



**HAL**  
open science

# Les stratégies thérapeutiques dans la maladie de Vaquez

Laurène Boisselier

► **To cite this version:**

Laurène Boisselier. Les stratégies thérapeutiques dans la maladie de Vaquez. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03160993

**HAL Id: dumas-03160993**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160993>**

Submitted on 5 Mar 2021

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°22

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 01 février 2021

**Par Laurène BOISSELIER**

Née le 12 août 1995 à Bordeaux

**LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LA MALADIE DE  
VAQUEZ**

Directrice de Thèse :  
Vanessa DESPLAT

Jury

Madame B. L'AZOU	Maître de conférences	Présidente
Monsieur O. MANSIER	Maître de conférences-Praticien Hospitalier	Juge
Madame C. CRUCIS	Docteur en Pharmacie	Juge
Madame V. DESPLAT	Professeur	Juge

## REMERCIEMENTS

**À mon Jury,**

**À ma Présidente de thèse,**

**Madame Béatrice L'AZOU,**

Maitre de conférences

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

**À ma Directrice de thèse,**

**Madame Vanessa DESPLAT,**

Professeur des Universités

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de cette expérience et de m'avoir soutenue. Vos précieux conseils, vos remarques pertinentes m'ont beaucoup aidée dans l'écriture de cette thèse. Je souhaite également vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

**À Monsieur Olivier MANSIER,**

Maitre de conférences-Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À Madame Claire CRUCIS,**

Docteur en Pharmacie

Je te remercie de ta bienveillance, de ton aide précieuse, de tes conseils durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Merci d'être restée à mes côtés pour mes débuts et de m'avoir toujours soutenue en tant que jeune pharmacienne. À notre complicité dès les premiers instants.

**À tous les professeurs de la faculté de pharmacie de Bordeaux,** merci pour vos enseignements.

**À Julien et Aurore**, pour tout l'amour que vous m'offrez, je serais toujours là pour vous.

**À mon frère**, qui demeure à jamais mon plus grand pilier, celui qui m'a toujours soutenue durant toutes ces années, et sans qui je ne serais pas arrivée jusque-là aujourd'hui. Tout est tellement plus simple quand on a quelqu'un pour nous épauler. Merci de m'inspirer, de m'encourager, et de me donner l'envie de maintenir cette fierté que tu portes en moi.

**À mes parents**, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir donné la volonté de me surpasser tant sur le plan personnel que professionnel et de m'avoir toujours permis de m'épanouir. Recevez dans ce travail le témoignage de mon amour infini, ma reconnaissance pour le soutien, l'écoute et la confiance que vous m'accordez depuis toujours.

Mon papa, notre héros, qui se bat tous les jours pour nous, et qui nous montre qu'il ne faut jamais rien lâcher dans la vie.

Ma maman, pour ta douceur, ta disponibilité et ton écoute inestimable, s'intéressant à tout ce que j'entreprends.

**À Pierre et Lou**, qui me donnent cet indicible bonheur.

**À ma grand-mère**, qui sera toujours présente dans nos cœurs. Ça y est, ce moment si attendu ! J'espère que tu le vois d'où tu es. Merci d'avoir toujours été là pour nous, tes petits.

**À mon chéri Hugo**, au courage qu'il t'a fallu pour m'accompagner dans cette expérience. Merci pour ta patience, tes relectures, ton aide et ton soutien si précieux. Merci pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien.

**À Jeanne**, pour notre complicité, cette amitié qui nous lie depuis toutes ces années et qui m'apporte tant d'énergie et de joie.

**À Camille**, mon binôme qui, sans toi, ces années d'études n'auraient pas eu cette même saveur. Je te remercie pour ta douceur et ta sincérité.

**À Léa et Charlotte**, à notre trio inséparable, je vous remercie de m'avoir toujours aidée, de m'avoir soutenue et d'être à mes côtés depuis toutes ses belles années.

**Les filles**, vous comptez énormément pour moi.

**À tous mes amis, sans oublier Marie-Laure**, merci pour tous les merveilleux moments passés et futurs qui nous reste encore à savourer.

