des médecins répondants seraient très intéressés par de nouvelles recommandations françaises pour les SMP non-Phi. Cependant, comme l'a justement fait remarquer l'un des participants, de nouvelles études sont également nécessaires, afin de procurer des réponses solides aux interrogations actuelles.

Ces remarques nous amènent à nous interroger. Est-ce que les recommandations européennes ou internationales actuelles n'ont pas été suffisamment diffusées ? Est-ce qu'elles ne répondent pas suffisamment aux attentes ? Est-ce qu'elles sont toujours pertinentes dans une pratique clinique quotidienne ?

## **IX. CONCLUSION**

Notre étude représente un état des lieux des pratiques actuelles des médecins francophones concernant la prise en charge des SMP non-Phi que sont la PV et la TE.

L'adhésion et la mise en pratique de certaines recommandations semblent globalement bien établies sur certains points, notamment : les bilans diagnostiques moléculaires initiaux, l'indication de traitement cytoréducteur pour les patients à haut risque de thrombose, la prescription d'interféron pégylé en particulier pour les sujets jeunes.

Les réponses sur d'autres points ont fait apparaître un consensus moins franc, notamment : la place de la BOM dans le diagnostic des PV et des TE, l'utilisation d'autres outils diagnostiques comme la mesure isotopique du volume globulaire total ou la culture des progéniteurs érythroïdes, la nécessité de contrôler la leucocytose ou la thrombocytose dans la PV, l'indication de l'aspirine dans la TE.

Une majorité des médecins ayant participé à notre étude souhaiterait pouvoir disposer de nouvelles recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge des PV et TE. Les résultats de notre enquête de pratique pourraient aider à les établir, afin qu'elles soient applicables par le plus grand nombre.



## **X. ANNEXES**

### **1. ANNEXE 1 : HISTORIQUE DES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS**

Le concept de SMP a été développé par William Dameshek dans un éditorial visionnaire, dans lequel il a regroupé les entités de LMC, polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive et érythroleucémie. Il a décrit ces conditions comme étant caractérisées par une prolifération excessive dans la moelle osseuse des précurseurs de 3 lignées hématopoïétiques, associée à une production excessive de cellules sanguines matures (227) (**Annexe 2**).

D'autres brillants esprits ont cependant participé aux progrès de nos connaissances sur les SMP, avant et après cet éditorial célèbre (228).

#### **Les premiers temps**

Selon Hippocrate et Galen, le sang était l'une des quatre « humeurs » – les trois autres étant le phlegme, la bile noire et la bile jaune. Robin Fahraeus, un scientifique suédois, suggérait que le sang coagulé, qui se sépare en 4 couches distinctes dans un tube à essai, formait la base de cette théorie des humeurs (229). Ainsi, la bile jaune représentait le sérum qui s'était séparé du culot sanguin, et les 3 autres couches du haut vers le bas étaient supposées représenter le phlegme (globules blancs), le sang (globules rouges oxygénés), et la bile noire (globules rouges désoxygénés).

La « pléthore » (« plénitude » en grec) désignait un déséquilibre des humeurs, où le sang dominait les autres (230). Pendant de nombreux siècles, les saignées étaient pratiquées dans le but de maintenir l'équilibre des humeurs, dans une assez large variété de pathologies. La pratique intensive des saignées aurait contribué à la mort de George Washington, le premier président des États-Unis, en 1799 : ce dernier a en effet été saigné 4 fois le jour de sa mort, pour un total de près de 2,5 litres (231).

Les premières descriptions des cellules sanguines, en 1668 pour les globules rouges (232), en 1749 pour les globules blancs (233) et en 1842 pour les plaquettes (234), ont suivi l'amélioration progressive des microscopes scientifiques.

#### **Leucémie myéloïde chronique**

Concernant les SMP, c'est en 1845 que les premières descriptions de leucémies myéloïdes chroniques (LMC) ont été publiées, presque simultanément par Bennett (235) et Virchow (236). Les patients décrits présentaient un élargissement de la rate et du foie, ainsi qu'un taux excessif de globules blancs dans le sang. Alors que Virchow voulait nommer cette nouvelle entité « leucémie » (« leukhemia », du grec λευκός (*leukos*), « blanc » et αίμα (*aima*), « sang »), un

terme qu'il a inventé en 1847, Bennett trouvait le terme de « leucocytémie » (« leucocythaemia », qui inclut la notion de κύτος, *kytos* « cellule ») plus approprié. Peu après, en 1868, était proposée l'idée que les cellules du sang étaient fabriquées dans la moelle osseuse (237).

### Myélofibrose primitive

La première description de myélofibrose primitive (MFP) a été attribuée à Gustav Heuck en 1879, qui a relaté les cas de 2 patientes âgées d'une vingtaine d'années, anémies, fébriles, présentant des douleurs et des saignements ainsi qu'une volumineuse splénomégalie et une hyperleucocytose granuleuse majeure. Les deux patientes sont mortes en quelques mois, et l'autopsie retrouvait des anomalies médullaires à type de dégénérescence puriforme de la moelle osseuse (238). Il semblerait qu'il s'agisse en réalité dans les 2 cas de l'acutisation d'une LMC, d'autant qu'étaient retrouvés chez une patiente des blastes circulants. Des cas cliniques rapportant plus vraisemblablement des cas de MFP ont ensuite été publiés dans les premières années du XX<sup>ème</sup> siècle, décrivant des patients d'âge mûr, avec anémie, splénomégalie parfois massive, érythroblastes circulants, évolution chronique et ostéosclérose.

### Polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez a été décrite par le physicien français Louis Henri Vaquez en 1892 (239). Il décrivait le cas d'un homme de 40 ans présentant une cyanose chronique avec des veines distendues, des vertiges, une dyspnée, des palpitations, une hépatosplénomégalie et une importante érythrocytose. A noter que le terme de « cyanose » désignait à l'époque une congestion, une rougeur. Vaquez pensait que ce patient présentait une cardiopathie congénitale, mais l'autopsie n'a révélé aucune anomalie cardiaque. Il a alors émis l'hypothèse que les symptômes présentés par le patient étaient liés à l'augmentation du nombre de globules rouges, elle-même secondaire à une hyperactivité hématopoïétique. L'ensemble des symptômes décrits par Vaquez a ensuite été appelée « maladie de Vaquez » ou « polyglobulie de Vaquez ». William Osler a par la suite décrit 4 cas supplémentaires de « polycythémie avec cyanose » ou « maladie de Vaquez » dans une série publiée en 1903 (240), puis avait rassemblé 18 cas d'ici 1908 (241).

### Thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle est le dernier des SMP classiques à avoir été décrit, appelée « thrombocytémie hémorragique » en 1934 par Emil Epstein et Alfred Goedel (242). Leur patient présentait une thrombocytose majeure, une discrète polyglobulie et des saignements cutanéomuqueux récurrents. En 1954, dans une revue de cas, les auteurs évoquaient une distinction entre thrombocytémie idiopathique et thrombocytémie secondaire, émettant l'hypothèse que la thrombocytémie idiopathique serait la manifestation d'une pathologie proliférative de la moelle osseuse (243).

## **Théorie de Dameshek**

C'est en 1951 que William Dameshek a inventé le terme de « syndromes myéloprolifératifs » (SMP, ou MPD pour « myeloproliferative disorders ») pour désigner un ensemble de pathologies présentant des caractéristiques cliniques et biologiques similaires (227). Il suggérait que ces SMP partageaient une physiopathologie commune, et représentaient « des manifestations variables de l'activité proliférative des cellules de la moelle osseuse ». Il faisait allusion à la présence d'un « facteur myélostimulant », ce qui sera découvert environ 55 ans plus tard. A noter que même si l'on retient surtout cet éditorial de Dameshek (**Annexe 2**), d'autres avaient déjà décrit la myéloprolifération portant sur les 3 lignées dans les SMP, et l'interrelation de ces maladies entre elles.

## **Evolution après 1951**

### **Chromosome Philadelphie**

La principale avancée dans la compréhension des SMP a eu lieu en 1960, lorsque Peter Nowell et David Hungerford ont découvert l'existence d'un chromosome anormalement petit, ressemblant à un chromosome Y, chez deux patients porteurs d'une LMC (244). Après avoir confirmé leur découverte chez 7 patients supplémentaires, et avoir observé que cette anomalie coexistait avec des cellules de caryotype normal, ils ont émis la conclusion que ce petit chromosome n'était pas constitutionnel et pourrait être lié à la cause de la LMC (245). Ce chromosome a ensuite été appelé « chromosome Philadelphie », du nom de la ville où il avait été découvert. Le chromosome Philadelphie a été la première anomalie chromosomique spécifique d'un cancer jamais décrite.

### **Origine souche de la myéloprolifération clonale**

En se basant sur une technique d'étude des polymorphismes du chromosome X, Philip Fialkow et collègues ont démontré le caractère clonal de la LMC en 1967 (246), puis de la PV en 1976, de la MFP en 1978 et de la TE en 1981, avant de démontrer que ces myéloproliférations clonales étaient des maladies de la cellule souche hématopoïétique (228).

En 1967 était également fondé le « Polycythemia Vera Study Group », dont le but était d'étudier l'histoire naturelle de la PV, d'établir des critères diagnostiques et de mener des essais cliniques à grande échelle (247).

### **Caractérisation cytogénétique du chromosome Philadelphie**

C'est en 1972 que Janet Rowley a révélé que le chromosome Philadelphie résultait d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 :  $t(9;22)(q34;q11)$  (248). A noter que c'est également Janet Rowley qui a décrit la translocation  $t(15;17)$  dans la leucémie aiguë promyélocytaire (249) et la translocation  $t(8;21)$  dans les leucémies aiguës myéloïdes (250).

## Caractérisation moléculaire et oncogénique du transcrit BCR-ABL

De 1982 à 1986, plusieurs équipes ont collaboré pour aboutir à la découverte du transcrit de fusion BCR-ABL et de ses deux isoformes, p210 (majeur : M-bcr) et p190 (mineur : m-bcr), secondaire à la juxtaposition des gènes BCR (breakpoint cluster region) et ABL (Abelson murine leukemia virus) au sein du chromosome Philadelphie (228).

Par la suite, de 1987 à 1990, l'activité transformante du transcrit BCR-ABL a été démontrée *in vitro* puis *in vivo*, son activité tyrosine kinase a été mise en évidence, puis l'induction d'une pathologie similaire à la LMC chez la souris après injection de cellules souches hématopoïétiques porteuses du transcrit BCR-ABL a permis la confirmation de ce transcrit comme anomalie causale de la LMC (228).

