



HAL
open science

Acutisation des syndromes myéloprolifératifs “ chromosome Philadelphia négatifs ” : expérience du grand-ouest

Lise-Marie Mollard

► **To cite this version:**

Lise-Marie Mollard. Acutisation des syndromes myéloprolifératifs “ chromosome Philadelphia négatifs ” : expérience du grand-ouest. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01732277

HAL Id: dumas-01732277

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01732277>

Submitted on 14 Mar 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE de BRETAGNE OCCIDENTALE
(BREST)**

Faculté de Médecine

Année 2016

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLÔME d'ÉTAT

par

Lise-Marie MOLLARD

Née le 01/02/1985 à Bron (69)

présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 2016

**ACUTISATION DES SYNDROMES
MYELOPROLIFERATIFS "CHROMOSOME
PHILADELPHIA NEGATIFS": EXPERIENCE DU
GRAND-UEST**

Jury :

Président du Jury et co-directeur : Monsieur le Professeur Christian BERTHOU

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Christophe IANOTTO

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Eric LIPPERT

Madame le Docteur Nathalie DOUET-GUILBERT

Madame le Docteur Françoise BOYER

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	14
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	15
1. INTRODUCTION	16
1.1. Généralités.....	16
1.1.1. Rappel sur les syndromes myéloprolifératifs	16
1.1.2. Diagnostic des syndromes myéloprolifératif.....	20
1.1.3. La prise en charge thérapeutique des syndromes myéloprolifératifs.....	24
1.1.4. Survie des patients présentant un syndrome myéloprolifératif.....	31
1.1.5. Complications délétères des syndromes myéloprolifératifs	32
1.2. Acutisation des syndromes myéloprolifératifs.....	34
1.2.1. Pathogénèse de l'acutisation	34
1.2.2. Définition de l'acutisation	36
1.2.3. Description de l'acutisation.....	36
1.2.4. Traitement des patients présentant une acutisation	38
1.2.5. Survie des patients présentant une acutisation	39
1.3. L'étude.....	41
1.3.1. Problématique.....	41
1.3.2. Hypothèse et objectifs	41
1.3.3. Matériel et Méthode.....	42
1.3.4. Soumission pour publication dans la revue Haematologica	42
2. ARTICLE	43
Abstract.....	44
Introduction.....	45
Material and Methods	46
Results.....	47
Discussion.....	56
3. CONCLUSION.....	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59
ANNEXES.....	66
SERMENT d'HIPPOCRATE	68

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

**FACULTE DE MEDECINE ET
DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST**

DOYENS HONORAIRES :

Professeur H. FLOCH
Professeur G. LE MENN (†)
Professeur B. SENECAIL
Professeur J. M. BOLES
Professeur Y. BIZAIS (†)
Professeur M. DE BRAEKELEER

DOYEN

Professeur C. BERTHOU

PROFESSEURS ÉMÉRITES

CENAC Arnaud	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

COLLET Michel	Gynécologie - Obstétrique
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
SENECAIL Bernard	Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	Réanimation Médicale
COCHENER - LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
FEREC Claude	Génétique
JOUQUAN Jean	Médecine Interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
OZIER Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1^{ÈRE} CLASSE

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine Vasculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DE BRAEKELEER Marc	Génétique
DELARUE Jacques	Nutrition
DUBRANA Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie Infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie Vasculaire
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie
KERLAN Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
LOZAC'H Patrick	Chirurgie Digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
MISERY Laurent	Dermatologie - Vénérologie
NONENT Michel	Radiologie & Imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
REMY-NERIS Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
TILLY - GENTRIC Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'Adultes

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2^{ÈME} CLASSE

ANSART Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
AUBRON Cécile	Réanimation ; médecine d'urgence
BEN SALEM Douraied	Radiologie & Imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie Infantile
CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HUET Olivier	Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale/Médecine d'urgences
LIPPERT Éric	Hématologie ; transfusion : option hématologie
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
MONTIER Tristan	Biologie Cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie-Neurochirurgie
STINDEL Éric	Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIEN LIBÉRAL

LE RESTE Jean Yves	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

BARRAINE Pierre	Médecine Générale
LE FLOC'H Bernard	Médecine Générale

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - LRU

BORDRON Anne Biochimie et Biologie moléculaire

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE

LE MEVEL Jean Claude Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE

ABGRAL Ronan	Biophysique et Médecine nucléaire
DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie – Virologie; Hygiène
HILLION Sophie	Immunologie
JAMIN Christophe	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
LE GAC Gérard	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et Médecine nucléaire
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement & de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
VALLET Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE

BROCHARD Sylvain	Médecine Physique et Réadaptation
CORNEC Divi	Rhumatologie
LE GAL Solène	Parasitologie et Mycologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement & de la reproduction
TALAGAS Matthieu	Cytologie et histologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES

LE VEN Florent Cardiologie

AUTORISATION D'IMPRIMER

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

AUTORISATION D'IMPRIMER

Présentée par Madame / Monsieur le Professeur : Christian BERTHOU

Titre de la thèse (en MAJUSCULES) : ACQUISITION DES
SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS
"CHROMOSOME PHILADELPHIA
NEGATIFS" : EXPERIENCE DU GRAND
OUEST

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI

NON :

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

Madame / Monsieur : HERNANDE GRETAIN
Interne en DES de : Hématologie

Fait à BREST, le 7 juin 2016.

VISA du Doyen de la faculté
A BREST, le

Le(a) Président(e) du Jury de Thèse,



Professeur C. BERTHOU



Professeur C. BERTHOU

REMERCIEMENTS

A nos maîtres et juges,

Merci à Monsieur le Professeur Christian Berthou, chef de service d'Hématologie Clinique du CHRU de Brest et Doyen de la faculté de Médecine de Brest, de faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.
Merci pour votre encadrement tout au long de ce travail.

Merci à mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Jean-Christophe Ianotto du service d'Hématologie Clinique du CHRU de Brest.

Merci de m'avoir donné ce sujet de thèse et d'avoir cru en moi. Merci d'avoir pris le temps de m'aider dans mes recherches, et de m'avoir encadrée dans ce travail pour me permettre de soutenir ma thèse aujourd'hui. Toujours prêt à nous apprendre, à nous répondre, à nous écouter, tu es l'idée que je me suis faite de la vraie médecine. Mille mercis. Avoir croisé ta route est une chance et un honneur pour moi.

Merci à Monsieur le Professeur Eric Lippert, chef du service d'Hématologie Biologique du CHRU de Brest pour votre disponibilité et votre éclairage sur les mécanismes physiopathologiques de l'acutisation des syndromes myéloprolifératifs.
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Madame le Docteur Nathalie Douet-Guilbert du Laboratoire de cytogénétique du CHRU de Brest, pour votre aide dans la partie cytogénétique.
Merci d'avoir d'accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Madame le Docteur Françoise Boyer du service d'Hématologie Clinique du CHRU d'Angers, pour avoir effectué le déplacement, afin de venir juger ce travail. Merci pour votre aide dans le recueil des données des patients d'Angers.
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A ceux qui m'ont aidé et ont participé à ce travail,

Merci à Monsieur le Professeur Thierry Lamy de la Chapelle, à Monsieur le Professeur Roch Houot, du service d'Hématologie Clinique du CHRU de Rennes.

Merci à Madame le Docteur Anaïg Dagonne, au Docteur Marc Porneuf, chef de service d'Hématologie Clinique du CH de Saint-Brieuc.

Merci à Monsieur le Docteur Pascal Hutin et Monsieur le Docteur Ronan Le Calloch du service de Médecine Interne/Hématologie du CH de Quimper.

Merci à Monsieur le Professeur Mohamed Malou, du service d'Hématologie du CH de Morlaix.

Merci à Madame le Docteur Aurélie Chauveau du service d'Hématologie Biologique du CHRU de Brest.

Un grand merci à Mademoiselle Claire Bisseri, amie du tricot, qui m'a aidée à tisser les mailles de ce travail mathématique. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Au service d'Hématologie du CHRU de Brest,

Merci à Madame le Docteur Gaëlle Guillerm, chef de service d'Hématologie Clinique, pour ton accueil et ton aide.

Merci à Madame le Docteur Florence Dalbès, de m'avoir transmis ta rigueur dans le travail depuis mon premier semestre, et sur la fin de ma formation d'interne. Je serai contente de travailler avec toi à l'avenir.

Merci à Madame le Docteur Marie-Anne Couturier.

Merci à Monsieur le Docteur Jean-Richard Eveillard, à Monsieur le Docteur Hussam Saad, à Monsieur le Docteur Adrian Tempescul du service d'Hématologie de Brest.

Merci à Monsieur le Docteur Hubert Galinat, qui m'a beaucoup appris durant mon internat, notamment en hémostase. Merci pour ton écoute et ton soutien les derniers mois passés.

Merci à toutes les équipes soignantes et secrétaires que j'ai rencontré durant mon internat, en particulier celles du service d'Hématologie de Brest. Merci à Madame Martine Fleury, pour ton aide, de mon premier à mon dernier semestre, toujours dans la bonne humeur et avec le sourire.

A ceux qui ont participé à ma formation,

Merci à Monsieur le Professeur Philippe Paule, à Monsieur le Docteur Ulric Vinsonneau, du service de Cardiologie de l'Hôpital Instruction des Armées de Brest pour votre accueil, votre bonne humeur et le savoir que vous m'avez transmis.

Merci à Madame le Professeur Karine Lacut, ainsi qu'à Monsieur le Professeur Dominique Mottier, pour leur encadrement durant mon Master 2.

Merci à Monsieur le Docteur Pascal Hutin, Madame le Docteur Marie-Jeanne Rizcallah et Monsieur le Docteur Ronan Le Calloch pour votre accueil au CHIC de Quimper pour le semestre en cours.

Merci à Monsieur le Docteur Brice Lodde, du service de Médecine du personnel pour sa gentillesse et sa disponibilité pour m'aider à concilier pratique médicale et handicap.

Aux personnes sans qui je ne serais pas là aujourd'hui,

Merci à Monsieur le Professeur Jean-Paul Chappuis, Chirurgien viscéral pédiatrique à Lyon, maintenant retraité, sans qui je ne serais pas là ! Vous m'avez prodigué des soins d'exception depuis le troisième jour de ma vie... Et vous veillez encore sur moi !

Merci à Monsieur le Docteur Rémi Dubois, jeune assistant en chirurgie pédiatrique en 2000, lorsque tout allait si mal, maintenant collègue et ami lyonnais. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Merci à Monsieur le Docteur Adnan Boulos, Médecin généraliste et acupuncteur pour vos bons soins.

A mes années d'études en médecine,

Sur les bancs de la faculté de Médecine de Lyon Grange blanche à la rentrée de septembre 2003... Les années ont passé... et en ce vendredi 8 juillet 2016, je deviens Docteur en Médecine !

Merci aux collègues médecins et amis, rencontrés durant l'externat, et aux belles rencontres de mon internat. Merci à tous les internes d'Hématologie.

A ma famille toujours présente et aimante,

Merci à mon mari, Monsieur le Docteur Pierre-Marie Vampouille.

Merci à maman, Madame le Docteur Martine Mollard, à qui je dédie ce travail.
Merci à papa, Monsieur Jean-Pierre Mollard, qui a toujours été d'une patience exemplaire.

Merci à mes quatre frères, Messieurs Matthieu, Antoine, Julien et Lambert Mollard !
Merci à mes belles-sœurs, Madame Valérie Mollard, Madame le Docteur Valérie Savant-Aira et Madame Sophie Mollard.
Merci à tous mes filleuls, neveux et nièces !
Merci à ma marraine Mademoiselle Nadine Mangola.
A Monsieur le Docteur Pierre Damian, qui doit être fier de moi d'où il est aujourd'hui !

Merci à ma belle-famille pour m'avoir accueillie si chaleureusement.
Merci à Madame Sylvie Vampouille et à Monsieur Patrick Vampouille. Mention spéciale pour la correction de ce document !!!
Merci à Madame Francette Berthaut.
Merci à mes belles-sœurs, Madame Clémence Vampouille et Mademoiselle Sixtine Vampouille et à mes beaux-frères, Monsieur Jérémie Vampouille et Monsieur Timothée Vampouille.

A tous mes ami(e)s.

Merci à tous pour votre présence en nombre.

*Il ne faut jamais oublier que la vie est une chance.
Dans l'adversité, il faut continuer à croire,
la vie fera le reste.*

LISTE DES ABREVIATIONS

1° Abréviations en français :

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AREB	Anémie Réfractaire avec Excès de Blastés
BOM	Biopsie Ostéo Médullaire
CALR	CALReticuline
EPO	ErythroPOïétine
Hb	Hémoglobine
Ht	Hématocrite
INF	INterFéron α
LAM	Leucémie Aigue Myéloïde
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MF	Myélofibrose
MFP	MyéloFibrose Primitive
MFS	Myélofibrose Secondaire
NFS	Numération Formule Sanguine
NMP	Néoplasie Myéloproliférative
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PV	Polyglobulie de Vaquez
RC	Rémission Complète
SMD	Syndromes MyéloDysplasiques
SMP	Syndromes MyéloProlifératifs
TE	Thrombocytémie Essentielle
VGI	Volume Globulaire Isotopique

2° Abbreviations in english :

ASCT	Allogeneic Stem Cells Transplantation
CR	Complete Remission
DIPSS	Dynamic International Prognostic Score System
ET	Essential Thrombocytaemia
IPSS	International Prognostic Score System
IWG-MRT	International Working Group-Myeloproliferative Neoplams Research and Treatment
JAK	JAnuse Kinase 2
MPL	Mutation MyeloProliferative Leukemia (récepteur à la thrombopoïétine)
MPNs	MyeloProliferative Neoplams
NGS	Next-Generation Sequencing
OS	Overall Survival
PB	Peripheral Blood
PMF	Primary MyeloFibrosis
PV	Polycytaemia Vera
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TP53	Tumor Protein 53
TPO	ThromboPOietin

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. La Classification des Hémopathies Myéloïdes selon l’OMS 2008(1).....	16
Figure 2. Différentiation Hématoïétique et facteurs de croissance(16)	18
Figure 3. Représentation du récepteur à l’EPO avec la mutation JAK2, tyrosine kinase(18)	19
Figure 4. Distribution des mutations de signalisation JAK2, MPL et CALR mutation dans les SMP chromosome Philadelphie négatif (15).....	20
Figure 5. Algorithme de la décision thérapeutique dans les PV et les TE(43)	29
Figure 6. Prise en charge thérapeutique des myélofibroses en fonction de leur score IPSS/DIPSS/DIPSS+(42)	31
Figure 7. Courbes de survie au diagnostic d’un SMP en fonction de la pathologie TE, PV ou MFP(21)	32
Figure 8. Modèle d’évolution des syndromes myéloprolifératifs au cours du temps	33
Figure 9. Pathogénèse des transformations dans les SMP(66).....	35
Figure 10 Classification OMS 2008 des LAM et pathologies apparentées(73)	37
Figure 11. Courbes de survie au diagnostic d’acutisation post SMP en fonction de la pathologie initiale PV, TE et MFP(85).....	40
Figure 12. Flowchart outlining the treatment algorithm	47
Figure 13. Kaplan Meier survival analysis of the cohort of patients in the chronic and blastic phase	51
Figure 14. Kaplan Meier survival analysis for the different treatments.....	52
Figure 15. Kaplan Meier survival analysis for patients diagnosed with BT and the different treatments.....	53
Tableau 1. Critères diagnostiques de la PV d’après l’OMS 2016	21
Tableau 2. Critères diagnostiques de la TE d’après l’OMS 2016	22
Tableau 3. Critères diagnostiques de la MF d’après l’OMS 2016	23
Tableau 4. Histologie médullaire dans le MFP	24
Tableau 5. Traitements adaptés aux différents risques selon l’âge et les antécédents thrombotiques dans la PV et la TE(43)	28
Tableau 6. Définition des scores pronostiques utilisés dans la MFP.....	30
Tableau 7. Catégorisation par groupe de risque (pour décrire l’évolution de la survie, et survie sans progression) en fonction des scores pronostiques IPSS/DIPSS/DIPSS+	31
Tableau 8. Baseline characteristics of the whole cohort for patients treated or not.	48
Tableau 9. Comparison of treatment strategies and survival outcomes from key observational studies of BT	54
Tableau 10. Patients who received ASCT, details of transplant	55

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités

1.1.1. Rappel sur les syndromes myéloprolifératifs

Les Syndromes MyéloProlifératifs (SMP), nouvellement appelés Néoplasies MyéloProlifératives (NMP) constituent l'une des cinq catégories d'hémopathies myéloïdes selon la classification de l'organisation mondiale de la santé de 2008 (OMS). (Figure 1) (1)

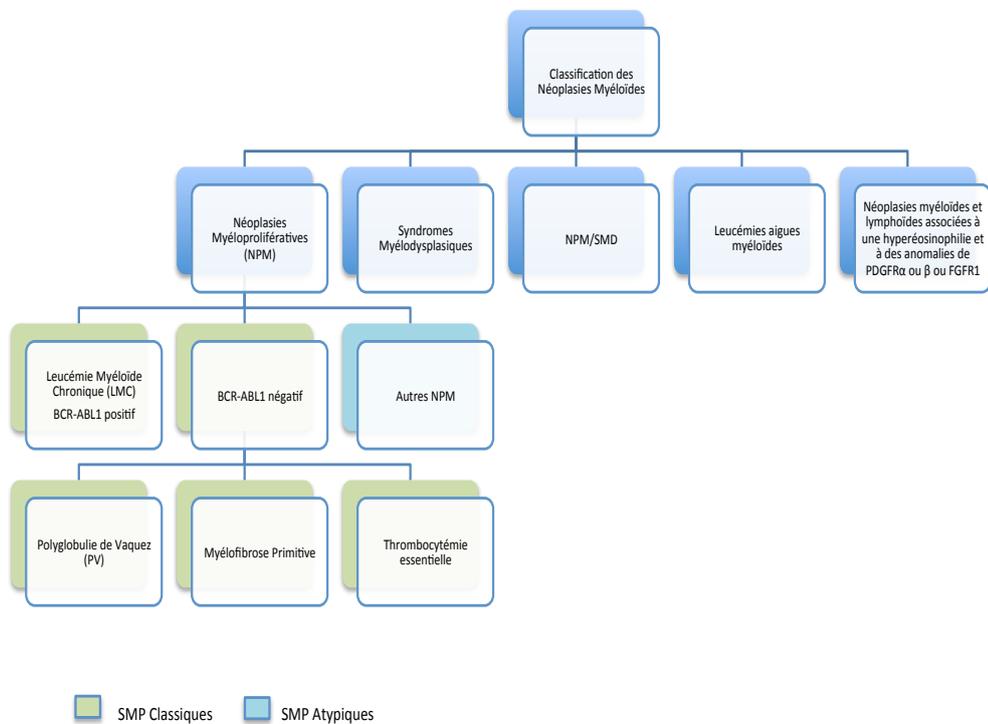


Figure 1. La Classification des Hémopathies Myéloïdes selon l'OMS 2008(1)

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des hémopathies malignes clonales acquises, qui regroupent deux entités :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC) secondaire à une fusion « BCR-ABL1 »,
- la Polyglobulie de Vaquez (PV), la Thrombocytémie Essentielle (TE) et la MyéloFibrose Primitive (MFP), dits SMP « BCR-ABL1 négatif », avec la présence d'autres mutations caractéristiques type JAK2, CALR, MPL, que nous développerons dans ce document.

