



HAL
open science

Pronostic et prise en charge des grossesses chez les patientes porteuses d'une néoplasie myeloproliférative philadelphia-négative

Joëlle Lapoirie

► **To cite this version:**

Joëlle Lapoirie. Pronostic et prise en charge des grossesses chez les patientes porteuses d'une néoplasie myeloproliférative philadelphia-négative. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01676759

HAL Id: dumas-01676759

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01676759v1>

Submitted on 6 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 3135

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Médecine interne

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2017 par

Joëlle LAPOIRIE

Née le 11 Mars 1989 à Madrid

**PRONOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES CHEZ LES
PATIENTES PORTEUSES D'UNE NEOPLASIE
MYELOPROLIFERATIVE PHILADELPHIA-NEGATIVE**

Directeur de thèse

Monsieur le Dr. Pierre DUFFAU

Rapporteur

Madame le Pr. Estibaliz LAZARO

Jury

Monsieur le Pr. Jean-François VIALARD

Président

Madame le Pr. Chloé JAMES

Juge

Monsieur le Pr. Noël MILPIED

Juge

Monsieur le Dr. Pierre CHABANIER

Juge

Monsieur le Dr. Pierre DUFFAU

Juge

Remerciements

A mon président du jury

Monsieur le Professeur Jean-François Viillard

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail. Votre expérience est pour moi source d'enseignement. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Noël Milpied, Madame le Docteur Chloé James, Monsieur le Docteur Pierre Chabanier

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse

Madame le Professeur Estibaliz Lazaro

Je te remercie d'avoir immédiatement accepté de te prononcer sur l'intérêt de ce travail. Tes connaissances incroyables, ton sens clinique et ta gentillesse envers les internes sont pour moi un exemple à suivre.

A mon directeur de thèse et membre du jury

Monsieur le Docteur Pierre Duffau

Je te remercie pour le temps et l'aide que tu as bien voulu m'accorder pour l'écriture de cet article et de cette thèse, et pour ta disponibilité et tes précieux conseils sur le manuscrit, l'article et de manière générale tout au long de mon internat. Ta capacité de travail impressionnante, ta pratique clinique et ta bienveillance envers les patients sont source d'inspiration.

Aux autres médecins qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse

Au Dr Anne Contis

Merci pour tout le temps que tu m'as accordé au cours de la rédaction de cet article et de cette thèse. Merci de ton immense soutien et de la confiance que tu m'as accordée. Sans toi ce travail n'aurait pas été possible.

Au Dr François Lifermann

Merci pour votre réactivité à me transmettre vos données. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie

L'équipe du service de médecine interne du Pr Bonnet

Pr Morlat, Pr Bonnet, Dr Rolland, Dr Desblaches. Vous m'avez fait découvrir mon futur métier. Un remerciement particulier au Pr Fabrice Bonnet et à Julien Desblaches pour leur bienveillance à mon égard et la confiance qu'ils ont eu d'emblée en moi. Votre sens clinique extraordinaire fait de vous mes tous premiers modèles de médecine interne. A mes co-internes, Frantz, Manu, Khaleed et Servane.

L'équipe du service de néphrologie du Pr Combe

Pr Combe, Dr Rigothier pour ta gentillesse et ta bonne humeur, Dr Séverine Poulain pour ton soutien, mes co-internes Emma « Josette » Perbos, Camille, Julien dit « corps de rêve ». Cela a probablement été mon semestre d'interne le plus difficile, grâce à vous tous j'en suis sortie vivante et grandie !

L'équipe du service de maladies infectieuses du Pr Dupon

Pr Dupon pour les staff les plus mémorables de mon internat, Dr Hervé Dutronc pour tes connaissances incroyables en infectiologie et ta gentillesse à toute épreuve, Dr Heidi Wille, mes co-internes, Arnaud, Flavien, JVDTP, Peggy, et bien sûr Camille et Gillou.

L'équipe du service de rhumatologie du Dr Lequen à Pau

Dr Laurence Lequen, Dr Alexandre Balageas, Dr Fanny Sanguinet, et bien sûr Dr Xavier Delbrel que j'admire tant. Ici encore un modèle de médecine interne. Tu es celui qui m'a transmis sa passion de l'immunologie. J'espère être plus tard un médecin aussi talentueux et humain que toi. Mes co-internes Julie et Charlotte. L'équipe soignante, qui travaille dans la bonne humeur et la gentillesse malgré la charge de travail.

L'équipe du service de médecine interne du Pr Mercié

Pr Mercié, Dr Duffau, Dr Emmanuel Ribeiro, Dr Anne Contis. Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous ! Mon ami le Dr Charlie Martinez, car « tu es le meilleur chef de clinique de tous les temps ». Mes co-internes, Laure, Zaza, Diane.

L'équipe du service de réanimation du Pr Hilbert

Pr Hilbert, Pr Gruson, Pr Boyer, Dr Clouzeau, Dr Bui, Dr Pillet, Dr Chloé Gisbert, Dr Charline Sazio. Ce semestre a marqué mon internat ; il s'en est fallu de peu pour que la réanimation prenne le pas sur la médecine interne ! Merci pour votre expérience, votre patience, votre pédagogie ; merci pour la confiance que vous m'accordez au cours de ces nuits de gardes et pour votre bienveillance au staff du lendemain matin. Mes co-internes, Thomas « Latartade », Roger Massri, Nionio, pour avoir autant pris soin de moi et pour ces sabots roses fluos qui me vont à ravir. A l'équipe soignante, pour leur compétence et leur gentillesse, c'est un réel plaisir de vous retrouver et d'apprendre à votre contact à chaque garde.

L'équipe du service de médecine interne du Pr Viallard

Pr Viallard, Pr Lazaro, Pr Pellegrin, Dr Greib, Dr Irène Machelart, Dr Marion Mirabel pour ces dossiers tous plus incroyables les uns que les autres et cette expérience professionnelle ; mes co-internes : Manon, Alex, Gigi, Baba, Léa, Reena, Victoire et Delphou.

L'équipe du service de gériatrie du Dr Lamouliatte à Bayonne

Dr Franck Lamouliatte, car oui une même journée peut contenir travail acharné, BDM, lagunak et surf intensif ; Dr Ingrid Lescarret pour ton cœur d'or et ton humanité ; et mes co-internes Flo « Gino » et Pierre pour ce semestre qui restera l'un des meilleurs souvenirs de mon internat.

L'équipe de mon année de master 2

Dr Cécile Contin-Bordes, pour ta rigueur, ta passion de l'immunologie, ta bonne humeur, ta bienveillance ; je n'aurais pas pu rêver meilleure directrice de master. Tu m'as énormément appris et a su encourager et gratifier mes efforts. Je t'en resterai infiniment reconnaissante. A Pao et Isa pour leur soutien et leur gentillesse. A mes co-internes, Guillaume, et Marie qui a traversé cette année difficile avec moi.

A ma famille

Ma Maman, qui m'a toujours soutenue au long de ces années, à travers toutes ces épreuves et ces sacrifices. C'est grâce à toi si je suis arrivée si loin. Merci pour tout.

Mon petit frère François « le Wa », que j'aimerais tellement voir plus. Les études, le sport, la musique... Tout est si simple avec toi. Un bel avenir t'attend ; je suis fière de toi.

Ma grand-mère, qui est plus forte qu'elle ne le croit, pour son amour et son soutien. Mon grand-père, qui n'est plus là mais qui restera pour toujours dans mon cœur.

Céline, bien plus que ma cousine, mon amie.

A mes amis d'enfance de Châtillon sur Seine

Cléclé, mon plus vieil ami, pour tout cet argent laissé au cadran et au cappuc'. Hoda, qui reste une amie précieuse et une confidente malgré la distance. Léa « Busu » avec qui j'ai pu faire les 400 coups de l'adolescence.

A tous mes autres amis Châtillonnais, nos chemins se sont désormais séparés, mais que de bons souvenirs il me reste ! Petite dédicace à Guillaume et Séba, des personnes comme on en croise rarement dans sa vie.

A mes amis de la fac de médecine de Dijon

Mes Bobbys, Alex, Elise, Hadri, Lylou moultipass, Moz, Noé (le fan club !), Pain dmi; nous avons tant partagé au cours de ces années. Du bonheur, des fous rires, des épreuves ; et l'on se retrouve à chaque fois comme si on s'était quittés la veille grâce à ce lien solide qui nous unit. Pourvu qu'il ne se rompe jamais.

Ludi, mon chouchou, ma coloc, ma meilleure amie ; « co-pilote » et « hand of the queen ». Tu es ma plus belle rencontre.

A mes amis de Bordeaux

Mes anciens co-internes devenus des amis : Camille pour les soirées légumes, les soirées bayonnaises, les soirées parisiennes ; Emma, « je suis néphrologue » ; Gillou pour tes mimiques et ta spontanéité ; Camille, « tu connais Camille ? », une de mes plus précieuses amitiés de l'internat ; Diane, pour ton sourire et ta joie de vivre ; Zaza, pour cette aventure incroyable au Myanmar ; Laure, pour ton soutien et ton amitié fidèle ; Baba, pour ton rire qui me remonte le moral à chaque fois ; Manon, pour pouvoir encore gagner des tartes aux pommes au relais H ; Alex, « on a fait une soirée hier ? » ; Victoire, indispensable pour des fous rires sur le dance-floor ; Léa, tes petites chansons et tes expressions bordelaises nous manquent à l'appart ! ; Gigi pour les siestes et les bruitages en cours d'immuno ; Pierre et Flo, mes co-internes les plus toxiques ; Marie, pour ton soutien salvateur au cours de cette dernière année, et avec qui j'ai tant en commun.

Rémi et Lucie, pour plus de soirées dans votre villa 5 pièces de 200 m2 de Pompignac !

Laurent et Julie, pour plus de surf, de murders partys et de projections de GOT.

François, coloc, apiculteur, grimpeur du Kilimandjaro, sauteur en parachute, et rhumatologue. Dans la même journée.

Charlie, Arnaud, Gary, Jérémy, Kaïs, parce qu'une Fag Hag digne de ce nom ne faiblit jamais. Votre amitié m'est très précieuse ; je vous adore à un point qu'on n'imagine même pas !

A Ludo

Mon amour, mon ange. Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir toujours soutenue. Avec cette thèse, une nouvelle page se tourne ; l'avenir nous attend.

I. Introduction	9
II. Contexte	10
A. Néoplasies myéloprolifératives Philadelphia-négatives	10
1. Définition.....	10
2. Classification et diagnostic.....	10
3. Epidémiologie	12
4. Physiopathologie	12
5. Pronostic	17
6. Pathogénie des thromboses et hémorragies	18
7. Stratification du risque	20
8. Traitements	23
9. Prise en charge des complications vasculaires	27
B. Principales complications pouvant survenir au cours d'une grossesse en population générale	28
1. Complications fœtales	28
2. Complications maternelles	29
3. Complications vasculaires placentaires	30
III. Grossesse au cours d'une NMP : connaissances actuelles	34
A. Revue des cas rapportés dans la littérature.....	34
B. Pathogenèse de l'insuffisance placentaire au cours d'une NMP	39
C. Stratification du risque	39
D. Traitements.....	42
1. Traitements antiagrégants plaquettaires	42
2. Traitements anticoagulants.....	43
3. Saignées thérapeutiques.....	45
4. Traitements cytoréducteurs	46
5. Aphérèse plaquettaire	48
6. Bas de contention	48
E. Suivi de l'obstétricien.....	48
F. Suivi de l'hématologue.....	48
G. Préparation de la grossesse.....	49
IV. Objectifs de l'étude	50

V. Article	52
VI. Conclusion.....	70
VII. Bibliographie.....	73

I. Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) Philadelphia-négatives, représentées par la thrombocythémie essentielle, la polyglobulie de Vaquez et la myélofibrose primitive, sont des hémopathies rares et chroniques. Elles ont en commun un risque élevé de thromboses et d'hémorragies. Le diagnostic, suspecté biologiquement devant la prolifération de l'une ou de plusieurs des lignées sanguines, est affirmé par l'histologie et/ou la biologie moléculaire (1). Les avancées récentes dans ce dernier domaine, avec notamment la découverte de l'implication des mutations des gènes codant pour Janus Kinase 2 (2), le récepteur à la thrombopoïétine (3) et la calréticuline (4) dans la pathogenèse de ces maladies, permettent des diagnostics de plus en plus nombreux et précoces.

Si les NMP ont un pic d'incidence après 50 ans, elles peuvent également survenir chez le sujet jeune (5), posant alors le problème de la prise en charge d'une éventuelle grossesse.

En effet, le risque thrombotique et hémorragique, augmenté de manière physiologique au cours la grossesse, se cumule alors à celui inhérent aux NMP. Ainsi, un taux augmenté de complications maternelles mais également fœtales a été rapporté au cours d'études de cohortes pour la plupart rétrospectives (6,7). Cependant, la survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'une NMP reste une situation rare. A l'heure actuelle, la prise en charge manque de recommandations claires et consensuelles, représentant ainsi un vrai challenge pour les cliniciens confrontés à une telle situation.

Nous avons donc choisi d'étudier le pronostic et la prise en charge des grossesses chez les patientes suivies pour une NMP. Ce travail comporte une description des principales NMP ainsi que des complications pouvant être rencontrées au cours d'une grossesse en population générale, suivie d'une revue de la littérature concernant spécifiquement les grossesses chez les patientes porteuses d'une NMP, puis l'analyse d'une cohorte rétrospective de patientes suivies en Aquitaine.

II. Contexte

A. Néoplasies myéloprolifératives Philadelphia-négatives

1. Définition

Les NMP, auparavant dénommées « syndromes myéloprolifératifs », sont un groupe d'hémopathies myéloïdes clonales acquises caractérisées par la prolifération médullaire excessive d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes, sans anomalie de maturation ni dysplasie (à l'exception de la myélofibrose primitive que nous allons détailler) (8).

2. Classification et diagnostic

La 4^e classification des néoplasies myéloïdes et des leucémies aiguës de l'OMS, publiée en 2008 (9), a été révisée en 2016 (1). La classification du groupe des NMP en elle-même a peu changé. La seule modification notable concerne les mastocytoses qui ne sont plus considérées comme un sous-groupe des NMP mais comme un groupe à part entière. Le groupe des NMP comporte donc 4 entités dites « classiques » que sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez (PV), la myélofibrose primitive (MFP) et la thrombocythémie essentielle (TE), ainsi que 3 entités plus rares : la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles et les NMP inclassables.

La LMC étant spécifiquement associée au gène de fusion BCR-ABL1 ou chromosome Philadelphia avec t(9;22), les 3 autres NMP classiques sont fréquemment regroupées sous le terme « NMP BCR-ABL1 négatives » ou « NMP Philadelphia-négatives ».

Schématiquement, la TE se distingue par une prolifération du tissu myéloïde intéressant préférentiellement la lignée mégacaryocytaire, alors que la PV est caractérisée par une prolifération intéressant préférentiellement la lignée érythrocytaire. La MFP quant à elle, se caractérise par une hyperplasie des lignées granulocytaire et mégacaryocytaire et une hématopoïèse extra-médullaire à l'origine d'une hépatosplénomégalie, associées à une fibrose de la moelle osseuse. Après une période proliférative, surviennent des cytopénies liées à l'insuffisance médullaire, conséquence de la fibrose croissante.

	Polyglobulie primitive	Thrombocytémie essentielle	Myélofibrose primitive précoce	Myélofibrose primitive déclarée
Critères majeurs	1. Hb > 16,5 g/dL (homme) ou > 16 g/dL (femme) ou Hte > 49% (homme) ou > 48% (femme) ou augmentation de la masse sanguine (>25% de la valeur normale)	1. Numération plaquettaire > 450 x 10⁹/L	1. BOM : prolifération de mégacaryocytes avec atypies*, sans fibrose réticulinique > au grade 1, accompagnée d'une augmentation de la cellularité médullaire, d'une prolifération granulocytaire et souvent d'une diminution de l'érythropoïèse	1. BOM : prolifération de mégacaryocytes avec atypies*, accompagnée d'une fibrose réticulinique et/ou collagène de grade 2 ou 3
	2. BOM : hypercellularité avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), dont prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures	2. BOM : prolifération principalement de la lignée mégacaryocytaire avec grands mégacaryocytes matures au noyau hyperlobé. Pas d'augmentation ou de hiatus dans les autres lignées. Pas d'augmentation (ou très mineure = grade 1) des fibres de réticuline	2. Pas de critères OMS évoquant une autre néoplasie myéloïde	
	3. Mutation JAK2 V617F ou exon 12	3. Pas de critères OMS évoquant une autre néoplasie myéloïde	3. Mutation de JAK2, CALR ou MPL ou autre marqueur clonal** ou absence de myélofibrose réactionnelle	
		4. Mutation de JAK2, CALR ou MPL		
Critères mineurs	EPO sérique normale ou subnormale	Présence d'un marqueur clonal ou absence de signe en faveur d'une thrombocytose réactionnelle	1. Anémie non attribuable à une comorbidité 2. Leucocytose > 11 x 10 ⁹ /L 3. Splénomégalie palpable	4. LDH augmentés au-dessus de la limite supérieure de la normale pour l'âge 5. Erythromyélie
	Le diagnostic nécessite soit les trois critères majeurs, soit les deux premiers et le critère mineur. Le critère 2 (BOM) n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue [Hb > 18.5 g/dL (Hte > 55.5 %) chez l'homme ou > 16.5 g/dL (Hte > 49.5%) chez la femme] et si tous les autres critères sont présents.	Le diagnostic nécessite soit les quatre critères majeurs, soit les trois premiers et le critère mineur	Le diagnostic nécessite les trois critères majeurs, et au moins l'un des critères mineurs	* Eléments regroupés en amas denses, de taille variable, dont le rapport nucléo-cytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux. ** ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1

Abréviations : Hb = hémoglobine, Hte = hématocrite, BOM = biopsie ostéo-médullaire, EPO = érythropoïétine.

Tableau 1 : critères diagnostiques OMS des principales néoplasies myéloprolifératives Philadelphia-négatives. *D'après Arber et al (1).*

Les critères diagnostiques de l'OMS sont récapitulés dans le **Tableau 1**. Des changements majeurs par rapport aux critères diagnostiques de 2008 sont à noter : le seuil d'hémoglobine/hématocrite dans la PV a été diminué à 16,5 g/dL/49% pour les hommes et 16 g/dL/48% pour les femmes; le critère histopathologique est devenu obligatoire pour le diagnostic d'une PV; et la mutation du gène codant pour la calréticuline (CALR) est devenue l'une des mutations principales de la TE. A noter également l'individualisation plus formelle d'une forme précoce ou « pré-fibrotique » de MFP.

3. Epidémiologie

La TE touche l'adulte avec une égale fréquence de sexe. Deux pics de fréquence sont rapportés : un pic principal vers 50-60 ans et un autre petit pic de fréquence vers 30 ans notamment pour les femmes. L'incidence en Europe est de 1,6 pour 100 000 patients par année (5).

La PV touche principalement les patients après 50 ans, avec une médiane de diagnostic vers 60 ans et est plus fréquente chez l'homme. Cependant, tout de même 15% des patients ont moins de 40 ans au diagnostic. L'incidence en Europe est de 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants.

Enfin la MFP atteint l'adulte après 60 ans, avec une médiane de diagnostic à 64 ans et est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme. C'est la pathologie la plus rare des trois avec une incidence européenne d'environ 5 nouveaux cas pour 1 000 000 d'habitants par année.

4. Physiopathologie

L'hématopoïèse permet la génération de cellules sanguines matures à partir de cellules souches hématopoïétiques. Sous l'influence de différents facteurs de croissance et cytokines, la cellule souche multipotente emprunte la voie des progéniteurs lymphoïdes ou des progéniteurs myéloïdes, cette dernière pouvant ensuite donner naissance à la lignée granuleuse, monocytaire, érythroblastique ou mégacaryocytaire.

Les NMP sont caractérisées par des progéniteurs hématopoïétiques myéloïdes ayant acquis une indépendance ou une hypersensibilité vis-à-vis de diverses cytokines. Depuis 2005, les progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis la découverte de plusieurs mutations de ces progéniteurs hématopoïétiques, constituant désormais un outil indispensable de diagnostic (**Figure 1**).