## Découverte de l'imatinib

En 1996, Brian Druker a révélé l'action de l'imatinib mesylate, un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL (mais également de ARG, PDGFRA, PDGFRB et KIT) sur les cellules de LMC (251), déclenchant ainsi le début d'une révolution dans la prise en charge des LMC. Avant la découverte de ce traitement, la prise en charge de la LMC reposait sur l'interféron alpha, l'hydroxyurée ou le busulfan, ainsi que l'allogreffe de moelle. Les survies médianes étaient de 72 mois avec l'interféron, 58 mois avec l'hydroxyurée, 45 mois avec le busulfan, et la survie estimée à 15 ans était de 53% après allogreffe de moelle (228). La première grande étude randomisée utilisant l'imatinib retrouvait une survie globale estimée à 83.3% à 10 ans (252).

## Découverte de la mutation JAK2 V617F

En 2005, quatre équipes indépendantes menées par Gary Gilliland (69), William Vainchenker (70), Radek Skoda (71) et Anthony Green (72), ont formidablement éclairé la compréhension des SMP, en rapportant l'existence d'une mutation gain de fonction de JAK2 (Janus Kinase 2 ; JAK2 V617F) chez la majorité des patients porteurs d'un SMP classique non BCR-ABL. Cette mutation est retrouvée dans environ 95% des PV, 50% des TE, 50% des MFP, 50% des syndromes myélodysplasiques de type anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose, 20% des SMP non classiques, et 3% des LAM ou syndromes myélodysplasiques *de novo* (228). En revanche, elle n'est présente ni dans les hémopathies non myéloïdes, ni dans les myéloproliférations réactionnelles (253).

## Avancées depuis 2005

Depuis 2005, plusieurs autres mutations ont été décrites dans les SMP :

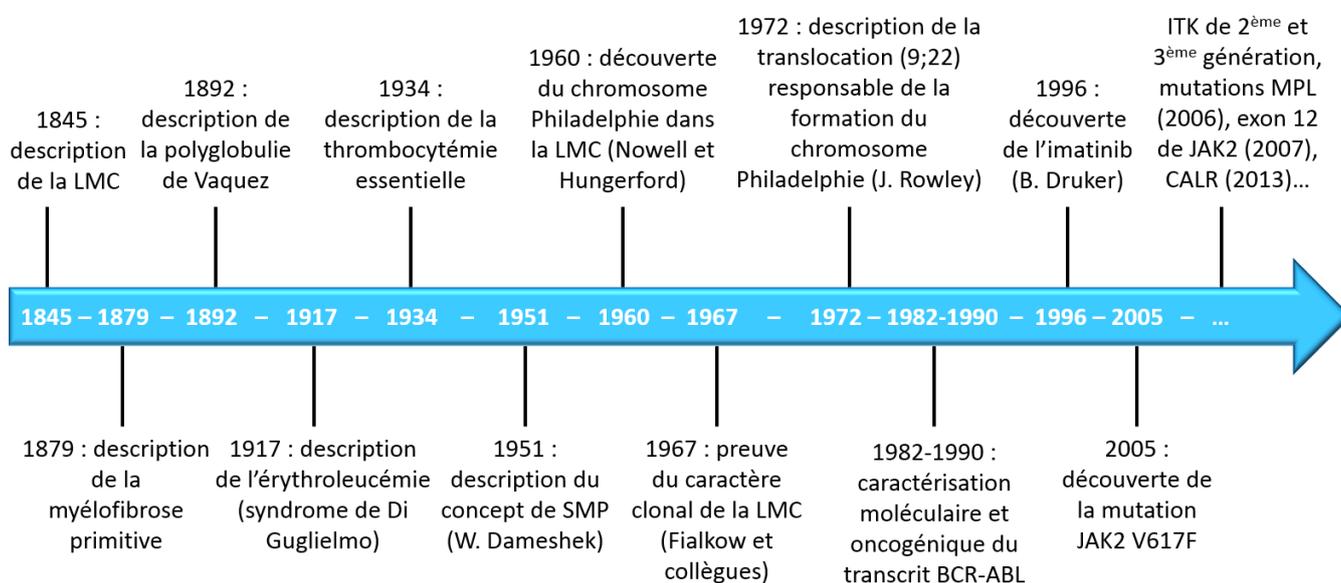
- MPL : en 2006, le groupe de Gary Gilliland découvrait une mutation de MPL (myeloproliferative leukemia virus ; MPL W515L) dans les myélofibroses JAK2 non mutées (92). Peu après, une seconde mutation de MPL, W515K, était rapportée (93), puis de

nombreuses autres. La prévalence des mutations de MPL a été estimée à environ 7-8% des MFP et 4% des TE (94).

- Exon 12 de JAK2 : en 2007, d'autres mutations de JAK2 ont été décrites, au sein de l'exon 12 (254). Ces mutations sont présentes chez environ 2% des PV (255).
- LNK : en 2010, des mutations de LNK (lymphocyte adapter protein) étaient retrouvées dans des SMP, principalement au sein de l'exon 2 (104). Ces mutations sont rares dans les SMP en phase chronique.
- CALR : en 2013, des mutations de CALR (calréticuline) étaient décrites, chez des patients SMP JAK2 non muté (96). Ces mutations sont présentes dans 23% des TE et 33% des MFP.

Concernant les traitements, plusieurs avancées notables ont également été réalisées au cours de ces dernières années :

- Dans la LMC : après l'avènement de l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1<sup>ère</sup> génération), ont été développés successivement des ITK de 2<sup>ème</sup> (nilotinib, dasatinib, bosutinib) et de 3<sup>ème</sup> génération (ponatinib) permettant de répondre aux situations d'échec ou d'intolérance aux traitements de première ligne.
- Dans les autres SMP, quelques années seulement après la découverte de la mutation de JAK2, le premier inhibiteur de JAK2, le ruxolitinib, a été développé et approuvé dans la MFP (études COMFORT-I et -II (256)) puis dans la PV en échec des traitements habituels (étude RESPONSE) (257).



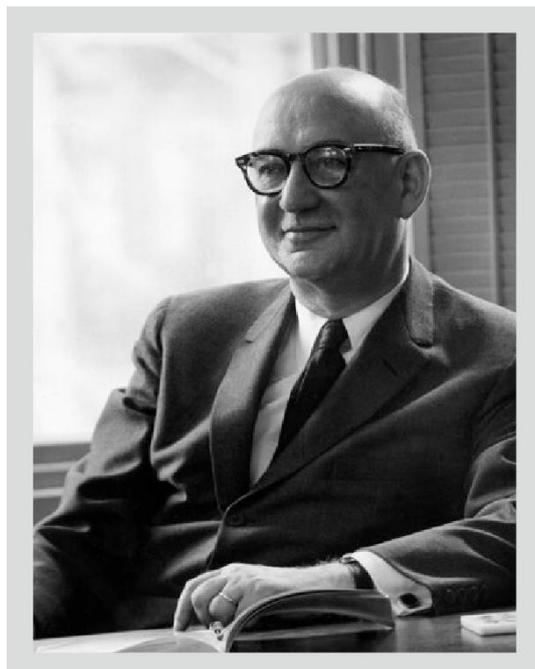
**Figure supplémentaire. Quelques dates clés dans l'histoire des SMP.**

**2. ANNEXE 2 : EDITORIAL DE WILLIAM DAMESHEK, BLOOD 1951**



**Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes**

WILLIAM DAMESHEK



---

# EDITORIAL

---

## Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes

WITH ACCUMULATING EXPERIENCE, it becomes more and more evident that the bone marrow cells—erythroblasts, granulocytes, megakaryocytes—often proliferate *en masse* or as a unit rather than as single elements. Thus, leukocytosis and thrombocytosis, as well as reticulocytosis occur not only in benign reversible conditions such as hemorrhage and excessive hemolysis but in such malignant or more or less irreversible reactions as leukemia and polycythemia. Although we seem to have become conditioned to the idea that such entities as chronic granulocytic leukemia and polycythemia vera represent "pure" proliferations of one or another cell type, a revision in this thinking may be necessary. For example, in most early cases of chronic granulocytic leukemia, there is some degree of erythrocytosis and thrombocytosis. The latter may be of extraordinary degree and attended with the presence of bits of megakaryocytes in the circulation. Thrombocytosis often persists until the very end of the disease and at times may dominate the picture.

Similarly, polycythemia vera is far more than a pure red cell proliferation. The blood picture reveals pancytosis<sup>1</sup> (erythrocytosis, leukocytosis, thrombocytosis) and the marrow shows generalized hypercellularity often dominated by extreme increases in the megakaryocytes. Some cases of otherwise clear-cut polycythemia vera have leukocyte counts in the neighborhood of 50,000 to 100,000 with fair numbers of myelocytes in the blood. How should one classify these cases? Are they atypical granulocytic leukemia with erythrocytosis resembling polycythemia vera or are they examples of polycythemia vera with a leukemoid reaction. In some cases of polycythemia vera showing relatively slight erythrocytosis, the platelet count may reach levels of five to ten million per cu.mm. and the thrombocytoerit may be 5 to 10 per cent of the total volume. Do these cases represent a variant of polycythemia or are they perhaps a proliferative disorder of the megakaryocytes, e.g. megakaryocytic leukemia?

In about 10 to 20 per cent of all cases of polycythemia vera there is the gradual development of increasing anemia with a "leuko-erythroblastic" blood picture. The bone marrow in such cases shows a striking fibrosis and the spleen shows well defined marrow activity (myeloid metaplasia). In the past, it was simple to consider the extramedullary hematopoiesis in the spleen as being purely compensatory in nature. However, it is apparent that individuals ultimately developing myelofibrosis can often be "spotted" years in advance by the very marked degree of splenomegaly present and by the presence of small numbers of nucleated red cells and myelocytes in the blood *even when the marrow is by no means fibrotic* and the red cell count is still elevated. This brings up the distinct possibility that the splenomegaly, which is due largely to myeloid metaplasia, has been present for years. The gradually developing fibrosis of the marrow may be simply another manifestation of marrow proliferation,<sup>2</sup> in this instance involving

reticulum cells and fibroblasts rather than purely hematopoietic tissues. Rosenthal<sup>3</sup> has recently reemphasized this view.