Ces pathologies sont caractérisées par une hématopoïèse augmentée, avec une pousse autonome des progéniteurs hématopoïétiques entraînant une surproduction de cellules sanguines matures et différenciées, issues d'un même clone (2).

1.1.1.1. Historique des syndromes myéloprolifératifs

La description clinique de la MFP et de la PV remonte au milieu du XIX^{ème} siècle. En effet, le premier cas de myélofibrose primitive fut décrit par un chirurgien allemand en 1879, Gustav Heuck (1854-1940) (3). Il comprit qu'il existait une hématopoïèse extramédullaire et parla de fibrose médullaire. Le terme de myélofibrose primitive n'apparut que bien plus tard, en 2006, et fut donné par l'International Working Group-Myeloproloferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT). C'est en 1892 que Louis Henri Vaquez (1860-1936), un médecin français, décrivit pour la première fois les symptômes que présentait un patient de 40 ans qui avait une érythrose cutanée, une hépato-splénomégalie, une dyspnée et une symptomatologie cardiaque à type de palpitations. Cette maladie porte aujourd'hui son nom en France : la polyglobulie de Vaquez (4). Enfin, en 1934, Emil Epstein (1875-1951) et Alfred Goedel, deux anatomopathologistes autrichiens publièrent le premier cas de TE (5). Leur patient présentait une thrombocytose importante, avec une légère polyglobulie et surtout une symptomatologie hémorragique cutanéomuqueuse au premier plan.

La notion de SMP a été introduite en 1951 par William Dameshek (1900-1969) qui a constaté des caractéristiques communes clinico-biologiques entre la LMC, la PV, la TE et la MFP (6).

Dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, des avancées majeures ont été faites dans le domaine de la compréhension de la physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs, fondant les bases et permettant nos recherches actuelles.

Tout d'abord, la LMC est une entité particulière dont l'anomalie cytogénétique fut mise en évidence en 1960 par Peter Nowell (1928-...) et David Hungerford (1927-1993). Elle se caractérise par la présence d'une anomalie chromosomique non constitutionnelle, ou chromosome Philadelphie (nom de la ville où il a été découvert), conséquence d'une translocation t(9;22)(q34;q11). Le clonage du transcrite issu de la fusion BCR-ABL fut décrit en 1985. La mutation de cette tyrosine kinase engendre son activation permanente et conduit à la maladie, en perturbant de nombreuses voies de signalisation cellulaire. En 1996, un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant la croissance des cellules transformées par l'oncogène BCR-ABL, l'imatinib mésylate, fut développé, révolutionnant par son efficacité le pronostic des patients atteints de LMC, sujet que nous ne développerons pas dans ce document.

Dans un second groupe, on distingue par opposition à la LMC, les SMP dits « classiques » ou « BCR-ABL négatifs » : la PV, la TE et la MFP. L'identification, en 2005, de la mutation sur la protéine Januse Kinase (JAK2), appelée « JAK2 V617F », par quatre équipes indépendantes (7)(8)(9) dont une équipe française (10), est un point décisif dans l'aide au diagnostic puisqu'elle est retrouvée dans environ 96% des PV (10), dans 55% des TE (7) et 65% des MFP (9). En 2006, Gilliland découvre la mutation « MPL W515L » présente dans certains cas de myélofibroses primitives ou de thrombocytémies essentielles (11). Puis, Green décrit en 2007 la mutation de l'exon 12 de la protéine JAK2 (12) permettant d'identifier 3% supplémentaires de patients présentant une polyglobulie

primitive (13). Puis en 2013, Nangalia (14) et Klampf (15) mettent en évidence une nouvelle mutation : Calréticuline dit « CALR », qui est retrouvée chez certains patients atteints de SMP non JAK2, 10 à 20 % des TE et MF.

1.1.1.2. Pathogénèse des Syndromes myéloprolifératifs classiques

Les NMP sont des maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique (**Figure 2**). Une grande majorité des SMP classiques est liée à l'acquisition d'une mutation sur une tyrosine kinase, entraînant une indépendance et une hypersensibilité à leurs facteurs de croissance. Ce phénomène entraîne une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, prédominant sur une lignée, avec augmentation des cellules sanguines circulantes matures.

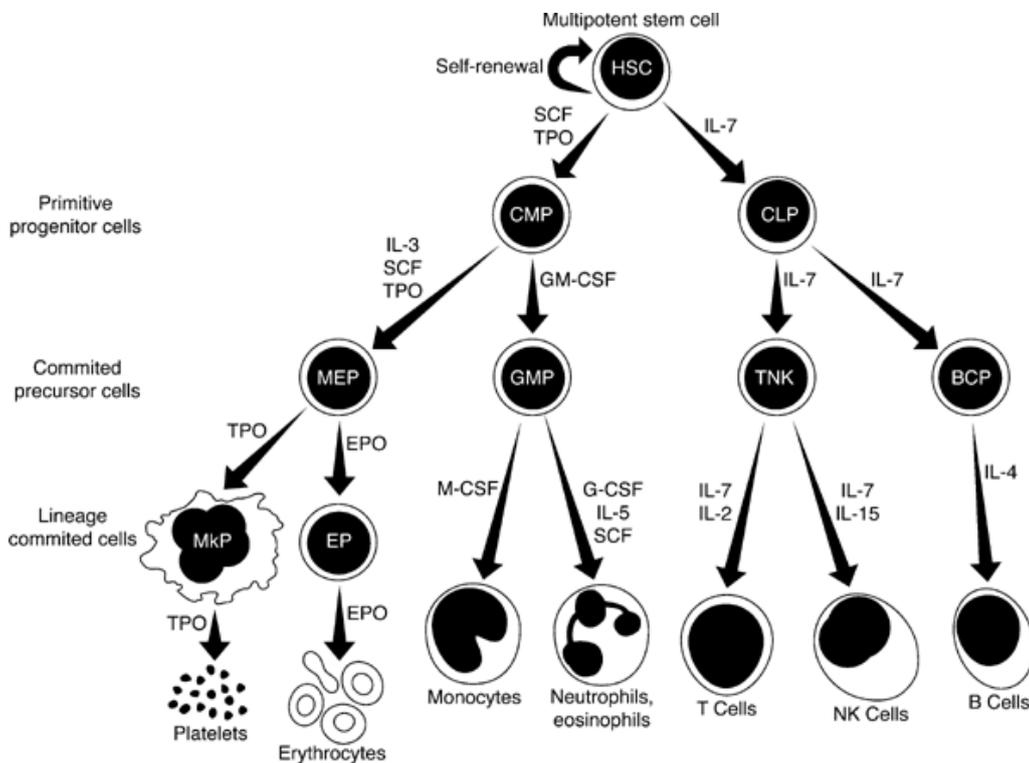


Figure 2. Différenciation Hématopoïétique et facteurs de croissance(16)

JAK2 est une protéine à activité tyrosine kinase impliquée dans plusieurs voies de signalisation cellulaire responsables principalement de la survie et de la prolifération cellulaire. JAK2 est liée aux récepteurs de la famille des cytokines, ceux-ci pouvant être activés par des cytokines, des facteurs de croissance tels que les récepteurs à l'EPO, TPO, IL-3, SCF, GM-CSF, etc.

Le rôle de la protéine JAK2 (17) est central dans la voie d'activation JAK/STAT. Sa mutation JAK2 V617F exon 14 (**Figure 3**), entraîne une substitution de la valine en phénylalanine au codon 617 dans le domaine pseudokinase. Cette mutation induit une indépendance par rapport aux facteurs de croissance dans ces lignées.

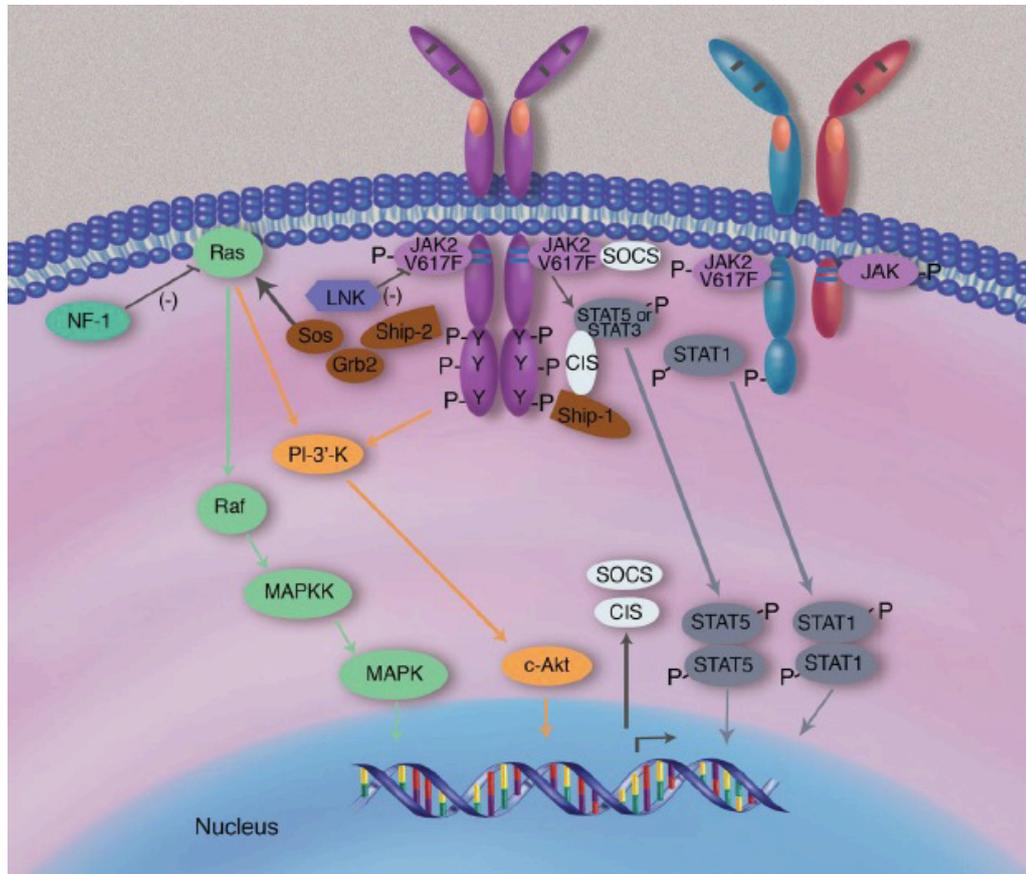


Figure 3. Représentation du récepteur à l'EPO avec la mutation JAK2, tyrosine kinase(18)

Il semble donc qu'une seule mutation puisse être à l'origine de trois maladies distinctes la PV, la TE et la MFP.

Des formes de SMP familiaux ont été mises en évidence sans que la mutation JAK2 V617F ne soit directement transmise à la descendance (17). Il semble exister une prédisposition génétique à l'acquisition de la mutation JAK2 (19). Il existerait également des mutations additionnelles majorant le risque de transformation des PV et TE en myélofibrose secondaire (20).

Les autres mutations des voies de signalisation des récepteurs des cytokines qui ont été décrites sont :

- la mutation de JAK2 au niveau de l'exon 12 (12).
- la mutation de Myeloproliférative Leukemia (MPL), le récepteur à la thrombopoïétine (TPO) : MPLW515, exon 10 (11).

-la mutation du gène CALR (15), codant pour la protéine calréticuline, protéine chaperonne soluble du réticulum endoplasmique fixant la calcium.

Lorsqu'aucune de ces trois mutations n'est retrouvée, les patients ayant une TE ou MFP sont dits « triple négatif ». Le pourcentage de patients présentant une PV « triples négatifs » est inférieur de 1%, et les patients présentant une MFP ou TE de 10-13% selon les auteurs (15)(21).

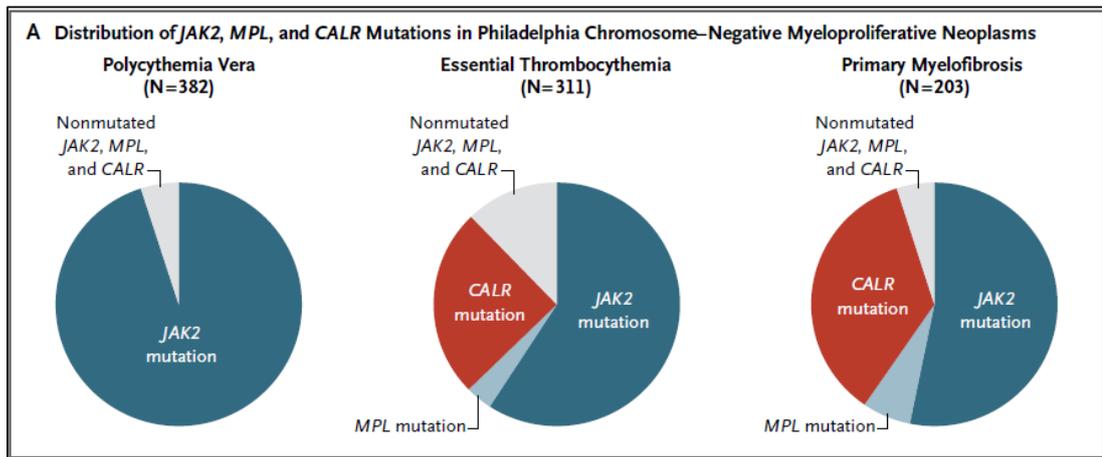


Figure 4. Distribution des mutations de signalisation JAK2, MPL et CALR mutation dans les SMP chromosome Philadelphia négatif (15)

1.1.2. Diagnostic des syndromes myéloprolifératif

1.1.2.1. La Polyglobulie de Vaquez

La Polyglobulie de Vaquez est caractérisée par une l'expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente à l'origine d'une prolifération non régulée de la lignée érythrocytaire.

L'incidence annuelle combinée de 20 études internationales retrouve 0,84 cas pour 100 000 habitants par an (22). Il n'a pas été retrouvé de différences significatives d'incidence concernant l'origine ethnique ou géographique, ni entre homme et femme. La prévalence est estimée entre 0,49 et 46,88 pour 100 000 habitants (22). L'âge moyen au diagnostic est un peu plus de 60 ans.

Une PV est souvent découverte sur la numération formule sanguine (NFS) par un taux d'hémoglobine augmentée et/ou d'hématocrite élevé. Les valeurs normales du taux d'hémoglobine (Hb) sont de 13 à 18 g/dL chez l'homme et de 12 à 16 g/dL chez la femme. Le taux d'hématocrite (Ht) est le rapport entre le volume occupé par les hématies et le volume total du sang exprimé en pourcentage, avec des valeurs normales entre 39 et 51% chez l'homme, et 34 et 47% chez la femme. La polyglobulie est certaine lorsque le taux d'Ht dépasse 54% chez la femme et 60% chez l'homme, en dehors de tout contexte évident d'hémoconcentration. Entre 48 et 54 % chez la femme et 51 et 60 % d'Ht chez

l'homme, une étude du Volume Globulaire Isotopique (VGI) est nécessaire afin d'affirmer une polyglobulie vraie et d'exclure une hémococoncentration. Une augmentation de la masse érythrocytaire de 25% par rapport à la valeur théorique (selon l'âge, la taille, le sexe et le poids) est un critère de polyglobulie vraie.

La NFS rapporte aussi dans 30% des cas une leucocytose ou une hyperplaquettose associées, sans anomalie des globules rouges, ni myélémie retrouvées.

La moitié des PV est asymptomatique. Dans l'autre moitié des cas, le signe clinique retrouvé le plus souvent est une érythrose faciale. D'autres symptômes sont liés à l'hyperviscosité sanguine comme les signes vasculaires et/ou neurosensoriels: troubles visuels, paresthésies, céphalées, vertiges. La survenue de thromboses veineuses ou artérielles est observée dans 25 % des cas et touche tous les territoires.