**À Nathan**, mon ami de toujours qui m'a vu grandir et avec qui, j'ai tout partagé.

**À Françoise**, pour sa disponibilité, son échange et son témoignage touchant durant la rédaction de ma thèse.

Et enfin, un grand merci à **toute l'équipe de la pharmacie des Carmes** de m'avoir accueillie pour mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Votre disponibilité, votre énergie professionnelle contagieuse, ont été une grande richesse formatrice. Merci pour cette belle transmission de vos connaissances, de votre rigueur, ainsi que de votre amour de ce métier de pharmacien d'officine.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	12
I. Rappels .....	13
A. L'hématopoïèse .....	13
1. Les cellules souches hématopoïétiques .....	14
2. Les progéniteurs hématopoïétiques .....	14
3. Les précurseurs hématopoïétiques.....	15
4. Les cellules matures .....	15
5. Les facteurs de régulation .....	16
6. Le micro-environnement médullaire .....	17
B. L'érythropoïèse .....	17
1. Les progéniteurs érythroïdes .....	18
a) Les BFU-E .....	18
b) Les CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroïd) .....	18
2. Les précurseurs érythroïdes .....	18
3. Les érythrocytes .....	19
4. La régulation de l'érythropoïèse .....	21
a) L'érythropoïétine.....	21
b) Les facteurs de croissance non spécifiques de la lignée érythroblastique .....	22
c) Les cytokines .....	22
d) Les hormones .....	23
II. La maladie de Vaquez.....	24
A. Place de la maladie de Vaquez au sein des polyglobulies.....	24
1. Définition.....	24
2. La classification des polyglobulies.....	25
a) Polyglobulies vraies .....	25
(1) Polyglobulies primitives.....	25
(2) Les polyglobulies secondaires .....	26
(a) Polyglobulies vraies compensatrices.....	26
(b) Polyglobulies vraies non compensatrices.....	26
(3) Erythrocytoses idiopathiques pures.....	27
b) Les fausses polyglobulies ou pseudo-polyglobulies.....	27
(1) Pseudo-polyglobulie par hémococoncentration.....	27
(2) Pseudo-polyglobulie microcytaire des thalassémies mineures .....	27

(3) Le syndrome de Gaisbock.....	27
B. Définition.....	28
C. Épidémiologie.....	28
D. Histoire de la maladie.....	28
E. La maladie de Vaquez au sein des syndromes myéloprolifératifs.....	29
1. La Leucémie myéloïde chronique.....	30
2. La Thrombocytémie essentielle .....	30
3. La Myélofibrose primitive .....	31
F. Physiopathologie .....	31
1. Origine clonale de la maladie.....	32
a) Étude de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) .....	32
2. L'indépendance des colonies érythroïdes à l'EPO .....	33
3. L'implication de la voie JAK2/STAT5 dans l'érythropoïèse .....	33
4. Les mutations de la protéine JAK2 .....	36
a) La mutation acquise JAK2V617F à l'origine de la prolifération clonale.....	36
b) Les mutations de l'exon 12 .....	39
5. L'implication de la charge allélique de la mutation JAK2V617F dans l'aspect clinique .....	40
6. Les anomalies de caryotype .....	41
G. Les symptômes cliniques.....	42
H. Le diagnostic.....	44
1. Les circonstances de découverte .....	44
2. Les étapes du diagnostic .....	44
a) Le contexte clinique .....	45
b) Le contexte biologique .....	45
c) La détection de la mutation JAK2V617F .....	46
d) La mesure du volume globulaire total .....	49
e) La gazométrie artérielle .....	49
f) Le dosage de l'EPO sérique .....	49
g) Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire (BOM).....	50
a) La culture des progéniteurs érythroïdes .....	50
b) L'échographie abdominale.....	50
3. Les critères diagnostiques et leur évolution .....	51
I. Les complications cardiovasculaires .....	55
1. La thrombose.....	55
a) Thrombose artérielle.....	56