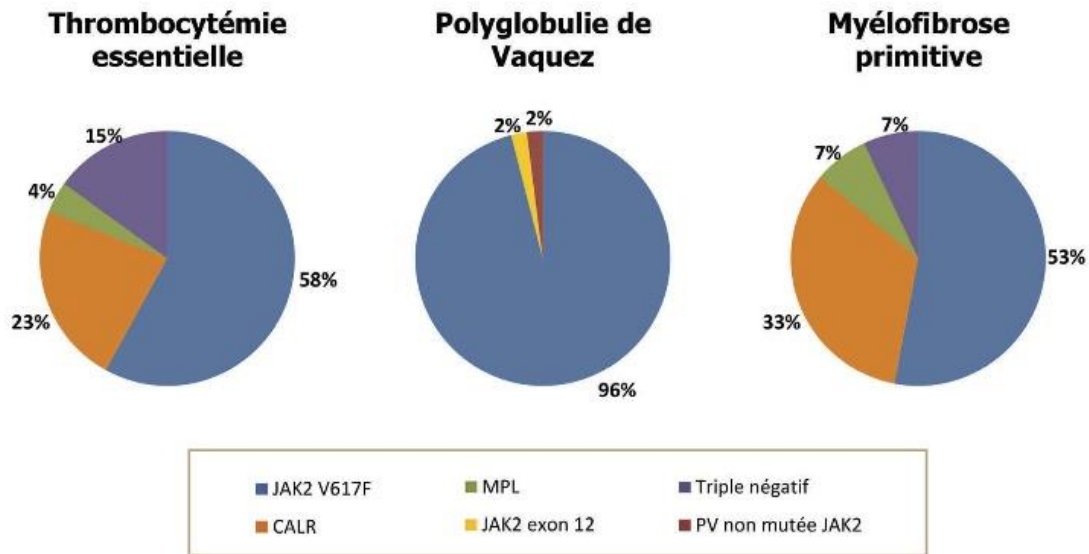


Figure 1 : Répartition des mutations au diagnostic dans les NMP. *D'après Chauveau et al (10).*

Ces mutations sont pour la plupart situées sur les voies de transduction du signal des facteurs de croissance et cytokines. La fixation de ceux-ci à leur récepteur situé à la surface ou dans le cytoplasme d'une cellule, entraîne une modification conformationnelle du récepteur, permettant le rapprochement et ainsi la dimérisation de deux molécules à activité tyrosine kinase appelées Jak pour Janus Kinase, et ainsi leur auto et trans-phosphorylation. Ainsi activées, les Jak vont phosphoryler les résidus tyrosines des récepteurs. Ceci va permettre le recrutement de molécules de signalisation comme les protéines STAT. Une fois phosphorylées, elles vont être transloquées dans le noyau et permettre la transcription de leur panel de gènes correspondant (11) (**Figure 2**).

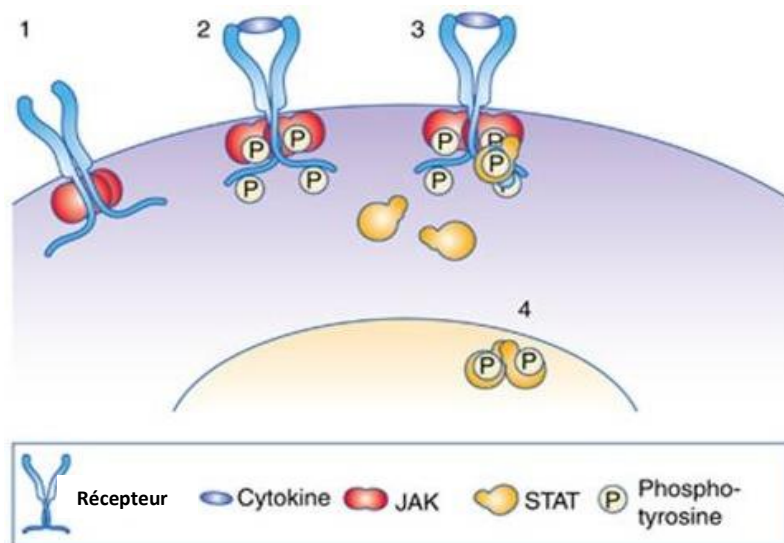


Figure 2 : Voies de signalisation JAK/STAT.

(1) Les récepteurs cellulaires sont associés à des molécules JAK inactives. (2) La liaison du ligand entraîne un changement conformationnel des récepteurs, modifiant la position des JAK kinases et menant à leur phosphorylation et activation. Les JAKs activées vont modifier les résidus tyrosines des récepteurs. (3) Les STAT cytoplasmiques se lient au récepteur phosphorylé, devenant des substrats pour les JAK kinases. (4) Les STAT phosphorylées forment des dimères et s'accumulent dans le noyau, où elles activent la transcription de gènes spécifiques. D'après Thomas et al (11).

Mutation du gène JAK2

La première mutation découverte est une mutation située sur l'exon 14 du gène Janus Kinase 2, menant à la substitution d'une valine en phénylalanine sur l'acide aminé en position 617 (JAK2 V617F) (2). La voie JAK2/STAT5 joue un rôle central dans la signalisation des récepteurs de cytokines des cellules myéloïdes, en se liant notamment aux récepteurs de l'érythropoïétine (EPO-R), de la thrombopoïétine (TPO-R ou MPL) et du G-CSF (G-CSF-R). La mutation V617F est localisée sur le domaine pseudo-kinase JH2 de JAK2, impliqué dans l'auto-inhibition de son activité tyrosine kinase (**Figure 3**) (12). Elle entraîne donc une activation constitutionnelle de JAK2 et une hypersensibilité, voire une indépendance pour certaines cellules, aux cytokines telles que l'EPO et la TPO (2), menant à une prolifération, une diminution de l'apoptose et une augmentation de la survie des cellules atteintes.



Figure 3 : Structure d'une protéine JAK.

Le domaine FERM permet l'interaction avec le récepteur de cytokine. Le domaine SH2 se lie aux résidus tyrosine. Le domaine JH2 pseudokinase régule négativement l'activité du domaine JH1 kinase. PP représente les résidus tyrosine dont la phosphorylation est essentielle pour l'activation de la protéine JAK. N et C indiquent les extrémités amino et carboxy-terminales. D'après Thomas (11).

La mutation JAK2 V617F est retrouvée chez environ 96% des patients porteurs de PV et 50% à 60% des patients porteurs de TE et de MFP (13). Elle est également parfois retrouvée au cours d'autres néoplasies myéloïdes telles que des syndromes myélodysplasiques (14). Le fait que la même mutation soit retrouvée au cours de pathologies au phénotype différent reste à ce jour incomplètement élucidé, l'une des explications possibles étant la différence observée entre les charges alléliques. En effet, dans la PV et la MFP la charge allélique de la mutation JAK2 V617F est généralement bien plus élevée que dans la TE.

La mutation JAK2 V617F est associée à un âge plus élevé au diagnostic (TE et MFP), à un taux d'hémoglobine plus élevé (TE et MFP), à une hyperleucocytose (TE) et à une numération plaquettaire plus basse (TE et MFP) (15,16). La charge allélique quant à elle est corrélée au prurit (PV), à l'hémoglobine (PV), à la leucocytose (PV, TE et MFP) et à la taille de la rate (PV, TE et MFP) (16–18).

Dans de rares cas de PV JAK2 V617F négatives, on retrouve des mutations de l'exon 12 de JAK2 entre les domaines SH2 et JH2 (19) (**Figure 3**). Ces mutations n'intéressent pas le domaine pseudokinase mais modifient sa structure de façon assez semblable à la mutation V617F. Ces mutations de l'exon 12 ne sont pas retrouvées dans d'autres pathologies que la PV.

Mutation du gène MPL

Des mutations du gène MPL, codant pour le récepteur à la thrombopoïétine, principal facteur de croissance de la lignée mégacaryocytaire, sont décrites dans 4 à 7% des TE et MFP (3). Les mutations sont situées en position W515, sur l'exon 10, au niveau de la jonction entre les domaines transmembranaire et cytoplasmique. Les mutations de MPL confèrent aux cellules une croissance indépendante des cytokines (TPO) et entraînent également une activation

constitutive de la voie de signalisation JAK2/STAT5. Les mutations de MPL sont associées à un âge plus élevé, un taux d'hémoglobine plus bas ainsi qu'à un taux de plaquettes plus élevé (20).

Mutation du gène CALR

Plus récemment, des mutations du gène CALR codant pour la calréticuline ont été découvertes chez environ 23% des patients porteurs d'une TE et 33% des patients porteurs d'une MFP (4,21). Plus de 60 types de mutations différentes ont été décrites, toutes sur l'exon 9. La calréticuline est une protéine du réticulum endoplasmique aux rôles multiples, notamment celui de protéine chaperonne et de régulateur de l'homéostasie calcique. La protéine CALR mutée se lie au récepteur de la TPO, activant ainsi la voie JAK2/STAT5 (22). Les patients porteurs d'une mutation de CALR sont plus jeunes, ont un taux plus faible d'hémoglobine et de leucocytes, et une numération plaquettaire plus élevée que les patients porteurs d'une mutation de JAK2.

Ces mutations doivent être recherchées sur l'ADN des granulocytes sanguins. La mutation JAK2 V617F doit être recherchée en première intention par une technique de PCR quantitative. En cas de suspicion de PV négative pour la mutation JAK2 V617F, une mutation de l'exon 12 de JAK2 doit être recherchée. En cas de suspicion de TE ou de MFP négative pour la mutation JAK2 V617F, des mutations de CALR et de MPL seront recherchées (23).

Autres mutations

Les techniques de séquençage de nouvelle génération ont permis de démontrer que les mutations impliquées dans les NMP s'étendaient bien au-delà de ces 3 gènes dits « classiques », touchant notamment des gènes impliqués dans la signalisation cellulaire ou l'épigénétique, comme ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH 2, SRSF2, SF3B1 (13). Ces mutations peuvent être recherchées en cas de TE et de MFP « triple-négatives » et permettent de démontrer la nature clonale de la pathologie.

Enfin, il existe de rares cas familiaux de NMP : d'une part, certaines mutations somatiques peuvent être acquises du fait de prédispositions génétiques ; d'autre part, certaines mutations germinales peuvent être transmises de façon héréditaire (24).

5. Pronostic

La PV et la TE sont considérées comme des pathologies chroniques, d'évolution lente alors que la MFP est une pathologie plus grave avec une médiane de survie souvent inférieure à 10 ans. Les principales complications survenant au cours du suivi des NMP sont récapitulées dans le **Tableau 2**.

	TE	PV	MFP
Thromboses (25–27)	14%	21%	13,6% (CALR) à 18,3% (JAK2)
Hémorragies (26,28)	7,9%	4,2%	13,9%
Myélofibrose secondaire (25,26)	3,9%	9%	
Transformation leucémique (25–27)	2,6%	2,3%	9,4% (CALR) à 34,4% (triple négatifs)
Médiane de survie (25– 27,29)	22 ans	14 ans	3 ans (triples négatifs) à 18 ans (CALR) 6 ans (tous)

Tableau 2 : Risque de survenue des principales complications à 10 ans de suivi au cours des NMP Philadelphia-négatives et médianes de survie.

Les complications à court terme sont les complications vasculaires, avec un risque de thromboses aussi bien artérielles que veineuses, mais également d'hémorragies. Des antécédents thrombotiques sont extrêmement fréquents au diagnostic et peuvent constituer un mode de révélation de la maladie : selon les études, 10 à 29% des patients au diagnostic d'une TE ont déjà présenté une thrombose, principalement au niveau artériel, contre 22 à 38% au diagnostic d'une PV (30). Ce risque semble diminuer au cours du suivi (**Tableau 2**). Sont également à noter les perturbations microcirculatoires (secondaires à la formation de microthrombi dans les petits vaisseaux) qui peuvent se manifester par une érythromélgie, un phénomène de Raynaud, des phosphènes ou acouphènes, des céphalées ou encore des symptômes neurologiques transitoires.

Les complications à plus long terme sont l'évolution vers une myélofibrose dite secondaire (dont les critères diagnostiques sont récapitulés dans le **Tableau 3**) pour la TE et la PV, ainsi

qu'une transformation en leucémie aigüe. Ces deux complications sont associées à un pronostic très péjoratif avec notamment une médiane de survie de deux mois après un diagnostic de transformation leucémique quelle que soit la pathologie initiale (31). La myélofibrose primitive ou secondaire quant à elle évolue progressivement vers une insuffisance médullaire et les complications qui lui sont associées (infections, hémorragies...).

Myélofibrose secondaire	
Critères majeurs	<ol style="list-style-type: none"> 1. PV ou TE ancienne documentée selon les critères de l'OMS 2. BOM : fibrose médullaire (grade 2-3)
Critères mineurs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anémie (ou perte des besoins en saignées pour la PV). 2. Erythromyélocytémie sanguine. 3. Augmentation de la splénomégalie supérieure ou égale à 5 cm (si déjà existante), ou apparition d'une splénomégalie. 4. Apparition d'un signe général : perte de poids > 10 % en 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexplicée (> 37,5 °C). 5. Pour la TE : augmentation des lactates déshydrogénases.
Le diagnostic nécessite les deux critères majeurs, et deux critères mineurs.	

Tableau 3 : Critères diagnostiques OMS des myélofibroses secondaires à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle. *D'après Sabbatini et al (32).*

6. Pathogénie des thromboses et hémorragies

De nombreux facteurs participent à l'augmentation du risque thrombotique au cours des NMP (30) :

- Au cours des PV, l'érythrocytose participe à l'hyperviscosité sanguine, facteur de risque de thrombose clairement démontré, perturbant ainsi le flux sanguin au niveau veineux et refoulant les plaquettes à la périphérie des vaisseaux artériels, facilitant leur interaction et ainsi leur activation. Dans les TE et MFP où l'érythrocytose est souvent absente, sont également décrites des anomalies de la membrane des globules rouges, facilitant leur auto-agrégation et leur adhérence à l'endothélium.
- La thrombocytose favorise également la survenue de thromboses. Les plaquettes, en plus d'être quantitativement anormales, présentent de nombreuses anomalies

fonctionnelles concernant notamment des glycoprotéines ou des récepteurs membranaires (P-selectine, thrombospondine, GpIIb/IIIa) augmentant ainsi leur capacité d'auto-agrégation. De plus, des marqueurs d'activation plaquettaire comme la β -thromboglobuline, le facteur 4 plaquettaire et le thromboxane A2 ou ses métabolites (33), ont été retrouvés augmentés dans le sang aussi bien que dans les urines des patients. Les plaquettes activées sont capables de libérer de nombreux médiateurs inflammatoires (comme l'IL1 β) directement au contact de l'endothélium, entraînant ainsi une activation des cellules endothéliales.

- L'hyperleucocytose a été incriminée dans de nombreuses études comme véritable facteur de risque thrombotique (26,34). Les leucocytes anormalement activés expriment des molécules d'adhésion telles que des intégrines (notamment la β 2 intégrine CD11b) et des sélectines, favorisant leur adhésion aux cellules endothéliales et aux plaquettes. Les agrégats ainsi formés contribuent à l'activation de ces cellules et au relargage de substances pro-thrombotiques telles que le thromboxane par les plaquettes et le facteur tissulaire par les leucocytes et les cellules endothéliales.
- Les mutations de JAK2 sont également associées à une augmentation de l'expression du facteur tissulaire, ainsi qu'à un nombre plus important d'agrégats leuco-plaquettaires.

L'augmentation du risque hémorragique est également multi-factorielle (35) :

- Syndrome de von Willebrand acquis : défini par un déficit fonctionnel, structurel ou quantitatif du facteur von Willebrand (fvW) sans cause héréditaire retrouvée, mais avec une affection sous-jacente causale. Le fvW a deux fonctions principales, d'une part l'adhésion et l'agrégation des plaquettes au niveau de l'endothélium lésé, d'autre part la survie et le transport du facteur VIII. Le syndrome de vW acquis survient principalement au cours des NMP lorsque la numération plaquettaire dépasse $1\ 000 \times 10^9/L$. Le mécanisme suspecté est une liaison du fvW aux plaquettes et leucocytes activés et/ou une augmentation de sa protéolyse par des protéases et élastases telles qu'ADAMTS13, conduisant à un déficit sélectif en multimères de haut poids moléculaire (36). Le diagnostic biologique est porté sur un allongement du temps de saignement ou du temps d'occlusion veineux, une diminution du facteur VIII, la mesure de l'antigène fvW (vWF:Ag), de son activité de liaison à la glycoprotéine

GpIb plaquettaire induite par la ristocétine (vWF:Ac), et de son activité de liaison au collagène (vWF:CB). Un ratio fonction/antigène diminué (fvW:Ac/Ag ou fvW:CB/Ag) est un indicateur d'anomalie qualitative. Le dosage des multimères de fvW peut être utile car l'activité du fvW n'est pas toujours diminuée.

Ce déficit se résout généralement avec l'utilisation d'un traitement cytoréducteur.

- L'utilisation fréquente de traitements antiagrégants et/ou anticoagulants peut augmenter le risque hémorragique. Les douleurs liées aux perturbations microcirculatoires peuvent également entraîner la consommation spontanée par les patients d'autres traitements modifiant l'hémostase, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Une altération des fonctions plaquettaires a également été suspectée. Les mêmes molécules de surface (glycoprotéines, sélectines, intégrines), incriminées précédemment dans l'augmentation du risque thrombotique, pourraient être à d'autres occasions diminuées quantitativement ou qualitativement, augmentant alors le risque hémorragique.
- Une thrombopénie peut survenir qu'elle soit secondaire à une évolution de la maladie, par mécanisme d'insuffisance médullaire ou d'hypersplénisme ce qui est généralement un signe de myélofibrose, ou à la iatrogénie des traitements cytoréducteurs, notamment lors de leur initiation.
- Enfin, une hépatopathie, souvent secondaire à des phénomènes thrombotiques (syndrome de Budd-Chiari, thrombose porte) grève le risque hémorragique par l'insuffisance hépatique associée à des troubles de la coagulation, ou par les risques inhérents à une hypertension portale avec varices œsophagiennes ou gastriques. Une hypertension portale sans insuffisance hépatique peut également se développer sur une splénomégalie volumineuse.

7. Stratification du risque

Au cours de la TE et de la PV, la stratification du risque est essentiellement basée sur le risque thrombotique (**Tableau 4**). Les deux facteurs de risque principaux sont un âge supérieur à 60 ans et un antécédent de thrombose (37,38). Une thrombocytose extrême (plaquettes > 1500 x

10⁹/L) est associée au risque hémorragique. Ceci a donné lieu à la stratification European LeukemiaNet, encore utilisée à l'heure actuelle (6).

L'hyperleucocytose est régulièrement considérée comme facteur de risque de thrombose et de décès (38) et a été intégrée dans des scores pronostiques de survie au cours de la TE (39) et de la PV (26).

Au cours de la MFP, la stratification du risque est basée sur le risque de décès. Les scores pronostiques utilisés, l'IPSS (International Prognostic Scoring System) au moment du diagnostic et le DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) au cours du suivi, comprennent un âge > 65 ans, la présence de signes généraux, une hémoglobine < 10 g/dL, des leucocytes > 25 x 10⁹/L, et des blastes circulants > 1% (29,40).

TE et PV : recommandations European LeukemiaNet	MFP : DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)
Age ≥ 60 ans	Age > 65 ans (1 point)
Antécédent de thrombose ou d'hémorragie majeure	Signes généraux (1 point)
Plaquettes ≥ 1500 x 10 ⁹ /L	Hémoglobine < 10g/dL (2 points)
	Leucocytes > 25 x 10 ⁹ /L (1 point)
	Blastes circulants ≥ 1% (1 point)
0 facteur de risque : faible risque	Faible risque: 0 point (survie médiane > 20 ans)
≥ 1 facteur de risque : haut risque	Risque intermédiaire 1: 1-2 points (14.2 ans)
	Risque intermédiaire 2: 3-4 points (4.0 ans)
	Risque élevé: 5-6 points (1.5 ans)

Tableau 4 : modèles pronostiques des différentes NMP. *D'après (6,29,40).*

Le score DIPSS est utilisable à tout moment au cours de l'évolution d'une MFP. Au diagnostic, le score IPSS (International Prognostic Scoring System) utilise les mêmes items, 1 point étant attribué pour chaque. Les médianes de survie correspondant à 0, 1, 2 ou > 3 points, sont alors estimées respectivement à 11, 8, 4 et 2 ans.