Un syndrome tumoral peut être au premier plan : une splénomégalie clinique et échographique est présente dans 50 à 75% des cas. Enfin, il faut noter, dans 20 à 30% des cas un prurit aquagénique (démangeaisons importantes après un contact avec l'eau) et une crise de goutte. La symptomatologie peut également être accompagnée de signes généraux comme de la fièvre, des sueurs ou un amaigrissement.

Le diagnostic de PV est codifié et nouvellement révisé par la classification de l'OMS 2016 (23). Le diagnostic est posé si le patient présente soit les trois critères majeurs, soit les deux premiers critères majeur et un critère mineur (**Tableau 1**).

Critères majeurs :		Critère mineur :	
1	Hémoglobine : >16.5 g/dL chez l'homme, >16.0 g/dL chez la femme ou Hématocrite > 49% chez l'homme et >48% chez la femme ou Augmentation de la masse érythrocytaire >25% par rapport à la valeur normale attendue = VGI	1	EPO sérique subnormal
2	Biopsie ostéo-médullaire retrouvant une augmentation de la prolifération des lignées érythroïde, granuleuses et mégacaryocytaire avec une taille augmentée et matures.		
3	Mise en évidence d'une mutation JAK2 V617F ou exon 12		

Tableau 1. Critères diagnostiques de la PV d'après l'OMS 2016

1.1.2.2. *La Thrombocytémie Essentielle*

La Thrombocytémie Essentielle est caractérisée par une l'expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente à l'origine d'une prolifération non régulée de la lignée mégacaryocytaire.

L'incidence annuelle combinée de 20 études internationales retrouve 1,03 cas pour 100 000 habitants par an (22). La prévalence est estimée entre 11,0 et 42,51 pour 100 000 habitants (22). La TE est la maladie la plus fréquente dans les syndromes myéloprolifératifs chromosome philadelphia négatif. Cette pathologie touche surtout la tranche d'âge 50-60 ans avec un autre pic d'incidence autour de 30 ans surtout chez les femmes. Le sex-ratio est de 1.

Dans 2/3 des cas, la découverte se fait de manière fortuite par réalisation d'un hémogramme systématique retrouvant une thrombocytose chronique supérieure 450 plaquettes en G/L, dans 15 % des cas une hyperleucocytose associée, et rarement une myélémie associée.

Dans 1/3 des cas, le diagnostic est recherché après un événement clinique évocateur, tels qu'un accident thrombotique ou hémorragique, un syndrome d'hyperviscosité ou l'erythromélgie par atteinte de la microcirculation. Un autre signe clinique doit être recherché : la splénomélgie, présente dans 1/3 des cas.

Les critères diagnostiques de TE ont été revus en 2016 par l'OMS (23) comme rapportés dans le **Tableau 2**. Quatre critères majeurs ou les trois premiers critères mineurs et le critère majeur sont nécessaires afin de poser le diagnostic de TE.

Critères majeurs :		Critère mineur :	
1	Thrombocytose \geq 450 G/L persistante (NFS à 1 mois d'intervalle)	1	Mise en évidence d'un marqueur de clonalité ou exclusion d'une thrombocytémie réactionnelle.
2	Biopsie ostéo-médullaire retrouvant une prolifération des mégacaryocytes avec une taille augmentée et mature.		
3	Aucun des critères de l'OMS en faveur d'une LMC, d'une PV, d'une MF, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une autre néoplasie myéloïde.		
4	Mise en évidence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL.		

Tableau 2. Critères diagnostiques de la TE d'après l'OMS 2016

1.1.2.4. La myélofibrose primitive

La MyéloFibrose Primitive est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une myélofibrose évolutive et une métaplasie myéloïde hépatosplénique, anciennement appelée splénomégalie myéloïde.

L'incidence annuelle combinée de 20 études internationales retrouve 0,47 cas pour 100 000 habitants par an (22).

La prévalence est estimée entre 1,76 et 4,05 pour 100 000 habitants (22). C'est la pathologie la plus rare mais la plus grave. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans. Le sex-ratio est de 1.

Les circonstances de découverte sont souvent fortuites, sur une anémie, ou une splénomégalie quasi constante s'accompagnant ou non de symptômes liés (douleurs, compression). Dans la moitié des cas, il existe également une hépatomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres. Des signes constitutionnels B (sueurs, amaigrissement, hyperthermie) peuvent être présents, ainsi qu'une asthénie, un prurit, des douleurs osseuses, des thromboses, etc.

L'hémogramme retrouve une anémie dans 3/4 des cas, une hyperleucocytose (10 à 25 G/L) dans 30 % des cas, une myélémie avec un taux de blaste faible, une érythromyélie, et des anomalies franches des globules rouges (poikilocytose et dacryocytose).

Des nouveaux critères diagnostiques de la MFP ont été révisés en 2016 par l'OMS (23), et sont rapportés dans le **Tableau 3**. Trois critères majeurs sont obligatoires, avec au moins un critère mineur.

Critères majeurs :		Critères mineurs :	
1	Biopsie Ostéo-Médullaire compatible (anomalie des mégacaryocytes sans fibrose réticulinique ou collagène ou hypercellularité grade 2 ou 3)	1	Leucocytose >11G/L
		2	Splénomégalie palpable
		3	Anémie non attribuée à une autre comorbidité
2	Aucun des critères de l'OMS en faveur d'une LMC, d'un MDS, d'une PV, d'une TE, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une autre néoplasie myéloïde.	4	Elévation du taux de LDH
		5	Leuco érythroblastose
3	Mise en évidence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL, ou en leur absence un autre marqueur de clonalité* et si absence, pas d'argument pour une myélofibrose secondaire (inflammation, cancer).		

Tableau 3. Critères diagnostiques de la MF d'après l'OMS 2016

**ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SR3B1*

La maladie évolue par accentuation progressive et plus ou moins rapide de la myélofibrose (MF) (**Tableau 4**) (24)(23):

- stades préfibrotiques ou précoces : les fibres de réticuline sont soit rares, sans chevauchement ni croisement (grade MF-0 = Moelle osseuse normale) soit peu nombreuses et avec intersections (= croisées) surtout dans les régions périvasculaires (grade MF-1).
- puis stades fibrotiques : réseau dense et diffus de réticuline avec nombreuses intersections et soit rares faisceaux de collagène et/ou d'ostéosclérose (grade MF-2), soit nombreux faisceaux de collagène souvent associés à une ostéosclérose (grade MF-3).

L'évolution naturelle se faisant vers une baisse progressive de l'hémoglobine et des plaquettes circulantes, une augmentation du volume splénique, de l'érythromyélocytose et du nombre de blastes sanguins.

Grade MF	Description de la fibrose	Quantification	Tissu hématopoïétique
0	Fibres éparses dans toutes les directions sans chevauchement ni croisement	<2 limite normale supérieure (N)	Hyperplasie myéloïde globale (densité 5 /5) Mégacaryocytes dystrophiques, néovaisseaux, sinus dilatés
1	Densification du réseau de réticuline avec renforcement périvasculaire, assez nombreuses intersections	2-5 x N	Hyperplasie myéloïde globale (densité 4-5/5) Mégacaryocytes dystrophiques, néovaisseaux, sinus dilatés
2	Réseau réticulinique dense avec fréquentes intersections, quelques faisceaux fibreux collagènes avec néo-ossification limitée par plages	6 x N	Moelle encore riche (3/5) mais dissociée par les travées parallèles de fibrose collagène
3	Réseau réticulinique très dense, faisceaux collagènes abondants et épais, anastomose et néo-ossification	> 6 x N	Néo-ossification anarchique délimitant des cavités contenant de la fibrose dense + îlots myéloïdes résiduels dystrophiques.

Tableau 4. Histologie médullaire dans le MFP

1.1.3. La prise en charge thérapeutique des syndromes myéloprolifératifs

La prise en charge thérapeutiques a différents objectifs :

- prévenir les accidents thrombotiques sans augmenter le risque hémorragique, avec les traitements antiagrégants plaquettaires dont nous ne parlerons pas dans ce document.
- diminuer les symptômes liés à l'hyperviscosité
- prévenir le risque d'évolution en myélofibrose pour les TE et PV, ou en leucémie aiguë secondaire pour les PV, TE, MFP, et MFS à une PV ou TE.

Ces objectifs passent impérativement par le rétablissement des paramètres biologiques dans les normes.

1.1.3.1. Les saignées

Cette pratique, certes ancienne, est toujours d'actualité dans le traitement des PV. En effet, les saignées représentent un moyen rapide et efficace de réduire l'expansion globulaire. Avec une déplétion de 300-500mL, réalisées de façon répétée en ambulatoire toutes les 48h dans un premier temps, elles permettent d'atteindre rapidement l'objectif d'hématocrite inférieure à 45% qui a fait ses preuves (25).

Les complications de cette technique restent la carence martiale et la qualité des abords veineux lors de saignées itératives. Elle peut être envisagée comme unique traitement chez les patients jeunes sans facteur de risque cardio-vasculaire.

1.1.3.2. Les agents cytoréducteurs

Actuellement en France, plusieurs agents cytoréducteurs ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) selon la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé HAS, dans les syndromes myéloprolifératifs hors LMC.

- L'hydroxyurée (Hydréa®) est un médicament ayant eu l'AMM dans les SMP en 1968. Ce médicament est administré per os, gélule de 500mg, en traitement d'attaque, puis en traitement d'entretien pour maintenir une hématocrite <45%. Il agit en interférant sur la synthèse de l'ADN par une action inhibitrice sur la ribonucléotide réductase. Sa tolérance à court terme est bonne, en dehors de rares effets secondaires telles que la fièvre, l'asthénie, les troubles digestifs modérés et des aphtes. Les effets secondaires les plus décrits sont observés à long terme, et sont une sécheresse de la peau et des muqueuses, une photosensibilisation et des troubles des phanères. L'apparition d'effets secondaires importants tels que des ulcères de jambes (9%) ou des aphtes buccaux (26) nécessite une adaptation thérapeutique et un suivi régulier. Agissant sur l'ADN, il a un effet potentiellement leucémogène, et donc pourvoyeur de transformation leucémique dont nous discuterons dans une prochaine partie de ce document.
- Le pipobroman (Vercyte®) est un agent anti néoplasique de la classe des alkylants, qui a obtenu l'AMM dans les PV en 1983. Ce médicament est administré per os, en comprimé de 25 mg. Sa tolérance hématologique est bonne, mais de rares cas d'insuffisance médullaire ont été décrits (27). Son effet leucémogène, dont nous reparlerons, est plus important que celui de l'hydroxyurée, faisant de lui un traitement de deuxième intention dans la PV (28).
- L'anagrélide (Xagrid®) est indiqué pour réduire le taux de plaquettes élevé en deuxième intention dans les TE, et a obtenu l'AMM en 2004 dans cette indication (29)(30). Il s'agit d'un inhibiteur de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique phosphodiesterase III. Le mécanisme permettant à l'anagrélide de réduire le nombre de plaquettes de façon sélective n'est actuellement pas totalement compris, mais reste confirmé par différentes études.
- L'interféron alpha 2a-pégylé (Pégasys®) est un inhibiteur de la prolifération des cellules souches pluripotentes et des progéniteurs hématopoïétiques, indiqué dans

la PV (31). Il est le seul traitement pouvant être utilisé chez la femme enceinte. Les effets indésirables sont un syndrome pseudo grippal, des troubles thyroïdiens, des troubles hépatiques, ou une dépression. Ce médicament n'a pas d'AMM en France dans les SMP.

Les autres traitements parfois utilisés, en cas de résistance ou de non réponse en particulier à l'hydroxyurée, n'ont pas obtenu l'AMM dans les SMP. Ceci concerne les interférons, le busulfan, le phosphore 32, le 6-Mercaptopurine (6MP), la thalidomide et la lenalidomide.

- Le busulfan per os est un agent alkylant parfois utilisé dans les formes réfractaires des SMP.
- Le phosphore 32 est un radio-isotope qui se fixe au niveau de la moelle, provoque une irradiation lente mais continue ce qui aboutit à une destruction du fonctionnement de la moelle. Ce médicament est administré par voie intraveineuse. Il était prescrit depuis 1940, mais n'est quasiment plus utilisé actuellement.
- Le 6-Mercaptopurine (6MP – Purinethol®) est un antimétabolite du groupe des analogues de la purine, utilisé per os, en comprimé de 50mg. Il est utilisé dans les TE et MFP en cas de thrombocytoses. C'est un produit leucémogène.
- La thalidomide et le lénalidomide sont des immunomodulateurs qui peuvent être utilisés, dans les phases cytopéniques, mais également dans la myélofibrose. Ils peuvent être prescrits seuls ou en association avec des corticoïdes (32)(33).

Dans la cohorte étudiée dans cette étude rétrospective, les traitements cytoréducteurs les plus utilisés sont : l'hydroxyurée, l'anagrélide et le pipobroman.

1.1.3.3. Les thérapies ciblées

Une molécule récente a obtenu l'AMM en 2012 : le ruxolitinib (Jakavi®).

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif mais non spécifique des protéines kinases JAK1, JAK2 et JAK3. Il est indiqué dans les MF chez l'adulte présentant une splénomégalie et des signes généraux, et en deuxième intention dans les PV résistantes ou intolérantes à l'hydroxyurée.

Une étude appelée RESPONSE (34) a porté sur 222 patients. Ces patients, qui présentaient une PV JAK2 V617 positive avec réponse non satisfaisante voire une résistance à l'hydroxyurée, ont été randomisés. Ils ont été séparés en deux groupes. Le premier groupe de patients avaient été mis sous ruxolitinib seul ; le deuxième groupe a bénéficié du meilleur traitement actuellement disponible laissé au choix des investigateurs à savoir : des hautes doses d'hydroxyurée qui n'entraînent pas d'effets secondaires inacceptables, de l'interféron pégylé ou non pégylé, le pipobroman, l'anagrélide ou des immunomodulateurs tel que le lenalidomide ou la thalidomide et enfin l'abstention thérapeutique. Les résultats de cette étude sont en faveur du ruxolitinib avec une supériorité d'efficacité par rapport au traitement standard sur l'hématocrite, la

diminution du volume splénique et une amélioration des symptômes liés à la pathologie. Cependant, les risques de thrombose et transformation leucémique ne sont pas évalués au long cours.

Dans les MF, l'analyse de l'essai « Controlled MyeloFibrosis study with ORal JAK inhibitor Treatment (COMFORT III) (35), randomisé contre le « meilleur traitement disponible » portait sur 219 patients présentant une MFP ou MFS à PV ou TE. L'efficacité, jugée sur la diminution significative de la taille de la rate, a été prouvée avec une réduction de plus de 35% du volume de la rate à 48 semaines du début du traitement. Les patients randomisés dans le bras ruxolitinib ont présenté une survie plus longue par rapport aux patients n'ayant pas reçu le traitement (35).

1.1.3.4. La greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse est d'une manière générale réservée à la MFP. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myéloablatif est réservée aux patients jeunes en raison de sa toxicité importante. Généralement proposée aux patients de moins de 55 ans, score de LILLE>1 (36) (score de LILLE est calculé à partir de deux paramètres valant chacun 1 point : une anémie < 10g/dL et un taux de leucocytes soit inférieur à 4 G/L soit supérieur à 30 G/L, permettant de classer les patients en risque faible =0, risque intermédiaire =1 et risque élevé =2) splénectomisés, ayant une fibrose de grade 3, l'allogreffe ne permet pas de les guérir (rechute dans quasiment 100% des cas à distance), mais offre une survie à 5 ans de 62% (37) (Mortalité liée à la GVH (38), aux infections secondaires (39), mais également à la rechute (40)). L'allogreffe à conditionnement réduit peut être proposée aux patients de plus de 55 ans, cependant avec 37% de mortalité et 36% de rechute à un an de la greffe, soit une survie à 1 an de 55% (41).

1.1.3.5. Les transfusions en cas de cytopénie(s) associée(s)

Des transfusions sont habituellement nécessaires en cours d'évolution dans les MFP (42). Il faut vérifier, avant d'y recourir, l'absence de cause éventuellement curable (carence, auto-immunité). Les transfusions répétées peuvent induire une hémochromatose et un traitement chélateur du fer se justifie en cas d'élévation de la ferritinémie au-delà de 1 000 ng/mL.

1.1.3.6. Synthèse sur la prise en charge thérapeutique

Dans les PV et les TE, le choix des traitements est adapté à l'âge, aux comorbidités notamment les facteurs de risques cardio-vasculaires et métaboliques, mais également au risque de thrombose (**Tableau 5**).