From such cases of apparently clear-cut polycythemia vera with terminal myelofibrosis (and myeloid metaplasia of the spleen) it is only a step to that highly controversial group of cases having such designations as agnogenic myeloid metaplasia of the spleen, leuko-erythroblastic anemia, non-leukemic myelosis and the like. Jackson and Parker<sup>4</sup> have contended that these cases represent a distinct entity of "agnogenic" (i.e. idiopathic) nature, and have pointed out that some of the cases show no myelofibrosis whatever, but rather a hyperplastic bone marrow. Unfortunately, they may have included in this group cases of severe acquired hemolytic anemia showing myeloid metaplasia of the spleen at operation and some cases of undoubted leukemia. But perhaps the latter disease and myeloid metaplasia are more closely related than we have thought.

Heller, Lewisohn and Palin<sup>5</sup> for example, have come to the conclusion that myeloid metaplasia of unknown origin both with and without myelofibrosis is actually a peculiar form of leukemia. Parenthetically it should be stated, however, that the therapy of leukemia and of this form of myeloid metaplasia differ considerably in that in the former disease x-ray is the treatment of choice whereas in the latter, x-ray therapy over the spleen may cause considerable anemia as the spleen becomes reduced in size and its content of "marrow" cells diminished.

Another disorder as yet not completely accepted by many is that of "erythroleukemia" "erythroblastemia," or "DiGuglielmo's syndrome."<sup>6</sup> Does this represent, as DiGuglielmo has maintained, a generalized neoplastic type of erythroblastic proliferation with acute, subacute, and chronic types as in leukemia: a variant of myeloid metaplasia; or even a form of leukemia with temporary crowding of the marrow with nucleated red cells? Certainly, such cases occur, although in this country there seems to have been some reluctance in accepting them as a well defined entity.

Thus, if we examine these various syndromes, all of them originating from bone marrow cells, as a group, we find it difficult to draw any clear-cut dividing lines; in fact, so many "transition forms" exist that one may with equal reasonableness call a single condition by at least two different terms. Polycythemia vera, undoubtedly a panmyelopathy, has variants which cannot be distinguished from chronic granulocytic leukemia or myeloid metaplasia. The diagnosis as between certain cases of chronic granulocytic leukemia and myeloid metaplasia is sometimes a matter of taste. Cases showing extreme thrombocytopenia may be due to benign megakaryocytic hyperplasia, but on the other hand, they may indicate a neoplastic proliferation of the megakaryocytes (megakaryocytic leukemia), or simply a variant of chronic granulocytic leukemia or polycythemia. Similar confusion exists for cases showing large numbers of nucleated red cells in the blood. In recent years the tendency has been to group them all in the rather vague syndrome of "agnogenic myeloid metaplasia."

Perhaps it is possible to resolve all of these dilemmas, conflicts, antagonisms and confusions by considering, not that the various conditions listed are differ-

ent, but that they are closely interrelated. It is possible that these various conditions—"myeloproliferative disorders"—are all somewhat variable manifestations of proliferative activity of the bone marrow cells, perhaps due to a hitherto undiscovered stimulus. This may affect the marrow cells diffusely or irregularly with the result that various syndromes, either clear-cut or transitional, result. Among them are the following: chronic granulocytic leukemia, polycythemia vera, idiopathic or "agnogenic" myeloid metaplasia of the spleen (and liver), thrombocythemia, megakaryocytic leukemia and erythroleukemia (diGuglielmo's syndrome.) These more or less different types of cellular proliferation of the marrow are listed in table 1.

TABLE 1.—*The Myeloproliferative Disorders*  
(Myelostimulatory Factor's)

Syndromes	Bone marrow				Potential bone marrow
	Erythroblasts	Granulocytes	Megakaryocytes	Fibroblasts	Myeloid metaplasia of spleen and liver
Chronic Granulocytic Leukemia	±	+++	+ to +++	+	++
Polycythemia Vera	+++	++	++ to +++	+ to +++	+ to +++
Idiopathic or Agnogenic Myeloid Metaplasia of Spleen	±	±	+++	+ to +++	+++
Megakaryocytic Leukemia	±	±	+++	+	+ to +++
Erythroleukemia (including diGuglielmo syndrome)	+++	+	±	±	+ to +++

Degrees of Proliferation: + slight  
++ moderate  
+++ marked

Regarding the hypothetical myelostimulatory factor, speculation may be made that it is conceivably highly potent since under its influence not only do normal marrow cells become highly proliferative, but sites of embryonic or potential hematopoiesis as in the spleen and liver may become activated. One must now ask whether the stimulatory factor is perhaps related to the adrenocorticotrophic hormone. Certainly the administration of purified ACTH alone results in a definite myelostimulatory effect with reticulocytosis, thrombocytosis and the like.<sup>7</sup> The continued administration of crude pituitary extracts, along with testosterone, has been shown to result in myeloid metaplasia.<sup>8</sup>

Many observers have cited the reciprocal or antagonistic relationship between granulocytic and lymphocytic hyperplasias and proliferations. These are noted, not only in infectious diseases but in the leukemias. Wiseman, Doan and Erf<sup>9</sup> were among the first to emphasize the "fundamental reciprocal relationship between myeloid and lymphoid tissues" which has recently come to the forefront with knowledge of the lymphocytolytic effects of ACTH and cortisone.<sup>7</sup>

In line with these concepts are the investigations of F. R. Miller and his collaborators. These workers have succeeded in extracting from urine<sup>10</sup> and more recently from serum<sup>11</sup> steroid-like principles which they have termed "myelokentric" and "lymphokentric" acids. When these materials were injected in the normal animal leukemoid effects of myeloid and lymphocytic types respectively were obtained. Miller et al.<sup>12</sup> have even used myelokentric acid for the treatment of acute lymphocytic leukemia and lymphokentric acid in acute granulocytic leukemia. With the present widespread interest in the steroid hormones and their undeniable relationships to the blood forming organs it seems that these observations must be considered with closer attention.

In any event, the concept of a myelostimulatory principle, perhaps hormonal or steroid in type, and of a variety of more or less closely related myeloproliferative disorders deserve our increasing consideration. To put together such apparently dissimilar diseases as chronic granulocytic leukemia, polycythemia, myeloid metaplasia and diGuglielmo's syndrome may conceivably be without foundation, but for the moment at least, this may prove useful and even productive.

What more can one ask of a theory?

WILLIAM DAMESHEK

#### REFERENCES

- <sup>1</sup> DAMESHEK, WILLIAM: Physiopathology and course of polycythemia vera as related to therapy. *J. A. M. A.* 142: 790, 1950.
- <sup>2</sup> VAUGHAN, J. M. AND HARRISON, C. V.: Leukoerythroblastic anemia, and myelosclerosis. *J. Path. & Bact.* 48: 339, 1949.
- <sup>3</sup> ROSENTHAL, MARTIN C.: Extramedullary hemopoiesis. Myeloid metaplasia. *Bull. New England M. Center* 12: 154, 1950.
- <sup>4</sup> JACKSON, HENRY JR., PARKER, FREDERICK JR. AND LEMON, H. M.: Agnogenic myeloid metaplasia of the spleen. *New England J. Med.* 222: 985, 1940.
- <sup>5</sup> HELLER, E. L., LEWISOHN, M. G. AND PALIN, W.: Aleukemic myelosis. *Am. J. Path.* 23: 327, 1947.
- <sup>6</sup> MOESCHLIN, SVEN: Erythroblastosen, erythroleukamien, und Erythroblastamien. *Folia haematol.* 64: 262, 1940.
- DI GUGLIELMO, G.: Les maladies erythemique. *Rev. d'hemat.* 1: 355, 1946.
- <sup>7</sup> DAMESHEK, WILLIAM; SAUNDERS, RICHARD H. AND ZANNOS, LEDA: The use of ACTH in the treatment of acute and subacute leukemia. *Bull. New England M. Center* 12: 11, 1950. —: ACTH and its hematologic impact: Editorial. *Blood* 5: 779, 1950.
- <sup>8</sup> SELYE, H. AND STONE, H.: Hormonally induced transformation of adrenal into myeloid tissue. *Am. J. Path.* 26: 211, 1950.
- <sup>9</sup> WISEMAN, BRUCE K., DOAN, C. A. AND ERF, L. A.: A fundamental reciprocal relationship between myeloid and lymphoid tissues. Its recognition, nature and importance as revealed by experimental and clinical studies. *J.A.M.A.* 106: 609, 1936.
- <sup>10</sup> MILLER, F. R. AND TURNER, D. L.: The action of specific stimulators on the hemopoietic system. *Am. J. M. Sc.* 207: 143, 1943.
- <sup>11</sup> FOSTER, C. G. AND MILLER, F. R.: Presence of myelokentric and lymphokentric acid in sera of patients with lymphomatoid disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 75: 633, 1950.
- <sup>12</sup> MILLER, F. R., HERRUT, P. A., and JONES, H. W.: The treatment of lymphoblastic leukemia with crude myelokentric acid. *Blood* 2: 15, 1947.

### 3. ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE ENQUETE DE PRATIQUE COURANTE



Enquête de pratique courante  
dans les syndromes myéoprolifératifs (SMP) non-Phi :  
Polyglobulie de Vaquez (PV) et Thrombocytémie Essentielle (TE)

Merci de nous adresser vos réponses :

Par mail : mathieu.wemeau@chru-lille.fr

Ou par fax : 03.20.44.40.94 (Dr Wémeau)

Ou par courrier : Dr Mathieu Wémeau, service des maladies du sang, Hôpital Huriez, CHRU, 59037 Lille Cedex

1. Prenez-vous en charge régulièrement en consultation des patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV) ou de thrombocytémie essentielle (TE) ?

- Oui  Non

2. Vous êtes spécialiste en :

- Hématologie clinique  Hématologie biologique  Oncologie  Médecine interne

3. Dans quelle région exercez-vous ? \_\_\_\_\_

4. Faites-vous partie d'une société savante ou d'un groupe coopérateur ? Si oui, lequel ou lesquels ?

- Non
- ALFA (Acute Leukemia French Association)
- ASCO (American Society of Clinical Oncology)
- ASH (American Society of Hematology)
- EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)
- EHA (European Hematology Association)
- FIM (France Intergroupe des syndromes Myéoprolifératifs)
- FI-LMC (France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques)
- FILO (French Innovative Leukemia Organization)
- GCO (Groupes Coopérateurs en Oncologie)
- GEHT (Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose)
- GFM (Groupe Français des Myélodysplasies)
- GFTC (Groupe Francophone thrombose et cancer)
- GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)
- IFM (Intergroupe Francophone du Myélome)
- LYSA (Lymphoma Study Association)
- SFH (Société Française d'Hématologie)
- SFGM-TC (Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire)
- SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne)
- Autre : \_\_\_\_\_

5. Etes-vous considéré comme un « référent » pour la prise en charge des SMP non Phi ?

SMP non Phi = syndromes myéloprolifératifs chromosome Philadelphie négatif : polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose

Oui :      Référent local               régional               national

Non

Autre : \_\_\_\_\_

6. Présentez-vous les dossiers de SMP non Phi en RCP ?

Oui, tous les dossiers SMP non Phi       Oui, seulement certains dossiers (situations complexes, 2<sup>ème</sup> ligne...)