Impact du statut mutationnel sur le pronostic

La présence de la mutation JAK2 V617F est associée à la transformation leucémique au cours de la MFP (16) et la charge allélique est corrélée à l'évolution vers la myélofibrose au cours de la TE et de la PV (27). En revanche, son association aux événements thrombotiques est très discutée dans la littérature.

L'étude IPSET-thrombosis (41) réalisée sur 891 patients porteurs de TE a cependant identifié en plus d'un âge supérieur à 60 ans et des antécédents thrombotiques, l'existence de facteurs

de risque cardio-vasculaires (FDRCV, soit hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie et diabète) ainsi que la présence de la mutation JAK2 V617F comme étant des facteurs de risque indépendants de thrombose aussi bien artérielle que veineuse, menant à la proposition d'un score intégrant ces 4 paramètres. L'impact majeur de la mutation JAK2 a été confirmé secondairement sur 1019 patients, alors que le rôle des FDRCV apparaissait moindre. Le score IPSET a ainsi été révisé avec une catégorie « très faible risque » (pas d'antécédent de thrombose, âge \leq 60 ans, JAK2 non muté), « faible risque » (pas d'antécédent de thrombose, âge \leq 60 ans, JAK2 muté), « risque intermédiaire » (pas d'antécédent thrombotique, âge $>$ 60 ans, JAK2 non muté) et « risque élevé » (antécédent thrombotique ou âge $>$ 60 ans et JAK2 muté). Des études prospectives sont toutefois nécessaires pour établir des recommandations thérapeutiques pour chaque catégorie (42).

Il est à noter que la contribution des FDRCV au risque thrombotique reste discutée dans la littérature. Le risque de thrombose artérielle était par exemple augmenté par la dyslipidémie dans l'étude ECLAP (34), alors qu'il était augmenté par le tabac et le diabète dans une étude de la Mayo Clinic (38), ou encore non modifié dans une étude de Passamonti portant sur une cohorte de 605 patients (25).

L'impact de la mutation JAK2 V617F sur le risque thrombotique au cours de la MFP et de la PV reste débattu (16,43,44).

Le pronostic associé aux mutations de l'exon 12 de JAK2 au cours de la PV est superposable à celui de la mutation JAK2 V617F.

La présence d'une mutation de MPL ne semble pas affecter la survie, le risque thrombotique, la transformation leucémique ni l'évolution vers une myélofibrose (20).

En revanche, les mutations de CALR semblent avoir un impact pronostique positif (21).

Au cours de la TE, les patients avec ces mutations présenteraient moins de complications thrombotiques que les patients mutés JAK2 V617F. Aucune différence entre ces mutations n'a été mise en évidence sur la survie globale ou le risque de transformation en myélofibrose ou en leucémie aiguë.

Au cours de la MFP, les mutations de CALR sont associées à un meilleur pronostic avec une meilleure survie globale. Au contraire, les patients dits « triple négatifs » (c'est-à-dire sans mutation retrouvée de JAK2, MPL ni CALR) semblent avoir une moins bonne survie ainsi qu'un risque de transformation leucémique plus élevé que les patients avec un de ces marqueurs moléculaires (27).

Les mutations somatiques non situées sur les gènes classiques (JAK2, MPL et CALR) pourraient également avoir un impact pronostique, et l'avenir pourrait être à un séquençage génétique systématique qui permettrait de mieux définir des sous-groupes de patients au pronostic différent (24).

Enfin, bien qu'une prévalence plus importante du polymorphisme G20210A de la prothrombine ainsi que des anticorps antiphospholipides au cours des NMP ait été rapportée (45), leur impact sur le risque de thromboses n'a pas été démontré (46) mais cela est à confirmer au cours de plus larges études prospectives.

8. Traitements

Si l'on considère les objectifs thérapeutiques (6):

- Pour la TE et la PV, il s'agit principalement d'éviter le premier épisode ou la récurrence de thromboses et de saignements, et secondairement de contrôler les éventuels symptômes liés aux phénomènes microcirculatoires.
- Pour la MFP, où l'espérance de vie est diminuée de manière importante, il s'agit de prolonger la survie et, chaque fois que possible, traiter curativement par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ; en cas d'impossibilité ou d'échec, la qualité de vie est privilégiée.

Tous les patients porteurs d'une PV doivent être traités par faibles doses d'acide acétylsalicylique (ASA), ainsi que par des saignées en cas d'hématocrite > 45% (voire 42% pour les femmes). Dans deux essais prospectifs randomisés, la prescription d'ASA et un objectif d'hématocrite < 45% réduisaient significativement la mortalité d'origine cardiovasculaire et les événements cardio-vasculaires par comparaison respective à une surveillance simple et à un objectif d'hématocrite compris entre 45 et 50% (47,48). Le risque hémorragique n'était pas augmenté par l'ASA.

Les données sur l'utilisation de l'ASA au cours de la TE sont moins formelles. Une étude rétrospective conduite sur des patients à faible risque a montré qu'une anti-agrégation plaquettaire diminuait l'incidence des thromboses veineuses chez les patients porteurs d'une mutation JAK2 et l'incidence des thromboses artérielles chez les patients ayant des FDRCV, mais n'avait pas d'effet sur les autres groupes de patients (49). Dans une étude récente, le risque thrombotique chez les patients à faible risque porteurs d'une mutation CALR n'était pas modifié par la prise d'ASA, alors que le risque hémorragique était augmenté (50). Ainsi,

les recommandations actuelles sont un **traitement par ASA chez les patients porteurs d'une TE à haut risque, et à faible risque en cas de mutation JAK2 ou au cas par cas si FDRCV** ; une surveillance simple peut être mise en œuvre dans les autres cas (51).

L'ASA est également efficace dans le traitement des symptômes liés aux phénomènes microcirculatoires.

Un syndrome de vW acquis doit toutefois être recherché systématiquement en cas d'hémorragie ou de thrombocytose supérieure à $1000 \times 10^9/L$ car il représente une contre-indication à un traitement antiagrégant plaquettaire, en raison d'un risque hémorragique important.

Chez les patients à haut risque, en plus de l'ASA, un traitement cytoréducteur est indiqué (Tableau 5). Une splénomégalie symptomatique, des phénomènes microcirculatoires invalidants, l'aggravation d'une leucocytose, et une mauvaise tolérance des saignées pour la PV sont également des indications de cytoréduction.

Risque	TE	PV	MFP
Faible	Si mutation JAK2 et/ou si FDRCV : ASA Surveillance simple dans les autres cas	ASA + saignées pour maintien d'un hématicrite < 45% (voire < 42% pour les femmes)	Si anémie : thalidomide +/- prednisone, androgènes ou danazol Si splénomégalie : HU ou ruxolitinib Surveillance simple dans les autres cas
Elevé (1 ^{ère} intention)	< 40 ans : IFN* > 40 ans : HU	< 40 ans : IFN* > 40 ans : HU	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
Elevé (2 ^e intention)	< 40 ans : HU ou anagrélide 40-70 ans : IFN* ou anagrélide > 70 ans : busulfan ou anagrélide	< 40 ans : HU ou anagrélide* (ou ruxolitinib) 40-70 ans : IFN* ou anagrélide* (ou ruxolitinib) > 70 ans : busulfan ou anagrélide* (ou ruxolitinib)	Ruxolitinib ou inclusion dans un protocole thérapeutique

Tableau 5 : stratégie thérapeutique au cours des NMP.

D'après les recommandations établies par l'European LeukemiaNet (6).

*ASA = faibles doses d'acide acétylsalicylique ; IFN : interféron α ; HU : hydroxyurée ; * = hors AMM*

Au cours de la PV, l'hydroxyurée (HU), l'anagrélide, l'interféron α et le busulfan sont communément utilisés mais en réalité très peu d'études de phase III permettent de définir le traitement optimal.

- L'hydroxyurée (HU), inhibiteur de la ribonucléotide réductase et donc de la synthèse et de la réparation de l'ADN, a été évaluée versus le pipobroman dans une étude de la French Polycythemia Study Group, dont les résultats finaux sont une meilleure survie et un risque leucémogène plus faible dans le groupe HU (52). Des données plus récentes ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque leucémique avec l'HU (26). Ainsi, les recommandations de l'European LeukemiaNet sont de **privilégier l'HU en première intention (6)**.
- Le busulfan, un agent alkylant, était supérieur au radiophosphore en terme de survie mais était également associé à un taux de transformation leucémique similaire dans une étude européenne ancienne (53). Il est donc actuellement **réservé aux patients plus âgés (>70 ans)**.
- La réponse hématologique et moléculaire à un traitement par interféron α a été démontrée dans plusieurs études, y compris dans sa forme pégylée (54). Il a l'avantage d'être non leucémogène, n'a pas de toxicité gonadique ni de tératogénicité, et de par son effet sur la charge allélique de la mutation JAK2 a un potentiel impact sur l'histoire naturelle de la pathologie. Le prix élevé, les effets secondaires nombreux et la forme injectable obligatoire en font cependant un traitement à **réserver plutôt aux sujets jeunes (<40 ans)**.
- L'anagrélide est parfois utilisé **en seconde ligne, hors AMM**, par analogie avec les études disponibles dans la TE.
- Le Ruxolitinib, un inhibiteur de JAK 1 et 2, a été évalué dans les essais RESPONSE et RESPONSE-2 versus la meilleure thérapeutique disponible chez des patients porteurs d'une PV ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à l'HU avec ou sans splénomégalie. Il permettait un meilleur contrôle de l'hématocrite et une diminution du volume de la rate (55,56). Il a l'AMM depuis décembre 2015 dans cette indication.

Les événements thrombo-emboliques semblaient également diminués mais ne faisaient pas partie des critères de jugement principaux.

Au cours de la TE,

- L'étude randomisée de Cortelazzo a montré l'efficacité de l'utilisation d'HU et d'ASA chez des patients à haut risque comparativement à de l'ASA seule (57). Les recommandations de l'European LeukemiaNet (6) sont donc d'utiliser l'**HU en première intention.**

- L'HU a ensuite été comparée à l'anagrélide, inhibiteur de la synthèse d'AMP cyclique agissant de façon sélective sur les plaquettes, dans deux études randomisées (58,59). Dans la première, l'étude PT-1, l'HU était supérieure en termes de réduction du risque de thrombose artérielle, d'hémorragie majeure, et de myélofibrose secondaire. L'anagrélide était supérieur quant à la réduction du risque de thrombose veineuse. En revanche, dans la deuxième étude plus récente, l'étude ANAHYDRET, les deux traitements avaient une efficacité similaire sur la survenue d'événements thrombotiques et hémorragiques, alors que l'incidence des leucémies aigües et des myélofibroses secondaires n'était pas rapportée. Pour l'heure, **l'anagrélide a l'AMM en 2^e intention.**

- L'interféron α y compris dans sa forme pégylée permet une excellente réponse hématologique et moléculaire, mais s'accompagne de nombreux effets secondaires (60). Une étude randomisée comparant l'HU et l'interféron α chez des patients à haut risque est actuellement en cours. Tout comme dans la PV, **l'interféron α est réservé aux sujets jeunes < 40 ans.**

- De même, **le busulphan est utilisé plutôt chez les sujets âgés.**

Enfin, les FDRCV doivent toujours être recherchés et pris en charge activement.

Concernant la MFP et les myélofibroses post-PV et post-TE, le seul traitement prolongeant la survie ou permettant d'obtenir une guérison est l'allogreffe de CSH, mais il est grêvé d'une morbidité importante (61).

Ainsi, les patients à faible risque ou risque intermédiaire 1 (DIPSS) ne seront traités que de manière symptomatique. En cas d'anémie nécessitant des transfusions itératives, un traitement par thalidomide +/- prednisone, androgènes ou danazol pourra être utilisé. Les agents stimulant l'érythropoïèse sont souvent peu efficaces et peuvent aggraver la splénomégalie. En cas de splénomégalie symptomatique, l'HU est le traitement de 1ère intention. Le ruxolitinib a également l'AMM dans cette indication depuis 2012 mais l'aggravation de l'anémie qu'il peut entraîner doit être prise en compte.

Pour les patients à risque intermédiaire 2 ou haut risque (DIPSS) ou en cas de mutation à haut risque comme ASXL1 et SRSF2, l'allogreffe de CSH est considérée, et en cas de contre-indication, les patients doivent être si possible inclus dans des protocoles thérapeutiques. Sinon, les inhibiteurs de JAK peuvent être utilisés, le seul ayant l'AMM pour l'instant étant le ruxolitinib, qui a été testé contre placebo et contre le meilleur traitement disponible dans deux études randomisées COMFORT-1 et COMFORT-2 (62,63), avec une efficacité sur la diminution du volume de la rate et des signes généraux. En cas de splénomégalie réfractaire, la splénectomie ou la radiothérapie à faible dose peuvent être envisagées, mais il est à noter que la splénectomie a été associée à une diminution de la survie globale et une augmentation des transformations leucémiques dans une étude récente (64).

9. Prise en charge des complications vasculaires

La prise en charge des thromboses est à la phase initiale similaire aux patients sans NMP (65).

A la phase aigüe d'une thrombose veineuse, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux sont privilégiés par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF), à plus haut risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). L'anticoagulation est ensuite prolongée 3 à 6 mois avec des antagonistes de la vitamine K (AVK). La durée d'anticoagulation curative sera prolongée dans les cas suivants : pathologie incontrôlée, thromboses récidivantes ou de localisation atypique et pouvant mettre en jeu le pronostic vital : thrombose porte, Budd-Chiari, thrombose veineuse cérébrale. Une étude française portant sur 25 patients traités par nouveaux anticoagulants directs (NACO) ne montrait pas d'augmentation du risque thrombotique ou hémorragique (66), indiquant que ces médicaments pourraient être une option future pour les patients porteurs de NMP.

La prise en charge des hémorragies dépend du mécanisme en cause (35).

En cas d'hémorragie secondaire à un déficit en fvW, la desmopressine et l'acide tranexamique sont utilisés en première intention. Les concentrés plaquettaires, de fvW ou de facteur VIII recombinant sont réservés aux hémorragies sévères avec mise en jeu du pronostic vital. Chez ces patients, l'utilisation de traitements antiagrégants et/ou anticoagulants est contre-indiquée, et l'instauration ou l'optimisation d'un traitement cytoréducteur doit être envisagée.

Lorsqu'une dysfonction plaquettaire, iatrogène ou secondaire à la pathologie, est suspectée, les transfusions plaquettaires peuvent être utilisées.

Chez les patients porteurs d'une thrombopénie sévère liée à une insuffisance médullaire, les options thérapeutiques sont limitées et les transfusions plaquettaires sont à privilégier.

En revanche, chez les patients porteurs d'une thrombopénie liée à un hypersplénisme, les transfusions plaquettaires sont peu efficaces, alors qu'un traitement spécifique tel qu'un inhibiteur de JAK peut diminuer le volume de la rate et ainsi la profondeur des cytopénies. La splénectomie, bien qu'elle améliore l'anémie et la thrombopénie, est associée à une diminution de la survie globale et ne sera utilisée qu'en dernier recours (64).

Les thrombopénies secondaires aux traitements cytoréducteurs instaurés s'améliorent généralement secondairement, et dans le cas contraire une réévaluation thérapeutique doit être envisagée.

B. Principales complications pouvant survenir au cours d'une grossesse en population générale

1. Complications fœtales

Les complications les plus fréquentes pouvant survenir au cours d'une grossesse sont les fausses couches spontanées précoces, correspondant à l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) (67). Elles sont estimées à 15% des grossesses (68). Les fausses couches spontanées tardives correspondant à l'expulsion spontanée d'une grossesse survenant après 14 SA et avant 22 SA, et les morts fœtales in utero (MFIU) correspondant à l'arrêt spontané de l'activité cardiaque après 14 SA, sont beaucoup plus rares et surviennent chacune au cours de 0,5% des grossesses (69,70). Ces dernières sont fréquemment causées par une anomalie vasculaire utéro-placentaire.

Les naissances prématurées (avant 37 SA) sont estimées à 6-7% des grossesses (71).

2. Complications maternelles

a) *Hématologie physiologique de la grossesse*

La grossesse induit de nombreuses modifications physiologiques biologiques et particulièrement sur le plan hématologique (72).

Modifications de l'hémogramme

L'hémoglobine diminue dès 8 SA, jusqu'à 22 SA environ. Au-dessus du seuil de 10,5 g/dl d'hémoglobine, il s'agit d'une fausse anémie par hémodilution. En effet, l'augmentation du volume plasmatique (d'environ 1000 ml à terme) nécessaire à l'augmentation du débit cardiaque, est proportionnellement plus importante que l'augmentation du volume globulaire total (73).

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles apparaît en général vers le 2^e trimestre, entre 10 et 12 x 10⁹/L.

Une thrombopénie gestationnelle est également très classique, mais n'est constatée qu'au cours de 7% des grossesses (74), avec une diminution de 10 à 15% de la numération plaquettaire à partir du 2^e mois. Cette diminution est secondaire à l'hémodilution de la grossesse, mais également à une consommation et une activation à minima des plaquettes, comme en témoigne l'augmentation du CD40L soluble, marqueur d'activation plaquettaire (75,76). Les arguments permettant de retenir le diagnostic de thrombopénie gestationnelle sont une numération plaquettaire restant supérieure à 80 x 10⁹/L, une absence de thrombopénie avant la grossesse et une correction très rapide après l'accouchement.

Modifications de l'hémostase

Un état pro-coagulant marqué, caractérisé par une élévation des facteurs vW, VII, VIII, X et du fibrinogène, parallèlement à une diminution des facteurs anticoagulants tels que la protéine S et l'activité de la protéine C et de la capacité fibrinolytique, se développe au fur et à mesure de la grossesse et est maximal à terme (77). Ces modifications sont liées en grande partie aux modifications hormonales (hyperoestrogénie) de la grossesse. Elles ont pour but de protéger les femmes d'une hémorragie de la délivrance, mais ont pour conséquence d'augmenter le risque thrombotique.

Après l'accouchement, alors que le taux de plaquettes se corrige très rapidement, la normalisation des facteurs de coagulation est différée de 3 à 6 semaines, avec persistance d'un

déficit en protéine S pendant 2 mois, voire plus en cas d'allaitement, rendant donc cette période à risque thrombotique maximal.

b) Conséquences de l'hypercoagulabilité induite par la grossesse

Au cours d'une grossesse « normale », le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est augmenté de 5 à 10 fois, et de 15 à 35 fois au cours du post-partum comparativement à des femmes appariées pour l'âge en population générale, et complique 0,5 à 2,2 pour 1000 grossesses (78,79).

Certains facteurs maternels pré-existants à la grossesse sont communément admis pour augmenter ce risque thrombotique, tels que l'âge > 35 ans, l'obésité, le tabagisme, les antécédents personnels de MTEV et la présence d'une thrombophilie constitutionnelle ou acquise (80,81).

Une césarienne double également le risque thrombotique en comparaison à un accouchement par voie basse (82).

Enfin, le risque augmenté de MTEV après procréation médicalement assistée (PMA), où la coagulation est activée de manière encore plus importante par la stimulation ovarienne et les taux supra-physiologiques d'œstrogènes, a également été suggéré par plusieurs études observationnelles, en particulier en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (83).

La fréquence des hémorragies graves survenant en cours de grossesse ou en post-partum est quant à elle estimée à 1,7% (71).