Catégories de risque	Thrombocytémie essentielle	Polyglobulie de Vaquez	Prise en charge de la femme enceinte
Faible risque (âge < 60 ans et aucun antécédent de thrombose) sans thrombocytose extrême (plaquettes > 1000 G/L)	Aspirine à faible dose <u>ou</u> simple surveillance en cas d'absence de mutation JAK2 V617F ou de FDRCV	Aspirine à faible dose + Phlébotomie	Aspirine à faible dose + Phlébotomie si PV
Faible risque avec thrombocytose extrême	Aspirine seule si : VWF:Rco > 30% <u>ou</u> simple surveillance en cas d'absence de mutation JAK2 V617F ou de FDRCV	Aspirine à faible dose si : VWF:Rco > 30 % + Phlébotomie	Aspirine à faible dose si : VWF:Rco > 30 % + Phlébotomie si PV
Haut risque (âge > 60 ans et/ou au moins un antécédent de thrombose)	Aspirine à faible dose + Hydroxyurée	Aspirine à faible dose + Phlébotomie + Hydroxyurée	Aspirine à faible dose + Phlébotomie si PV + Interféron-α
Haut risque avec intolérance ou résistance à l'hydroxyurée	Aspirine à faible dose + Interféron-α (si < 65 ans) ou Busulfan (Si > 65 ans)	Aspirine à faible dose + Phlébotomie + Interféron-α (si < 65 ans) ou Busulfan (Si > 65 ans)	Aspirine à faible dose + Phlébotomie si PV + Interféron-α

Tableau 5. Traitements adaptés aux différents risques selon l'âge et les antécédents thrombotiques dans la PV et la TE(43)

CV CardioVascular

La décision thérapeutique dans les PV et les TE doit tenir compte essentiellement du risque vasculaire thrombotique et de l'âge (**Figure 5**). L'aspirine à dose antiagrégante est recommandée pour tous les patients atteints de TE, permettant une réduction des événements thrombotiques significative, sauf allergie ou antécédents hémorragiques sévères ou Plaquettes > 1500 giga/L (à contrebalancer avec le risque hémorragique du fait d'un Willebrand acquis (44)).

Algorithme de traitement actuel dans la thrombocyémie essentielle et la polyglobulie de Vaquez

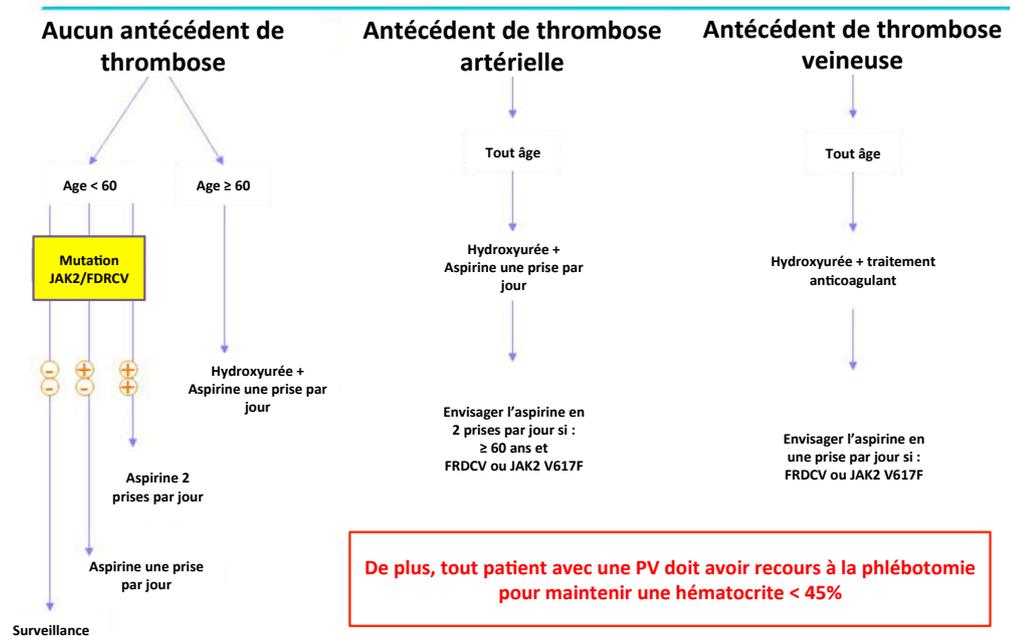


Figure 5. Algorithme de la décision thérapeutique dans les PV et les TE(43)

La prise en charge des myélofibroses est particulière. Elle est adaptée aux scores pronostiques IPSS, DIPSS ou DIPSS plus (Age >65ans, symptômes présents, anémie <10g/dL, hyperleucocytose >25G/L, blastose circulante >1%, thrombopénie <100G/L, besoins transfusionnels importants, caryotype défavorable) (**Tableau 6**).

Actuellement, seules les formes symptomatiques doivent être traitées afin d'améliorer la qualité de vie. Les formes asymptomatiques sont à surveiller.

Les traitements cytoréducteurs oraux s'adressent aux formes prolifératives. Ils sont surtout fondés sur l'hydroxyurée à doses limitées (500 mg à 1 g/j) avec une efficacité d'environ 50 % sur la splénomégalie volumineuse (débord splénique de plus de 10 cm) et/ou symptomatique, l'hyperleucocytose (supérieure à 30 G/L) et la thrombocytose (42). Le pipoproman est une alternative. L'anagrélide seul ou associé à l'un des produits ci-dessus traite plus spécifiquement la thrombocytose. Le melphalan, un antinéoplasique type alkylant, peut s'envisager dans les cas réfractaires. La cladribine a été employée chez des patients évolués avec une efficacité limitée et variable.

L'androgénotherapie, et notamment le danazol (à la dose de 600 à 800 mg/j), peut améliorer les cytopénies (anémie dans un tiers des cas, thrombopénie dans la moitié des cas) avec une toxicité réduite et réversible au niveau hépatique et prostatique, et un délai d'efficacité prolongé (3 à 6 mois).

La corticothérapie (à la dose initiale de 0,5 à 1 mg/kg/j) seule ou en association avec des immunomodulateurs, est plus rapidement efficace sur les cytopénies (dans un tiers des

cas) mais s'accompagne souvent d'une cortico-dépendance nécessitant le maintien de petites doses ultérieures.

La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies (hypersplénisme), après échec des traitements médicaux. Il est impératif d'effectuer au préalable une évaluation isotopique de l'hématopoïèse médullaire résiduelle afin d'objectiver les rares formes aplasiques pures pour lesquelles l'intervention est contre-indiquée. Une splénectomie sur ce terrain est toujours délicate et requiert une équipe chirurgicale entraînée, ainsi qu'une collaboration étroite entre anesthésistes, chirurgiens et hématologistes pour gérer les complications postopératoires, pour la plupart prévisibles. La morbidité postopératoire reste importante, surtout liée à une inflation cellulaire responsable de complications thromboemboliques et justifiant la reprise précoce de l'hydroxyurée. Les complications à moyen terme sont les infections, nécessitant une prise en charge spécifique, notamment vaccinations et antibiothérapie prophylactique anti pneumococcique pendant les deux années qui suivent le geste.

La radiothérapie est devenue d'emploi exceptionnel : irradiation splénique à petites doses lorsque la chirurgie est contre-indiquée, irradiation de foyers d'hématopoïèse ectopique.

	IPSS(45)	DIPSS(46)	DIPSS-Plus(47)
Age >65 ans	X	X	X
Symptômes présents	X	X	X
Anémie-Hb < 10g/dL	X	X	X
Leucocytes > 25G/L	X	X	X
Blastes circulants ≥ 1%	X	X	X
Thrombopénie <100G/L	-	-	X
Besoins transfusionnels	-	-	X
Caryotype défavorable	-	-	X
Système de points	1 point pour chaque item	1 point pour chaque item sauf Hb =2	1 point pour chaque item

Tableau 6. Définition des scores pronostiques utilisés dans la MFP

IPSS : International Prognostic Score System

DIPSS : Dynamic IPSS

Risque	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Faible	0	0	0
Intermédiaire 1	1	1-2	1
Intermédiaire 2	2	3-4	2-3
Fort	≥ 3	5	≥4

Tableau 7. Catégorisation par groupe de risque (pour décrire l'évolution de la survie, et survie sans progression) en fonction des scores pronostiques IPSS/DIPSS/DIPSS+

IPSS : International Prognostic Score System

DIPSS : Dynamic IPSS

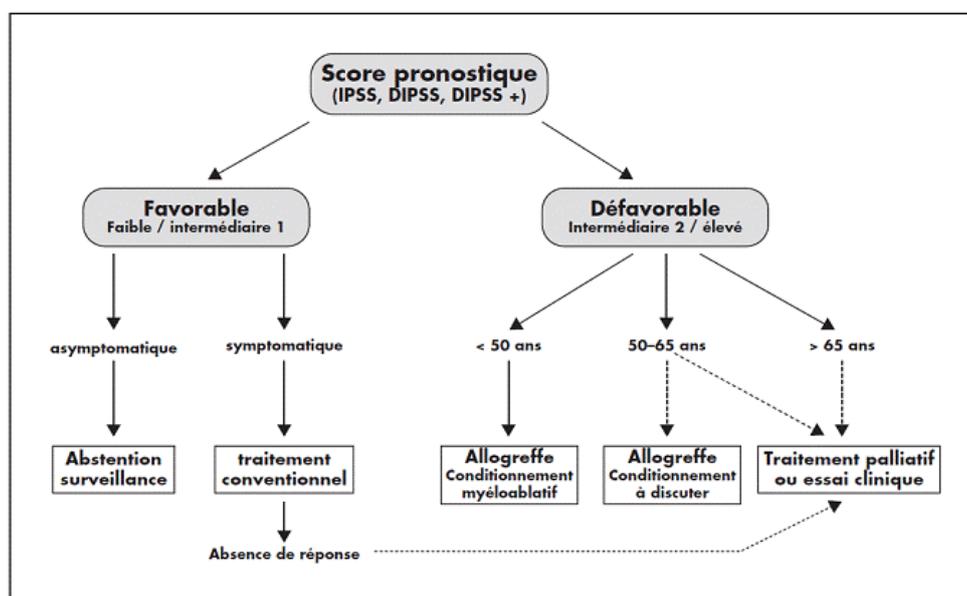


Figure 6. Prise en charge thérapeutique des myélofibroses en fonction de leur score IPSS/DIPSS/DIPSS+(42)

1.1.4. Survie des patients présentant un syndrome myéloprolifératif

L'étude de *Tefferi et al.* retrouve une médiane de survie à 19,8 ans pour les TE, à 13,7 ans pour les PV, et à 5,9 ans pour les MFP (**Figure 7**) (21). C'est dans la MFP que la survie est la plus courte, et dans la TE que l'on obtient une meilleure survie, quelle que soit la mutation retrouvée (21). Cependant, ces médianes de survie restent inférieures aux chiffres retrouvés dans la population générale appariée à l'âge et au sexe.

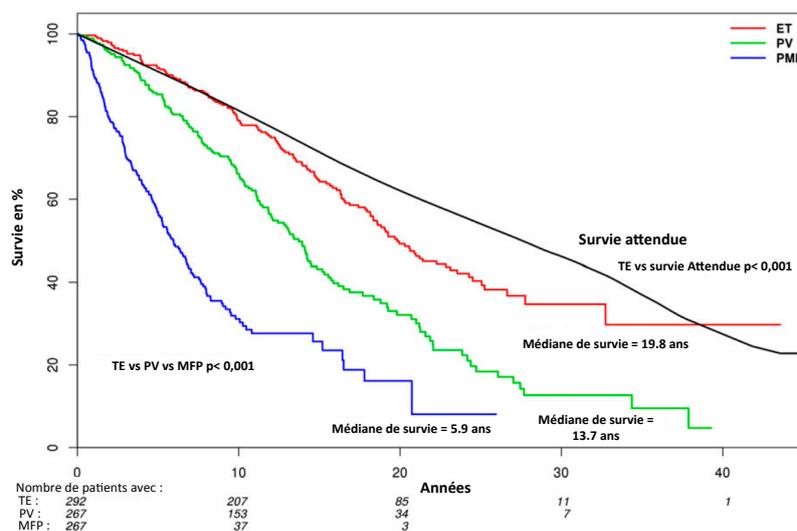


Figure 7. Courbes de survie au diagnostic d'un SMP en fonction de la pathologie TE, PV ou MFP(21)

Les facteurs de risque pénalisant la survie identifiés dans les études sont l'âge avancé, l'hyperleucocytose et les antécédents thrombotiques (48).

1.1.5. Complications délétères des syndromes myéloprolifératifs

1.1.5.1. Complications thrombotiques et hémorragiques lors du suivi des syndromes myéloprolifératifs

Dans les syndromes myéloprolifératifs, les principales complications demeurent les thromboses et les hémorragies. Le risque de thrombose et/ou d'hémorragie pourrait atteindre selon les auteurs 50% (49)(50).

Sur le plan épidémiologique, le risque thrombotique est, dans ces pathologies, largement supérieur au risque hémorragique, aussi bien lors du diagnostic que lors du suivi. Les variations du risque de thrombose selon les études vont de 7,6 à 29,4% lors du suivi et de 11,2 à 38,6% au moment du diagnostic (51)(52).

Dans l'ensemble de ces études (53)(52)(54), il est rapporté que le risque d'événement artériel est nettement supérieur au risque de thrombose sur un territoire veineux. Ce rapport allant de 2-30 pour les TE et de 2-3 pour les PV. Dans la MF, les événements thrombotiques sont plus fréquents dans les myélofibroses post PV et chez les patients présentant une splénomégalie (55).

Les manifestations hémorragiques, bien moins fréquentes que les thromboses, sont néanmoins assez communes chez les patients atteints de TE avec des chiffres de plaquettes élevés(56). Le risque de saignement est plus faible avec un taux variant de 3 à 18% dans les TE et de 3 à 8,1% dans les PV. Le type de saignement est surtout cutanéomuqueux : ecchymoses, épistaxis, ménorragies et gingivorragies. Ce type de saignement est en faveur d'un trouble de l'hémostase primaire (syndrome de Willebrand acquis). Il

faut noter que les saignements gastro-intestinaux même s'ils sont peu fréquents, peuvent être graves et sont surtout retrouvés chez des patients sous aspirine.

Certains saignements sont secondaires à une complication thrombotique en cas de rupture de varices œsophagiennes dans le cadre d'une hypertension portale liée à un syndrome de Budd-Chiari (57).

Les mécanismes responsables de ces événements contraires sont multiples.

1.1.5.2. Transformation de la polyglobulie de Vaquez et de la thrombocythémie essentielle en myélofibrose secondaire ou acutisation en leucémie aigue

Il est observé que certains patients présentant initialement une PV ou TE vont évoluer vers une MF secondaire dans environ 10% des cas à 10 ans de suivi selon les études (58). Le diagnostic de myélofibrose secondaire représente un facteur de risque d'acutisation en leucémie agressive.

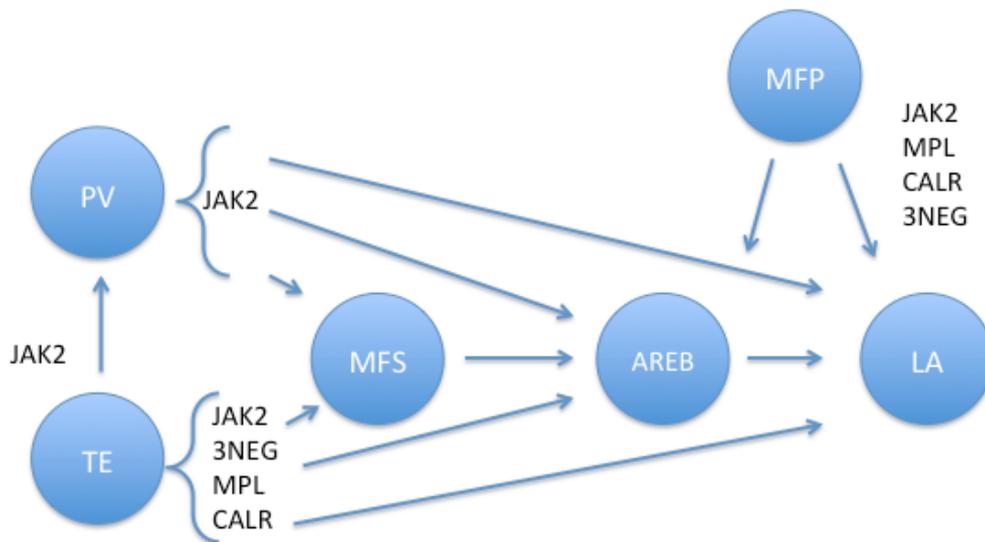


Figure 8. Modèle d'évolution des syndromes myéloprolifératifs au cours du temps

Une étude de *Sangle et al.* a montré que cliniquement et biologiquement les myélofibroses primitives étaient indiscernables des myélofibroses secondaires post-PV et post-TE (59).

L'évolution peut se faire vers une acutisation avec un risque à 10 ans estimé à 2,3% pour les PV (60) et 0,7% pour les TE (61) et avec un risque à 5 ans de 6 à 21% pour les MFP (62).

La transformation de ces affections en leucémie aigüe représente un événement majeur, et le pronostic est catastrophique.

1.2. Acutisation des syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs sont des pathologies présentant un risque d'évolution leucémique (63)(61)(62).

La transformation leucémique des syndromes myéloprolifératifs reste une affection rare, avec un pronostic sombre en raison d'une mauvaise réponse aux chimiothérapies conventionnelles.

1.2.1. Pathogénèse de l'acutisation

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la transformation des SMP sont encore mal connus. Cependant, les progrès de la recherche actuelle sur le statut mutationnel ont permis de mieux comprendre ces phénomènes.

Les syndromes myéloprolifératifs sont des pathologies chroniques. Des mutations survenant sur les régulateurs épigénétiques, au niveau des facteurs de transcription, et des composants de signalisation vont modifier le cours de la maladie et peuvent contribuer à la progression de la maladie (64).

Le clone est représenté par un nombre de cellules qui évolue. Cette évolution peut être liée à différentes situations : il peut s'agir d'une prolifération à partir du clone initial, ou à partir d'une autre cellule différente du clone initial. Ainsi l'émergence d'un clone peut changer le pronostic de la maladie.

Nous ne connaissons pas actuellement l'impact des médicaments sur la sélection clonale.

Le statut mutationnel JAK2 V617F a été recherché au moment du diagnostic de transformation. D'un statut muté durant la phase chronique du syndrome myéloprolifératif, il est fréquemment mis en évidence un statut non muté au moment du diagnostic d'acutisation (65).