Oui, en RCP non spécifiques               Oui, en RCP spécifiques consacrées aux SMP

Non

Autre : \_\_\_\_\_

I. Diagnostic – Polyglobulie de Vaquez (PV)

7. Chez un HOMME asymptomatique, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) jugez-vous nécessaire d'explorer une possible polyglobulie (NFS normale par ailleurs) ?

\_\_\_\_\_

ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?

\_\_\_\_\_

Chez une FEMME asymptomatique, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) jugez-vous nécessaire d'explorer une possible polyglobulie (NFS normale par ailleurs) ?

\_\_\_\_\_

ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?

\_\_\_\_\_

8. Chez un HOMME, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) retenez-vous de façon certaine le diagnostic de polyglobulie de Vaquez chez un patient muté JAK2 ?

\_\_\_\_\_

ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?

\_\_\_\_\_

Chez une FEMME, à partir de quel taux d'HEMOGLOBINE (g/dL) retenez-vous de façon certaine le diagnostic de polyglobulie de Vaquez chez un patient muté JAK2 ?

\_\_\_\_\_

ET/OU quelle valeur d'HEMATOCRITE (%) ?

\_\_\_\_\_

9. Quels examens sont accessibles dans votre centre ou avec un réseau établi à proximité ?

- Culture des progéniteurs érythroïdes
- Dosage des CD34 sanguins
- Dosage d'EPO
- NGS (séquençage à haut débit)
- Biopsie ostéo-médullaire
- Mesure isotopique de la masse sanguine (volume globulaire total)

10. Quels examens réalisez-vous devant une suspicion de polyglobulie de Vaquez ?

(en dehors des examens nécessaires pour éliminer les étiologies secondaires)

	En 1 <sup>ère</sup> intention	En 2 <sup>ème</sup> intention	En 3 <sup>ème</sup> intention	Non
Recherche de mutation V617F de JAK2				
Quantification de l'allèle muté de JAK2 (% allèle muté)				
Recherche de mutation de l'exon 12 de JAK2				
Recherche de transcrit bcr-abl				
Recherche de mutation de CALR				
Recherche de mutation de MPL W515				
NGS (séquençage à haut débit)				
Mesure isotopique de la masse sanguine = volume globulaire total				
Dosage d'EPO				
Culture des progéniteurs érythroïdes				
Biopsie ostéo-médullaire				
Caryotype				
Echographie abdominale (splénomégalie ?)				

11. Quelles sont votre opinion et votre pratique sur les propositions suivantes ?

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
La mesure du volume globulaire total est un bon élément d'orientation devant une suspicion de polyglobulie					
Je prescris une mesure du volume globulaire total en cas de taux d'hémoglobine ou d'hématocrite limite					
Je prescris une mesure du volume globulaire total pour toutes les polyglobulies non mutées JAK2 (ni V617F ni exon 12)					

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
Le taux d'EPO est un bon élément d'orientation dans les polyglobulies					
Il devrait exister des normes de taux d'EPO adaptées aux polyglobulies					
La biopsie médullaire est un élément important du diagnostic de polyglobulie de Vaquez (PV)					
Je réalise une biopsie médullaire pour tous les patients au diagnostic de PV					
Je réalise une biopsie médullaire surtout chez les sujets jeunes au diagnostic de PV					
Je réalise une biopsie médullaire dans les cas difficiles (valeurs limites d'hémoglobine ou d'hématocrite...)					
La culture des progéniteurs érythroïdes permet de distinguer une polyglobulie primitive d'une polyglobulie secondaire					
Je demande une culture des progéniteurs érythroïdes pour toutes les polyglobulies non mutées JAK2 (ni V617F ni exon 12)					

**12. Retenez-vous parfois le diagnostic de polyglobulie de Vaquez (PV) devant une polyglobulie sans mutation du gène JAK2 (ni V617F, ni exon 12) ?**

- Non, je considère que ce n'est pas une PV s'il n'y a pas de mutation de JAK2
- Oui, si la biopsie médullaire est compatible avec une PV
- Oui, si la culture des progéniteurs est compatible avec une PV
- Oui, si les autres causes de polyglobulie ont été exclues
- Autre : \_\_\_\_\_

## II. Diagnostic – Thrombocytémie essentielle

### 13. Quels examens réalisez-vous devant une suspicion de thrombocytémie essentielle ?

(en dehors des examens nécessaires pour éliminer les étiologies secondaires)

	En 1 <sup>ère</sup> intention	En 2 <sup>ème</sup> intention	En 3 <sup>ème</sup> intention	Non
Recherche de mutation V617F de JAK2				
Quantification de l'allèle muté de JAK2 (% allèle muté)				
Recherche de mutation de l'exon 12 de JAK2				
Recherche de transcrit bcr-abl				
Recherche de mutation de CALR				
Recherche de mutation de MPL W515				
NGS (séquençage à haut débit)				
Culture des progéniteurs érythroïdes				
Culture des progéniteurs mégacaryocytaires				
Dosage des CD34 sanguins				
Dosage des LDH				
Biopsie médullaire				
Myélogramme				
Caryotype				

### 14. Quels examens réalisez-vous en cas de thrombocytose triple négative (absence de mutation de JAK2, CALR, MPL), et en l'absence de toute cause secondaire (syndrome inflammatoire, carence martiale...)?

- Biopsie médullaire
  Recherche d'autres mutations de MPL  
 Recherche d'autres mutations (LNK, CBL...)  
 NGS (séquençage à haut débit)  
 Aucun de ces examens  
 Autre : \_\_\_\_\_

### 15. Dans quels cas réalisez-vous une biopsie médullaire (BM) au diagnostic d'une thrombocytémie essentielle ?

- Chez tous les patients  
 Chez tous les patients dont l'âge et l'état général le permettent  
 Chez les patients jeunes  
 Chez les patients à haut risque thrombotique  
 Chez les patients triple négatifs : absence de mutation de JAK2, CALR, MPL  
 En cas de suspicion de pré-fibrose (preMF)  
 En cas de suspicion de syndrome myélodysplasique  
 Jamais  
 Autre : \_\_\_\_\_

16. Quelle est votre opinion concernant le **but** de la **biopsie médullaire (BM)** dans les thrombocytémies essentielles et son implication thérapeutique ?

(NB : *preMF* = myélofibrose au stade préfibrotique)

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
La BM est nécessaire pour <b>confirmer</b> le diagnostic de thrombocytémie essentielle (TE)					
La BM me sert à <b>éliminer une autre cause</b> (syndrome myélodysplasique, cause réactionnelle...)					
La BM me sert à poser ou écarter le diagnostic de <b>préfibrose (<i>preMF</i>)</b>					
Il m'arrive d'établir le diagnostic de <b>préfibrose (<i>preMF</i>)</b>					
Le diagnostic de <b>préfibrose (<i>preMF</i>)</b> change ma conduite pratique par rapport à une TE :					
→ Le diagnostic de <b>préfibrose (<i>preMF</i>)</b> modifie mon choix de <b>traitement</b> par rapport à une TE					
→ Le diagnostic de <b>préfibrose (<i>preMF</i>)</b> modifie ma <b>surveillance</b> par rapport à une TE					

17. Quelle est votre opinion concernant les **modalités pratiques de la biopsie médullaire (BM)** dans la thrombocytémie essentielle ?

(Vous pouvez ne pas répondre si vous avez répondu « jamais » de BOM dans la TE à la question 15)

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
Je réalise la BM au diagnostic, <b>quel que soit le chiffre de plaquettes</b>					
Je fais doser le <b>facteur Willebrand</b> et son activité avant d'envisager une BM					
En raison du risque hémorragique, je ne réalise pas de BM lorsque les plaquettes sont <b>&gt; 1,5 million/mm<sup>3</sup></b> ,					
OU lorsque les plaquettes sont <b>entre 1 et 1,5 million/mm<sup>3</sup></b>					
OU lorsque les plaquettes sont <b>entre 600 000 et 1 million/mm<sup>3</sup></b>					
Lorsque la BM est réalisée sous traitement cytoréducteur, les résultats peuvent être faussés					

18. Dans quels cas réalisez-vous une **masse sanguine** dans le cadre du bilan d'une thrombocytémie essentielle ?

- Jamais, car cela ne me semble pas nécessaire
- Jamais, car je n'ai pas accès à cet examen pour mes patients
- Uniquement si le résultat va modifier la décision thérapeutique
- Chez **tous les patients**
- En cas de **mutation de JAK2**, avec taux **d'hémoglobine ou d'hématocrite limite**

Merci d'indiquer les valeurs que vous considérez comme limites : \_\_\_\_\_

- Autre : \_\_\_\_\_

### III. Traitement – Polyglobulie de Vaquez

NB : Les propositions de traitement comportent des options hors AMM communément admises dans cette indication.

19. Quelle est votre opinion concernant les **objectifs sous traitement** d'une polyglobulie de Vaquez (PV) ?

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
L'objectif principal sous traitement est de maintenir l'hématocrite < 45% pour tous les patients					
Le seuil d'hématocrite à viser doit être plus bas chez la femme que chez l'homme					
Le traitement doit aussi permettre de normaliser la leucocytose					
Le traitement doit aussi permettre de normaliser les plaquettes					

20. Comment classez-vous un homme de 50 ans porteur d'une polyglobulie de Vaquez (PV), aux antécédents d'HTA et de diabète contrôlés sous traitement, sans antécédent de thrombose ?