3. Complications vasculaires placentaires

Placentation normale

L'un des facteurs clés conditionnant le bon déroulement d'une grossesse est le développement et le maintien d'un flux sanguin utérin normal et le développement adéquat du placenta. Ce système se développe au cours du 1^{er} et du début du 2^{ème} trimestre de grossesse. L'une des étapes principales a lieu au cours des premières semaines de grossesse, lorsque les cellules trophoblastiques vont pénétrer dans la paroi des artères spiralées, branches dérivées des artères utérines, et envahir la media, détruisant le tissu élastique et musculaire. Vers 18 SA, toute la longueur des artères spiralées jusqu'au myomètre est envahie. Les artères spiralées sont alors atones et insensibles aux facteurs vasoactifs, permettant la transition d'une

circulation à faible volume et haute résistance vers une circulation à haut volume et faible résistance (84).

Placentation anormale

Les défauts de perfusion placentaire peuvent entraîner un retard de croissance intra-utérin (RCIU) dit alors d'origine vasculaire et/ou une pré-éclampsie.

La pré-éclampsie est classiquement définie par l'association d'une hypertension artérielle (HTA) gravidique survenant après 20 SA, avec des valeurs de pression artérielle systolique supérieures à 140 mmHg et/ou des valeurs de pression artérielle diastolique supérieures à 90 mmHg (85), et d'une protéinurie supérieure à 0,3 g/24h. Ce syndrome complique environ 2 à 3% des grossesses (71,86), et peut évoluer vers une insuffisance rénale aigüe, un HELLP syndrome (pour Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count) (87), une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), un hématome rétro-placentaire ou encore une crise d'éclampsie, se présentant comme une crise convulsive généralisée tonico-clonique (88). Au niveau fœtal, les conséquences peuvent être un RCIU, une prématurité induite, ou encore une MFIU.

L'origine de la pré-éclampsie est un défaut d'invasion trophoblastique des artères utérines spiralées, menant à une hypoperfusion placentaire (**Figure 4**) (88). Le placenta ischémié va ensuite libérer dans la circulation maternelle des facteurs responsables du syndrome de pré-éclampsie. On retrouve ainsi une diminution de la production de prostacycline et une production excessive de thromboxane, molécule pro-agrégante et vasoconstrictrice produite par les plaquettes. Cette observation constitue la base de l'utilisation d'agents anti-plaquettaires, l'ASA à faibles doses en particulier, dans la prévention ou la diminution de la sévérité d'une pré-éclampsie (89).

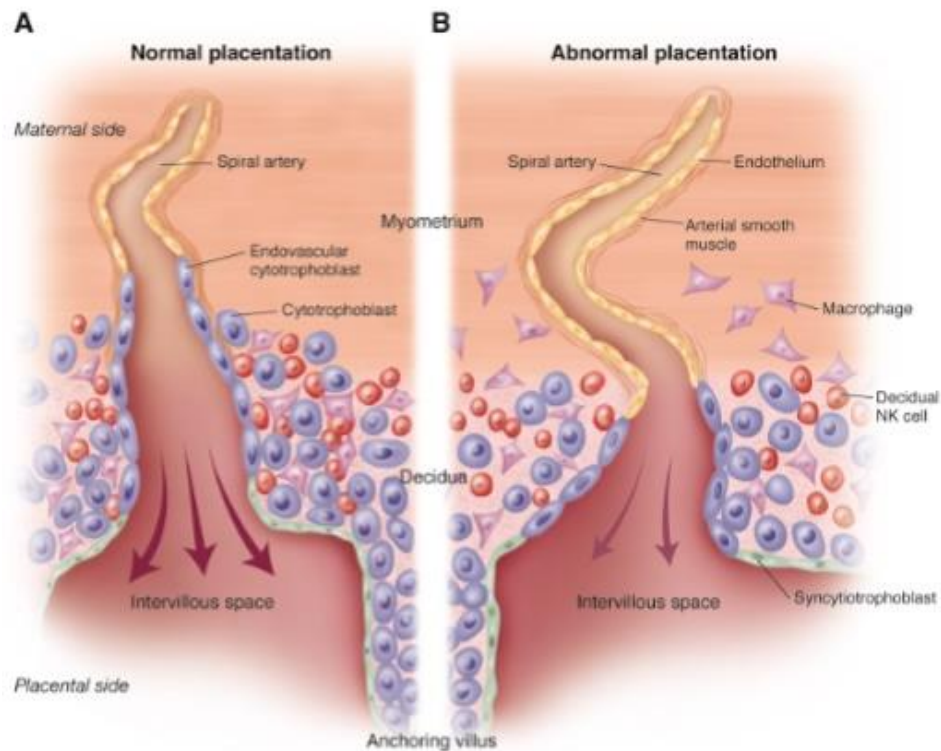


Figure 4 : Invasion trophoblastique au cours d'une placentation normale et anormale. *D'après Redman (88). Au cours d'une placentation normale (A), les cellules du cytotrophoblaste envahissent progressivement la paroi des artères maternelles spiralées, stimulant le remodelage et la vasodilatation artérielle. Au cours de la pré-éclampsie (B), cette invasion est insuffisante, menant à un défaut de remodelage de la paroi artérielle.*

Le risque de pré-éclampsie est augmenté par la présence d'une HTA, d'une maladie rénale chronique, d'une obésité, d'un diabète, d'un âge maternel > 35 ans et d'une thrombophilie héréditaire ou acquise (90). Au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL) par exemple, les anticorps antiphospholipides se lient aux phospholipides exprimés par les cellules trophoblastiques et inhibent leur prolifération et leur différenciation, empêchant le bon déroulement de la placentation. Leur action thrombogénique peut également diminuer la perfusion placentaire alors que la placentation est déjà établie (91).

Un RCIU correspond à un petit poids pour l'âge gestationnel associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à 3 semaines d'intervalle). La définition du RCIU est variable d'une étude à l'autre, le seuil retenu de biométrie fœtale pouvant varier du 3^e au 10^e percentile (92). Dans le cas d'un RCIU d'origine vasculaire, le défaut de fonctionnement placentaire serait également dû à un défaut d'invasion trophoblastique (93). Les facteurs de

risque surajoutés sont à nouveau un âge > 35 ans, une pathologie vasculaire maternelle (HTA, diabète), une thrombophilie, une consommation alcoolo-tabagique, la primiparité et la grande multiparité, un antécédent de RCIU.

Doppler des artères utérines

Parmi les outils prédictifs de pré-éclampsie et de RCIU, le Doppler des artères utérines a été très largement évalué, considérant qu'il pourrait être le reflet de la mise en place adéquate du système vasculaire utéro-placentaire. Au cours de la majorité des grossesses, l'artère utérine perd son caractère élastique dès le premier trimestre. L'étude des flux sanguins par examen Doppler permet alors de mettre en évidence une absence de reflux (ou notch) entre la systole et la diastole et un indice de résistance faible, reflétant une invasion trophoblastique adéquate et la perte d'élasticité des vaisseaux artériels utérins. L'intérêt du Doppler utérin a principalement été évalué au cours du 2^e trimestre de grossesse. Les études les plus récentes sont en faveur d'une sensibilité médiocre en population générale (94) mais satisfaisante dans une population à risque et surtout d'une valeur prédictive négative élevée (respectivement 75% et 96% pour le risque de pré-éclampsie et 72% et 92% pour le risque de RCIU dans l'étude de Axt-Fliedner *et al*) (95). Au cours du SAPL en particulier, le Doppler des artères utérines semblent être un très bon outil prédictif de complication utéro-placentaire (96,97).

En pratique, le Doppler des artères utérines est donc utilisé préférentiellement au cours de grossesses à haut risque de pré-éclampsie et/ou de RCIU vasculaire, ou dans un but étiologique en situation de RCIU. Cependant, la placentation étant déjà effectuée au moment de la réalisation de cet examen, l'intérêt d'une intervention thérapeutique en cas de Doppler pathologique est limité. Seule l'ASA semble avoir un effet bénéfique dans cette indication, la réduction du risque de pré-éclampsie qu'elle entraîne étant d'autant plus importante que son introduction est précoce (98,99). L'introduction d'héparine prophylactique quant à elle n'a été évaluée dans aucune étude.

III. Grossesse au cours d'une NMP : connaissances actuelles

A. Revue des cas rapportés dans la littérature

Thrombocytémie essentielle

Les grossesses rapportées dans la littérature concernent surtout la TE, celle-ci ayant un pic d'incidence chez la femme jeune. Le **tableau 6** résume les principales études, comportant au moins 15 grossesses pour éviter le biais de publication. Au total, plus de 700 grossesses chez 400 femmes porteuses de TE ont été rapportées. Une augmentation importante des complications fœtales est retrouvée. Si l'on cumule les résultats de ces études, le taux de naissances vivantes était de 66% et de naissances normales à terme de 54% (versus 80% en population générale). Les complications les plus fréquentes étaient les fausses couches spontanées précoces (FCSP), qui s'élevaient à 27% des grossesses (versus 15% environ en population générale (68)), suivies des fausses couches spontanées tardives concernant 4% des grossesses (versus 0,5% dans la population générale (69)), des MFIU à 2%, des RCIU à 3%, des naissances prématurées à 8%. Les complications maternelles étaient plus rares. Les pré-éclampsies s'élevaient à 3% des cas. Les complications thrombotiques survenaient surtout dans la période du post-partum et s'élevaient à 6% des cas. Les complications hémorragiques étaient estimées à 5% (dont 2% de complications hémorragiques majeures c'est à dire nécessitant une transfusion de culots globulaires ou avec perte de plus de deux points d'hémoglobine). Ces chiffres sont cependant à interpréter avec précaution, l'ensemble de ces études étant très disparates. Ainsi, dans la cohorte de Randi *et al* (100) portant sur 237 grossesses, 11% de complications thrombotiques et 11% de complications hémorragiques sont détaillées, alors que les complications fœtales à type de RCIU ou de prématurité n'ont pas été recherchées.

Auteur	Date de publication	Patientes (n)	Grossesses (n)	Naissances vivantes	Naissances normales AT	FCSP (<14 SA)	FCST (14-22 SA)	MFIU (>22 SA)	RCIU	PM	PE	Thromboses	Hémorragies
Beressi (101)	1995	18	32	17	12	15	1	1	DM	1	1	1	4
Pagliari (102)	1996	9	15	9	5	3	0	3	2	4	0	4	1
Randi (103)	1999	13	16	13	10	3	0	0	0	3	0	3	0
Bangerter (104)	2000	9	17	11	8	6	0	0	0	3	0	1	5
Cincotta (105)	2000	12	30	17	12	5	6	2	2	5	1	1	0
Wright(106)	2001	20	41	22	21	17	1	1	DM	1	DM	2	2
Niittyvuopio (107)	2004	16	40	26	23	13	1	1	1	2	3	0	1
Passamonti (108)	2007	58	96	52	49	27	4	3	4	DM	5	1	0
Gangat(109)	2009	36	63	38	37	22	3	0	DM	1	1	0	3
Melillo(110)	2009	92	122	92	80	23	7	4	2	12	3	5	1
Palandri (111)	2010	13	24	DM	15	DM	DM	DM	0	0	DM	DM	DM
Randi (100)	2014	158	237	168	152	60	8	1	DM	DM	9	25*	23
Total (%)		454	752	480/728 (66%)	409/752 (54%)	194/728 (27%)	27/728 (4%)	16/728 (2%)	10/360 (3%)	32/419 (8%)	21/687 (3%)	43/728 (6%)	40/728 (5%)

Tableau 6 : résumé de la littérature concernant les complications des grossesses chez les femmes porteuses de thrombocytémie essentielle.

Abréviations : AT, à terme ; FCSP, fausses couches spontanées précoces ; SA, semaines d'aménorrhée ; FCST, fausses couches spontanées tardives ; MFIU, mort fœtale in utero ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; DM, donnée manquante ; PM, prématurité ; PE, pré-éclampsie.

** parmi les 25 complications thrombotiques rapportées par Randi et al, sont décrits 2 syndromes coronariens aigus, 3 accidents vasculaires cérébraux, 6 thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, 13 thromboses portales et 1 thrombose veineuse cérébrale.*

Polyglobulie primitive

Concernant la PV, la série la plus importante rapportée dans la littérature comporte 8 patientes et 16 grossesses (7). Les autres séries sont pour la plupart très anciennes et portent sur 1 à 4 grossesses seulement. Une communication orale très récente présentée au cours du congrès 2016 de l'European Hematology Association (112) décrit également 70 grossesses chez 48 patientes suivies pour une PV. Au total, 109 grossesses chez 67 patientes ont donc été rapportées (**Tableau 7**). Le taux de naissances vivantes était de 70%. La complication la plus fréquente était également la FCSP dans 19% des cas. Une prématurité induite survenait au cours de 18% des grossesses et une MFIU dans 9%. Les complications utéro-placentaires semblaient nettement plus importantes qu'au cours des TE: des RCIU et pré-éclampsies étaient rapportés dans 18% des cas chacun. La morbidité maternelle semblait également augmentée avec des thromboses dans 5,5% des cas, dont une coagulation intra-vasculaire disséminée ayant entraîné le décès maternel dans un cas, et des hémorragies dans 11% des cas. A nouveau, l'hétérogénéité de ces études doit être prise en compte, les complications rapportées étant très variables d'une étude à l'autre. Griesshammer *et al* (112) décrivent 19% de complications thrombo-hémorragiques maternelles mais n'ont pas inclus les insuffisances utéro-placentaires. A l'inverse, Robinson *et al* (7) détaillent 17% de prématurités et 17% de RCIU mais seulement 6% de complications maternelles thrombotiques et aucune complication hémorragique.

Myélofibrose primitive

Au cours de la MFP, seules 11 grossesses chez 6 patientes ont été rapportées dans la littérature (**Tableau 8**) (113–117). Le pronostic semble plus sombre avec un taux de naissances vivantes de 55%, dont 32% de naissances prématurées. Les grossesses étaient compliquées de MFIU dans 36% des cas.

Auteur	Date de publication	Patientes (n)	Grossesses (n)	Naissances vivantes	Naissances normales AT	FCSP (<14 SA)	FCST (14-22 SA)	MFIU (>22 SA)	RCIU	PM	PE	Thromboses	Hémorragies
Hochman (118)	1961	1	4	2	0	0	0	2	0	2	3	0	0
Ruch (119)	1964	1	2	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
Harris (120)	1967	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1
Centrone (121)	1967	1	3	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
Ferguson (122)	1983	1	2	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0
Crowley (123)	1987	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (Décès maternel*)	0
Ruggeri (124)	2001	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Subtil (125)	2001	1	3	1	0	0	0	2	2	1	0	1	0
Pata (126)	2004	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Robinson (7)	2004	8	18	11 (1 DNN) (61%)	8 (44%)	4 (22%)	0	2 (11%)	3 (17%)	3 (17%)	1 (6%)	1 (6%)	0
Aggarwal (127)	2011	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Griesshammer (112)	2016	48	70	54 (77%)	DM	13 (19%)	1 (1,4%)	3 (4,2%)	DM	DM	DM	2 (3%)	11 (16%)
Total (%)		67	109	77/109 (70%)	16/39 (41%)	21/109 (19%)	1/109 (1%)	10/109 (9%)	7/39 (18%)	7/39 (18%)	7/39 (18%)	6/109 (5,5%)	12/109 (11%)

Tableau 7 : résumé de la littérature concernant les complications des grossesses chez les femmes porteuses de polyglobulie primitive.

Abréviations : AT, à terme ; FCSP, fausses couches spontanées précoces ; SA, semaines d'aménorrhée ; FCST, fausses couches spontanées tardives ; MFIU, mort fœtale in utero ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; DM, donnée manquante ; PM, prématurité ; PE, pré-éclampsie ; DNN, décès néonatal.

**la cause du décès était une coagulation intravasculaire disséminée compliquée d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse cérébrale.*

Auteur	Date de publication	Patientes (n)	Grossesses (n)	Naissances vivantes	Naissances normales AT	FCSP (<14 SA)	FCST (14-22 SA)	MFIU (>22 SA)	RCIU	PM	PE	Thromboses	Hémorragies
Taylor (113)	1992	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Gotic (114)	2001	1	3	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0
Tulpule (115)	2008	2	4	2	2	1	0	1	0	0	0	0	1
Bai (117)	2010	1	2	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Zivkovic (116)	2015	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (%)		6	11	6/11 (55%)	4/11 (36%)	1 (9%)	0	4/11 (36%)	1/11 (9%)	2/11 (18%)	1/11 (9%)	0	1/11 (9%)

Tableau 8 : résumé de la littérature concernant les complications des grossesses chez les femmes porteuses de myélofibrose primitive.

Abréviations : AT, à terme ; FCSP, fausses couches spontanées précoces ; SA, semaines d'aménorrhée ; FCST, fausses couches spontanées tardives ; MFIU, mort fœtale in utero ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PM, prématurité ; PE, pré-éclampsie.

Etudes prospectives

Une seule étude prospective concernant l'évolution des grossesses chez les femmes porteuses de NMP a été publiée à ce jour dans la littérature (128). Cette cohorte de 58 grossesses chez 58 patientes, comprenant 47 TE, 5 PV, 5 MFP et 1 NMP indéterminée, fait état d'un excellent pronostic obstétrical avec un taux de naissances vivantes de 96% et seulement 1 FCSP et 1 MFIU, venant contredire l'ensemble des études rétrospectives précédentes. Aucune complication maternelle thrombotique n'a été retrouvée, celles-ci pouvant avoir été omises du fait de la durée très courte de suivi post-partum. En revanche, 12,5% d'hémorragies sont décrites. A l'inverse, certaines complications sont nettement plus fréquentes que dans les études précédentes avec notamment un RCIU compliquant 33% des grossesses, et une pré-éclampsie compliquant 9% des grossesses.

Ainsi, malgré le nombre total relativement important de grossesses rapportées, l'hétérogénéité des méthodes de recueil sous-estime possiblement l'incidence de certaines complications. Des études recensant de manière exhaustive l'ensemble des complications maternelles et fœtales sont nécessaires.

B. Pathogenèse de l'insuffisance placentaire au cours d'une NMP

Le mécanisme supposé des dysfonctions utéro-placentaires au cours d'une NMP est, de manière très similaire à ce qui est décrit dans le SAPL, une thrombose dans la circulation utero-placentaire, entraînant initialement un défaut de placentation mais pouvant également se poursuivre tout au long de la grossesse, aggravant donc l'hypoperfusion placentaire. Cela a été documenté sur diverses études anatomopathologiques, confirmant les infarctus placentaires multiples et la présence de microthrombi chez les patientes atteintes de TE et de MFP et dont les grossesses ont été compliquées de perte fœtale tardive, de RCIU ou d'accouchement prématuré (102,114).

C. Stratification du risque

Facteurs de risque de complications

A l'heure actuelle, aucun facteur de risque de complication d'une grossesse au cours de NMP n'a pu être formellement identifié. Dans trois études rétrospectives, des facteurs tels qu'un âge > 35 ans, la nulliparité ou la multiparité, l'obésité, la présence de FDRCV, la présence d'un facteur de thrombophilie surajouté, une thrombocytose, une hyperleucocytose, le taux d'hémoglobine, n'influençaient pas significativement le pronostic de la grossesse (108–110).

La présence d'une mutation de JAK2 V617F était un facteur de risque indépendant de complication obstétricale dans la cohorte de Melillo *et al* (110) avec un odds ratio (OR) à 6,19 par rapport aux patientes JAK2 V617F négatives, et dans la cohorte de Passamonti *et al* (108) avec un OR à 2. Cependant, d'autres études ont retrouvé des résultats contradictoires, ne retrouvant aucune association entre la mutation JAK2 V617F et le pronostic obstétrical (100,109).

Dans l'étude de Randi *et al* (100) analysant 237 grossesses chez des patientes porteuses de TE, soit la plus importante cohorte ayant été publiée à ce jour, la présence d'au moins un FDRCV et un antécédent de complication obstétricale émergeaient comme facteurs de risque indépendants d'événements thrombotiques ultérieurs.

Stratification du risque

Les données publiées concernant la prise en charge thérapeutique et le suivi d'une grossesse au cours d'une NMP sont très limitées. Aucune recommandation officielle n'existe. La prise en charge actuelle se base donc uniquement sur des avis d'experts (129–131).