Plusieurs hypothèses sont avancées par l'équipe de *Campbell et al* (66):

- il est possible que la mutation JAK2 V617F représente le signal de différenciation des progéniteurs hématopoïétiques, ainsi l'apparition d'une transformation leucémique surviendrait en cas de perte ce signal permettant d'obtenir un avantage de croissance, soit statut « pré-JAK2 »,
- une mutation ponctuelle peut causer un retournement de la mutation JAK2,
- la leucémie pourrait également se développer à partir d'une cellule souche normale, ne faisant pas partie du clone d'origine.

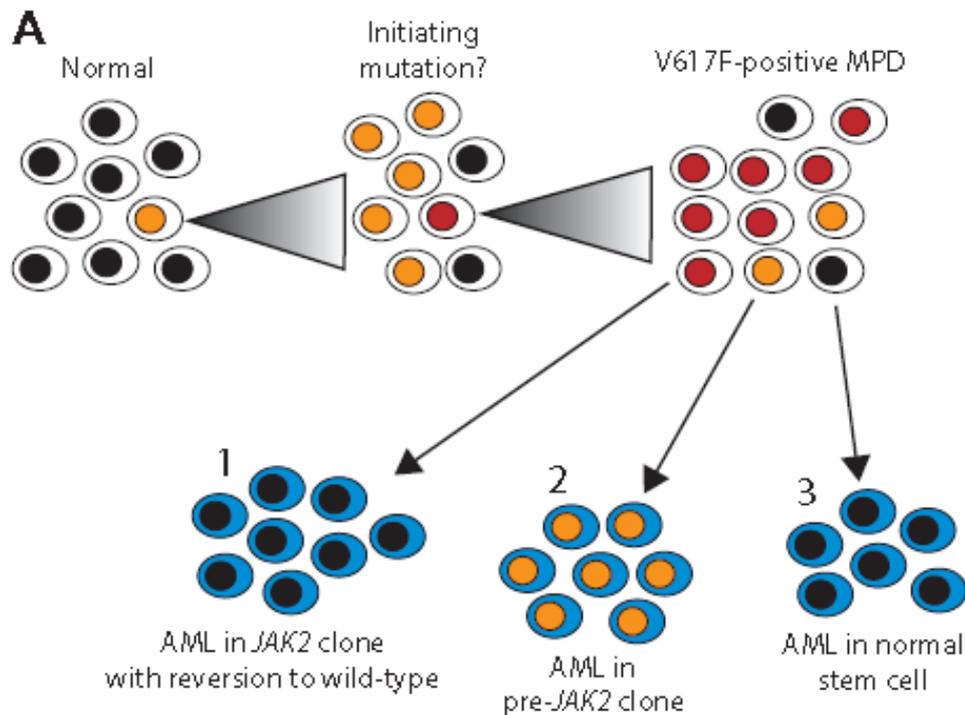


Figure 9. Pathogénèse des transformations dans les SMP(66)

La mutation de la protéine tumorale 53 (Tumor Protein TP53), protéine qui est un facteur de transcription de mort cellulaire programmée, serait absente durant la phase chronique du syndrome myéloprolifératif (65) et présente chez les patients en phase d'acutisation (JAK2 V617F non muté/TP 53 muté). Certains médicaments pourraient également faciliter l'émergence de clone agressif avec la mutation TP53.

Par ailleurs, l'identification de marqueurs pronostics, avec l'aide des technologies telles que les « Next-Generation Sequencing » (NGS), a permis récemment de nous renseigner sur la présentation des maladies. En l'absence de mutations connues, telles que JAK2, MPL ou CALR, la présence d'un de ces mutations ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2 et SRSF2 identifié par NGS nous oriente vers la clonalité de la maladie, et pourrait être un facteur de mauvais pronostic dans la myélofibrose primitive (67).

Lundberg and al. (68) ont montré que le nombre total de mutations serait inversement corrélé à la survie, au risque de transformation leucémique des SMP, et également que la grande majorité des mutations somatiques seraient déjà présentes au moment du diagnostic de SMP, et que très peu de nouvelles mutations apparaîtraient durant le suivi. Certaines équipes (69)(70) ont constaté que l'ordre des mutations somatiques acquises influence le comportement des cellules souches hématopoïétiques et progéniteurs vers l'évolution clonale.

Ainsi, la compréhension des mécanismes moléculaires est actuellement du domaine de la recherche, et nous permettra peut-être dans un futur de développer des thérapies pouvant contrecarrer ces anomalies, afin de pouvoir améliorer la prise en charge thérapeutique actuelle limitée.

1.2.2. Définition de l'acutisation

Les syndromes myéloprolifératifs comprennent différentes phases :

- une phase chronique, décrite dans la première partie. Les PV et TE peuvent évoluer vers une MyéloFibrose Secondaire (MFS),
- une phase d'accélération avec une progression du nombre de blaste, avec un taux < 20% dans la moelle et le sang, correspondant à un syndrome myélodysplasique (SMD) avec excès de blastes :
 - Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes (AREB) de type 1 correspond à un excès de blastes entre 5 et 9 % au myélogramme,
 - AREB- type 2 correspond à une prolifération blastique 10 et 19 % dans la moelle osseuse,
- une phase blastique avec un taux de blastes >20% dans la moelle, diagnostic d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

1.2.3. Description de l'acutisation

L'incidence des transformations des SMP en leucémie aiguë reste non négligeable, et représente 2 à 20% des SMP après 10 ans de suivi : de l'ordre de 2 à 15% dans les PV dans les 10 ans suivant le diagnostic (63), 0,5 à 5% dans les TE dans les 10 ans après le diagnostic (61) et de l'ordre de 20 % dans les myélofibroses primitives (45)(62). L'intervalle médian entre le diagnostic de SMP et la transformation en LA diffère suivant les études, et est de l'ordre de 30 mois dans les MF (70). L'âge médian au diagnostic de leucémie est entre 64 (71) et 66 ans (70).

La plupart des leucémies sont des leucémies aiguës myéloïdes, les leucémies aiguës lymphoblastiques étant extrêmement rares (2 cas de biphénotypiques sur 60 cas dans la série de *Cahu et al.* (72)).

<p>1) LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes</p> <p>a. Translocations équilibrées / inversions</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 - LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11 - LAM avec t(15;17) (q22;q12) ; PML-RARA (LA promyélocytaire) - LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL - LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214 - LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1 - LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15-MKL1 <p>b. Mutations génétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorables : NPM1 muté isolé sans FLT3, CEBP alpha - Défavorables : FLT3, <i>KIT</i> <p>2) LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique Ou présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des myélodysplasies Ou présentant une dysplasie sur > 50 % des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes</p> <p>3) LAM post-chimio ou radiothérapie Une seule entité quel que soit le traitement [L'entité devrait être notée avec l'anomalie cytogénétique associée (le cas échéant), par exemple : LAM post- chimiothérapie avec t(9;11)(p22;q23)]</p> <p>4) LAM sans spécification particulière: reprend la classification FAB (M0 à M7 hors M3), en l'absence d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires pouvant les classer ailleurs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAM avec différenciation minimale (LAM0) - LAM sans maturation (LAM1) - LAM avec maturation (LAM2) - LA myélomonocytaire (LAM4) - LA monoblastique / monocytaire (LAM5) - LA érythroblastique (LAM6) : <ul style="list-style-type: none"> LA érythroblastique pure (LAM6a) Érythroleucémie (= érythroïde/myéloïde) (LAM6b) - LA mégacaryoblastique (LAM7) - + LAM basophile - + Panmyélose aiguë avec myélofibrose <p>5) Sarcome granuloctytaire</p> <p>6) Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaction leucémoïde transitoire / Myélopoïèse transitoirement anormale - LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle <p>7) Tumeur blastique plasmocytoïde dendritique / LA à cellules dendritiques plasmocytoïdes</p>
--

Figure 10 Classification OMS 2008 des LAM et pathologies apparentées(73)

Le caryotype semble changer entre le diagnostic de SMP et l'acutisation, avec une évolution vers un nombre plus important de clones anormaux (70). Les patients n'ayant pas un caryotype complexe durant la phase chronique du SMP ont une survie plus longue que les patients présentant de nombreuses anomalies caryotypiques (74).

La prise en charge thérapeutique durant la phase chronique du SMP, précédemment évoqué au chapitre « pathogénèse de l'acutisation », semble jouer également un rôle. En effet, les traitements alkylants tel que le pipobroman, le busulfan, le phosphore radioactif, ou encore l'hydroxyurée agissent en interférant sur la synthèse de l'ADN, et sont potentiellement leucémogène comme le soulignent différentes études (70)(58). En 2011, *Kiladjian et al.* (31) ont montré que l'incidence cumulée à 15 ans des leucémies post-SMP est significativement plus importante chez les patients ayant été traités par hydroxyurée (16,5%) versus ceux traités par pipobroman (34%). Ainsi, le pipobroman est leucémogène et ne doit pas être utilisé en première intention dans les PV.

Les autres traitements évoqués dans les chapitres précédents tels que les saignées, l'anagrélide et l'interféron pégylé ne sont pas reconnus comme étant leucémogène dans les études. Nous n'avons actuellement pas assez d'années de recul en ce qui concerne le Ruxolitinib.

1.2.4. Traitement des patients présentant une acutisation

Les traitements disponibles actuellement sont :

- un traitement intensif par chimiothérapie suivi d'une allogreffe à conditionnement myéloablatif ou à conditionnement réduit,
- un traitement par chimiothérapie intensive seule,
- autres thérapeutiques ayant fait leurs preuves dans les syndromes myélodysplasiques, les traitements hypométhylants différenciant comme l'Azacitidine ou Décitabine,
- des soins de supports.

Seule l'allogreffe de CSH permet une approche « curative », et une augmentation de la survie globale (74), néanmoins avec une toxicité non négligeable. En effet, l'allogreffe précédée d'un traitement par chimiothérapie intensive dans les LA post SMP a été étudiée par la société Française de Greffe de Moelle et de Thérapies cellulaire (SFGM-TC) et publiée en 2014 (72). La survie médiane est de 8 mois, avec une survie globale de 18% à 3 ans, 22% de mortalité liée au traitement, et 9 % des patients ayant survécu sans rechute à 3 ans. L'allogreffe doit être proposée aux patients « fit », jeunes avec un conditionnement myéloablatif, ou chez les patients jusqu'à 70 ans avec un conditionnement atténué, mais avec un gain de survie relativement faible.

Une grande étude européenne rétrospective rapportée par *Lussana et al.* (75) a répertorié 250 cas diagnostiqués pour une PV (120 cas) et une TE (130 cas) ayant bénéficié secondairement d'une greffe de moelle osseuse pour transformation en myélofibrose ou acutisation en leucémie entre 1994 et 2010. Le taux de survie à 3 ans des patients n'ayant pas rechuté était de 28%. Il était significativement plus élevé chez les transplantés avec donneur non apparenté plutôt qu'avec donneur apparenté (34 % contre 18%, $p = 0,034$) et chez les patients ayant un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë par rapport à la myélofibrose (29 % contre 27%, $p = 0,045$). Le taux de survie globale à 3 ans et l'incidence de rechute étaient respectivement de 55% et 32%. Sur les 250 patients transplantés, 82 (33%) sont décédés. Les causes les plus fréquentes de décès étaient la rechute ou la progression ($n = 29$), les infections ($n = 24$) et la GVH ($n = 20$). Cette

grande étude rétrospective confirme que la transplantation est potentiellement curative pour les patients au stade terminal de PV et TE progressant vers la MFS ou LAM.

Kennedy et al. (76) ont proposé un organigramme de prise en charge des patients atteints de LAM post SMP. Ils ont comparé dans une étude rétrospective sur 75 patients suivis durant 14 ans, un traitement intensif (3+7 : 3 jours de Daunorubicine avec 7 jours de Cytarabine ; NOVE-HIDAC : Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine) suivi d'une allogreffe, versus soins palliatifs. La survie globale passe de 3 % à 26 % à 2 ans entre les soins palliatifs et un traitement intensif, avec une survie globale de l'ordre de 9,2 mois pour l'allogreffe.

La méthylation aberrante des gènes suppresseurs de tumeur joue un rôle important dans l'acutisation des MDS en LA (77), et les agents hypométhylants telles que l'Azacitidine ont fait leur preuve en réduisant significativement la survie chez les patients atteints de SMD à haut risque de transformation (67).

Une étude de *Thepot et al.* s'est intéressée à la réponse à l'Azacitidine dans les transformations post-SMP (79). Dans cette étude, 26 patients ont présenté une acutisation en leucémie aiguë post-SMP et 28 en SMD. L'étude retrouve 64% de réponse à l'Azacitidine chez les patients MDS post-SMP, versus 38% chez les patients LA post-SMP. Le taux de réponse était significativement plus important chez les patients ayant présenté une TE que chez les patients ayant une PV au diagnostic initial.

La Décitabine est également un agent hypométhylant. Il a été comparé à des thérapeutiques intensives (hautes doses de chimiothérapies) en phase blastique de LMC notamment (80), et dans les SMP (81). *Mascarenhas et al.* ont publié les résultats de la prise en charge de 11 patients atteints de myélofibrose en phase blastique traités par Décitabine seul versus Décitabine puis allogreffe à conditionnement atténué (82). La médiane de survie chez les 6 patients traités par Décitabine seul est de 8 mois, comparée à 18,6 mois chez les 5 patients allogreffés en second intention. La décitabine reste un traitement intéressant en termes de survie chez les patients non éligibles à une allogreffe.

Les soins palliatifs sont la dernière alternative, avec une survie globale de l'ordre de 2 mois (70), faisant à peine moins bien qu'un traitement intensif (3,9 mois de survie globale) dans l'étude de *Mesa et al.*. Sur une cohorte initiale de 91 patients, une RP a été obtenue dans 26% des cas, aucune RC, et la mortalité était de 33%. Une toxicité importante secondaire à une prise en charge intensive est-elle justifiée pour seulement quelques mois de vie gagnée ?

1.2.5. Survie des patients présentant une acutisation

La médiane de survie observée dans les leucémies aiguës secondaires à un SMP est catastrophique, allant de 2,7 mois (70)(83), à 5 mois (71) dans certaines études. La médiane de survie augmente lorsque les patients bénéficient d'un traitement intensif suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pouvant aller de 9,2 (76) à 20,3 mois (84) au prix d'une toxicité importante.

Une fois la leucémie diagnostiquée, il n'y a pas de différence significative en termes de survie (85) entre les différents diagnostics de SMP pré-acutisation, comme en témoigne les courbes de survie présentées dans la **Figure 11**, avec une médiane de survie inférieure à 5 mois.

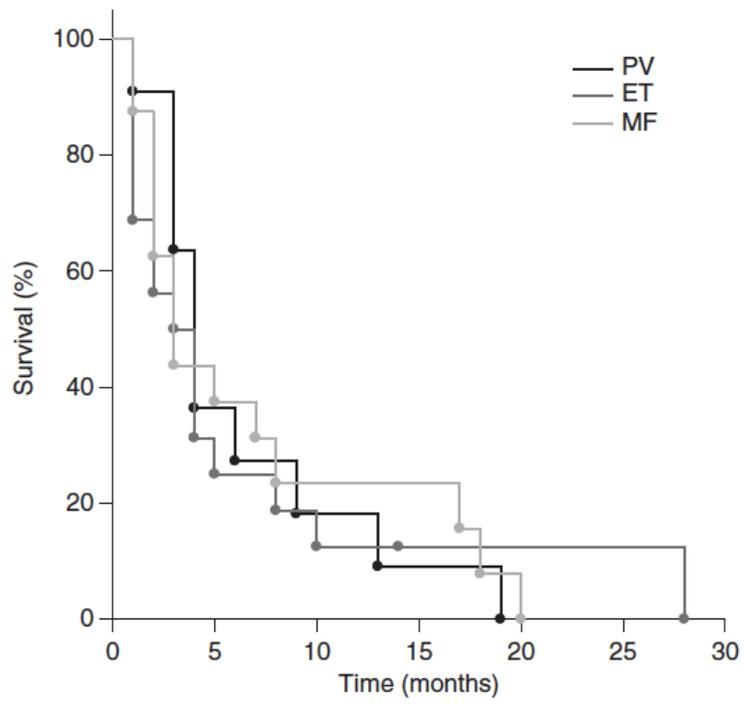


Figure 11. Courbes de survie au diagnostic d'acutisation post SMP en fonction de la pathologie initiale PV, TE et MFP(85)

1.3. L'étude

1.3.1. Problématique

L'acutisation des SMP représente une évolution péjorative dans l'histoire de ces maladies. Comme vous avez pu le lire dans les chapitres précédents, le pronostic est sombre une fois l'acutisation déclarée, et les thérapeutiques actuelles réalisées dans les différents centres hospitaliers ne sont pas codifiées et restent peu étudiées.

Il existe actuellement peu d'études disponibles (76)(70)(71)(79) dans la littérature décrivant ces phénomènes agressifs et leur prise en charge thérapeutique. Moins de 100 patients sont inclus dans chacune d'elles. Ces études sont pour la plupart rétrospectives, car ces maladies restent rares.

Nous avons souhaité décrire dans ce travail la cohorte recueillie dans plusieurs centres du Grand-Ouest, afin d'apporter notre retour d'expérience dans ce domaine très spécialisé.

Quelles sont les thérapeutiques que nous utilisons pour traiter nos patients ? Quelle est celle qui offre une meilleure survie ?

Le travail qui va suivre est original, car il s'intéresse aussi aux stades pré-leucémiques post SMP, appelés syndromes myélodysplasiques avec différents types : AREB-1 et AREB-2.