- Risque faible de thrombose
- Risque intermédiaire de thrombose
- Risque élevé de thrombose

21. Quels traitements de fond privilégiez-vous dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ? (parallèlement à la prise d'aspirine ou d'anticoagulant si indiqué)

Age	Facteur de risque cardio-vasculaire	Antécédent thrombotique	Saignées	Hydroxyurée (Hydrea®)	Interféron pégylé (ex : Pegasys®)	Pas de traitement
<b>&lt; 40 ans</b>	Non	Non				
	<b>Oui</b>	Non				
	(oui ou non)	<b>Oui</b>				
<b>40 – 60 ans</b>	Non	Non				
	<b>Oui</b>	Non				
	(oui ou non)	<b>Oui</b>				
<b>&gt; 60 ans</b>	Non	Non				
	<b>Oui</b>	Non				
	(oui ou non)	<b>Oui</b>				

22. Quel traitement de fond privilégiez-vous chez une patiente de 28 ans, diagnostic de polyglobulie de Vaquez, hématicrite 49%, sans antécédent thrombotique ni facteur de risque cardio-vasculaire, sans projet de grossesse, selon les NFS suivantes ?

Plaquettes	Leucocytes	Saignées	Hydroxyurée (Hydrea®)	Interféron pégylé (ex : Pegasys®)
320 000/mm <sup>3</sup>	8 500/mm <sup>3</sup>			
520 000/mm <sup>3</sup>	8 500/mm <sup>3</sup>			
520 000/mm <sup>3</sup>	14 000/mm <sup>3</sup>			

23. Quels traitements de fond utilisez-vous en 2<sup>ème</sup> ligne dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ?

	Non	Oui	Si oui, pour quelle catégorie d'âge :			
			< 40 ans	40-60 ans	60-80 ans	> 80 ans
Hydroxyurée (Hydrea®) (si non utilisé en 1 <sup>ère</sup> ligne)						
Ruxolitinib (Jakavi®)						
Interféron pégylé (ex : Pegasys®)						
Pipobroman (Vercyte®)						
Busulfan (Busilvex®)						

24. Vous diagnostiquez une polyglobulie de Vaquez (PV) à l'occasion d'un premier épisode thrombo-embolique survenu sans autre facteur déclenchant, chez un patient de 65 ans sans autre antécédent.

Quel est votre traitement sur le plan de l'anticoagulation s'il s'agit d'une **thrombose veineuse profonde** ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> HBPM<br><input type="checkbox"/> HBPM puis relai rapide par AVK<br><input type="checkbox"/> NACO (anti-coagulants oraux directs)<br><br><input type="checkbox"/> Autre : _____ | <input type="checkbox"/> 3 mois puis aspirine si hématicrite bien contrôlé (sous hydroxyurée ou autre traitement)<br><input type="checkbox"/> 6 mois puis aspirine si hématicrite bien contrôlé (sous hydroxyurée ou autre traitement)<br><input type="checkbox"/> Jusqu'à obtention d'une <b>réponse complète</b> (sous hydroxyurée ou autre traitement)<br><input type="checkbox"/> Au long cours |
|---|---|

Quel est votre traitement sur le plan de l'anticoagulation s'il s'agit d'une **embolie pulmonaire bilatérale** ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> HBPM<br><input type="checkbox"/> HBPM puis relai rapide par AVK<br><input type="checkbox"/> NACO (anti-coagulants oraux directs)<br><br><input type="checkbox"/> Autre : _____ | <input type="checkbox"/> 3 mois puis aspirine si hématicrite bien contrôlé (sous hydroxyurée ou autre traitement)<br><input type="checkbox"/> 6 mois puis aspirine si hématicrite bien contrôlé (sous hydroxyurée ou autre traitement)<br><input type="checkbox"/> Jusqu'à obtention d'une <b>réponse complète</b> (sous hydroxyurée ou autre traitement)<br><input type="checkbox"/> Au long cours |
|---|---|

#### IV. Traitement – Thrombocyémie essentielle

NB : Les propositions de traitement comportent des options hors AMM communément admises dans cette indication.

NB : Dans les questions suivantes, « traitement cytoréducteur » fait référence à : hydroxyurée (Hydrea®), anagrélide (Xagrid®), ou interféron (principalement interféron pégylé tel que Pegasys®).

25. Parmi les propositions ci-dessous, laquelle ou lesquelles considérez-vous comme des indications de traitement cytoréducteur dans une thrombocyémie essentielle ?

- Age > 40 ans
- Age > 60 ans
- Antécédent de thrombose
- Plaquettes > 1 000 000/mm<sup>3</sup>
- Plaquettes > 1 200 000/mm<sup>3</sup>
- Plaquettes > 1 500 000/mm<sup>3</sup>
- Manifestation hémorragique
- Présence d'une mutation JAK2 V617F
- Autre : \_\_\_\_\_

26. Quelle est votre opinion concernant les objectifs sous traitement d'une thrombocyémie essentielle ?

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
Il faut maintenir les plaquettes < 400 000/mm <sup>3</sup>					
Il faut maintenir les plaquettes < 450 000/mm <sup>3</sup>					
Il est mieux de viser un taux de plaquettes < 400 000/mm <sup>3</sup> , mais on peut tolérer un taux de plaquettes entre 400 et 600 000/mm <sup>3</sup> en l'absence d'antécédent de thrombose					
La normalisation du taux de plaquettes n'est pas un objectif en soi car il n'y a pas de corrélation risque de thrombose / taux de plaquettes					
Le traitement doit aussi permettre de normaliser la leucocytose					
Mon attitude concernant le traitement cytoréducteur est différente selon le profil mutationnel (JAK2, CALR, MPL ou triple négatif)					

27. Comment classez-vous un homme de 51 ans porteur d'une thrombocyémie essentielle avec 620 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, fumeur, avec hypertension bien contrôlée sous traitement ?

- Risque faible de thrombose
- Risque intermédiaire de thrombose
- Risque élevé de thrombose

28. Dans quelles situations prescrivez-vous de l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire dans la thrombocythémie essentielle ?

Chez tous les patients (sauf traitement anticoagulant ou manifestation hémorragique)

OU en fonction des critères suivants :

- Patient de plus > 60 ans
- Facteur(s) de risque cardio-vasculaire
- Antécédent thrombotique artériel
- Présence d'une mutation JAK2 V617F
- Présence d'une mutation CALR
- Plaquettes entre 600 000 et 1 million/mm<sup>3</sup>
- Plaquettes entre 1 et 1,5 million/mm<sup>3</sup>
- Plaquettes > 1,5 million/mm<sup>3</sup>
- En cas d'anomalies de la micro-circulation (hyperviscosité, crises érythromélagiques,...)
- Au cours de la grossesse
- Autre : \_\_\_\_\_

29. Utilisez-vous parfois l'anagrélide (Xagrid®) en traitement de fond dans la thrombocythémie essentielle ?

Non  Oui

Si oui, dans quelles situations ?

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Neutre	D'accord	Tout à fait d'accord
1 <sup>ère</sup> ligne					
2 <sup>ème</sup> ligne ou + si intolérance ou résistance à la 1 <sup>ère</sup> ligne					
2 <sup>ème</sup> ligne pour éviter une longue exposition à l'hydroxyurée					
Mutation JAK2					
Mutation CALR					
< 60 ans					
60-80 ans					
> 80 ans					
Antécédent thrombotique artériel					
Antécédent thrombotique veineux					

**30. Quels traitements privilégiez-vous dans les situations suivantes, chez des patients atteints de thrombocythémie essentielle ?**

En dehors des précisions dans la colonne « contexte », les patients ne sont pas symptomatiques, n'ont pas de facteur de risque cardio-vasculaire, pas d'antécédent thrombotique (et pas de projet de grossesse)

Contexte	Aucun traitement	Aspirine	Hydroxyurée (Hydrea®)	Anagrélide (Xagrid®)	Interféron pégylé (Pegasys®)
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , mutation non connue					
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , mutation JAK2					
38 ans, plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup> , mutation CALR					
38 ans, symptomatique (érythromélagies) plaquettes 730 000/mm <sup>3</sup>					
46 ans, HTA bien contrôlée sous traitement, hérédité familiale cardio-vasculaire, plaquettes 830 000/mm <sup>3</sup>					
66 ans, plaquettes 520 000/mm <sup>3</sup>					
48 ans, après survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique, plaquettes 720 000/mm <sup>3</sup>					

**31. Quels traitements privilégiez-vous pour un patient de 35 ans avec thrombocythémie essentielle, sans antécédent de thrombose ni manifestation hémorragique, non symptomatique ?**

Plaquettes	Mutation	Aucun traitement	Aspirine seule	Aspirine après correction des plaquettes < 1 000 000 /mm <sup>3</sup>	Hydroxyurée (Hydrea®)	Anagrélide (Xagrid®)	Interféron pégylé (Pegasys®)
1,1 million/mm <sup>3</sup>	JAK2						
1,1 million/mm <sup>3</sup>	CALR, MPL ou triple négatif						
1,6 million/mm <sup>3</sup>	JAK2						
1,6 million/mm <sup>3</sup>	CALR, MPL ou triple négatif						

32. Vous suivez une patiente de 66 ans porteuse d'une thrombocytémie essentielle sans autre antécédent, traitée par hydroxyurée en 1<sup>ère</sup> ligne.

A la dose de 1500 mg/jour (soit 3 gélules/jour) depuis plus de 3 mois, les plaquettes ont baissé de 820 000 à 530 000/mm<sup>3</sup> mais l'hémoglobine a baissé de 13 à 10,4 g/dL, avec leucocytes à 3900/mm<sup>3</sup> et PNN à 1400/mm<sup>3</sup>. Que faites-vous ?