Bien que le mécanisme des thromboses soit différent, des états pro-thrombotiques tels que les thrombophilies héréditaires et le SAPL se compliquent de pertes fœtales précoces et tardives, de dysfonctions placentaires et de complications maternelles thrombotiques de manière similaire aux NMP (132,133). Les avis d'experts présentés ci-après reposent donc à la fois sur les connaissances actuelles sur le déroulement d'une grossesse au cours d'une NMP mais également en partie sur les recommandations appliquées au cours du SAPL et des thrombophilies héréditaires (134,135).

Les facteurs de risques habituels, utilisés hors grossesse et rendant compte de l'activité de la maladie (**Tableau 4**), c'est-à-dire un antécédent de thrombose ou d'hémorragie liée à la NMP, un taux de plaquettes $> 1500 \times 10^9/L$ ou un taux d'hématocrite $> 45\%$ malgré saignées, sont également considérés comme des facteurs de risque de complication au cours de la grossesse. A noter que le seuil de plaquettes considéré à risque est abaissé par certains auteurs à $1000 \times 10^9/L$ pour tenir compte de l'hémodilution liée à la grossesse (131).

Un antécédent de complication obstétricale pouvant être rattaché à la NMP (incluant au moins 3 FCS précoces ou 1 FCS tardive, un RCIU vasculaire, une pré-éclampsie, une MFIU ou un décès néonatal sans autre cause identifiée) est également considéré par la plupart des experts

comme étant à haut risque de complication au cours d'une nouvelle grossesse, tel que suggéré par la cohorte de Randi (100). Cette notion n'a pas été confirmée par d'autres auteurs (106). Cependant, là encore, le parallélisme est fait avec les données existantes dans le SAPL et les thrombophilies héréditaires, où un antécédent obstétrical est considéré comme un facteur de risque de complication et constitue une indication à une intensification thérapeutique lors d'une nouvelle grossesse (136).

Enfin, d'autres facteurs de risque sont ajoutés de manière variable par les auteurs, notamment un âge > 35 ans et la présence d'au moins deux facteurs de thrombophilie héréditaire pour Griesshammer *et al* (131), et certains FDRCV maternels comme une HTA ou un diabète préalables à la grossesse et pour lesquels un traitement anti-hypertenseur ou anti-diabétique est nécessaire pour Harrison (130).

Ainsi, selon ces avis d'experts, si un seul des facteurs listés dans le **Tableau 9** est présent, la grossesse est à considérer à haut risque de complication fœtale et/ou maternelle, et le traitement doit être intensifié par héparine et/ou traitement cytoréducteur.

FDR liés à l'activité de la NMP	FDR liés aux antécédents obstétricaux	FDR liés à la mère	Stratégie thérapeutique
Antécédent de thrombose			→ ajout d'héparine à dose préventive et d'interféron α
	≥ 3 FCS précoce ou ≥ 1 FCS tardive RCIU MFIU ou décès néonatal sans autre cause identifiée Pré-éclampsie	<i>Age > 35 ans **</i> <i>> 2 facteurs de thrombophilie héréditaire **</i>	→ ajout d'héparine à dose préventive uniquement *
Antécédent d'hémorragie majeure Numération plaquettaire > 1000-1500 x 10 ⁹ /L Hématocrite > 45% malgré saignées		<i>Diabète ou hypertension artérielle nécessitant un traitement ***</i>	→ ajout d'interféron α uniquement

Tableau 9 : facteurs de risque (FDR) de complication et stratégie thérapeutique au cours d'une grossesse chez une patiente porteuse d'une NMP. D'après (129-131). Les facteurs de risque non consensuels entre les différents experts apparaissent en italique.

FCS : fausse couche spontanée ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; MFIU : mort fœtale in utero.

* Harrison (129,130) et Robinson (7) recommandent également l'ajout d'interféron α .

** D'après Griesshammer (131) uniquement

*** D'après Harrison (130) uniquement

D. Traitements

Les traitements les plus fréquemment utilisés sont l'aspirine à faible dose, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et l'interféron α , ainsi que les saignées pour les femmes porteuses d'une PV.

1. Traitements antiagrégants plaquettaires

L'étude CLASP (137) a montré l'innocuité de faibles doses d'ASA au cours de la grossesse. Cette étude randomisée a comparé l'administration de 60 mg/jour d'ASA versus placebo chez 9364 femmes enceintes. Chez la mère, le risque de saignement n'était pas augmenté, tant au niveau des hémorragies du post-partum qu'au décours de l'anesthésie épidurale. Chez le nouveau-né, aucune malformation et aucune complication hémorragique n'ont été détectées.

Dans deux méta-analyses ayant porté sur 42 études randomisées, incluant plus de 30 000 patientes, l'ASA à faibles doses (≤ 75 mg/jour) débutée dès le début de la grossesse permettait une diminution de 15% du nombre de pré-éclampsies et de pertes fœtales en population générale (89,138). L'efficacité de l'ASA dans la prévention des complications obstétricales au cours des NMP a été retrouvée dans de nombreuses petites études rétrospectives (102,104,105,109,139). Certaines études en revanche ont retrouvé un résultat contradictoire (106,108).

En-dehors d'une grossesse, l'ASA est recommandée pour toutes les femmes porteuses d'une PV (48). Aucun intérêt n'a en revanche été démontré en cas de TE à faible risque (49). Cependant, cette stratification n'est probablement pas applicable au cours de la grossesse où s'ajoute un sur-risque de thrombose, même si cela n'a pour l'instant été évalué dans aucune étude.

Ainsi, toutes les patientes doivent être traitées par ASA faibles doses (≤ 75 mg/jour) dès le début de la grossesse et jusqu'à 6 semaines en post-partum sauf contre-indication, principalement représentées par un antécédent d'hémorragie majeure ou par un syndrome de vW acquis. En cas de résistance à l'ASA, confirmée biologiquement, la dose d'ASA peut éventuellement être augmentée ou substituée par du clopidogrel, mais l'utilisation de ce dernier est très peu documentée au cours de la grossesse (140).

L'ASA doit être stoppé 1 à 2 semaines avant l'accouchement pour éviter tout risque d'hématome épidural suite à l'anesthésie péridurale et relayé par de l'héparine à dose préventive.

2. Traitements anticoagulants

Le traitement anticoagulant utilisé préférentiellement au cours de la grossesse et notamment du 1^{er} trimestre est l'héparine, du fait d'un risque de malformations fœtales lié aux AVK, appelé « warfarin embryopathy » (141).

Parmi les héparines, les HBPM doivent être privilégiées en raison du plus faible risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (142) et de difficulté potentielle à manier les héparines non fractionnées qui présentent une pharmacodynamie modifiée au cours de la grossesse (augmentation du volume plasmatique et des protéines se liant à l'héparine). Les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire et leur efficacité ainsi que leur innocuité au cours de la grossesse ont été démontrées dans une vaste méta-analyse ayant inclus 2777

grossesses (143). En cas de TIH, extrêmement rares en cours de grossesse, l'utilisation de danaparoïde sodique est possible (144).

Un relai AVK-héparine à dose curative est donc nécessaire dès le début de la grossesse en cas de traitement par AVK au long cours.

Du fait du risque thrombotique plus élevé au cours de la période du post-partum, une prophylaxie par héparine est largement recommandée en cas de facteur de risque surajouté de thrombose, incluant la présence d'une thrombophilie congénitale ou acquise (145). **Toutes les patientes porteuses d'une NMP doivent donc être traitées par héparine à dose préventive durant 6 semaines en post-partum en plus de l'ASA.**

En cas de stratification à haut risque du fait d'un antécédent thrombotique, une prophylaxie anti-thrombotique par héparine doit également être prescrite tout au long de la grossesse, ayant pour but de diminuer l'incidence des récurrences en cours de grossesse.

En revanche, l'utilisation d'héparine pour prévenir les complications fœtales chez les patientes porteuses de NMP reste strictement empirique.

En population générale, l'héparine à dose prophylactique ajoutée à l'ASA n'a pas démontré son efficacité concernant la prévention des récurrences des pertes fœtales ni des complications vasculaires placentaires (146–149).

Chez les patientes porteuses d'une thrombophilie héréditaire sans antécédent de MTEV mais avec antécédents de perte fœtale, les données concernant l'efficacité de l'héparine sur l'amélioration du pronostic obstétrical sont contradictoires, ne permettant pas pour l'instant de recommander son utilisation systématique dans une telle situation (150). Une étude réalisée chez des patientes porteuses d'une mutation du facteur V Leiden, d'une mutation G20210A de la prothrombine ou d'un déficit en protéine S et ayant présenté au moins une perte fœtale, a montré que l'ASA était inférieur à l'énoxaparine 40 mg en termes de taux de naissances vivantes et de poids fœtal (151). Ce résultat n'a pas été confirmé au cours d'une méta-analyse plus récente mais ayant inclus des études très hétérogènes (152).

Néanmoins, l'utilisation d'héparine à dose préventive est clairement recommandée en cas de grossesse chez les patientes porteuses d'une SAPL obstétrical (135,153). En effet, un traitement par ASA et héparine à dose prophylactique a été associé à une amélioration du pronostic obstétrical chez des patientes aux antécédents de FCSP à répétition (136,154,155) et

chez des patientes aux antécédents de FCS tardive ou de dysfonction placentaire (156,157) et porteuses d'anticorps antiphospholipides.

L'effet bénéfique de l'héparine sur les taux de naissances vivantes et de complications maternelles au cours de NMP a été suggéré au cours de deux petites études rétrospectives (102,104).

Ainsi, les experts s'accordent pour recommander l'utilisation d'héparine à dose préventive associée à l'ASA dès le début d'une grossesse chez une femme porteuse de NMP et étant stratifiée à haut risque de complication du fait d'antécédents obstétricaux.

La question de la dose optimale en revanche reste débattue. Le risque thrombotique restait élevé malgré l'administration d'héparine prophylactique simple dose au cours de grossesses chez des patientes ayant des antécédents thrombotiques dans plusieurs études (158). Le monitoring de l'activité antiXa pourrait ne pas être fiable au cours de la grossesse (159). Une étude a suggéré que l'administration de doubles doses d'énoxaparine pourrait améliorer le pronostic obstétrical d'une population à haut risque thrombotique (160). Harrison (129) suggère également de doubler la dose habituelle à partir de 16 SA jusqu'à 3 jours post-partum en cas d'antécédent de thrombose veineuse, et tout au long de la grossesse en cas de thrombose artérielle. Une étude contrôlée randomisée ayant pour but de comparer une dose simple versus double d'HBPM prophylactique dès le début de la grossesse chez des femmes ayant des antécédents thrombotiques est en cours (161) et pourrait aider à l'établissement de recommandations précises. En pratique à l'heure actuelle en France, c'est une simple dose prophylactique qui est généralement prescrite par les cliniciens.

Lors de l'accouchement, une HBPM préventive doit être stoppée depuis 12h pour permettre une anesthésie péridurale. Ainsi, elle sera stoppée dès le début des contractions, ou 12h avant en cas d'accouchement programmé. Une HBPM curative ne doit pas être utilisée dans les 24h précédant l'accouchement. La reprise doit s'effectuer dès que possible au cours du post-partum, au moins 4h après le retrait du cathéter épidural et en l'absence de saignement actif. L'allaitement n'est pas contre-indiqué par la prise d'héparine.

3. Saignées thérapeutiques

Malgré la chute naturelle du taux d'hémoglobine et d'hématocrite au cours de la grossesse, des saignées peuvent être nécessaires. La cible thérapeutique d'hématocrite est identique à celle utilisée hors grossesse, c'est-à-dire 45% (162).

4. Traitements cytoréducteurs

Les trois traitements cytoréducteurs susceptibles d'être utilisés chez un sujet jeune au cours d'une NMP sont l'HU, l'anagrélide et l'interféron α . Aucun de ces traitements n'a l'AMM au cours de la grossesse.

Hydroxyurée

L'HU traverse la barrière placentaire et sa tératogénicité a été documentée chez plusieurs espèces animales, avec notamment anomalies d'ossification de la boîte crânienne, hydrocéphalie, vertèbres lombaires manquantes, RCIU et FCS (163), à des doses 10 à 100 fois plus élevées que celles utilisées chez l'homme cependant. Une série de grossesses sous HU a été rapportée (164), retrouvant un nombre important de RCIU, MFIU et prématurités. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'HU au cours d'une grossesse.

Anagrélide

L'anagrélide passe également la barrière placentaire et est contre-indiqué du fait d'un risque théorique de thrombopénie chez le fœtus. Seules 6 grossesses sous anagrélide sont décrites dans la littérature (165), rendant difficile toute conclusion, avec cependant un nouveau-né normal dans 5 cas sur 6 et 1 FCSP.

Interféron α

Du fait de son haut poids moléculaire, l'interféron α ne traverse pas la barrière placentaire. Aucun effet tératogène n'a été rapporté chez l'animal à des doses standards. Chez l'homme, bien que le nombre de grossesses sous interféron α rapporté dans la littérature reste faible, aucun effet tératogène n'a été décrit (166). Un cas de malformations fœtales multiples (sexe ambigu, hémivertèbres T6 à T10 avec 11 paires de côtes et scoliose secondaire) et RCIU a été relevé chez une patiente porteuse de TE, traitée par HU et aspirine puis interféron α à partir du 4^e mois (167), mais ces malformations correspondent plutôt à celles décrites chez les animaux traités par HU et seraient donc à rapporter plutôt à l'HU qu'à l'interféron α . En revanche, un cas de grossesse sous interféron α , compliquée de prématurité, RCIU, rash malaire, thrombopénie transitoire et bilan immunologique chez le nouveau-né et la mère caractéristiques de lupus néonatal a été rapporté (168). Certains auteurs ont également suggéré une baisse de la fertilité (169).

L'interféron α reste cependant la drogue de choix en cas de nécessité de traitement cytoréducteur. Plusieurs auteurs ont suggéré que l'interféron α améliorerait le pronostic de la grossesse mais ces données sont basées uniquement sur des études rétrospectives de faible ampleur (105,107,108,170–172). **En cas de stratification de la grossesse à haut risque du fait d'un antécédent thrombotique ou hémorragique ou d'une situation hématologique incontrôlée** (hématocrite $> 45\%$ malgré saignées ou plaquettes $> 1000-1500 \times 10^9/L$), la patiente sera en principe déjà sous traitement cytoréducteur et **le switch devra être effectué en faveur de l'interféron α dès que possible. De même, la survenue de l'une de ces complications au cours de la grossesse constitue une indication à débiter un traitement par interféron α .**

Certains auteurs préconisent également l'introduction d'un traitement cytoréducteur en cas d'antécédent de complication obstétricale, en dépit de l'absence d'indication hématologique formelle (7,130). Cette situation peut être controversée. Cependant, comme décrit précédemment, le mécanisme sous-tendu de ces complications obstétricales pourrait être une thrombose de la circulation utéro-placentaire. Or, en-dehors d'une grossesse il est bien documenté que le contrôle de la pathologie par un traitement cytoréducteur diminue l'incidence des thromboses (57), ce qui pourrait donc justifier une escalade thérapeutique chez ces patientes. L'interféron α pourrait en outre exercer un double effet protecteur au cours de la grossesse. En plus du possible effet bénéfique de la cytoréduction, il pourrait jouer un rôle dans l'interaction fœto-maternelle identique aux interférons naturellement produits par le placenta (173).

Les objectifs de cytoréduction sont les mêmes qu'en-dehors de la grossesse, soit un objectif de plaquettes $< 400 \times 10^9/L$ et d'hématocrite $< 45\%$.

Selon une série récente de 10 patientes porteuses d'une TE et traitées pendant leur grossesse par interféron α -2a pégylé, le pronostic obstétrical est amélioré par rapport aux grossesses antérieures qui pour la plupart n'avaient pas été prises en charge par interféron, avec en parallèle une bonne tolérance maternelle du traitement et une absence de tératogénicité (174). L'interféron α -2a pégylé paraît donc être une bonne alternative à l'interféron non pégylé pour les femmes nécessitant un traitement cytoréducteur en cours de grossesse.

L'interféron α est en revanche probablement excrété dans le lait maternel, contre-indiquant l'allaitement.

5. Aphérèse plaquettaire

Il s'agit d'une procédure lourde, nécessitant un accès veineux central, à raison de deux séances par semaine, et ayant un effet transitoire uniquement. Cependant, cela est le plus souvent efficace et sans danger pour le fœtus, et apparaît donc comme une solution de recours possible en cas de pronostic vital engagé où un contrôle rapide de la numération plaquettaire est nécessaire (101).

6. Bas de contention

Les femmes porteuses d'une thrombophilie ou avec un antécédent de MTEV sont encouragées à porter des bas de contention tout au long de leur grossesse et durant 6 semaines en post-partum (175).

E. Suivi de l'obstétricien

En plus du suivi obstétrical habituel, les complications vasculo-placentaires à type de RCIU et de pré-éclampsie doivent être particulièrement recherchées au cours des NMP. La tension artérielle, le poids et la bandelette urinaire doivent être surveillés à chaque consultation. Le suivi de la croissance fœtale doit être intensifié, au moins une fois par mois.

La réalisation d'un Doppler des artères utérines à 20 et/ou 24 SA est recommandée par Harrison, Griesshammer et Robinson (7,130,131), à la recherche de signes de dysfonction placentaire et donc d'un risque de RCIU et/ou de pré-éclampsie. En cas d'examen Doppler anormal, les auteurs recommandent également l'ajout ou l'augmentation de dose d'héparine. **Cependant, cette attitude reste empirique, aucune étude n'ayant évalué l'intérêt de l'utilisation du Doppler des artères utérines au cours des NMP, ni l'intérêt d'une intensification thérapeutique par héparine en cas d'examen anormal.** Le seul traitement ayant démontré un effet bénéfique en cas de Doppler des artères utérines anormal est l'ASA; une méta-analyse de 5 essais randomisés ayant notamment démontré une réduction de 45% du risque relatif de pré-éclampsie grâce à l'utilisation d'ASA (99). Dans tous les cas, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

F. Suivi de l'hématologue

La numération de formule sanguine doit être surveillée tous les mois jusqu'à 24 SA puis toutes les deux semaines.

Peu de données sont disponibles sur l'évolution du taux d'hématocrite au cours des NMP. En revanche, la numération plaquettaire diminue généralement au cours de la grossesse chez les patientes porteuses de NMP, de manière plus importante que ce qui est attendu habituellement, et parfois même jusqu'à la normalisation (139,176). Le mécanisme est inconnu mais pourrait impliquer la production par le fœtus d'un facteur qui diminuerait la production de plaquettes maternelle (177). De plus, l'absence de diminution du taux de plaquettes a été associée dans certaines observations à un mauvais pronostic obstétrical (176,178). Dans la période du post-partum, il existe un rebond plaquettaire, jusqu'aux taux précédents voire au-delà, ce qui pourrait encore augmenter le risque thrombotique de cette période déjà à haut risque (179).

G. Préparation de la grossesse

Idéalement, la grossesse doit être préparée au cours d'une consultation pré-conceptionnelle dédiée. La patiente doit être informée du risque particulièrement élevé de complications dans ce contexte. Un traitement par HU ou anagrélide doit être stoppé trois à six mois avant la grossesse pour respecter une période de « wash-out » et relayé par interféron α . En cas de désir de paternité chez un patient traité par HU et bien qu'aucune donnée ne soit en faveur de malformations fœtales liées à un traitement paternel par HU, il est également préconisé de stopper ce traitement trois mois avant la conception.

En cas d'infertilité, il n'y a aucune donnée dans la littérature quant à l'utilisation de techniques de procréation médicalement assistée (PMA) chez ces patientes. Ces situations doivent donc être considérées au cas par cas. Il est à noter que chez une patiente porteuse d'une thrombophilie à risque thrombotique élevé, il est recommandé d'encadrer la technique de PMA par héparine prophylactique (134), ce qui pourrait donc également être discuté par analogie chez les patientes porteuses de NMP.

Enfin, concernant la contraception, les pilules œstro-progestatives associées à un risque augmenté de thrombose veineuse profonde (180) doivent être évitées.

IV. Objectifs de l'étude

La survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'une NMP Philadelphia-négative est une situation rare, dont la prise en charge est fréquemment méconnue des cliniciens.