Ceci a été peu décrit dans la littérature. Nous nous sommes demandés si le stade syndrome myélodysplasique constituait une étape obligatoire pré leucémique, qui traitée à temps, offrirait peut-être une meilleure survie.

1.3.2. Hypothèse et objectifs

L'hypothèse de recherche est la suivante : la prise en charge thérapeutique active de l'acutisation des syndromes myéloprolifératifs apporte une meilleure survie que l'abstention thérapeutique.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le bénéfice d'un traitement *versus* abstention thérapeutique en termes de survie chez les patients présentant une acutisation post SMP.

Le critère de jugement principal est la mise en évidence d'une différence significative en termes de survie entre une prise en charge thérapeutique active *versus* abstention thérapeutique chez les patients présentant une acutisation post SMP.

Les objectifs secondaires sont :

- la mise en évidence d'une différence significative en termes survie en fonction de la thérapeutique utilisée,
- la mise en évidence d'une différence significative en termes de survie en fonction du stade pré-leucémique (AREB versus LA).

1.3.3. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, multicentrique et rétrospective.

Tout patient suivi et traité au sein des différents centres participants était éligible à une inclusion dans cette étude.

Huit centres du « Grand-Ouest » ont participé : Centre Hospitalo-Universitaire de Brest, Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes, Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers, Centre Hospitalier de Quimper, Centre Hospitalier de Saint-Brieuc, Centre Hospitalier de Lannion, Centre Hospitalier de Morlaix, et Centre Hospitalier de Lorient.

Dès lors que le patient était encore en vie, le consentement pour l'Observatoire Brestois des Néoplasies Myéloprolifératives OBENE (ANNEXE) leur a été remis.

Nous avons pu recueillir les données de 122 patients ayant présenté une acutisation post-SMP dans les centres du Grand-Ouest.

Le screening des patients a été réalisé par une recherche des Départements d'Information Médicale dans chaque centre, afin d'être le plus exhaustif possible. Les données personnelles médicales anonymes, biologiques des patients ont été recueillies dans un fichier Excel, puis analysées à l'aide du logiciel de statistique R(86), Rcmdr(87) et RcmdrPlugin.EZR(88).

1.3.4. Soumission pour publication dans la revue Haematologica

La mise en forme de l'article en anglais suit les recommandations de la Revue Haematologica pour la soumission d'un article original.

Cet article comprend :

- un résumé avec au maximum 250 mots
- un corps de texte principal composé de quatre parties (introduction, méthodes avec 500 mots au maximum, résultats et discussion) avec au maximum 4000 mots et 8 figures ou tableaux
- des références bibliographiques au nombre maximum de 50.

2. ARTICLE

Myeloid Blastic transformations of Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasm: findings from a multicentric cohort.

L.M. Mollard¹, N. Douet-Guilbert², F. Boyer³, A. Chauveau⁴, I. Quintin-Roué⁵, R. Huot⁶, A. Dagherne⁷, M. Malou⁸, R. Le Calloch⁹, E. Lippert⁴, C. Berthou¹, J.C. Ianotto¹.

¹ Service d'Hématologie Clinique du CHRU de Brest - Brest (France)

² Laboratoire de Cytogénétique du CHRU de Brest (France)

³ Service d'Hématologie Clinique du CHRU d'Angers – Angers (France)

⁴ Laboratoire d'Hématologie du CHRU de Brest- Brest (France)

⁵ Laboratoire d'Anatomopathologie du CHRU Brest- Brest (France)

⁶ Service d'Hématologie Clinique du CHRU de Rennes – Rennes (France)

⁷ Service d'Hématologie Clinique du CH Saint-Brieuc – Saint-Brieuc (France)

⁸ Service d'Hématologie Clinique du CH de Morlaix – Morlaix (France)

⁹ Service de Médecine Interne du CH de Quimper – Quimper (France)

Key words : Myeloproliferative neoplasm, blastic transformation, azacitidine, allogenic stem cell transplantation, myelodysplastic syndrom.

Corresponding author :

Docteur Jean-Christophe IANOTTO
Service d'Hématologie Clinique, Institut de Cancérologie et d'Hématologie,
Hôpital Morvan, CHRU de Brest,
29609 Brest Cedex, France
TEL : 0298223504

Abstract

Introduction: Myeloid blastic transformation (BT) is a fatal complication of Philadelphia-negative (Phi-neg) myeloproliferative neoplasms (MPNs), polycythaemia vera (PV), essential thrombocythaemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The treatment strategies are inefficient, and transplantation is still the only curative therapy. We analyse the impact of intensive treatments and the identification of myelodysplastic syndrome on overall survival.

Material and methods: Between January 2003 and December 2015, 122 patients who developed BT from Phi-neg MPNs were retrospectively identified at 8 French hospitals. Clinical and biological data were collected from diagnoses of MPN and BT until the time of death (or last follow-up).

Results: The overall median survival following BT diagnosis was 3.9 months. Patients who received curative treatments (intensive chemotherapies and/or ASCT or azacitidine) had a significantly improved survival rate compared to patients with best supportive care (BSC) (10.6 months (CI95% 5.0-15.12) vs 3.0 months (CI95% 2.1-3.9), $p=0.001$). The median survival was improved in patients who underwent allogeneic stem cell transplantation (21.9 months, $p=0.008$) or azacitidine (11.9 months, $p=0.003$) compared to BSC. The median survival time was two-fold longer (6.9 months and 3.5 months) for patients who developed myelodysplastic syndrome than for those with acute myeloid leukaemia.

Conclusion: We confirmed that treating patients with intensive treatments significantly increased survival compared to BSC. BCS should be restricted to elderly patients or those with elevated performance status. BT treatment at the time of MDS diagnosis resulted in a better survival rate than observed for patients who were diagnosed at the time of AML.

Introduction

Myeloid blastic transformations (BT) from Philadelphia-negative (Phi-neg) myeloproliferative neoplasms (MPNs), polycythaemia vera (PV), essential thrombocythaemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are rare events and account for approximately 5-10% of cases at 10 years. However, BT is almost always fatal and has a median survival time of 2.5-5 months (70)(71).

To date, few cohort studies have been published, almost all of which have been retrospective and included fewer than 75 patients (76)(70)(71)(79). These studies revealed that treatment strategies are inefficient and that intensive chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is still the only curative therapy for BT; however, these treatments have a high incidence of toxicity and complications (GVHD, infections, organ failure, and transfusions) (74)(72). A retrospective study showed that hypomethylating agents (i.e., azacitidine) hold promise for BT treatment, regardless of the patient's blast count (79). Good responses have also been observed in patients treated with ruxolitinib (in combination or alone) or pegylated interferon; however, only a few patients have been tested with these treatment strategies (89)(90).

We collected information on 122 cases of patients diagnosed with post-Phi-neg MPNs BT in 8 hospitals. The principal aims of the study were to demonstrate the efficacy of different intensive regimens vs best supportive care (BSC) and to compare the overall survival (OS) among the advanced phases of BT, myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukaemia (AML).

Material and Methods

This retrospective and multicentre study included 8 hospitals (3 university hospitals and 5 general hospitals): Angers (n=14), Brest (n=54), Lannion (n=4), Lorient (n=4), Morlaix (n=4), Quimper (n=8), Rennes (n=18) and Saint-Brieuc (n=18).

HEMSYS (91) and OBENE (Observatoire Brestois des Néoplasies Myéloprolifératives) databases were used to collect information on the cases. Informed consent was obtained from the living patients in accordance with the OBENE observatory (ANNEXE – CPP west V, N14/27-943).

Study population

In each centre, patients with a BT arriving from a chronic phase of Phi-neg MPN were eligible to this study. Patients were registered between January 2003 and December 2015. The diagnosis of MPN (ET, PMF or PV) was made in accordance with the criteria from the 2008 World Health Organization or International Working Group for Myelofibrosis Research (92)(93). BT evolution into MDS and AML was classified based on the blast count; AML was defined as having $\geq 20\%$ blasts in the blood or medullar films; and MDS was defined as having 5-19% blasts in the bone marrow (5-9% = AREB1 and 10-19% = AREB2) (94). The identified patients were tested for JAK2V617F, CALR and MPL mutations using real-time quantitative polymerase chain reaction if DNA samples were available from the chronic phase (95).

Treatment

The treatments applied during the blastic phase were prescribed in accordance with local practice. Patients who were young and fit were first treated with intensive chemotherapy (cytarabine plus an anthracycline) followed by ASCT if a donor was identified. Patients who were elderly but fit were treated with hypomethylating agents (i.e., azacitidine), which were defined as an intensive therapy.

The remaining patients were given Best Supportive Care (BSC) or no curative therapy as treatments to treat clinical or biological complications: cytoreductive drugs (i.e., hydroxycarbamide), low dose chemotherapy (i.e., sub-cutaneous cytosine arabinoside), transfusions or palliative care.

The patients' responses to therapy were evaluated using AML criteria (96) : remission was defined as a complete response (disappearance of blasts in bone marrow ($< 5\%$)) or a partial response (no blasts in PB), and no remission was defined as a blast count in the BM $> 5\%$.

Statistic analysis

Statistical significance was defined as a $p \leq 0.05$. The baseline characteristics of the patients were reported as the median, range, and 95% confidence interval and were compared using Student's two-tailed t-test, χ -square analysis and Fisher's exact test, as appropriate. Overall survival (OS) was defined as the time between MPNs or AML diagnosis until the time of death or last follow-up and evaluated using the Kaplan-Meier method. Data analysis was performed using R (86), Rcmdr (87), and RcmdrPlugin.EZR (88).

Results

Patient's characteristics

We identified 122 patients who were diagnosed with Philadelphia-negative MPNs followed by BT. The baseline characteristics of this population at the time of MPN and BT diagnosis are shown in Table 8. The median age at MPN and BT diagnosis was 63.7 years (IQR 55.0 to 74.2) and 73.0 years (IQR 66.1 to 81.0), respectively.

The three MPN diagnoses were represented as follows: 48 patients (39.3%) were diagnosed with ET, 44 (36.1%) with PV and 30 (24.6%) with PMF. A total of 103 patients underwent molecular analysis during the chronic phase of MPN. The JAK2V617F mutation was identified in 74 patients (71.8%). During the chronic phase of MPN, 13 patients (10.6%) did not receive any drug treatment, 54 patients (44.3%) received one drug, 36 (29.5%) received two drugs, and 19 (15.6%) received three or more drug therapies. Interestingly, 103 patients (84.4%) were treated with hydroxyurea or pipobroman, but 17 patients (14%) did not receive any drugs that affected DNA (i.e., anagrelide, interferon or no treatment).

The median latency from MPN to BT diagnosis was 9.3 years (IQR 2.8 to 14.8). Twenty-two patients (18%) were diagnosed with MDS, and 100 patients (82%) were diagnosed with AML. Interestingly, 65/92 (70.7%) of the patients diagnosed with PV or ET were directly evaluated for BT, whereas 27 patients had previously evolved into secondary MF. At the time of BT diagnosis, the patients had a median haemoglobin level of 8.8 g/dL (IQR 8.0 to 10.3), a platelet count of 98 G/L (IQR 40 to 2016) and a white blood cell count of 5.7 G/L (IQR 2.5 to 18.0). A cytogenetic analysis performed at the time of BT diagnosis in 79 patients (64.7%) was unfavourable in the majority of the patients assessed (69.6%).

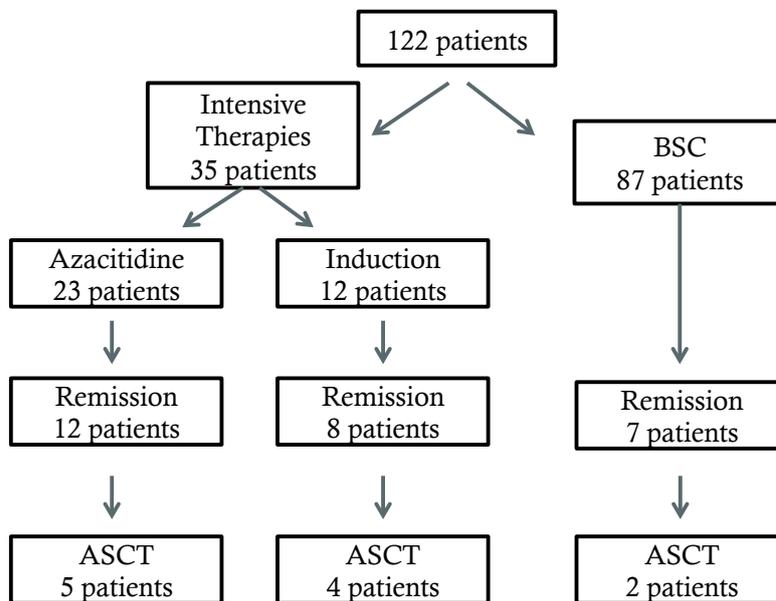


Figure 12. Flowchart outlining the treatment algorithm

	Total n=122	Treatment n=35	BSC n=87	p*
Age at MPN diag, years, median (IQR) mean	63.7(55-74.2) 65.4	66.8	65.5	0.01
Age at BT, years, median (IQR) mean	73(66.1-81) 75.2	66.8	75.6	0.006
Latency to BT, years, median (IQR) mean	9.3(2.8-14.8) 7.0	7.4	10.1	0.07
Male sex, n (%)	68(55.7)	22(62.9)	46(52.9)	0.31
MPN Diagnosis, n (%)				
ET, n(%)	48(39.3)	13(37.1)	35(40.2)	
PV, n(%)	44(36.1)	7(20)	37(42.5)	
PMF, n(%)	30(24.6)	15(42.9)	15(17.2)	0.005
MPN JAK 2 status, n(%, n=103)				
Positive	74(71.8)	20(66.7)	54(74)	
Négative	29(28.8)	10(33.3)	19(26)	0.45
MPN therapies, n(%)				
1	67(55)	22(62.9)	45(51.7)	
2	36(29.5)	9(25.7)	27(31)	
≥ 3	19(15.5)	4(11.4)	15(17.3)	0.51
Therapies HU or Pipobroman, n (%)				
Yes	103(84.4)	25(71.4)	79(90.8)	
No	19(15.6)	10(28.6)	8(9.2)	0.06
Therapies Anagrelide or interferon, n (%)				
Yes	24(19.7)	4(11.4)	19(21.8)	
No	98(80.3)	31(88.6)	68(78.2)	0.18
Hemoglobin at BT, g/dL median (IQR) NA, n=4	8.8(8-10.3)			
<10	85(72)	26(76.5)	59(70.2)	
≥10	33(28)	8(23.5)	25(29.8)	0.49
White blood cells at BT, G/L median (IQR)	5.7(2.5-18)			
<20	96(78.7)	27(77.1)	69(79.3)	
≥20	26(21.3)	8(22.9)	18(20.7)	0.74
Platelets at BT, G/L median (IQR) NA, n=5	98(40-216)			
<100	61 (52.2)	15 (44.1)	46 (55.4)	
≥100	56(47.8)	19(55.9)	37(44.6)	0.26
Blast in PB at BT, % median (IQR)	12(3.7-23.5)			
<20	78(63.9)	23(65.7)	55(63.2)	
≥20	44(36)	12(34.3)	32(36.8)	0.79
Cytogenetic abnormalities, n(%) NA, n=43				
Favorable	2(2.6)	1(4.2)	1(1.8)	
Intermediate	22(27.8)	9(37.5)	13(23.7)	
Unfavorable	55(69.6)	14(58.3)	41(74.5)	0.34

Tableau 8. Baseline characteristics of the whole cohort for patients treated or not

* p value : difference between patients received a treatment and patients who received BSC
BT: Blast Transformation; PB: Peripheral Blood; BM: Bone Marrow; IQR: InterQuartile Range.
Treatments, responses and survival

The treatment algorithm is presented in Figure 12. A total of 35 patients (28.6%) were treated with intensive treatments (Azacitidine (n=23) or induction chemotherapy (n=12)). Eighty-seven patients (71.4%) received BSC (as described in the Material and Methods section). Patients in the intensive treatment arm were younger at the time of BT diagnosis (p=0.006). The baseline characteristics of the patients were identical between the groups (Figure 12).

Interestingly, we obtained a complete or partial haematological response in 27/122 (22%) patients (8/12 (67%) treated with chemotherapy, 12/23 (52%) with Azacytidine and 7/87 (8%) with BSC). Only 11/122 (9%) of the patients underwent ASCT (5 after Azacytidine and 4 after intensive chemotherapy). The characteristics of the patients who underwent ASCT are described in Table 10. Conversely, we did not observe any return to initial MPN biological expression.

The median overall survival (OS) after MPN diagnosis for the entire patient cohort was 9.3 years (CI95% 7.3-11.9) (Figure 13 A), whereas the OS was 10.1 years (CI95% 9.1-13.9) in the patients with ET, 12.2 years (CI95% 7.5-15.6) in those with PV and 3.4 years (CI95% 1.6-7.1) in those with PMF (p=0.0001) (Figure 13 B).

The median survival after BT diagnosis was 3.9 months (CI95% 3.0-5.5) (Figure 13 C). The survival time was not different among the initial MPN diagnoses (5.2 months (CI95% 3.0-15.1) for patients with PMF, 3.5 months (CI95% 2.3-6.8) for those with ET and 3.1 months (CI95% 1.4-6.4) for those with PV) (Figure 13 D).