- Je poursuis le traitement sans **rien changer**
- J'augmente** l'hydroxyurée
- Je garde l'hydroxyurée et j'ajoute de l'anagrélide
- Je considère qu'il s'agit d'une intolérance à l'Hydréa et je débute un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par Anagrélide
- Je considère qu'il s'agit d'une intolérance à l'Hydréa et je débute un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par Pipobroman
- Je considère qu'il s'agit d'une intolérance à l'Hydréa et je débute un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par Interféron
- Je considère qu'il s'agit d'une intolérance à l'Hydréa et je débute un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par Ruxolitinib
- Autre : \_\_\_\_\_

33. Quels traitements de fond utilisez-vous en **2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> lignes** dans la prise en charge de la thrombocytémie essentielle ? (hors protocole)

	Non	Oui	Si oui, pour quelle catégorie d'âge :			
			< 40 ans	40-60 ans	60-80 ans	> 80 ans
Anagrélide (Xagrid®)						
Interféron pégylé (ex : Pegasys®)						
Pipobroman (Vercyte®)						
Busulfan (Busilvex®)						
Ruxolitinib (Jakavi®)						

## V. Référentiels

### 34. Connaissez-vous les référentiels de diagnostic et de prise en charge des SMP non-Phi ?

- Oui, le référentiel [SFH 2009](#)
- Oui, les recommandations [ELN](#)
- Oui, les critères diagnostiques [OMS 2008](#)
- Oui, les critères diagnostiques [OMS 2016](#)
- Non
- Autre : \_\_\_\_\_

### 35. En pratique clinique, suivez-vous les recommandations des référentiels ?

- Oui, le référentiel [SFH 2009](#)
- Oui, les recommandations [ELN](#)
- Oui, les critères diagnostiques [OMS 2008](#)
- Oui, les critères diagnostiques [OMS 2016](#)
- Non le plus souvent, car elles ne sont pas claires
- Non le plus souvent, car elles ne sont pas adaptées à ma pratique
- Non, pourquoi : \_\_\_\_\_
- Autre : \_\_\_\_\_

### 36. Serez-vous intéressé par de nouvelles recommandations françaises pour les SMP non phi ?

- Oui beaucoup
- Oui pourquoi pas
- Non

#### **Merci de nous indiquer :**

**Votre année de thèse :** .....

**Votre lieu d'exercice :**  CHU     CHG     Centre anti-cancéreux     Activité libérale

Remarques, commentaires :

## **XI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Synthèse. Institut de veille sanitaire, septembre 2013, p. 3. Disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>. 2013.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
3. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rorke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *American journal of hematology*. 2014;89(6):581-7.
4. Kurita S. [Epidemiological studies of polycythemia vera in Japan (author's transl)]. *Nihon Ketsueki Gakkai zasshi : journal of Japan Haematological Society*. 1974;37(6):793-5.
5. Johansson P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, Vilen L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. *Journal of internal medicine*. 2004;256(2):161-5.
6. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European journal of haematology*. 2014;92(4):289-97.
7. Chaïter Y, Brenner B, Aghai E, Tatarsky I. High incidence of myeloproliferative disorders in Ashkenazi Jews in northern Israel. *Leukemia & lymphoma*. 1992;7(3):251-5.
8. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*. 2006;91(10):1400-4.
9. Brière J, Peynaud-Debayle E, Guilmin F, Kiladjian JJ. Polyglobulies primitives. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 1998;Hématologie, 13-006-L-10, 1998, 17 p.
10. Osgood EE. POLYCYTHEMIA VERA: AGE RELATIONSHIPS AND SURVIVAL. *Blood*. 1965;26:243-56.
11. Cario H, McMullin MF, Pahl HL. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. *Annals of hematology*. 2009;88(8):713-9.
12. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2013;27(9):1874-81.
13. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *American journal of hematology*. 1994;47(2):89-93.
14. Briere JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2:3.
15. Cuneo A, Cavazzini F. Essential thrombocythemia (ET). *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology*. 2007;11(1):25-26.
16. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *American journal of hematology*. 1999;61(1):10-5.
17. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA, Samuelsson J, Bjorkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008;112(6):2199-204.
18. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001;115(3):619-21.

19. Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, Lacut K, Nowak E, Tempescul A, et al. Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms. *The British journal of dermatology*. 2017;176(1):255-8.
20. Le Gall-Ianotto C, Le Calloch R, Mollard L-M, Misery L, Ianotto J-C. Thrombocytémie essentielle avec prurit aquagénique : une entité plus agressive au diagnostic et une forte morbidité au cours du suivi. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016;Volume 143(Issue 12, Supplement, December 2016, Page S162).
21. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2007;33(4):313-20.
22. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood cancer journal*. 2017;7(12):662.
23. Chou YS, Gau JP, Yu YB, Pai JT, Hsiao LT, Liu JH, et al. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *European journal of haematology*. 2013;90(3):228-36.
24. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol*. 2013;160(2):251-4.
25. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *Journal of hepatology*. 2003;38(3):364-71.
26. Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):195-203.
27. Hutchinson CV, Stelfox P, Rees-Unwin KS. Needle-like cryoglobulin crystals presenting as spurious thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2006;135(3):280.
28. Ballard HS, Sidhu G. Cytoplasmic fragments causing spurious platelet counts in hairy cell leukemia: ultrastructural characterization. *Arch Intern Med*. 1981;141(7):942-4.
29. Kakkar N. Spurious rise in the automated platelet count because of bacteria. *J Clin Pathol*. 2004;57(10):1096-7.
30. Lawrence C, Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Critical care medicine*. 1992;20(9):1284-8.
31. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Annals of internal medicine*. 1995;123(9):656-64.
32. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2224-32.
33. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3907-13.
34. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93(3):372-80.
35. Barbui T, Finazzi G, Dupuy E, Kiladjian JJ, Briere J. Treatment strategies in essential thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:149-60.
36. Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders. *Blood reviews*. 2010;24(6):227-32.
37. Barbui T. Indications for lowering platelet numbers in essential thrombocythemia. *Seminars in hematology*. 2003;40(1 Suppl 1):22-5.
38. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Annals of internal medicine*. 1985;102(4):466-71.

39. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia: review of clinical characteristics and pathophysiology. *Am J Med.* 1991;91(4):416-22.
40. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med.* 1989;149(1):105-9.
41. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2004;89(2):215-32.
42. van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgic, thrombotic and haemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. *Presse medicale (Paris, France : 1983).* 1994;23(2):73-7.
43. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-61.
44. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
45. Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: what do we know? Current hematologic malignancy reports. 2014;9(4):340-9.
46. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology.* 2011;86(3):292-301.
47. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic.* 2006;81(2):159-66.
48. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000;110(3):577-83.
49. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Seminars in hematology.* 1997;34(1):29-39.
50. Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Annals of hematology.* 2010;89(7):691-9.
51. Chim CS, Kwong YL, Lie AK, Ma SK, Chan CC, Wong LG, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2651-8.
52. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talam C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002;118(3):786-90.
53. Silverstein MN, Brown AL, Jr., Linman JW. Idiopathic myeloid metaplasia. Its evolution into acute leukemia. *Arch Intern Med.* 1973;132(5):709-12.
54. Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. *Br J Haematol.* 1994;86(1):233-5.
55. Brière J. Thrombocytémie essentielle. Critères du diagnostic. Stratification pronostique. Ébauche de stratégie thérapeutique. . EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie. 2006;13-020-B-05.
56. Peterson P, Ellis J. The bone marrow in polycythemia vera. In : Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI eds. *Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders.* Philadelphia : WB Saunders. Berlin NI eds 1995 31-53.

57. Georgii A, Buhr T, Buesche G, Kreft A, Choritz H. Classification and staging of Ph-negative myeloproliferative disorders by histopathology from bone marrow biopsies. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:15-29.
58. Knospe W, Fordham E. Distribution of erythropoietic bone marrow in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders : total-body marrow imaging with <sup>52</sup>Fe. In : Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI eds. *Polycythemia Vera and the myeloproliferative disorders*. Philadelphia : WB Saunders, 1995. Berlin NI eds. 1995.
59. Rain JD, Najean Y, Billotey C. Bone marrow scintigraphy as a useful method for estimating the physiological status of bone marrow and spleen in polycythaemia vera. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:105-10.
60. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. *Annals of hematology*. 2001;80(3):160-5.
61. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic differentiation of essential thrombocythaemia from thrombocythaemias associated with chronic idiopathic myelofibrosis by discriminate analysis of bone marrow features--a clinicopathological study on 272 patients. *Histology and histopathology*. 2003;18(1):93-102.
62. Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, Zankovich R, Diehl V. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *American journal of hematology*. 2002;70(4):283-91.
63. Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Annals of hematology*. 2003;82(3):148-52.
64. Kvasnicka HM, Thiele J. Classification of Ph-negative chronic myeloproliferative disorders--morphology as the yardstick of classification. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2007;74(2):63-71.
65. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, Begna KH, Patnaik MM. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. 2018;32(5):1200-10.
66. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3179-84.
67. Andersson PO, Ridell B, Wadenvik H, Kutti J. Leukemic transformation of essential thrombocythemia without previous cytoreductive treatment. *Annals of hematology*. 2000;79(1):40-2.
68. Shibata K, Shimamoto Y, Suga K, Sano M, Matsuzaki M, Yamaguchi M. Essential thrombocythemia terminating in acute leukemia with minimal myeloid differentiation--a brief review of recent literature. *Acta Haematol*. 1994;91(2):84-8.
69. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer cell*. 2005;7(4):387-97.
70. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-8.
71. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England journal of medicine*. 2005;352(17):1779-90.
72. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61.
73. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE, 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome biology*. 2004;5(12):253.

74. Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. 2013;32(21):2601-13.
75. Mosca M, Vertenoeil G, Toppaldoddi KR, Plo I, Vainchenker W. Aspects biologiques de la voie JAK/STAT dans les néoplasmes myéloprolifératifs classiques négatifs pour BCR-ABL. *Bulletin du cancer*. 2016;103(6 Suppl 1):S16-28.
76. Bandaranayake RM, Ungureanu D, Shan Y, Shaw DE, Silvennoinen O, Hubbard SR. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F. *Nature structural & molecular biology*. 2012;19(8):754-9.
77. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, Ruutu T. Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood*. 1991;78(11):3066-9.
78. de la Chapelle A, Sistonen P, Lehvaslaiho H, Ikkala E, Juvonen E. Familial erythrocytosis genetically linked to erythropoietin receptor gene. *Lancet*. 1993;341(8837):82-4.
79. Bento C, Percy MJ, Gardie B, Maia TM, van Wijk R, Perrotta S, et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Human mutation*. 2014;35(1):15-26.
80. Mondet J, Park JH, Menard A, Marzac C, Carillo S, Pourcelot E, et al. Endogenous megakaryocytic colonies underline association between megakaryocytes and calreticulin mutations in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2015;100(5):e176-8.
81. Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, Girodon F, Dobo I, Praloran V, et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2006;108(6):1865-7.
82. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-9.
83. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Mesa RA, Hogan WJ, Ketterling RP, et al. Extending Jak2V617F and MplW515 mutation analysis to single hematopoietic colonies and B and T lymphocytes. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2007;25(9):2358-62.
84. Lacout C, Pisani DF, Tulliez M, Gachelin FM, Vainchenker W, Villeval JL. JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood*. 2006;108(5):1652-60.
85. Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, Looser R, Dirnhofer S, Schwaller J, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 2008;111(8):3931-40.
86. Hasan S, Lacout C, Marty C, Cuingnet M, Solary E, Vainchenker W, et al. JAK2V617F expression in mice amplifies early hematopoietic cells and gives them a competitive advantage that is hampered by IFNalpha. *Blood*. 2013;122(8):1464-77.
87. Li J, Kent DG. JAK2V617F homozygosity drives a phenotypic switch in myeloproliferative neoplasms, but is insufficient to sustain disease. 2014;123(20):3139-51.
88. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood*. 2006;108(7):2435-7.
89. Jeromin S, Haferlach T, Grossmann V, Alpermann T, Kowarsch A, Haferlach C, et al. High frequencies of SF3B1 and JAK2 mutations in refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis strengthen the assignment to the category of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2013;98(2):e15-7.
90. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *American journal of hematology*. 2011;86(8):668-76.
91. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood*. 2011;117(10):2813-6.
92. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS medicine*. 2006;3(7):e270.

93. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006;108(10):3472-6.
94. Defour JP, Chachoua I, Pecquet C, Constantinescu SN. Oncogenic activation of MPL/thrombopoietin receptor by 17 mutations at W515: implications for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2016;30(5):1214-6.
95. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood*. 2008;112(3):844-7.
96. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *The New England journal of medicine*. 2013;369(25):2391-405.
97. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2013;369(25):2379-90.
98. Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, Gold LI, Opas M. Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum. *The Biochemical journal*. 2009;417(3):651-66.
99. Balligand T, Achouri Y, Pecquet C, Chachoua I, Nivarthi H, Marty C, et al. Pathologic activation of thrombopoietin receptor and JAK2-STAT5 pathway by frameshift mutants of mouse calreticulin. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2016;30(8):1775-8.
100. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, Nivarthi H, Albu RI, Marty C, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood*. 2016;127(10):1325-35.
101. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, El-Khoury M, Chachoua I, Tulliez M, et al. Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. *Blood*. 2016;127(10):1317-24.
102. Broseus J, Park JH, Carillo S, Hermouet S, Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood*. 2014;124(26):3964-6.
103. Chauveau A, Nibourel O, Tondeur S, Paz DL, Mansier O, Paul F, et al. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. *Haematologica*. 2017;102(1):e15-e6.
104. Oh ST, Simonds EF, Jones C, Hale MB, Goltsev Y, Gibbs KD, Jr., et al. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;116(6):988-92.
105. Swaminathan G, Tsygankov AY. The Cbl family proteins: ring leaders in regulation of cell signaling. *Journal of cellular physiology*. 2006;209(1):21-43.
106. Schmidt MH, Dikic I. The Cbl interactome and its functions. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2005;6(12):907-18.
107. Schwaab J, Ernst T, Erben P, Rinke J, Schnittger S, Strobel P, et al. Activating CBL mutations are associated with a distinct MDS/MPN phenotype. *Annals of hematology*. 2012;91(11):1713-20.
108. Chauveau A, Ianotto J-C, Ugo V, Lippert E. Mutations de la calréticuline dans les syndromes myéloprolifératifs : le chaînon manquant ? *Hématologie* 2014;20 (1) : 15-9.
109. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*. 2014;123(22):e123-33.
110. Tefferi A, Lim KH, Levine R. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1117; author reply -8.
111. Mahfoudhi E, Secardin L, Scourzic L, Bernard O, Vainchenker W, Plo I. [Properties and biological roles of TET proteins during embryogenesis and in hematopoiesis]. *Medecine sciences : M/S*. 2015;31(3):268-74.

112. Quivoron C, Couronne L, Della Valle V, Lopez CK, Plo I, Wagner-Ballon O, et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer cell*. 2011;20(1):25-38.
113. Ortman CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Grinfeld J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):601-12.
114. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220-8.
115. Anderson LA, Duncombe AS, Hughes M, Mills ME, Wilson JC, McMullin MF. Environmental, lifestyle, and familial/ethnic factors associated with myeloproliferative neoplasms. *American journal of hematology*. 2012;87(2):175-82.
116. Magnussen K, Hasselbalch HC, Ullum H, Bjerrum OW. Characterization of blood donors with high haemoglobin concentration. *Vox sanguinis*. 2013;104(2):110-4.
117. Najean Y, Rain JD, Billotey C. Epidemiological data in polycythaemia vera: a study of 842 cases. *Hematology and cell therapy*. 1998;40(4):159-65.
118. Hemminki K, Jiang Y. Familial polycythemia vera: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2001;15(8):1313-5.
119. Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016;128(8):1121-8.
120. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22.
121. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2013;368(1):22-33.
122. Wautier MP, El Nemer W, Gane P, Rain JD, Cartron JP, Colin Y, et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM. *Blood*. 2007;110(3):894-901.
123. De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, Cassinat B, Chomienne C, Colin Y, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway. *Blood*. 2013;121(4):658-65.
124. Palandri F, Catani L, Testoni N, Ottaviani E, Polverelli N, Fiacchini M, et al. Long-term follow-up of 386 consecutive patients with essential thrombocythemia: safety of cytoreductive therapy. *American journal of hematology*. 2009;84(4):215-20.
125. Villmow T, Kemkes-Matthes B, Matzdorff AC. Markers of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thrombosis research*. 2002;108(2-3):139-45.
126. Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2007:363-70.
127. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Experimental hematology*. 2005;33(5):523-30.
128. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2732-6.
129. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(3):275-90.
130. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446-52.

131. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109(6):2310-3.
132. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20):4829-33.
133. Trappenburg MC, van Schilfgaarde M, Marchetti M, Spronk HM, ten Cate H, Leyte A, et al. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2009;94(7):911-8.
134. Charpentier A, Lebreton A, Rauch A, Bauters A, Trillot N, Nibourel O, et al. Microparticle phenotypes are associated with driver mutations and distinct thrombotic risks in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2016;101(9):e365-8.
135. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, NY)*. 2004;303(5663):1532-5.
136. Kushnir M, Cohen HW, Billett HH. Persistent neutrophilia is a marker for an increased risk of venous thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;42(4):545-51.
137. Wolach O, Sellar RS. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. 2018;10(436).
138. Hamidou M, Laurent G, Rigal-Huguet F, Sie P, Pris J. [Portal thrombosis, hereditary protein C deficiency and Vaquez disease]. *Annales de medecine interne*. 1993;144(1):71-2.
139. Denninger MH, Beldjord K, Durand F, Denie C, Valla D, Guillin MC. Budd-Chiari syndrome and factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1995;345(8948):525-6.
140. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *American journal of hematology*. 1985;20(4):365-72.
141. van Genderen PJ, Prins FJ, Lucas IS, van de Moesdijk D, van Vliet HH, van Strik R, et al. Decreased half-life time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythaemia: normalization after cytoreduction of the increased platelet count. *Br J Haematol*. 1997;99(4):832-6.
142. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood*. 1993;82(6):1749-57.
143. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best practice & research Clinical haematology*. 2001;14(2):401-36.
144. Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z, Van Bockstaele D, Hebeda K, Lam K, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(4 Pt 2):307-40.
145. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
146. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood reviews*. 2016;30(6):453-9.
147. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol*. 2005;129(5):701-5.
148. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2017;376(22):2168-81.
149. Alvarez-Larran A, Ancochea A, Angona A, Pedro C, Garcia-Pallarols F, Martinez-Aviles L, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2012;97(11):1704-7.

150. Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ, Green AR, et al. A Polycythemia Vera Updated: Diagnosis, Pathobiology, and Treatment. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2000;51-68.
151. Alvarez-Larran A, Angona A, Ancochea A, Garcia-Pallarols F, Fernandez C, Longaron R, et al. Masked polycythaemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes. *European journal of haematology*. 2016;96(1):83-9.
152. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *American journal of hematology*. 2014;89(1):52-4.
153. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *American journal of hematology*. 2014;89(2):199-202.
154. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *American journal of hematology*. 2014;89(6):588-90.
155. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2014;28(6):1191-5.
156. Silver RT, Chow W, Orazi A, Arles SP, Goldsmith SJ. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood*. 2013;122(11):1881-6.
157. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092-7.
158. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2007;138(6):821-2.
159. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol*. 1995;89(4):748-56.
160. Cassinat B, Laguillier C, Gardin C, de Beco V, Burcheri S, Fenaux P, et al. Classification of myeloproliferative disorders in the JAK2 era: is there a role for red cell mass? *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2008;22(2):452-3.
161. Lamy T, Devillers A, Bernard M, Moisan A, Grulois I, Drenou B, et al. Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis. *Am J Med*. 1997;102(1):14-20.
162. Besses C, Alvarez-Larran A. How to Treat Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16 Suppl:S114-23.
163. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2014;28(7):1407-13.
164. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1189-90.
165. Haslam K, Langabeer SE. Considerations and recommendations for a new molecular diagnostic algorithm for the myeloproliferative neoplasms. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2014;18(11):749-53.
166. Busque L, Porwit A, Day R, Olney HJ, Leber B, Ethier V, et al. Laboratory Investigation of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian Mpn Group. *American journal of clinical pathology*. 2016;146(4):408-22.
167. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood cancer journal*. 2015;5:e337.

168. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica*. 2004;89(10):1194-8.
169. Strnad M, Todoric Zivanovic B, Tatomirovic Z, Tarabar O, Elez M, Radic O, et al. JAK2V617F mutation and endogenous erythroid colony formation in patients with polycythaemia vera. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2014;19(4):985-91.
170. Mustjoki S, Borze I, Lasho TL, Alitalo R, Pardanani A, Knuutila S, et al. JAK2V617F mutation and spontaneous megakaryocytic or erythroid colony formation in patients with essential thrombocythaemia (ET) or polycythaemia vera (PV). *Leukemia research*. 2009;33(1):54-9.
171. Cambier N, Renneville A, Cazaentre T, Soenen V, Cossement C, Giraudier S, et al. JAK2V617F-positive polycythemia vera and Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: one patient with two distinct myeloproliferative disorders. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2008;22(7):1454-5.
172. Sebahoun G, Costello R, Rossi D, Tostain J. [Androgens and haematopoiesis]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2004;14(5):797-800.
173. Girodon F, Gardie B, Hermouet S. Polyglobulies idiopathiques. *Correspondances en Onco-Hématologie*. 2015;Vol. X - n° 6 - novembre-décembre 2015.
174. Petousi N, Copley RR, Lappin TR, Haggan SE, Bento CM, Cario H, et al. Erythrocytosis associated with a novel missense mutation in the BPGM gene. *Haematologica*. 2014;99(10):e201-4.
175. Perrotta S, Nobili B, Ferraro M, Migliaccio C, Borriello A, Cucciolla V, et al. Von Hippel-Lindau-dependent polycythemia is endemic on the island of Ischia: identification of a novel cluster. *Blood*. 2006;107(2):514-9.
176. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, Leroy E, Rumi E, Chachoua I, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016;127(3):325-32.
177. Thiele J, Kvasnicka HM, Mullauer L, Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*. 2011;117(21):5710-8.
178. Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, Buck G, Wheatley K, East CL, et al. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood*. 2008;111(1):60-70.
179. Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles MP, Boyer F, Hunault M, Rousselet MC. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology*. 2010;56(6):758-67.
180. Alvarez-Larran A, Ancochea A, Garcia M, Climent F, Garcia-Pallarols F, Angona A, et al. WHO-histological criteria for myeloproliferative neoplasms: reproducibility, diagnostic accuracy and correlation with gene mutations and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2014;166(6):911-9.
181. Barosi G. Essential thrombocythemia vs. early/prefibrotic myelofibrosis: why does it matter. *Best practice & research Clinical haematology*. 2014;27(2):129-40.
182. Aruch D, Mascarenhas J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Current opinion in hematology*. 2016;23(2):150-60.
183. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):761-70.
184. Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, Varma N, Mathews V, Bhattacharyya J, et al. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2015;36(1):3-16.

185. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2015;90(2):162-73.
186. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81.
187. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. 2018;32(5):1057-69.
188. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2010;24(9):1574-9.
189. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2004;350(2):114-24.
190. Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, Finazzi MC, Masciulli A, Carobbio A, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *American journal of hematology*. 2017;92(11):1131-6.
191. Dingli D, Tefferi A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2006;1(2):69-74.
192. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2012;87(3):285-93.
193. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-70.
194. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-9.
195. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148(6):961-3.
196. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshour T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2013;122(6):893-901.
197. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-72.
198. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leukemia research*. 2014;38(10):1177-83.
199. Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Silver RT. Interferon alfa in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):e564-5.
200. Kiladjian J, Cassinat B, Soret-Dulphy J, Verger E, Roy L, Rey J, et al. Molecular response to hydroxyurea and ropeginterferon alpha-2b in the PROUD-PV randomized phase 3 trial. *EHA Learning Center*. 2017;Jun 25, 2017; 182074.
201. Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, Saydam G, Masszi T, Durrant S, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. *Annals of hematology*. 2018;97(4):617-27.

202. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.
203. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-9.
204. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. 2016;128(20):2403-14.
205. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, Buck G, Wheatley K, Kiladjian JJ, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood*. 2012;120(7):1409-11.
206. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood*. 2008;112(8):3135-7.
207. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):2.
208. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-33; quiz 252.
209. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012;120(6):1197-201.
210. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(1):33-45.
211. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-8.
212. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-10; quiz 387.
213. Alvarez-Larran A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Cervantes F, Besses C. Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *Br J Haematol*. 2013;161(6):865-71.
214. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, Deininger MW, Fletcher CD, Gerds AT, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(10):1193-207.
215. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(17):1132-6.
216. Cassinat B, Verger E, Kiladjian JJ. Interferon alfa therapy in CALR-mutated essential thrombocythemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(2):188-9.
217. Verger E, Cassinat B. Clinical and molecular response to interferon-alpha therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. 2015;126(24):2585-91.
218. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood*. 2017;130(17):1889-97.
219. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rumi E, Gattoni E, et al. Ruxolitinib for essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea: long-term phase 2 study results. *Blood*. 2017;130(15):1768-71.
220. Bose P, Verstovsek S. Ruxolitinib for essential thrombocythemia? *Oncoscience*. 2017;4(11-12):148-9.

221. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Diagnostic impact of the 2016 revised WHO criteria for polycythemia vera. *American journal of hematology*. 2017;92(5):417-9.
222. Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, Barosi G, Bueso-Ramos CE, Vannucchi AM. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. 2017;92(10):1062-7.
223. Luque Paz D, Mansier O, Riou J, Conejero C, Roy L, Belkhodja C, et al. Analyse moléculaire NGS dans la Thrombocytémie Essentielle. Impact sur le score pronostic ELN. SFH - 29 mars 2018 - Paris. 2018;SCO10 - O54 (08-14).
224. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, Pabinger I, Bergmann F, Petrides PE, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Annals of hematology*. 2014;93(12):1953-63.
225. Barbui T, De Stefano V. Management of venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Current opinion in hematology*. 2017;24(2):108-14.
226. Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, Mottier D, Berthou C, Guillermin G, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *International journal of hematology*. 2017;106(4):517-21.
227. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-5.
228. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2008;22(1):3-13.
229. Fahraeus R. The suspension stability of blood. . *Acta Med Scand*. 1921;55: 1–228.
230. Cruse JM. History of medicine: the metamorphosis of scientific medicine in the ever-present past. *The American journal of the medical sciences*. 1999;318(3):171-80.
231. Schmidt PJ. Transfuse George Washington! *Transfusion*. 2002;42(2):275-7.
232. Cobb M. Reading and Writing The Book of Nature: Jan Swammerdam (1637–1680). *Endeavour*. 2000;24: 122–128.
233. Lieutaud J. *Elementa Physiologiae*. Amsterdam. 1749;82-84 (translated and quoted in Dryefus, C 1957, *Milestones in the History of Haematology*, pp 11–12, New York).
234. Donne A. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formation et de leur fin. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris*. 1842;14: 168–366.
235. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg J*. 1845;64: 413–423.
236. Virchow R. Weisses Blut. *Froriep's Notizen*. 1845;36: 151–156.
237. Neumann E. Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkörperchen. *Archives Heilkunde* 1869;10: 68–102.
238. Heuck G. Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blutresp. Knochenmarksbefund (Two cases of leukemia with peculiar blood and bone marrow findings, respectively). *Arch Pathol Anat Physiol Virchows* 1879;78: 475–496.
239. Vaquez H. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante *Compt rend Soc de biol and suppl note, Bull et mem Soc med d'hop de Paris*. 1892;4: 384-388.
240. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *The American journal of the medical sciences*. 1903;126: 187–201.
241. Osler W. A clinical lecture on erythraemia (polycythaemia with cyanosis, maladie de Vaquez). *Lancet* 1908;1: 143–146.
242. Epstein E, Goedel A. Hamorrhagische thrombozythämie bei vascularer Schrumpfmilz (Hemorrhagic thrombocythemia with a vascular, sclerotic spleen). . *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathology*. 1934;293: 233–248.

243. Fanger H, Cella JL, Litchman H. Thrombocytopenia; report of three cases and review of literature. *The New England journal of medicine*. 1954;250:456–461.
244. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *Journal of the National Cancer Institute*. 1960;25:85-109.
245. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science (New York, NY)*. 1960;132: 1497.
246. Fialkow PJ, Gartler SM, Yoshida A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967;58(4):1468-71.
247. Wasserman LR. Polycythemia Vera Study Group: a historical perspective. *Seminars in hematology*. 1986;23(3):183-7.
248. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-3.
249. Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*. 1977;1(8010):549-50.
250. Rowley JD. Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Annales de genétique*. 1973;16(2):109-12.
251. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature medicine*. 1996;2(5):561-6.
252. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2017;376(10):917-27.
253. Tefferi A, Vardiman JW. The diagnostic interface between histology and molecular tests in myeloproliferative disorders. *Current opinion in hematology*. 2007;14(2):115-22.
254. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *The New England journal of medicine*. 2007;356(5):459-68.
255. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2007;21(9):1960-3.
256. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139-45.
257. Verstovsek S, Vannucchi AM, Grieshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-9.



**AUTEUR : Nom :** FOUQUET

**Prénom :** Guillemette

**Date de Soutenance :** 21 septembre 2018

**Titre de la Thèse :** Pratiques courantes diagnostiques et thérapeutiques dans la Polyglobulie de Vaquez et la Thrombocytémie Essentielle – Enquête auprès de 120 praticiens

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** *Thèse de DES Hématologie – Maladies du Sang*

**DES + spécialité :** *Hématologie – Maladies du Sang*

**Mots-clés :** *polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, syndrome myéloprolifératif, diagnostic, traitement, pratiques*

**Résumé :**

**Contexte :** En consultation d'hématologie ou de médecine interne, nous sommes fréquemment confrontés à des suspicions de polyglobulie de Vaquez (PV) ou de thrombocytémie essentielle (TE). Les recommandations concernant leur prise en charge, essentiellement basées sur des avis d'experts, ont été revues de façon récente – mais ne sont pas toujours consensuelles. Nous avons voulu faire un état des lieux des pratiques cliniques concernant le diagnostic et le traitement de la PV et la TE par les médecins français ou francophones, afin d'évaluer l'adhésion des praticiens aux recommandations ainsi que leur application pratique.

**Méthodes :** Nous avons rédigé un questionnaire ayant pour but d'évaluer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques des médecins prenant en charge des PV et des TE, diffusé par email grâce à l'aide de la SFH (Société Française d'Hématologie) et du FIM (France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs).

**Résultats :** Nous avons reçu 120 réponses au questionnaire.

Sur le plan diagnostique, les seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite utilisés pour explorer une polyglobulie ou diagnostiquer une PV paraissent très variables. Le bilan de biologie moléculaire nous semble largement conforme aux recommandations, avec la recherche de la mutation de JAK2 V617F en première intention, puis, en cas de négativité, la recherche de mutations de l'exon 12 dans la PV, ou de CALR puis MPL dans la TE. La biopsie médullaire n'apparaît pas en pratique comme un examen systématique, mais plutôt un examen de deuxième intention ou réservé aux diagnostics difficiles.

Concernant le traitement, les objectifs de réponse s'avèrent bien connus et appliqués dans la PV, mais semblent moins strictement suivis dans la TE. L'interféron est largement prescrit dans ces deux pathologies, en accord avec les recommandations, et ce malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché. Les critères utilisés pour la prescription d'aspirine dans la TE ne paraissent pas consensuels.

**Conclusion :** Dans notre étude, nous avons pu constater plusieurs points de discordance entre les pratiques des médecins francophones et les recommandations internationales récentes pour le diagnostic et le traitement de la PV et la TE. Ceci pourrait relever de questions d'habitudes de pratiques, mais également d'un manque de connaissance ou d'adhésion aux recommandations. Ces observations pourraient être prises en compte dans les recommandations françaises.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Pr Thierry FACON

**Assesseurs :** Monsieur le Pr Jean-Jacques KILADJIAN

Monsieur le Pr Xavier LELEU

Monsieur le Pr Bruno QUESNEL

**Directeur de thèse :** Monsieur le Dr Mathieu WEMEAU