Les études publiées à ce jour dans la littérature s'accordent sur l'existence d'un sur risque global de complications fœtales, maternelles et vasculo-placentaires au cours de ces grossesses. L'incidence de chaque complication est toutefois extrêmement variable d'une étude à l'autre. L'hétérogénéité et le manque d'exhaustivité des méthodes de recueil, ainsi que le nombre insuffisant de cas rapportés notamment pour la PV et la MFP, sous-estiment probablement l'incidence de certaines complications. D'autres études recensant de manière exhaustive l'ensemble des complications maternelles et fœtales sont nécessaires.

Le faible nombre de cas décrits rend également difficile l'établissement de recommandations solides concernant la prise en charge thérapeutique et le suivi, à la fois sur le plan hématologique et obstétrical. A l'heure actuelle, ceux-ci sont basés uniquement sur l'avis d'experts et extrapolés en grande partie des données existantes pour le SAPL et les thrombophilies héréditaires. Sur le plan hématologique, les auteurs recommandent une stratification des grossesses selon le risque de complications, puis une intensification thérapeutique par héparine et/ou traitement cytoréducteur pour les grossesses à haut risque. Sur le plan obstétrical, un dépistage particulier des complications vasculaires placentaires est recommandé, incluant notamment l'utilisation du Doppler des artères utérines. Aucune étude randomisée ne permet cependant de valider ces recommandations et les données disponibles dans les cohortes publiées sur l'impact d'une telle prise en charge sur le pronostic obstétrical peuvent être contradictoires.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective concernant une cohorte de patientes atteintes d'une NMP Philadelphia-négative, porteuses d'une mutation des gènes JAK2, CALR ou MPL et ayant eu une grossesse. Les cas survenus en Aquitaine entre janvier 2004 et décembre 2014 ont été identifiés à partir des données du PMSI ainsi que d'un registre des demandes de recherche de mutation de JAK2 disponible au laboratoire d'hématologie. Les données des dossiers hématologiques et obstétricaux ont été analysées.

Les objectifs de notre étude étaient d'analyser:

- l'impact d'une NMP sur le pronostic obstétrical de ces patientes.
- l'évolution de la pathologie hématologique au cours de la grossesse.
- la prise en charge de la pathologie hématologique au cours de la grossesse, en la comparant aux avis d'experts existants.
- la prise en charge obstétricale de ces patientes à risque de complication vasculaire et notamment l'utilisation du Doppler des artères utérines.

Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms

Authors:

Joëlle Lapoirie^{1,*}, Anne Contis^{1,*}, Alexandre Guy^{2,3}, François Lifermann⁴, Jean-François Viillard^{3,5}, Chloé James^{2,3,‡} and Pierre Duffau^{1,6,‡}.

Authors' affiliations:

¹Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

²Laboratory of Hematology, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France

³INSERM U1034, Biology of Cardiovascular Diseases, Pessac, France

⁴Department of Internal Medicine, Dax, France

⁵Department of Internal Medicine, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France

⁶ImmunoConcept, UMR CNRS 5164, Université de Bordeaux, France

* J. Lapoirie and A. Contis contributed equally to this study.

‡ C. James and P. Duffau contributed equally to this study.

Corresponding author: Pierre Duffau, Department of Internal Medicine, Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France

Phone : (+33)5 56 79 58 28

E-mail: pierre.duffau@chu-bordeaux.fr

Authors' contributions:

J.L. collected the data, performed the statistical analysis and wrote the manuscript. A.C. contributed to the statistical analysis and the writing of the manuscript. C.J., F.L. and J.F.V. enrolled the patients. C.J., A.G. and J.F.V. approved the manuscript. P.D. conceived the study and contributed to the writing of the manuscript.

Conflicts of interest: None

The manuscript has been read and approved for submission to American Journal of Obstetrics and Gynecology™ by all qualified authors.

Keywords

Myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia, polycythemia vera, pregnancy, interferon-alpha, thrombosis, hemorrhage, placental insufficiency.

Abstract

Background: Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) greatly increase the risk of maternal and fetal complications during pregnancy. Currently, we lack international agreement regarding the management of these women.

Objectives: Our study aimed to assess the current management and outcomes of MPN pregnancies in a French cohort.

Study design: We retrospectively analyzed the outcome and management of 27 pregnancies in women with MPNs that were associated with a specific mutation. Nineteen pregnancies in 9 women with essential thrombocythemia and 8 pregnancies in 5 women with polycythaemia vera were identified.

Results: Our study showed 70% live births, but only 30% uneventful pregnancies. Fetal complications were mainly early spontaneous abortions (22%), intrauterine growth restriction (15%) and premature delivery (15%). Maternal issues were divided between thrombosis (15%) and hemorrhages (11%). High rates of pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome (15%) were reported. Uterine artery Doppler was performed in 70% pregnancies. Abnormal uterine artery Doppler seemed to correlate to utero-placental dysfunction. High platelet counts and packed cell volume remaining static or increasing during pregnancies were associated with fetal death and placental insufficiency. According to expert consensus, most of the pregnancies (67%) could be stratified in the high-risk group. Higher risk pregnancies that were not systematically prescribed heparin and/or interferon α were associated with a poorest obstetrical outcome.

Conclusion: The prognosis of these pregnancies remains very bad and could be improved by a more effective collaboration between specialists and increased use of uterine artery Doppler as well as a therapeutic intensification including heparin and interferon α .

Introduction

Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are chronic hematological diseases due to a stem-cell-derived clonal myeloproliferation. They are represented by essential thrombocythemia (ET), polycythaemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF). The diagnosis of MPN, suspected in case of polycythemia and/or thrombocytosis, has been improved in recent years with the discovery of Janus Kinase 2 (JAK2) (1), the thrombopoietin receptor (MPL) (2) and calreticulin (CALR) (3) gene mutations. All these entities share an increased incidence of microcirculatory, hemorrhagic and thromboembolic complications.

MPNs, especially ET, can occur in women of childbearing age, raising concern about the outcome of a pregnancy in this context. More than 700 cases of pregnancies in ET women were reported in mostly retrospective studies (4–16). In a meta-analysis reporting the outcome of 461 pregnancies in women diagnosed with ET (17), the live birth rate ranged from 50 to 70%. Rates of first trimester loss (25-40%) and late pregnancy loss (10%) were higher than in the general population (respectively 10-15% and 0,5%) (18,19). Intra-uterine growth retardation (IUGR) occurred in 5%. Recently, a cohort that included 237 ET pregnancies (13) reported significantly increased maternal thrombotic (11%) and hemorrhagic events (10%).

In contrast, the literature for pregnancies in women affected by PV is sparse; a review of 36 pregnancies in 18 PV patients (20) reported a 50% survival rate, first trimester loss being the most frequent complication (21%), followed by pre-eclampsia (19%), late pregnancy loss (18%), IUGR (15%), and premature delivery (13%). Maternal morbidity was also significantly increased: 4 of the 36 reported pregnancies (11%) were associated with thrombotic or hemorrhagic complications.

During PMF, only 11 pregnancies in 6 patients were described (21–25), with a live birth rate of 45%.

Despite this poor maternal and fetal prognosis, the management of MPN pregnancies remains based on expert consensus (17,26–28), while no international agreement is available. The proposed strategy is to stratify pregnant MPN patients to standard- or high-risk group, based on prior thrombosis or hemorrhage; previous pregnancy complication related to MPN; major thrombocytosis or packed cell volume (PCV). Some authors also consider age, others hereditary thrombophilic conditions (26), or diabetes and arterial hypertension (28) as risk factors. Treatment recommendations are made according to this risk stratification. Therapeutic options include low-dose acid acetylsalicylic (ASA), low molecular weight heparin (LMWH), cytoreductive therapy and venesection.

The aim of this study was to assess the management and outcomes of pregnancies in a French cohort of MPN women.

Methods

Our retrospective multicenter study included women in Aquitaine, France, who were diagnosed with a gene-mutated MPN according to the 2008 WHO criteria (29) before or during pregnancy from January 2004 to December 2014.

Hematological, obstetrical and Doppler data were extracted from medical files after informed consent. All patients were questioned about their obstetrical history, in order to collect all miscarriages. No opposition was reported.

Stratification of MPN pregnancies

High-risk group of MPN pregnancy was defined by the presence of prior thrombosis or hemorrhage; or previous pregnancy complication related to MPN: unexplained recurrent (at least 3) first-trimester loss, intrauterine growth restriction (IUGR), intrauterine death or stillbirth (with no obvious other cause), preeclampsia; or marked sustained increase in platelet count to $>1000-1500 \times 10^9/L$ or PCV $> 0,45$ despite venesection (17,26–28).

Standard-risk group of MPN pregnancy was defined in absence of the above-mentioned criteria.

Obstetrical definitions

Early spontaneous abortion (ESA) was defined by a spontaneous discontinuation of an intra-uterine pregnancy before 14 weeks of gestation (30). Stillbirth was defined as a fetal loss after 22 weeks of gestation. Pre-eclampsia was diagnosed in case of persistently high systolic (≥ 140 mmHg) or diastolic (≥ 90 mmHg) blood pressure and proteinuria ($\geq 0,3$ g of protein in 24 hour urine collection) of new onset after 20 weeks of gestation (31). HELLP syndrome was defined by the association of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count (32). IUGR was diagnosed when the sonographic estimated fetal weight (EFW) was below the 10th centile adjusted for gestational age using Audipog intrauterine growth curves, and severe IUGR when the EFW was below the 3rd centile (33). Uterine artery Doppler was considered abnormal if notching (decreased proto-diastolic flow) was present or if the resistance index was high pertaining to gestational age ($>2DS$) (34,35).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median values and ranges. Categorical variables were reported as percentage values. Differences in paired data were determined using paired t-tests. All statistical analyses were performed with Graphpad Prism® for Windows.

Results

Patients

Twenty-seven pregnancies were identified in 14 patients. Among these patients, there were 19 pregnancies in 9 women with ET and 8 pregnancies in 5 women with PV. No pregnancy in patients diagnosed with primary myelofibrosis was reported.

Epidemiological characteristics are shown in Table 1. All patients had JAK2 mutations, except patient 6, bearing CALR mutation. The median JAK2 allelic load was 8% (range: 2-28) in patients with ET and 39% (range: 16-70) in patients with PV. At the time of pregnancies, the median age was 34 years (range: 29-44) and the median duration of the disease was 4 years (range: 0-21). Patient 2 and 3 were diagnosed with an ET during a pregnancy period. Four patients had a prior history of thrombosis. Three patients had a history of ESA and 1 had preeclampsia and IUGR followed by stillbirth before MPN diagnosis. Regarding cardiovascular risk factors, 2 patients had a body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$, 2 were former smokers and 2 were active smokers.

Risk stratification

According to expert consensus (17,26–28), 18 pregnancies (67%) could be stratified in the high-risk group (Table 2): 12 due to a prior maternal thrombosis, 3 due to a complication related to MPN in a previous pregnancy, 2 due to a sustained platelet count $> 1000 \times 10^9/\text{L}$ and 1 due to a PCV $> 0,45$ despite venesection during pregnancy. Three pregnancies were in the standard-risk group but required a cytoreductive treatment before pregnancy in order to control the platelet counts and PCV.

Obstetrical outcome

Obstetrical data are summarized in Table 2. We reported 19/27 live births (70%), but only 13/27 (48%) pregnancies ended in full term normal delivery (FTND), and 8/27 pregnancies (30%) were uneventful.

Eighteen pregnancies (67%) presented with complications potentially related to MPN: 7 presented with fetal complications; 5 with maternal complications and 6 with both.

Fetal complications included 1 stillbirth caused by retroplacental hematoma, 6 ESA (22%), 4 IUGR (15%), 4 induced premature births (15%). Placental histologic examinations in pregnancies 8, 10 and 23 revealed multiple infarctions and bleedings. No fetal malformation occurred. The Apgar scores at 1 minute ranged from 8 to 10 except for pregnancies 10 and 23 with a score of 3 and pregnancy 17 with a score of 4. Two neonates required admission to intensive care unit for ventilatory support. No neonatal death occurred. All patients with a previous history of complicated pregnancies experienced fetal complications.

Maternal complications included 4 (15%) complications related to utero-placental dysfunction (pre-eclampsia and HELLP syndrome); 4 (15%) major thrombotic events (1 disseminated intra-vascular coagulation and 1 portal vein thrombosis during the pregnancy, 1 portal vein thrombosis during the early post-partum period, and 1 myocardial infarction a few months after delivery); and 3 (11%) haemorrhagic events that required blood transfusion (1 digestive and 2 post-partum bleedings). There were 6 maternal admissions to intensive care unit mainly due to HELLP syndrome or thrombosis. Bleeding complications all occurred in patients treated with therapeutic anticoagulation for a previous history of thrombosis.

The total Caesarean section rate was high (70%) regarding to the estimated rate in Europe, reaching above 25% of all deliveries (36). Indications included suspected fetal compromise (21%), pre-eclampsia or HELLP syndrome (21%), failed induction or prolonged labor in women treated with therapeutic anticoagulation (14%). Indications for elective Caesarean section were previous Caesarean section (29%), placenta praevia and scarred uterus (14%).

Obstetric management

Only 15 of the pregnancies were monitored in level III centers; 2 pregnancies complicated by ESA did not have any obstetrical follow-up.

Uterine artery Doppler was performed in 14 pregnancies. Among the 6 pregnancies with an abnormal Doppler, 4 were diagnosed with preeclampsia, HELLP syndrome, IUGR and/or induced premature birth. Among the 8 pregnancies with normal Doppler results, only 2 presented with complications related to utero-placental dysfunction.

Hematological data

The median platelet count at conception was $652 \times 10^9/L$ (range: 200-1113) in patients with ET and $377 \times 10^9/L$ (range: 235-718) in patients with PV (Table 3). During pregnancy, a progressive decline in maternal platelet counts was noted, with a mean reduction of 258 G/L at the 3rd trimester compared to prepartum (95% CI: 161-355; $p < 0.0001$) (Fig 1). Two ET patients had a sustained platelet count $> 1000 \times 10^9/L$: one developed pre-eclampsia, the other one developed a retro-placental hematoma leading to a stillbirth. During the post-partum period, the platelet count increased to prepartum values with a mean difference of 27 G/L (95% CI: -65-121; $p=0.54$) (Fig. 1).

The median PCV at conception was 0,40 (range: 0,30-0,45) in patients with ET and 0,45 (range: 0,40-0,51) in patients with PV (Table 3 and Fig 2). PCV was over the recommended target of 0.45 in 4 PV patients (37). Spontaneous decrease in hemoglobin and PCV due to pregnancy-induced hemodilution was observed in 1 of them at the first trimester, the pregnancy was uncomplicated; 1 of them was prescribed a cytoreductive therapy, but developed severe placental insufficiency; 1 had a sustained PCV $> 0,45$ until the second trimester despite venesection therapy, and developed IUGR; the remaining pregnancy received neither venesection nor cytoreductive therapy, and ended with ESA and a PCV of 0,50.

Therapies

Treatments are detailed for each pregnancy in Table 2. Pre-pregnancy treatment included ASA in 18 pregnancies (67%), vitamin K antagonists in 9 pregnancies (33%), a cytoreductive therapy (interferon α , hydroxyurea or anagrelide) in 11 pregnancies (40%) and venesection in 2 pregnancies (7%).

Among the 9 pregnancies stratified in the standard-risk group, all were treated with ASA, 4 were additionally prescribed a prophylactic dose of LMWH during the post-partum period and 1 continued an interferon α therapy required prior to pregnancy to control PCV. Excluding 1 extra-uterine pregnancy, 4/8 pregnancies (50%) were uneventful.

Among the 18 pregnancies stratified in the high-risk group, 13 were actively managed: 10 were treated with ASA, 8 with LMWH and 5 with both LMWH and interferon α all along the pregnancy and during the post-partum period; 10 of them ended in live birth (77%), and 4 were uneventful (31%). Three pregnancies pertaining to the high-risk group received only ASA, all ended with maternal complications. Two pregnancies pertaining to the high-risk

group did not receive any treatment (1 refusal of the patient, and 1 patient diagnosed with ET at the end of a pregnancy), and all ended with fetal loss, including 1 ESA and 1 stillbirth.

In all cases, prepregnancy cytoreductive therapy was restarted after the post-partum period, and 1 patient started interferon α because of a thrombotic event occurring during the early post-partum period.

Discussion

In the present study, the course of 27 pregnancies in 14 women with MPN was analyzed retrospectively. Our findings showed 70% of live births and only 30% of pregnancies considered fully normal. The most frequent fetal complication was ESA (22%), and maternal issues were divided between thrombosis (15%), haemorrhage (11%) and placental dysfunctions (15%). Those findings were similar to previously published literature (13,20) yet were inconsistent with the prospective study conducted by Alimam *et al.* (38) who recently found good fetal and maternal outcomes among 58 pregnancies with only 1.7% ESAs, 9% preeclampsia diagnoses and no thrombotic events. However, in our study, we included a very high proportion of high-risk pregnancies compared to the Alimam *et al.* cohort, mostly due to a more frequent history of thrombosis (28% of our patients versus 7% in Alimam *et al.*). This might be due to the higher rate of JAK2 mutations (93% in the present study versus 58% in Alimam *et al.*), which was shown to be associated with a higher risk of thrombosis (39) and pregnancy-related complications (8). We also collected more ESAs, preeclampsia and HELLP syndrome diagnoses in obstetrical files and from the interview of our patients, and more post-partum thrombotic events resulting from a longer follow-up.

In contrast with Randi *et al* (13) who found no difference in pregnancy outcome between the risk groups stratified according to Griesshammer's criteria (26), in the present study high-risk pregnancies seemed to correlate with a poorer obstetrical outcome.

It is worrisome that obstetrical follow-up was performed in level I perinatal centers in 7/27 pregnancies (26%), meaning that no MPN specialists or intensive care units were present to attend women and neonates if needed. Women with a complex chronic disease such as MPN should benefit from at least a consultation in a level III center (40).

Uterine artery Doppler scanning at 20-24 weeks of gestation is recommended by MPN specialists. A pathological Doppler indicates a potential utero-placental insufficiency (41),

thrombosis in the utero-placental circulation, and suggests an uncontrolled hematological disorder. More intensive monitoring and consideration for adding or increasing the dose of LMWH are advised (26–28). However, the use of uterine artery Doppler and its impact on MPN pregnancies were not reported in previous studies. In our cohort, uterine Doppler was variably conducted. Among the 8 pregnancies with normal uterine Doppler results, only 2 presented with complications related to utero-placental dysfunction. These results are consistent with the reported high predictive negative value of this test in non-MPN risk pregnancies (41). Moreover, in our study, the 6 abnormal Doppler were associated with a poor obstetrical outcome. However, abnormal Doppler results were never followed by a therapeutic intensification, mainly due to a lack of collaboration between obstetricians and MPN specialists.

The platelet count at conception did not predict ET pregnancy outcome in previous studies (8,10,11). However, static or increasing platelet levels during ET pregnancies could be associated with bad obstetrical outcomes (42,43). This is supported by our hematological data, as high platelet counts and PCV remaining static or increasing during pregnancies were associated with fetal death and placental insufficiency.

Nevertheless, MPN did not worsen because of the pregnancy, as platelet counts and PCV returned to their previous values during the post-partum period.

Dependent on the risk assessment, women may be offered a standard or increased risk management strategy.

ASA is recommended for all patients throughout pregnancy and for at least six weeks after delivery. ASA is widely used in all non-pregnant MPN patients (44), is safe in pregnancy as substantiated by the CLASP study (45) and has benefits for the prevention of pre-eclampsia, preterm delivery and fetal death as stated by a large meta-analysis (46). Moreover, retrospective studies suggest that ASA could improve the obstetrical outcome in MPN (5,11,14,16,47). Our study showed similar results, as the 5 pregnancies that were not prescribed ASA ended with fetal death or maternal complications.

Moreover, the risk of VTE is increased during pregnancy due to physiological changes in the coagulation and fibrinolysis system, and half of pregnancy-related VTE occur postpartum (48). In case of additional risk factors for venous thrombo-embolism (VTE) such as a thrombophilic state as well as in MPN, a thromboprophylaxis is recommended at least during 6 weeks in the postpartum period (49).