Patients who received a curative treatment had a significantly improved survival time compared with patients who received BSC (10.6 months (CI95% 5.0-15.12) versus 3.0 months (CI95% 2.1-3.9), p=0.001) (Figure 14 E). A benefit to survival time was observed for both Azacitidine (11.9 months, CI95% 4.9-25.8, p=0.003) and intensive chemotherapy (9.4 months, CI95% 2.4-14.6, p=0.3) compared to BSC (Figure 14 F). The median OS of the transplant patients was the longest in our cohort (21.6 months (CI95% 9-34.8) versus 3.4 months in the non-transplant group (CI95% 2.5-4.7), p=0.0008) (Figure 14 G).

Obtaining remission dramatically increased the median OS of the patients (14.4 months (CI95% 9-18) for the patients in remission compared to 2.4 months (CI 95% 1.8-3.4) for those who were not p = 0.0001) (Figure 14 H).

The median OS of the MDS group was two times longer than that of the AML group (6.9 months (CI95% 2.2-11.9) versus 3.5 months (CI95% 2.5-4.9)) (figure 15I). The median OS of the patients who underwent treatment was longer in both groups (10.6 months (CI95% 4.6-14.4) and 11.9 months (CI95% 2.5-15.6) in the MDS and AML groups, respectively).

Individuals with adverse cytogenetics had a decreased survival time compared to patients with intermediate cytogenetics (high risk, n= 55: 2.5 months (CI95% 1.2-5.2); intermediate risk, n=22: 11 months (CI95% 3.5-22.8); p=0.15). The OS of the patients aged less than 65 years at the time of BT diagnosis was three times longer than the OS of those over 65 years of age (9 months (CI95% 2.4-14.6) versus 3.5 (CI95% 2.5-5.2), p=0.12). A high WBC (white blood cell) count at the time of BT diagnosis had no impact on patient survival (p=0.8). The median OS of the patients belonging to the no JAK2 mutation group was twice as long as the patients in the JAK2 mutation group (6.7 months (CI95% 2.7-10.9) versus 3.8 months (CI95% 2.5-5.8), p=0.2).

At the time of the analysis, 17 patients were still alive. The cause of death was known for 100/105 (95.2%) patients; 41/100 (41%) patients died due to progression to AML, 23 (23%) from infection, 14 (14%) secondary to thrombosis or haemorrhage, 5 (5%) from GVHD and 17 (17%) due to other causes.

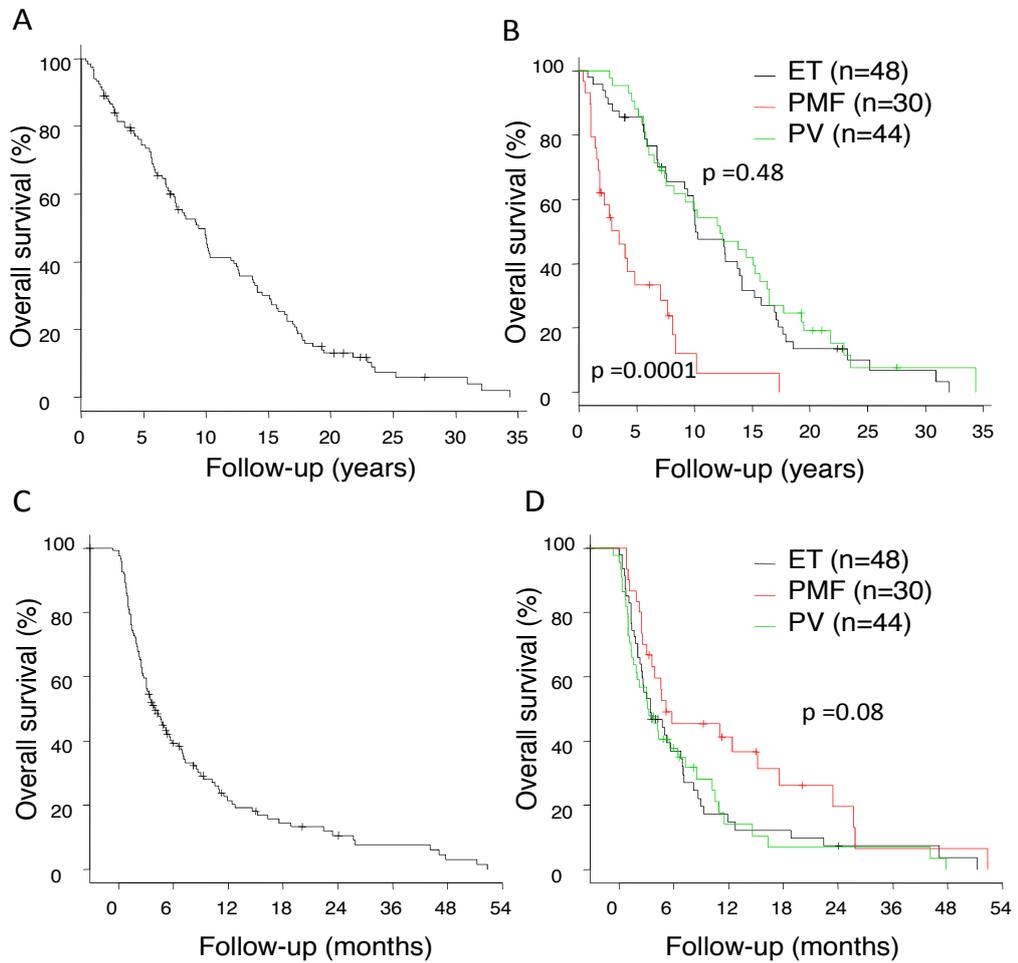


Figure 13. Kaplan Meier survival analysis of the cohort of patients in the chronic and blastic phase

- (A) Survival curve after diagnosis with MPN for the entire patient cohort (n=122, black line).
 (B) Comparison of OS based on the initial MPN diagnosis.
 (C) Survival curve after diagnosis with BT for the entire patient cohort (n=122, black line).
 (D) Survival curves after diagnosis with BT based on the initial MPN diagnosis.
 For all curves, statistical analysis was performed using a log-rank test.

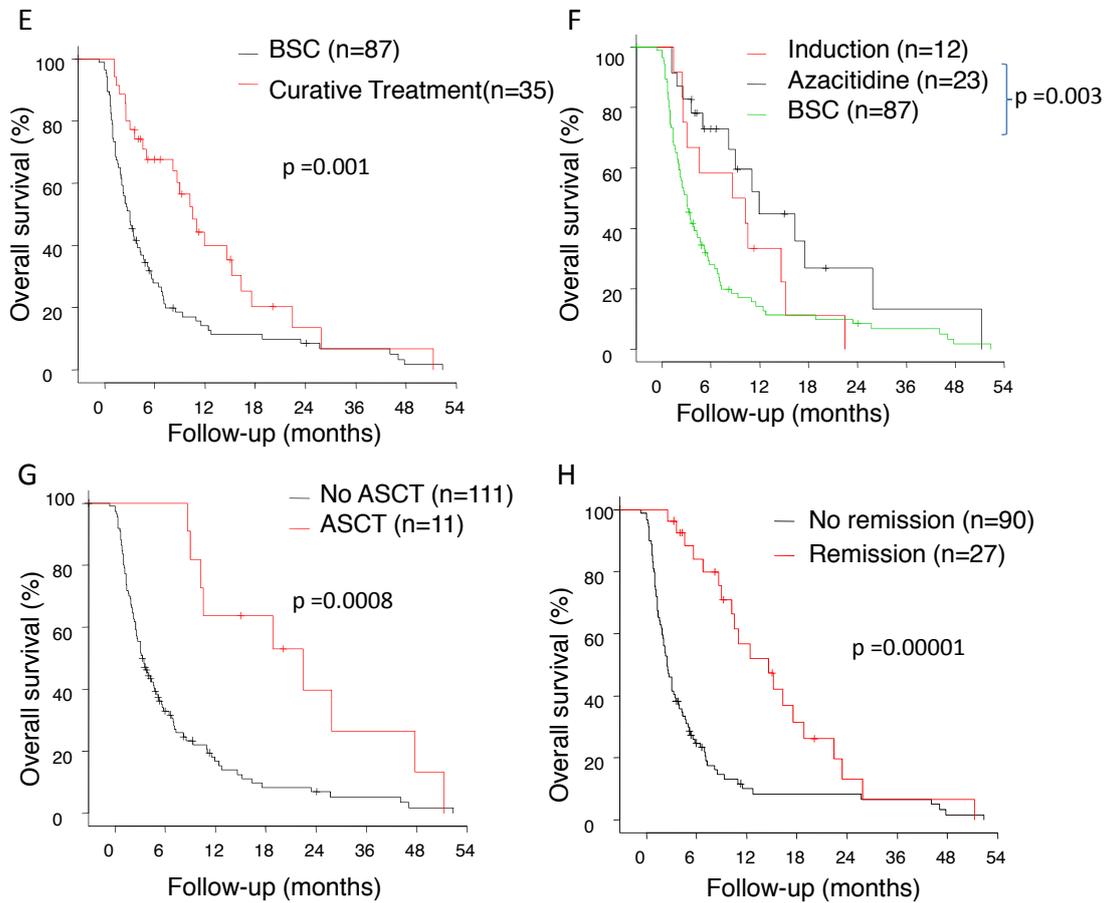


Figure 14. Kaplan Meier survival analysis for the different treatments

- (E) Comparison of OS for patients who received curative treatments or BSC.
- (F) Comparison of OS for patients treated with Azacitidine, induction chemotherapy or BSC.
- (G) Comparison of OS for patients who did and did not undergo ASCT.
- (H) Comparison of OS for patients based on remission status.

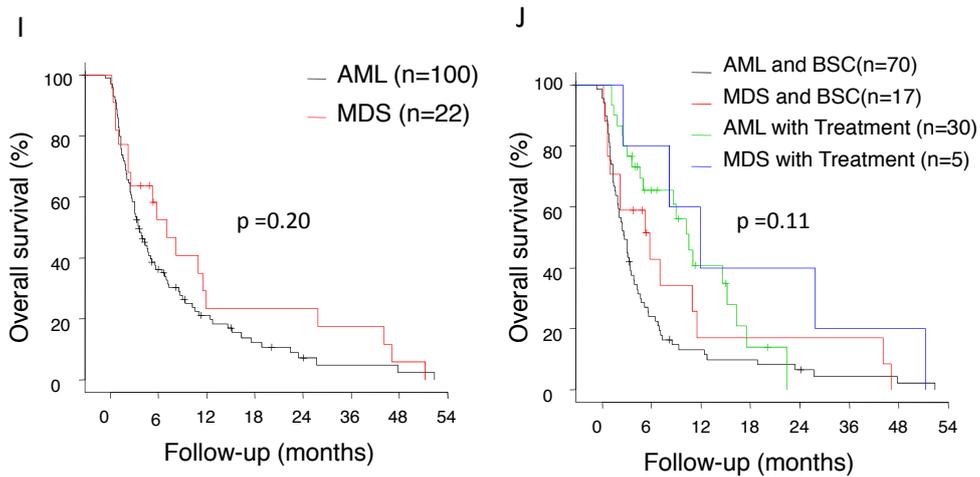


Figure 15. Kaplan Meier survival analysis for patients diagnosed with BT and the different treatments

(I) Comparison of OS for patients diagnosed with AML compared with patients diagnosed with MDS.

(J) Comparison of OS for patients treated with BSC and the diagnosis of different types of BT.

Study	Sample size	Treatment	OS median treatment	OS median (month)
<i>Mesa et al.(70)</i>	91	Best supportive care (n=67) Intensive chemotherapy (n=24)	2.0 3.9	2.6
<i>Tam et al.(71)</i>	74	Best supportive care (n=19) Gemtuzumab (n=4) Azacitidine (n=3) Dasatinib (n=2) Other (n=3) Intensive chemotherapy (n=41)	1.5 - - - 7.0 6.0	5.0
<i>Thepot et al.(79)</i>	54	Azacitidine (n=54)	-	11.0
<i>Kennedy et al. (76)</i>	75	Best supportive care (n=36) Intensive chemotherapy (n=39) Followed ASCT (n=17)	2.3 9.4 47	6.6
Present study	122	Best supportive care (n=87) Intensive chemotherapy (n=12) Azacitidine (n=23)	3.0 9.3 11.9	3.9

Tableau 9. Comparison of treatment strategies and survival outcomes from key observational studies of BT

Therapies	Sex	MPN	BT	Cytogenetic	Age at BT (y)	Remission status #1	Conditioning regimen	Origin of stem cell	Time to Relapse (y)	Relapse Therapy	Remission status #2	Time to death from BT diag (y)	Causes of death
AZACITIDINE	M	ET	MDS	UNFAV	61.3	yes	RIC	CHORD	1.75	Azaeyt-Ruxo	yes	3.27 (d)	Other
	F	PMF	MDS	INTERM	57.7	yes	RIC	PHENO	-	-	-	2.16 (d)	GVHD
	F	PMF	AML	UNFAV	58.0	yes	RIC	PHENO	-	-	-	03/03/16 (a)	-
	M	PMF	AML	INTERM	60.9	yes	RIC	PHENO	-	-	-	02/03/16 (a)	-
INTENSIVE CHEMO	F	ET	AML	na	62.4	yes	MAC	GENO	0.59	no	no	0.75 (d)	GVHD
	F	ET	AML	na	55.3	yes	RIC	GENO	0.8	Intens Chemo	yes	1.87 (d)	Other
	F	PV	AML	INTERM	56.7	yes	RIC	PHENO	0.6	no	no	0.88 (d)	Infection
	M	PV	AML	na	40.0	yes	MAC	PHENO	-	-	-	0.85 (d)	GVHD
BSC	M	ET	AML	UNFAV	52.2	yes	MAC	GENO	-	-	-	1.57 (d)	GVHD
	F	PV	AML	UNFAV	67.4	no	RIC	GENO	1.1	Azaeyt-Peg-Ifn	yes	2.99 (d)	Other

Tableau 10. Patients who received ASCT, details of transplant

Discussion

In this study, we reported the management of BT in patients diagnosed with MPN in one of the largest cohorts reported to date. We showed that the prognosis is catastrophic, with a median survival of 3.9 months, which is similar to the finding of previous publications (70)(85)(74). Intensive treatment increased the OS, with a two-year median survival time in the ASCT group and a one-year median survival time in the Azacitidine group. Remission is still a desirable endpoint. We showed that the identification and treatment of AREB phases can double the survival time of the patients.

In our population, as expected, the median survival time of the BT patients was short, which is in accordance with previous publications (76)(70)(71). Over 20 different drugs were used to treat BT in our cohort. There were no differences in survival among the majority of the different drugs. (78)(79). However, the results were different if we consider only the two intensive therapies (Azacytidine and intensive chemotherapy); we clearly demonstrated that these two therapies both increased the survival time to one year, which may be due to complete remission (57%) and/or the use of ASCT (25.7%).

Thepot et al.(79) reported that azacitidine induced a response in 64% of patients with MDS post-MPN and 38% of patients with AML post-MPN. Only five patients received ASCT after azacitidine, which makes it difficult to evaluate the efficacy of this procedure after azacitidine. Aberrant DNA methylation of tumour suppressor genes plays a key role in the progression of MDS. The fact that azacitidine results in the best OS outcome for patients with MPN could be a reason to categorise BT based on MDS or AML.

For patients who are fit, we recommend intensive treatment to increase their survival.

In theory, ASCT is the only curative treatment in such a situation. In our study, the median survival after transplant was 21.9 months, and only 2/11 (18.2%) of the patients who underwent transplantation were still alive. One year following ASCT, 45.5% of our patients were alive, which decreased to 18.2% at 2 years. (72). Four patients died from GVHD, and four other patients died from vascular complications. The longest survival time was observed in a patient who underwent transplant but relapsed 1.8 years later and then received azacitidine and ruxolitinib for one year until their death.

For all of the treatments assessed, the global rate of remission was 22%. Most of the patients received azacitidine or intensive chemotherapy (Figure 14 F), but some of the patients treated with BSC also obtained remission. Obtainment of remission clearly changed the patient survival (median OS of 14.4 versus 2.4 months). The main cause of the poor survival outcome was a high incidence of relapse (72)(84). Some studies have proposed that hypomethylating agents or ruxolitinib should be used after ASCT to increase the patient survival time because they combine “cytotoxic” and immunomodulatory treatments, which reduces the incidence of leukaemia (97). In addition, no treatment resulted in long-term remission.

In our study, the median survival time was two times longer for patients who had progressed to MDS compared to AML. For patients who were treated with azacitidine, *Thepot et al* (79) reported that the median OS was 8 months for patients with AML and 13 months for patients with MDS. No other studies have examined the survival time of patients treated with azacitidine. In patients with MPN, the fact that cytopenia or blasts appeared on blood smear suggests that bone marrow should be evaluated to possibly identify myelodysplastic syndrome early and increase survival.

For the chronic phase, we observed an equal distribution between the MPN types (39.3% with ET, 36.1% with PV and 24.6% with PMF). The median interval between the diagnosis of MPN and BT was 9.3 years (IQR 2.8-14.8) in our population. These results are significantly longer than the findings of published studies (3.9 years (76) or 5.91 years (79)). The increase in diagnosis time is not due to the treatment used because 84% of our patients were treated with DNA-affecting drugs (e.g., hydroxyurea, pipobroman, mercaptopuri). DNA-affecting drugs have been shown to increase the risk of myelofibrosis (e.g., hydroxyurea) and AML (e.g., pipobroman) (31). In the first decade of the 21st century, hydroxyurea and pipobroman were the only two drugs available. However, we found that 14% of our patients did not receive either of these drugs during the chronic phase, which suggests that patients with MPNs are at risk of spontaneously developing AML spontaneously and that this number is particularly higher for patients who took DNA toxic drugs.

Before the patients evolved into BT, we observed that only 18/48 (37.5%) of patients with ET and 9/44 (20.5%) patients with PV patients developed secondary MF; approximately 80% of these transformations happened directly as the first evolution of the disease. This goes against the idea of those diseases being a continuum (Figure 8). The median survival time was significantly shorter in the patients with PMF than in those with SMF (3.4 years versus 12.5 years). In contrast to previous studies, we did not find that patients with a prior history of ET survived longer than did patients with prior history of PV (21).

In conclusion, we showed that in patients who are able to tolerate it, intensive treatment options are the only way to dramatically increase patient survival time. Intensive chemotherapy and ASCT should be proposed to patients who are fit. For all other patients, hypomethylating agents may be the best option. Regardless of the treatment, obtaining a treatment response largely contributes to the improved survival time. Participation in therapeutic prospective trials is strongly advised. We also showed that identifying the patient's MDS status doubles the median survival time.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

3. CONCLUSION

L'acutisation représente un tournant dans l'histoire du SMP. Le pronostic reste sombre et à court terme (70)(71). Les moyens actuels de prise en charge thérapeutique restent limités. Seules quelques cohortes de plus de 100 patients ont été publiées. Ainsi, nous avons souhaité dans ce travail décrire notre expérience du Grand-Ouest, avec 122 patients présentant un SMP ayant acutisé.

Cette étude montre que nous allongeons de 3 à 10,6 mois la survie médiane de nos patients, et ce de façon significative, en instaurant un traitement intensif. Le diagnostic et la mise en route d'un traitement précocement (au stade de syndrome myélodysplasique) doublent le temps de survie médiane quel que soit l'option thérapeutique choisie.

L'azacitidine, traitement hypométhylant utilisé dans les syndromes myélodysplasiques apparaît comme un traitement très intéressant permettant une survie de 11,9 mois. Chez les patients inéligibles à la greffe de moelle osseuse, ce traitement administré en injection sous-cutanée en hospitalisation de jour, améliore la survie (tout en préservant la qualité de vie des patients).

L'allogreffe est considérée comme le seul traitement curatif (84)(72). La médiane de survie de nos patients allogreffés est de 21,9 mois. Ce traitement doit être privilégié chez les patients éligibles.

Obtenir une rémission permet d'allonger de manière significative la survie médiane, quelle que soit la prise en charge thérapeutique. Cependant aucune rémission n'est de longue durée, et le taux de rechute reste majeur : le nombre de patients vivant au moment de notre analyse est de 17 (dont plus de la moitié ont acutisé dans les 6 mois précédents la fin des inclusions).

Ce travail nous a amené à poser les bases de collaborations entre plusieurs centres hospitaliers sur l'étude de l'acutisation de SMP Phi-neg. Après l'étude décrite ci-dessus, l'analyse des caryotypes est en cours. De plus, nous allons travailler en amont sur la recherche de facteurs de risque d'acutisation durant la phase chronique.

Ce sont des pathologies relativement rares et nous nous devons d'inclure nos patients dans des essais thérapeutiques au moment de l'acutisation. Il n'existe actuellement aucun protocole national sur ce sujet.

Il serait intéressant de développer un essai thérapeutique où les trois prises en charge thérapeutiques seraient proposées en fonction du profil du patient: chimiothérapie intensive puis allogreffe de moelle osseuse si éligible, azacitidine +/- allogreffe et un groupe témoins de patients non traités selon ces schémas. Différentes stratégies d'immunothérapies préventives d'une rechute type agents hypométhylants ou anti JAK2 comparés à un groupe sans traitement pourraient aussi être intéressantes à tester, dans le but d'améliorer la survie de nos patients. Des propositions seront faites aux collègues des groupes collaborateurs intéressés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. janv 2008;22(1):14-22.
2. Ugo V, Marzac C, Teyssandier I, Larbret F, Lécluse Y, Debili N, et al. Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin-independent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Exp Hematol*. févr 2004;32(2):179-87.
3. Heuck G. Zwei Falle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. [Two cases of leukemia with peculiaria.
4. Vaquez H. Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et peristente (On a special form of .
5. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. janv 2008;22(1):3-13.
6. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. avr 1951;6(4):372-5.
7. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. avr 2005;7(4):387-97.
8. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 2005;365(9464):1054-61.
9. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 28 avr 2005;352(17):1779-90.
10. 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*. 28 avr 2005;434(7037):1144-8.
11. 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*. juill 2006;3(7):e270.
12. 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*. 1 févr 2007;356(5):459-68.
13. Pikman Y, Levine RL. Advances in the molecular characterization of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders. *Curr Opin Oncol*. nov 2007;19(6):628-34.
14. 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*. 19 déc 2013;369(25):2391-405.
15. 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*. 19 déc 2013;369(25):2379-90.
16. Robb L. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. *Oncogene*. 15 oct 2007;26(47):6715-23.
17. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. sept

2007;7(9):673-83.

18. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 18 août 2011;118(7):1723-35.
19. Bellanné-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, Bellanger F, Barbu V, De Toma C, et al. Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders. *Blood*. 1 juill 2006;108(1):346-52.
20. Pardanani A, Fridley BL, Lasho TL, Gilliland DG, Tefferi A. Host genetic variation contributes to phenotypic diversity in myeloproliferative disorders. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2785-9.
21. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 16 oct 2014;124(16):2507-2513; quiz 2615.
22. 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*. juin 2014;89(6):581-7.
23. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 11 avr 2016;
24. Thiele J, Kvasnicka HM. [Chronic myeloproliferative disorders. The new WHO classification]. *Pathol*. nov 2001;22(6):429-43.
25. 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*. 3 janv 2013;368(1):22-33.
26. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, Finazzi M, Rumi E, Martinelli V, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph'-negative MPN. *Am J Hematol*. mai 2012;87(5):552-4.
27. Fabris F, Randi ML. Essential thrombocythemia: past and present. *Intern Emerg Med*. oct 2009;4(5):381-8.
28. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol*. mars 1994;52(3):134-9.
29. Xagrid, INN-anagrelide hydrochloride - WC500056557.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf
30. Wagstaff AJ, Keating GM. Anagrelide: a review of its use in the management of essential thrombocythaemia. *Drugs*. 2006;66(1):111-31.
31. 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*. 10 oct 2011;29(29):3907-13.
32. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li C-Y, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 1 avr 2003;101(7):2534-41.
33. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*

- Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2009;27(28):4760-6.
34. Vannucchi AM. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 23 avr 2015;372(17):1670-1.
35. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 12 déc 2013;122(25):4047-53.
36. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1 août 1996;88(3):1013-8.
37. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenschele R, Gromke T, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. oct 2012;97(10):1574-81.
38. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 15 sept 2004;104(6):1898-906.
39. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay J-O, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol*. févr 2011;152(3):331-9.
40. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*. 1 juil 1999;341(1):14-21.
41. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu Z-H, Gale RP, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2014;20(1):89-97.
42. Demory J-L, Dupriez B. La myélofibrose primitive. *Hématologie*. 1 mai 2013;19(3):243-9.
43. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. févr 2015;90(2):162-73.
44. Lamrani L, Lacout C, Ollivier V, Denis CV, Gardiner E, Ho Tin Noe B, et al. Hemostatic disorders in a JAK2V617F-driven mouse model of myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 14 août 2014;124(7):1136-45.
45. 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*. 26 mars 2009;113(13):2895-901.
46. 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*. 4 mars 2010;115(9):1703-8.
47. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS

- plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2011;29(4):392-7.
48. 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*. 9 août 2012;120(6):1197-201.
49. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med*. 1 nov 1995;123(9):656-64.
50. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. févr 2005;128(3):275-90.
51. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1 août 1990;66(3):549-56.
52. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23(10):2224-32.
53. Chim C-S, Kwong Y-L, Lie AK-W, Ma S-K, Chan C-C, Wong L-G, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med*. 12 déc 2005;165(22):2651-8.
54. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. mars 2008;93(3):372-80.
55. Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2016;9(1):18.
56. Wehmeier A, Daum I, Jamin H, Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. A retrospective analysis of 260 patients. *Ann Hematol*. août 1991;63(2):101-6.
57. Menon KVN, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med*. 5 févr 2004;350(6):578-85.
58. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2014;27(2):141-53.
59. Sangle N, Cook J, Perkins S, Teman CJ, Bahler D, Hickman K, et al. Myelofibrotic transformations of polycythemia vera and essential thrombocythemia are morphologically, biologically, and prognostically indistinguishable from primary myelofibrosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem*. oct 2014;22(9):663-8.
60. 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*. sept 2013;27(9):1874-81.
61. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol Off J Am Soc*

- Clin Oncol. 10 août 2011;29(23):3179-84.
62. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* janv 2012;87(1):25-33.
63. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 1 avr 2005;105(7):2664-70.
64. Skoda RC, Duek A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol.* août 2015;43(8):599-608.
65. Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, Nahas M, Wang K, Lipson D, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 déc 2014;111(50):E5401-5410.
66. Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA, Scott LM, Bench AJ, Huntly BJP, et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood.* 15 nov 2006;108(10):3548-55.
67. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia.* sept 2013;27(9):1861-9.
68. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 3 avr 2014;123(14):2220-8.
69. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Grinfeld J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 12 févr 2015;372(7):601-12.
70. Mesa RA, Li C-Y, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 1 févr 2005;105(3):973-7.
71. Tam CS, Nussenzveig RM, Popat U, Bueso-Ramos CE, Thomas DA, Cortes JA, et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL-myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 1 sept 2008;112(5):1628-37.
72. Cahu X, Chevallier P, Clavert A, Suarez F, Michallet M, Vincent L, et al. Allo-SCT for Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in blast phase: a study from the Societe Française de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant.* juin 2014;49(6):756-60.
73. 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.* 30 juill 2009;114(5):937-51.
74. Noor SJ, Tan W, Wilding GE, Ford LA, Barcos M, Sait SNJ, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms--a review of 112 cases. *Leuk Res.* mai 2011;35(5):608-13.
75. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, van Biezen A, Scholten M, Oldani E, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* mai 2014;99(5):916-21.
76. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, Craddock KJ, Brandwein JM, Lipton JH,

- et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 4 avr 2013;121(14):2725-33.
77. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, Mohan S, Rataul M, O'Keefe C, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood*. 5 févr 2009;113(6):1315-25.
78. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. mars 2009;10(3):223-32.
79. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, Raffoux E, Quesnel B, Chait Y, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood*. 11 nov 2010;116(19):3735-42.
80. Kantarjian HM, O'Brien SM, Keating M, Beran M, Estey E, Giralt S, et al. Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. oct 1997;11(10):1617-20.
81. Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, Jabbour E, Borthakur G, Cortes JE, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. *Leuk Res*. sept 2015;39(9):950-6.
82. Mascarenhas J, Navada S, Malone A, Rodriguez A, Najfeld V, Hoffman R. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. *Leuk Res*. sept 2010;34(9):1246-9.
83. Helbig G, Wiczorkiewicz-Kabut A, Pajak J, Wieclawek A, Stachowicz M, Soja A, et al. Very poor outcome of leukemic transformation in myelofibrosis: a single center experience with 13 patients. *Leuk Lymphoma*. juin 2012;53(6):1236-8.
84. Cherington C, Slack JL, Leis J, Adams RH, Reeder CB, Mikhael JR, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myeloproliferative neoplasm in blast phase. *Leuk Res*. sept 2012;36(9):1147-51.
85. Abdulkarim K, Girodon F, Johansson P, Maynadié M, Kutti J, Carli P-M, et al. AML transformation in 56 patients with Ph- MPD in two well defined populations. *Eur J Haematol*. févr 2009;82(2):106-11.
86. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
87. Fox, J. A Basic Statistics Graphical User Interface to R. *Journal of Statistical Software*. *Journal of Statistical Software*. 2005;1--42.
88. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software « EZR » for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. mars 2013;48(3):452-8.
89. Berneman ZN, Anguille S, Van Marck V, Schroyens WA, Van Tendeloo VF. Induction of complete remission of acute myeloid leukaemia by pegylated interferon-alpha-2a in a patient with transformed primary myelofibrosis. *Br J Haematol*. avr 2010;149(1):152-5.
90. Dagonne A, Douet-Guilbert N, Quintin-Roue I, Guillerm G, Couturier M-A, Berthou C, et al. Pegylated interferon α 2a induces complete remission of acute myeloid leukemia in a postessential thrombocythemia myelofibrosis permitting allogenic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. mars 2013;92(3):407-9.
91. HEMSYS [Internet]. Disponible sur: <https://hemsys.org/bretagneouest/>

92. 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*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
93. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. févr 2008;22(2):437-8.
94. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leuk Res*. juin 2007;31(6):737-40.
95. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Prchal JT, Verstovsek S, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood*. 15 nov 2005;106(10):3370-3.
96. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 déc 2003;21(24):4642-9.
97. Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z, Burger J, Cortes J, Bivins C, et al. Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia. *Blood*. 17 mai 2012;119(20):4614-8.

ANNEXES

NOTICE D'INFORMATION Recherche non interventionnelle

Observatoire Brestois des Néoplasies Myéloprolifératives OBENE

Responsable de la recherche

Nom : Dr Ianotto Jean-Christophe

Adresse : Institut de Cancéro-Hématologie – Hôpital Morvan – Avenue Foch – 29609 Brest cedex

Téléphone/Fax : 02-98-22-33-95 et 02-98-22-33-23

Ce document est remis au patient Un exemplaire est conservé dans le dossier médical
--

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement pris(e) en charge dans l'**Institut de Cancéro-Hématologie pour une polyglobulie de Vaquez, une thrombocytémie essentielle ou une myélofibrose primitive**. Ces maladies sont regroupées dans une famille appelée **Néoplasies Myéloprolifératives (NMP)**. Cette prise en charge peut relever de l'établissement du diagnostic de la maladie, de son traitement, de son suivi ou d'un second avis par rapport à votre centre de référence.

Dans ce cadre précis, votre hématologue a établi un dossier médical vous concernant. Ce dossier comporte des données cliniques, des résultats biologiques de routine ou non, ainsi que des items spécifiques à votre pathologie. Ces données qui couvrent votre diagnostic et votre suivi, lui permettent une meilleure compréhension et prise en charge globale de votre maladie. Ces données vous sont propres et précieuses.

Nous souhaitons créer sur l'Institut de Cancéro-Hématologie, une base informatique appelée OBENE, qui regroupera toute ou partie des données des dossiers médicaux des patients présentant une NMP en vue de mieux comprendre et améliorer leur prise en charge, ces données étant, bien entendu, anonymisées.

L'objet de ce formulaire est donc de vous demander votre accord pour effectuer des recherches sur vos données.

Dans ce cadre, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats dans le respect de la confidentialité et du secret médical. Un fichier informatique de données vous concernant va être constitué. Les données seront identifiées par un numéro, les deux premières initiales de votre nom et de votre prénom.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Un traitement informatique de vos données personnelles sera réalisé sauf opposition écrite de votre part.

Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification et d'opposition auprès du Docteur Ianotto Jean-Christophe (coordonnée ci-dessus). Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si

vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Cadre réservé au service

Date information patient :

Nom du patient :

Prénom du patient :

Opposition exprimée : oui non

Non et Signature du responsable de la consultation/service :

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 serai 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 le 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. »

Serment prononcé par le Docteur Mollard Lise-Marie

Le Vendredi 8 juillet 2016

Pour l'Ordre national des médecins,

Le médecin

MOLLARD Lise-Marie - ACUTISATION DES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS "CHROMOSOME PHILADELPHIA NEGATIFS": EXPERIENCE DU GRAND-UEST - Thèse médecine 2016

RESUME :

L'acutisation représente un tournant dans l'histoire du SMP. Le pronostic reste sombre à court terme. Seuls quelques cohortes de plus de 100 patients ont été publiées. Ainsi, nous avons souhaité dans ce travail décrire notre expérience du Grand-Ouest (8 centres hospitaliers), avec 122 patients présentant un SMP ayant acutisé entre janvier 2003 et décembre 2015. La survie médiane de notre cohorte était de 3.9 mois au moment de l'acutisation. Les patients ayant reçu une thérapeutique (traitement intensif et/ou allogreffe de moelle osseuse ou azacitidine) avait une meilleure survie que les patients n'ayant pas reçu ces thérapeutiques (10.6 mois (CI95% 5.0-15.12) vs 3.0 mois (CI95% 2.1-3.9), $p=0.001$). La médiane de survie était meilleure pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (21.9 mois, $p=0.008$) ou azacitidine (11.9 mois, $p=0.003$) comparée aux patients ayant été traités par une thérapeutique intensive. La médiane de survie était deux fois plus longue chez les patients traités en phase pré leucémique, c'est à dire présentant un syndrome myélodysplasique que chez les patients ayant acutisé en leucémie aigüe d'emblée (6.9 mois vs 3.5 mois). Traiter les patients présentant une acutisation de leur SMP augmente leur médiane de survie globale. Les thérapeutiques non intensives doivent être réservées aux patients âgés ou ayant des comorbidités. Traiter les patients en phase pré-leucémique, c'est à dire ayant un diagnostic de SMD améliore la survie globale.

MOTS CLES :

SYNDROME MYELOPROLIFERATIF
SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE
TRANSFORMATION BLASTIQUE
AZACITIDINE
GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

JURY :

Président du Jury et co-directeur : Monsieur le Professeur Christian BERTHOU

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Christophe IANOTTO

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Eric LIPPERT

Madame le Docteur Nathalie DOUET-GUILBERT

Madame le Docteur Françoise BOYER

DATE DE SOUTENANCE :

8 juillet 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR :

62 boulevard Gambetta, 29200 Brest