In high-risk group of MPN pregnancies, treatment intensification is required (26–28).

A prophylactic dose of heparin is widely used throughout pregnancy in case of prior thrombosis (49). There are also clinical trial evidence supporting the use of heparin to prevent ESA (50,51) and late fetal loss or utero-placental dysfunction (52) in patients with antiphospholipid syndrome (APS) and inherited thrombophilia. In these pathologic conditions as well as in MPN, the supposed mechanism of utero-placental dysfunction is micro-thrombosis in the utero-placental circulation, resulting in placental hypoperfusion (14). This is supported in our cohort by several placental histologic examinations that revealed multiple infarctions and bleedings. Hence, the close parallel between others thrombophilic states and MPN regarding obstetrical complications also motivate the use of prophylactic heparin in MPN pregnancies, despite the lack of randomized studies.

LMWH do not cross the placenta and is therefore the preferred pharmacologic agent.

Experts also generally consider the use of a cytoreductive therapy all along the pregnancy (26–28), aiming a platelet count of less than $400 \times 10^9/L$ and a PCV under 0.45 as well as in the non-pregnant state (53). During pregnancy, interferon α is the drug of choice because hydroxyurea and anagrelide cross the placenta barrier, and might respectively have teratogenic effects and induce thrombocytopenia in the fetus (54). Patients with a clear indication for cytoreductive therapy prior to pregnancy should be converted to interferon α . The introduction of a cytoreductive therapy in case of obstetrical history, in patients whose disease might not warrant cytoreduction, is more controversial. However, small retrospective studies have suggested that interferon α could improve the obstetrical outcome (7,8).

In agreement with expert opinions, our data suggest that high-risk MPN pregnancies might benefit from an intensive treatment. Indeed, in our high-risk group, the rates of live birth and uncomplicated pregnancies observed in pregnancies receiving heparin and/or interferon α (respectively 77% and 31%) were higher than in pregnancies receiving only ASA or left untreated (respectively 40% and 0%). Given the small number of pregnancies, the role played by heparin and interferon α could not be assessed.

Conclusion

In this study, pregnancies in MPN women remain at high risk of fetal and maternal complications. A close, multidisciplinary follow-up, in addition to a more effective

collaboration between MPN specialists and obstetricians are required. Larger randomized studies are needed to investigate the benefit from therapeutic intensification including LMWH and interferon α in high risk group of pregnant women with MPN.

Bibliography

1. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005 Apr 28;434(7037):1144–8.
2. 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 Med*. 2006 Jul;3(7):e270.
3. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2391–405.
4. Beressi AH, Tefferi A, Silverstein MN, Pettitt RM, Hoagland HC. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythemia. *Arch Intern Med*. 1995 Jun 12;155(11):1217–22.
5. Cincotta R, Higgins JR, Tippet C, Gallery E, North R, McMahan LP, et al. Management of essential thrombocythaemia during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000 Feb;40(1):33–7.
6. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2001 Mar;66(3):152–9.
7. Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, Oksanen K, Hallman H, Timonen T, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2004 Dec;73(6):431–6.
8. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, Pietra D, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood*. 2007 Jul 15;110(2):485–9.
9. Passamonti F, Rumi E, Randi ML, Morra E, Cazzola M. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Feb;8(2):411–3.
10. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, Radaelli F, Ciancia R, Specchia G, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol*. 2009 Oct;84(10):636–40.
11. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009 May;82(5):350–3.
12. Palandri F, Polverelli N, Ottaviani E, Castagnetti F, Bacarani M, Vianelli N. Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):1038–40.
13. Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, Elena C, Finazzi G, Vianelli N, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):306–9.
14. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E. Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol*. 1996 Sep;53(1):6–10.
15. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A. Essential thrombocythemia in young adults: major thrombotic complications and complications during pregnancy--a follow-up study in 68 patients. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2000 Jan;6(1):31–5.

16. Bangerter M, Güthner C, Beneke H, Hildebrand A, Grünewald M, Griesshammer M. Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2000 Sep;65(3):165–9.
17. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;246–52.
18. Günter HH, Scharf A, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H. [Pregnancies without prenatal care--which women are potentially affected, what are the inherent fetal risks?]. *Z Für Geburtshilfe Neonatol*. 2007 Feb;211(1):27–32.
19. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5;343(14):1015–8.
20. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica*. 2005 Nov;90(11):1477–83.
21. Zivković R, Marković O, Marisavljević D, Terzić T, Tukić L. Management of myelofibrosis during pregnancy: a case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Apr;72(4):383–5.
22. Bai Y-T, Zhang C, Wang J-L, Liang M-Y, Zhang X-H. [Clinical analysis of eleven patients with chronic myeloproliferative disorders complicating pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010 Dec;45(12):896–9.
23. Tulpule S, Bewley S, Robinson SE, Radia D, Nelson-Piercy C, Harrison CN. The management and outcome of four pregnancies in women with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2008 Jul;142(3):480–2.
24. Taylor UB, Bardeguéz AD, Iglesias N, Gascon P. Idiopathic myelofibrosis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jul;167(1):38–9.
25. Gotić M, Cvetković M, Bozanović T, Cemerikić V. [Successful treatment of primary myelofibrosis with thrombocytosis during pregnancy with alfa-interferon]. *Srp Arh Celok Lek*. 2001 Dec;129(11–12):304–8.
26. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev*. 2008 Sep;22(5):235–45.
27. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 2005 May;129(3):293–306.
28. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Apr;25(2):261–275, vii.
29. 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 Jul 30;114(5):937–51.
30. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. [Definition of pregnancy losses: Standardization of terminology from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec;43(10):756–63.
31. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3183–6.
32. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt 1):981–91.
33. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Apr;208(4):290.e1-6.
34. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2008 Mar 11;178(6):701–11.
35. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry--which criterion performs best? *Obstet Gynecol*. 1995 Apr;85(4):596–602.

36. Euro-Peristat. European Perinatal Health Report - Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html. (last accessed on 14 August 2017).
37. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22–33.
38. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, Knight M, Seed P, Gray G, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(1):31–6.
39. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009 Sep;124(4):409–17.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal–Fetal Medicine, Menard MK, Kilpatrick S, Saade G, Hollier LM, Joseph GF, et al. Levels of maternal care. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):259–71.
41. Axt-Flidner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, et al. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jan;271(1):53–8.
42. Chow EY, Haley LP, Vickars LM. Essential thrombocythemia in pregnancy: platelet count and pregnancy outcome. *Am J Hematol*. 1992 Dec;41(4):249–51.
43. Shpilberg O, Shimon I, Sofer O, Dolitski M, Ben-Bassat I. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 1996 Feb;92(2):491–3.
44. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114–24.
45. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 1994 Mar 12;343(8898):619–29.
46. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000492.
47. Griesshammer M, Grünewald M, Michiels JJ. Acquired thrombophilia in pregnancy: essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Apr;29(2):205–12.
48. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May;194(5):1311–5.
49. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:92–128.
50. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997 Jan 25;314(7076):253–7.
51. Gris J-C, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3695–9.
52. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):58–64.
53. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761–70.
54. Griesshammer M, Bergmann L, Pearson T. Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin Haematol*. 1998 Dec;11(4):859–74.

Patient	Diagnosis	Medical history	Obstetrical history	Number of pregnancies during the study	Time since diagnosis (years)	Age (years)	Others risk factors for obstetrical complications*
1	ET	Pulmonary embolism, acute limb ischemia, myocardial infarction	0	5	8-9-10-11-11	29-30-31-32-32	Overweight
2	ET	0	1 normal	2	0-5	33-38	Active smoker
3	ET	0	1 extra-uterine	2	0-8	34-42	0
4	ET	Deep vein thrombosis x2	1 ESA 1 PE/IUGR/ stillbirth	3	2-4-6	32-34-36	MTHFR mutation
5	ET	0	0	1	2	32	0
6	ET	0	2 ESA 1 normal	1	3	30	Active smoker
7	ET	Budd-Chiari	0	2	15-21	36-42	Obesity
8	ET	0	0	2	2-4	32-34	0-ART (2d pregnancy)
9	ET	0	0	1	10	37	0
10	PV	Portal vein thrombosis, portal hypertension, splenic infarction	0	2	3-10	36-43	Obesity Former smoker ART
11	PV	0	1 ESA	2	1-2	34-35	0
12	PV	0	2 voluntary abortions 2 normal	2	4-8	34-38	Overweight ART (2d pregnancy)
13	PV	0	2 normal	1	1	39	0
14	PV	0	3 normal	1	1	44	Former smoker

Table 1: Patients characteristics

ET : essential thrombocythemia ; PV : polycythemia vera ; ESA : early spontaneous abortion ; PE : pre-eclampsia ; IUGR : intra-uterine growth restriction ; overweight : body mass index 25-30; obesity : body mass index > 30; MD : missing data

** cardiovascular risk factors (tobacco use, diabetes, dyslipidemia, arterial hypertension), other thrombophilic factor, ART : assisted reproductive technologies.*

Patient	Pre gnancy	Risk group	Treatment before pregnancy	Treatment during pregnancy	UtD	Fetal complications	Maternal complications
1	1	High	VKA + HU	None		ESA	0
	2	High	VKA + HU	tLMWH + IFN	-	0	Myocardial infarction (post-partum)
	3	High	ASA + VKA + ANA	ASA + tLMWH + IFN		ESA	0
	4	High	ASA + VKA + ANA	ASA + tLMWH + IFN		ESA	0
	5	High	ASA + VKA + HU	ASA + tLMWH + IFN	-	0	0
2	6	Standard	None	ASA + pLMWH (pp)	-	0	0
	7	Standard	ASA	ASA + pLMWH (pp)	NP	0	0
3	8	High	None	None	NP	Retro-placental bleeding and stillbirth	DIVC
	9	High	ASA + HU	ASA + pLMWH	+	0	0
4	10	High	None	ASA	-	Premature birth	HELLP
	11	High	ASA	ASA + pLMWH		ESA	Thrombocytopenia
	12	High	ASA	ASA + pLMWH	-	0	0
5	13	Standard	ASA	ASA + pLMWH (pp)	-	0	0
6	14	Standard	ASA	ASA		ESA	0
7	15	High	VKA	tLMWH	+	0	Post-partum bleeding
	16	High	VKA + HU	ASA + tLMWH	-	0	0
8	17	High	None	ASA + pLMWH (pp)	-	0	Pre-eclampsia
	18	High	ASA	ASA + pLMWH (pp) + IFN	NP	0	Portal vein thrombosis (post-partum)
9	19	Standard	ASA + ANA	ASA	+	IUGR Premature birth	Pre-eclampsia HELLP syndrome
10	20	High	ASA + VKA	ASA + tLMWH	NP	0	Portal vein thrombosis Gastro-intestinal bleeding
	21	High	VKA	tLMWH	+	IUGR	Labyrinth and post-partum bleeding
11	22	Standard	ASA	ASA		ESA	0
	23	High	ASA + IFN	ASA + pLMWH + IFN	+	Severe IUGR Premature birth	Pre-eclampsia HELLP syndrome
12	24	Standard	ASA + IFN	ASA		0	<i>Extra-uterine pregnancy</i>
	25	Standard	ASA + IFN	ASA + pLMWH + IFN	+	Premature birth	0
13	26	Standard	ASA + Vs	ASA	NP	0	0
14	27	High	ASA + Vs	ASA + pLMWH + Vs	NP	IUGR	<i>Placenta praevia</i>

Table 2 : Obstetrical data

Complications not related to MPN appear in italics.

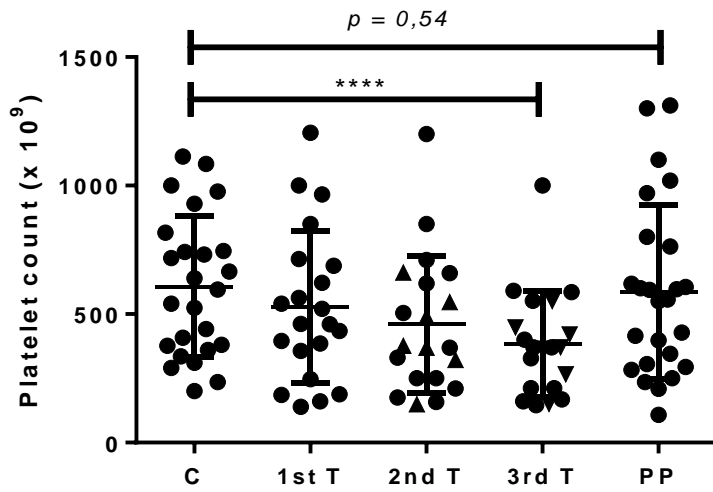
ASA :low-dose acetylsalicylic acid; VKA : vitamin K antagonist ; tLMWH : therapeutic low molecular weight heparin ; pLMWH : prophylactic low molecular weight heparin ; pp : post-partum; IFN : interferon α ; HU : hydroxyurea ; ANA : anagrelide ; Vs : venesection; UtD : uterine artery Doppler ; + abnormal Doppler ; - normal Doppler ; NP non performed ; IUGR intra-uterine growth restriction ; ESA early spontaneous abortion ; DIVC disseminated intra-vascular coagulation.

Patient	Pregnancy	At conception	1 st T	2 ^d T	3 rd T	Post partum
Platelet counts (ET patients, x 10⁹)						
1	1	442 (CT)	434	NA	NA	346(CT)
	2	380 (CT)	385 (CT)	322 (CT)	266 (CT)	618 (CT)
	3	360 (CT)	462 (CT)	NA	NA	597 (CT)
	4	524 (CT)	541 (CT)	NA	NA	594 (CT)
	5	666 (CT)	563 (CT)	504 (CT)	370 (CT)	398 (CT)
2	6	MD	MD	MD	614	MD
	7	732	622	619	400	605
3	8	1000	1000	1200	1000	1100
	9	929	MD	659	590	970
4	10	408	460	377	366	428
	11	639	139	NA	NA	209
	12	541	396	331	328	MD
5	13	746	688	547	448	550
6	14	817	850	NA	NA	1300
7	15	200	185	158	161	251
	16	290 (CT)	MD	175	168	235
8	17	1084	1205	711	552	1312
	18	1113	966	851	586	1019 (CT)
9	19	977	714	662	550	763
PCV (PV patients)						
10	20	0,40	0,27	0,31	0,34	0,41
	21	0,40	0,37	0,35	0,35	0,25
11	22	0,49	0,50	NA	NA	0,50
	23	0,50 (CT)	0,30 (CT)	0,34 (CT)	0,35 (CT)	0,32 (CT)
12	24	0,40 (CT)	MD	NA	NA	MD (CT)
	25	0,41 (CT)	0,38 (CT)	0,39 (CT)	0,36 (CT)	0,41 (CT)
13	26	0,51 (Vs)	0,42	MD	MD	0,42
14	27	0,49 (Vs)	0,45 (Vs)	0,42 (Vs)	0,34	0,38

Table 3: Haematological data

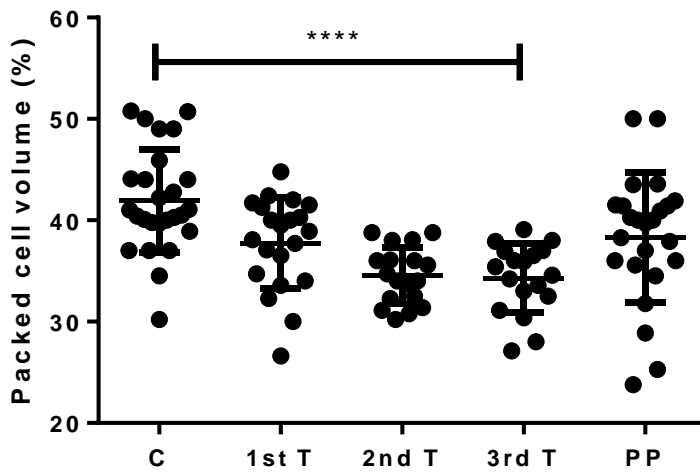
T, trimester; ET: essential thrombocythemia; CT, patient treated with cytoreductive therapy; NA, not applicable due to early spontaneous abortion; MD, missing data; PCV, packed cell volume; PV, polycythemia vera; Vs, patient treated with venesection
Platelet counts > 1000 x 10⁹/L and PCV > 0,45 are highlighted

Figure 1: Evolution of platelet counts during pregnancy



Abbreviations: C, at conception; T, trimester; PP : post-partum period

Figure 2: Evolution of packed cell volume levels during pregnancy



Abbreviations: C, at conception; T, trimester; PP : post-partum period

VI. Conclusion

Notre étude vient renforcer les données actuelles de la littérature concernant le risque élevé de complications fœtales et maternelles thrombotiques et hémorragiques chez les patientes porteuses d'une NMP Philadelphia-négative. L'attention doit être attirée sur le taux particulièrement élevé de complications vasculaires placentaires, à type de pré-éclampsie et de RCIU, chez les patientes porteuses de TE aussi bien que de PV.

Nos résultats viennent également corroborer les avis d'experts recommandant de stratifier les grossesses selon leur risque de complication. En effet, nos données sont en faveur d'un taux de complication plus important dans le groupe des grossesses stratifiées au préalable à haut risque par rapport au groupe à risque standard. De plus, les patientes à haut risque de complication doivent recevoir de l'héparine à dose prophylactique et/ou de l'interféron α tout au long de la grossesse et pendant la période du post-partum. Nos résultats sont en faveur d'un meilleur pronostic obstétrical pour les grossesses stratifiées à haut risque et ayant reçu de l'héparine et/ou de l'interféron α par rapport aux grossesses à haut risque n'en ayant pas reçu.

Par ailleurs, les enseignements à tirer de l'analyse de la prise en charge hématologique et obstétricale de nos patientes sont multiples :

- L'amélioration du pronostic des grossesses chez les femmes porteuses de NMP passe par une meilleure collaboration entre obstétriciens et hématologues.
- Un antécédent de complication obstétricale chez une patiente développant des anomalies hématologiques à type de thrombocytose et d'érythrocytose doit faire rechercher un diagnostic de NMP.
- Le Doppler des artères utérines semble être un bon outil de dépistage d'une insuffisance utéro-placentaire, et son utilisation doit être préconisée au cours d'une grossesse chez une patiente porteuse de NMP.
- Bien que les données restent insuffisantes pour intensifier systématiquement le traitement hématologique sur la seule base d'un résultat anormal de Doppler des artères utérines, un tel résultat doit être discuté entre obstétriciens et hématologues, et

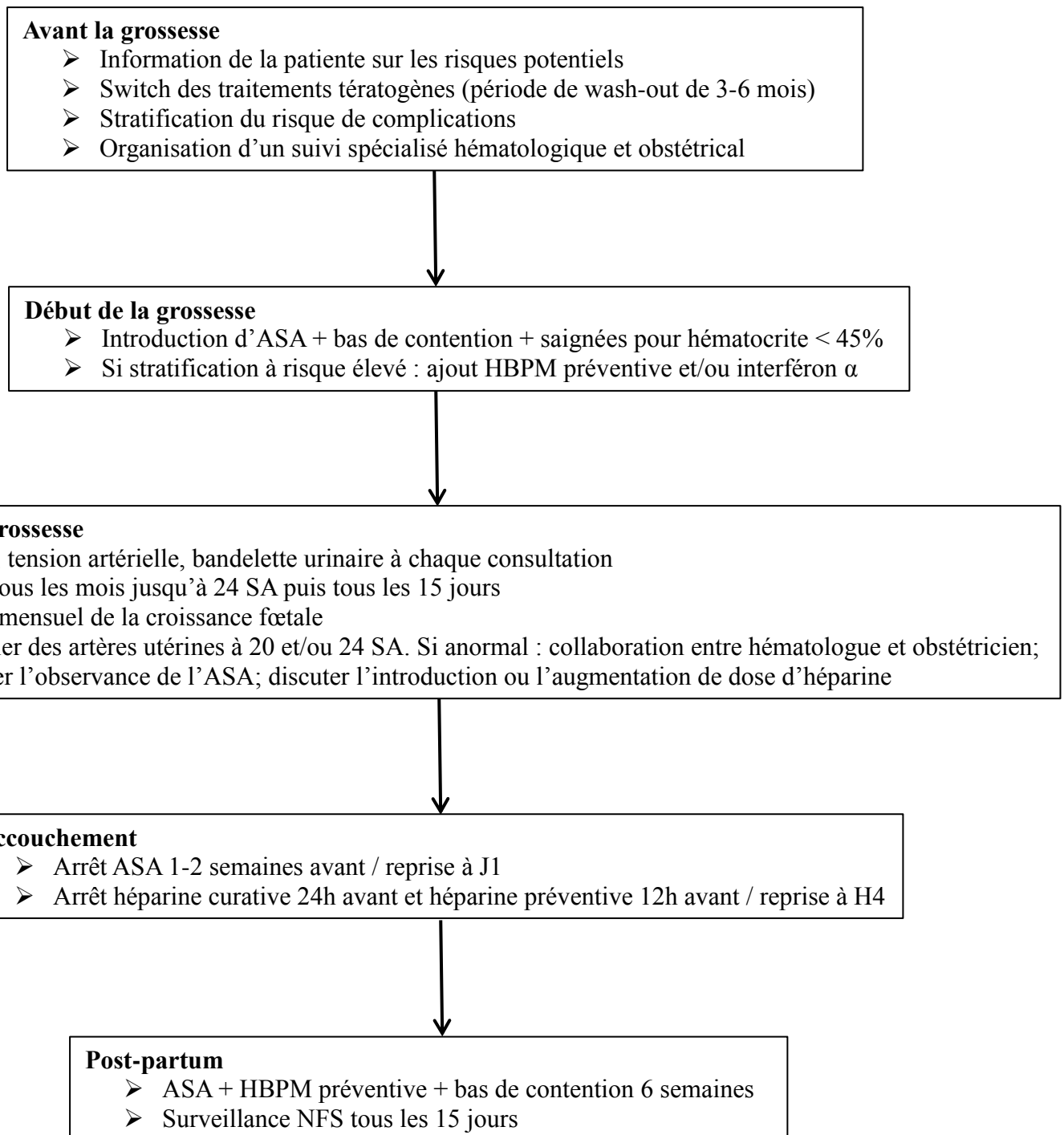
la surveillance de la survenue de complications vasculo-placentaires intensifiée par les deux spécialistes.

- Une absence de diminution du taux d'hématocrite ou de la numération plaquettaire doit attirer l'attention dès le premier trimestre de la grossesse sur le risque accru de complication obstétricale.
- Un traitement cytoréducteur mis en place avant la grossesse dans le but de contrôler l'hématocrite ou la numération plaquettaire doit être relayé par interféron α au cours d'une grossesse, même en l'absence d'antécédent thrombo-hémorragique ou obstétrical permettant de stratifier la grossesse à haut risque de complication.

Les limites de notre étude sont principalement représentées par le faible nombre de patientes incluses et par son caractère rétrospectif. Cet écueil est cependant inhérent à la rareté de la pathologie étudiée. De plus, nous avons tenté de limiter le biais représenté par les données manquantes, fréquemment retrouvé dans la littérature, par la consultation des dossiers médicaux aussi bien hématologiques qu'obstétricaux, ainsi que par un interrogatoire détaillé des patientes.

Enfin, notre étude soulève la nécessité d'études de cohortes prospectives plus larges, qui seules permettront d'établir des recommandations solides de prise en charge thérapeutique et de suivi des grossesses chez les patientes porteuses de NMP.

Figure 5 : Algorithme de prise en charge d'une grossesse chez une patiente porteuse de NMP.



Abréviations : ASA, acide salicylique faibles doses (≤ 75 mg/jour) ; HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; NFS, numération de formule sanguine ; SA, semaines d'aménorrhée.

VII. Bibliographie

1. 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 May 19;127(20):2391–405.
2. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005 Apr 28;434(7037):1144–8.
3. 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 Med*. 2006 Jul;3(7):e270.
4. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2391–405.
5. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O’Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014 Jun;89(6):581–7.
6. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761–70.
7. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica*. 2005 Nov;90(11):1477–83.
8. 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 Rev*. 2016 Nov;30(6):453–9.
9. 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 Jul 30;114(5):937–51.
10. Chauveau A, Ianotto JC, Ugo V. Mutations de la calréticuline dans les syndromes myéloprolifératifs : le chaînon manquant ? *Hématologie*. 2014;20:15-19.
11. Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer*. 2015 Jul 28;113(3):365–71.
12. Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol*. 2000 May;20(10):3387–95.
13. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1128–38.
14. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both “atypical” myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1207–9.
15. Antonioli E, Guglielmelli P, Poli G, Bogani C, Pancrazzi A, Longo G, et al. Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):41–8.
16. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4030–6.
17. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1952–9.
18. Latagliata R, Polverelli N, Tieghi A, Palumbo GA, Breccia M, Sabattini E, et al. Comparison of JAK2(V617F) -positive essential thrombocythaemia and early primary myelofibrosis: The impact of mutation burden and histology. *Hematol Oncol*. 2017 May 16;

19. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):459–68.
20. 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 Jul 1;112(1):141–9.
21. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2379–90.
22. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, Hironaka Y, Takei H, Morishita S, et al. Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016 Mar 10;127(10):1307–16.
23. Guglielmelli P, Pietra D, Pane F, Pancrazzi A, Cazzola M, Vannucchi AM, et al. Recommendations for molecular testing in classical Ph1-neg myeloproliferative disorders-A consensus project of the Italian Society of Hematology. *Leuk Res*. 2017 Jul;58:63–72.
24. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):680–92.
25. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. 2008 Nov;93(11):1645–51.
26. 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*. 2013 Sep;27(9):1874–81.
27. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, Martínez-Trillos A, Casetti I, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1062–9.
28. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012 Apr;26(4):716–9.
29. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895–901.
30. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008 Nov;22(11):2020–8.
31. Shrestha R, Giri S, Armitage JO, Bhatt VR. Leukemic transformation in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based retrospective study. *Future Oncol Lond Engl*. 2017 Jun 7;
32. Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*. 2010 Jun;102(3):83–7.
33. Landolfi R, Ciabattoni G, Patrignani P, Castellana MA, Pogliani E, Bizzi B, et al. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo. *Blood*. 1992 Oct 15;80(8):1965–71.
34. 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 Mar 15;109(6):2446–52.
35. Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, Wolf H-H, Bisping G, Kirschner M, et al. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol*. 2016 Apr;95(5):707–18.
36. Budde U, Dent JA, Berkowitz SD, Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood*. 1986 Dec;68(6):1213–7.

37. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia*. 1999 Feb;13(2):150–4.
38. 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 Clin Proc*. 2006 Feb;81(2):159–66.
39. 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 Aug 9;120(6):1197–201.
40. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1703–8.
41. 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 Dec 20;120(26):5128–5133; quiz 5252.
42. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015 Nov;5(11):e369.
43. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):840–6.
44. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):778–82.
45. Harrison CN, Donohoe S, Carr P, Dave M, Mackie I, Machin SJ. Patients with essential thrombocythaemia have an increased prevalence of antiphospholipid antibodies which may be associated with thrombosis. *Thromb Haemost*. 2002 May;87(5):802–7.
46. Kornblihtt LI, Heller PG, Correa G, Castañón M, Genoud V, Vassallu P, et al. Associated thrombophilic defects in essential thrombocythaemia: their relationship with clinical manifestations. *Thromb Res*. 2003;112(3):131–5.
47. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22–33.
48. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114–24.
49. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda J-C, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1205–1210; quiz 1387.
50. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016 Aug;101(8):926–31.
51. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2403–14.
52. Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain J-D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3907–13.
53. Treatment by radiophosphorus versus busulfan in polycythemia vera: a randomized trial (E.O.R.T.C.'s) "leukemias and hematosarcomas" group. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 1977;(62):104–9.
54. Kiladjian J-J, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Rousset M, et al. Pegylated interferon- α -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3065–72.

55. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426–35.
56. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88–99.
57. 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. *N Engl J Med*. 1995 Apr 27;332(17):1132–6.
58. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):33–45.
59. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013 Mar 7;121(10):1720–8.
60. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshoury T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5418–24.
61. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Dec;91(12):1262–71.
62. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799–807.
63. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787–98.
64. Santos FPS, Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Pollock R, et al. Splenectomy in patients with Myeloproliferative Neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. *Leuk Lymphoma [Internet]*. 2014 Jan [cited 2017 Jun 22];55(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874259/>
65. 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 (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):1953–63.
66. Ianotto J-C, Couturier M-A, Galinat H, Mottier D, Berthou C, Guillerme G, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2017 Jun 16;
67. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. [Definition of pregnancy losses: Standardization of terminology from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec;43(10):756–63.
68. Cook CL, Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995 Oct;7(5):357–66.
69. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5;343(14):1015–8.
70. Euro-Peristat. European Perinatal Health Report - Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html. (last accessed on 14 August 2017).
71. ENP 2010. Enquête nationale périnatale 2010. http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Encadré_resultat_ENP2010_site.pdf (last accessed on 17 August 2017).
72. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1326–31.

73. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. 1985 Oct;14(3):601–12.
74. Aster RH. “Gestational” thrombocytopenia: a plea for conservative management. *N Engl J Med*. 1990 Jul 26;323(4):264–6.
75. Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Apr;13(2):115–9.
76. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D, Fareed J, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. PREMATURE LABOR: A STATE OF PLATELET ACTIVATION? *J Perinat Med*. 2008;36(5):377–87.
77. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5–6):409–14.
78. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697–706.
79. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May;194(5):1311–5.
80. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan;184(2):104–10.
81. Lindqvist PG, Kublikas M, Dahlbäck B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 May;81(5):412–6.
82. Richter ON, Rath W. [Thromboembolic diseases in pregnancy]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007 Feb;211(1):1–7.
83. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 May;15(5):397–402.
84. Ramsey EM. What we have learned about placental circulation. *J Reprod Med*. 1985 Apr;30(4):312–7.
85. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3183–6.
86. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12.
87. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt 1):981–91.
88. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
89. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000492.
90. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl*. 2005 Mar 26;365(9461):785–99.
91. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330–9.
92. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Apr;208(4):290.e1-6.
93. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GGG. Placental pathology in fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Mar;155(1):36–40.
94. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Sep;98(9):871–9.
95. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, et al. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jan;271(1):53–8.
96. Venkat-Raman N, Backos M, Teoh TG, Lo WT, Regan L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug;98(2):235–42.

97. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006 Mar;45(3):332–8.
98. Bujold E, Morency A-M, Roberge S, Lacasse Y, Forest J-C, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2009 Sep;31(9):818–26.
99. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;98(5 Pt 1):861–6.
100. Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, Elena C, Finazzi G, Vianelli N, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):306–9.
101. Beressi AH, Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Hoagland HC. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythemia. *Arch Intern Med*. 1995 Jun 12;155(11):1217–22.
102. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E. Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol*. 1996 Sep;53(1):6–10.
103. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A. Essential thrombocythemia in young adults: major thrombotic complications and complications during pregnancy--a follow-up study in 68 patients. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2000 Jan;6(1):31–5.
104. Bangerter M, GÜthner C, Beneke H, Hildebrand A, Grünewald M, Griesshammer M. Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2000 Sep;65(3):165–9.
105. Cincotta R, Higgins JR, Tippet C, Gallery E, North R, McMahon LP, et al. Management of essential thrombocythaemia during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000 Feb;40(1):33–7.
106. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2001 Mar;66(3):152–9.
107. Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, Oksanen K, Hallman H, Timonen T, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2004 Dec;73(6):431–6.
108. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, Pietra D, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood*. 2007 Jul 15;110(2):485–9.
109. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009 May;82(5):350–3.
110. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, Radaelli F, Ciancia R, Specchia G, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol*. 2009 Oct;84(10):636–40.
111. Palandri F, Polverelli N, Ottaviani E, Castagnetti F, Baccarani M, Vianelli N. Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):1038–40.
112. Griesshammer M, Andreoli A, Schauer S, Gotic M, Barbui T, Döhner K, et al. Outcomes of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV) (abstract S110). *Haematologica (EHA Annual Meeting Abstracts)*. 2016;101.
113. Taylor UB, Bardeguéz AD, Iglesias N, Gascon P. Idiopathic myelofibrosis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jul;167(1):38–9.

114. Gotić M, Cvetković M, Bozanović T, Cemerikić V. [Successful treatment of primary myelofibrosis with thrombocytosis during pregnancy with alfa-interferon]. *Srp Arh Celok Lek.* 2001 Dec;129(11–12):304–8.
115. Tulpule S, Bewley S, Robinson SE, Radia D, Nelson-Piercy C, Harrison CN. The management and outcome of four pregnancies in women with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2008 Jul;142(3):480–2.
116. Zivković R, Marković O, Marisavljević D, Terzić T, Tukić L. Management of myelofibrosis during pregnancy: a case report. *Vojnosanit Pregl.* 2015 Apr;72(4):383–5.
117. Bai Y-T, Zhang C, Wang J-L, Liang M-Y, Zhang X-H. [Clinical analysis of eleven patients with chronic myeloproliferative disorders complicating pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010 Dec;45(12):896–9.
118. Hochman A, Stein JA. Polycythemia and pregnancy. Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1961 Aug;18:230–5.
119. Ruch WA, Klein RL. POLYCYTHEMIA VERA AND PREGNANCY: REPORT OF A CASE. *Obstet Gynecol.* 1964 Jan;23:107–11.
120. Harris RE, Conrad FG. Polycythemia vera in the childbearing age. *Arch Intern Med.* 1967 Dec;120(6):697–700.
121. Centrone AL, Freda RN, McGowan L. Polycythemia rubra vera in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1967 Nov;30(5):657–9.
122. Ferguson JE, Ueland K, Aronson WJ. Polycythemia rubra vera and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1983 Sep;62(3 Suppl):16s–20s.
123. Crowley JP, Barcohana Y, Sturner WQ. Disseminated intravascular coagulation following first trimester abortion in polycythemia vera. Increased platelet count apparently contributed to fatal outcome. *R I Med J.* 1987 Mar;70(3):109–12.
124. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Pulmonary embolism after pregnancy in a patient with polycythemia vera. *Am J Hematol.* 2001 Jul;67(3):216–7.
125. Subtil D, Deruelle P, Trillot N, Jude B. Preclinical phase of polycythemia vera in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001 Nov;98(5 Pt 2):945–7.
126. Pata O, Tok CE, Yazici G, Pata C, Oz AU, Aban M, et al. Polycythemia vera and pregnancy: a case report with the use of hydroxyurea in the first trimester. *Am J Perinatol.* 2004 Apr;21(3):135–7.
127. Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Goundan A, Malhotra P. Polycythemia vera and pregnancy: experience of four pregnancies in a single patient. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb;283(2):393–5.
128. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, Knight M, Seed P, Gray G, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(1):31–6.
129. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol.* 2005 May;129(3):293–306.
130. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Apr;25(2):261–275, vii.
131. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev.* 2008 Sep;22(5):235–45.
132. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 May;216(5):525.e1-525.e12.
133. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):171–96.
134. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):476–85.

135. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1514–21.
136. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):135–44.
137. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 1994 Mar 12;343(8898):619–29.
138. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. 2001 Feb 10;322(7282):329–33.
139. Griesshammer M, Grünewald M, Michiels JJ. Acquired thrombophilia in pregnancy: essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Apr;29(2):205–12.
140. Reilly CR, Cuesta-Fernandez A, Kayaleh OR. Successful gestation and delivery using clopidogrel for secondary stroke prophylaxis: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep;290(3):591–4.
141. Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993 Jan 1;45(1):17–21.
142. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost*. 1999 May;81(5):668–72.
143. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):401–7.
144. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt VR. Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(2):92–7.
145. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:92–128.
146. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):296.e1-296.e14.
147. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5):1053–63.
148. Rodger MA, Gris J-C, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2016 26;388(10060):2629–41.
149. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1586–96.
150. Leaf RK, Connors JM. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2017 Mar;23(2):116–23.
151. Gris J-C, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3695–9.
152. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1650–5.
153. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S–886S.

154. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997 Jan 25;314(7076):253–7.
155. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC-M. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Feb;49(2):281–8.
156. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):58–64.
157. Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Aug;32(3):591–607.
158. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJCM, Middeldorp JM, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost JTH*. 2011 Mar;9(3):473–80.
159. Abou-Nassar K, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells P, Doucette S, Ramsay T, et al. The effect of dalteparin on coagulation activation during pregnancy in women with thrombophilia. A randomized trial. *Thromb Haemost*. 2007 Jul;98(1):163–71.
160. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Feb;3(2):227–9.
161. Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, Ní Áinle F, Donnelly J, Verhamme P, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res*. 2016 Aug;144:62–8.
162. Bain B. *Blood Cells, a Practical Guideline*. 2d edition. In Blackwell Science, Oxford; 1995. p. 156.
163. Theisen CT. Effects of hydroxyurea during final neuronal DNA synthesis in dorsal root ganglia of rats. *Dev Biol*. 1979 Apr;69(2):612–26.
164. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, Elefant E, Guy H, Caillot D, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia*. 2001 Aug;15(8):1309–11.
165. Sobas MA, Pérez Encinas MM, Rabuñal Martínez MJ, Quinteiro García C, Bello López JL. Anagrelide treatment in early pregnancy in a patient with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia: case report and literature review. *Acta Haematol*. 2009;122(4):221–2.
166. Freyer AM. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. *Obstet Med*. 2009 Jun;2(2):89.
167. Pérez-Encinas M, Bello JL, Pérez-Crespo S, De Miguel R, Tome S. Familial myeloproliferative syndrome. *Am J Hematol*. 1994 Jul;46(3):225–9.
168. Fritz M, Vats K, Goyal RK. Neonatal lupus and IUGR following alpha-interferon therapy during pregnancy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2005 Aug;25(8):552–4.
169. Griesshammer M, Bergmann L, Pearson T. Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin Haematol*. 1998 Dec;11(4):859–74.
170. Schmidt HH, Neumeister P, Kainer F, Karpf EF, Linkesch W, Sill H. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: antiabortive effect of interferon-alpha? *Ann Hematol*. 1998 Dec;77(6):291–2.
171. Vantroyen B, Vanstraelen D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. *Acta Haematol*. 2002;107(3):158–69.
172. Martinelli P, Martinelli V, Agangi A, Maruotti GM, Paladini D, Ciancia R, et al. Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2016–20.
173. Demmers KJ, Derecka K, Flint A. Trophoblast interferon and pregnancy. *Reprod Camb Engl*. 2001 Jan;121(1):41–9.

174. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, Knapper S, Drummond M, Pillai A, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. *Haematologica*. 2016 May;101(5):e182-184.
175. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green Top Guideline no. 37. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
176. Chow EY, Haley LP, Vickers LM. Essential thrombocythemia in pregnancy: platelet count and pregnancy outcome. *Am J Hematol*. 1992 Dec;41(4):249–51.
177. Jones EC, Mosesson MW, Thomason JL, Jackson TC. Essential thrombocythemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988 Mar;71(3 Pt 2):501–3.
178. Shpilberg O, Shimon I, Sofer O, Dolitski M, Ben-Bassat I. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 1996 Feb;92(2):491–3.
179. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;246–52.
180. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, Mesa RA, Tefferi A. Estrogen-based hormone therapy and thrombosis risk in women with essential thrombocythemia. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2406–11.
181. Passamonti F, Rumi E, Randi ML, Morra E, Cazzola M. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Feb;8(2):411–3.
182. Günter HH, Scharf A, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H. [Pregnancies without prenatal care--which women are potentially affected, what are the inherent fetal risks?]. *Z Für Geburtshilfe Neonatol*. 2007 Feb;211(1):27–32.
183. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can*. 2008 Mar 11;178(6):701–11.
184. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry--which criterion performs best? *Obstet Gynecol*. 1995 Apr;85(4):596–602.
185. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009 Sep;124(4):409–17.
186. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal–Fetal Medicine, Menard MK, Kilpatrick S, Saade G, Hollier LM, Joseph GF, et al. Levels of maternal care. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):259–71.
187. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):58–64.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.