b)	Thrombose veineuse .....	56
c)	Les facteurs de risques de survenue d'évènements thrombotiques.....	57
(1)	L'âge et les antécédents de thromboses.....	57
(2)	Les facteurs de risque cardiovasculaires .....	58
(3)	La leucocytose .....	58
(4)	Le caryotype .....	59
2.	Les hémorragies .....	61
J.	Evolution.....	62
1.	Myélofibrose secondaire.....	62
2.	Leucémie aigüe myéloblastique.....	63
III.	Les traitements.....	64
A.	Les traitements : des plus anciens aux plus récents .....	64
1.	Objectifs des traitements .....	64
2.	La démarche thérapeutique.....	65
3.	Le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires.....	67
4.	Les saignées.....	67
a)	L'historique de la saignée.....	67
b)	La saignée dans le cadre de la maladie de Vaquez .....	68
c)	Le déroulement de la saignée .....	69
5.	L'aspirine faible dose.....	70
6.	Les traitements cytoréducteurs .....	72
a)	Phosphore 32 (P32) .....	72
b)	L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide (HYDREA®).....	73
c)	Le Busulfan (MYLERAN®).....	77
d)	Le Pipobroman (VERCYTE®).....	78
e)	L'Interféron alpha (IFN-α) .....	79
f)	L'Anagrélide (XAGRID®) .....	81
B.	Les nouveaux traitements .....	82
1.	L'interféron alpha 2 pégylé (peg IFN-α) (BESREMI®, PEGASYS®).....	82
2.	Les thérapies ciblées .....	85
a)	Le Ruxolitinib (JAKAVI®) .....	85
b)	Le Momélotinib (CYT387).....	89
c)	Le Givinostat.....	90
d)	L'Idasanutlin (RG7388) .....	91
C.	Les recommandations actuelles.....	94



IV. Conseils à l'officine.....	98
A. Cas clinique d'une patiente atteinte de la maladie de Vaquez.....	98
1. Histoire de la patiente.....	98
a) Découverte de la maladie .....	98
b) La prise en charge.....	98
2. La maladie de Vaquez au quotidien .....	99
a) Suivi thérapeutique .....	99
b) Aspect psychologique.....	99
B. Accompagnement des patients atteints de maladies chroniques.....	100
1. Suivi thérapeutique .....	100
2. Prise en charge des effets indésirables .....	101
3. Conseils hygiéno-diététiques pour le risque cardio-vasculaire .....	101
4. Soutien moral .....	102
V. Bibliographie .....	104

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

AMM : autorisation de mise sur le marché

AVC : accident vasculaire cérébral

BCSH : british commitee for the standards in haematology

BFU-E : burst forming unit érythroïde

BOM : biopsie ostéo-médullaire

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

BSH : british society for haematology

CFU-E : colony forming unit érythroïde

CFU-GEMM : colony forming unit granulocytaire érythroblastique monocytaire mégacaryocytaire

CFU-L : colony forming unit lymphocyte

CSH : cellule souche hématopoïétique

CYP : cytochrome

DMT : dose maximale tolérée

ELN : european leukemianet

EPO : érythropoïétine

EPO-R : récepteur à l'érythropoïétine

G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase

GH : growth hormone (hormone de croissance)

G-CSF : granulocyte – colony stimulating factor

GM-CSF : granulocyte macrophage – colony stimulating factor

GR : globule rouge

Hb : hémoglobine

Ht : hématocrite

HTA : hypertension artérielle

HU : hydroxyurée

IDM : infarctus du myocarde

IFN : interféron  
IL : interleukine  
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase  
IV : intra-veineux  
JAK : just another kinase, janus kinase  
LA : leucémie aiguë  
LAM : leucémie aiguë myéloblastique  
LDH : lactate déshydrogénase  
LMC : leucémie myéloïde chronique  
LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique  
M-CSF : monocyte - colony stimulating factor  
MDM2 : murine double minute 2  
MF : myélofibrose  
MGG : may-grünwald giemsa  
MP : myélofibrose primitive  
NFS : numération de la formule sanguine  
NK : natural killer  
NMP : néoplasie myéloproliférative  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PNB : polynucléaire basophile  
PNE : polynucléaire éosinophile  
PNN : polynucléaire neutrophile  
P32 : phosphore 32  
PEG : pégylé  
PV : polycythemia vera  
PVSG : polycythemia vera study group  
PCR : polymerase chain reaction  
SAO2 : saturation artérielle en oxygène  
SCA : syndrome coronarien aigu  
SCF : stem cell factor  
SCF-R : stem cell factor receptor  
SMP : syndrome myéloprolifératif

STAT : signal transducers and activators of transcription

T : thymus pour lymphocyte T

TE : thrombocytémie essentielle

TNF : Tumor Necrosis Factor

TK : tyrosine kinase

TPO : thrombopoïétine

TPO-R : récepteur à la thrombopoïétine

VGT : volume globulaire total

## INTRODUCTION

La maladie de Vaquez aussi appelée polyglobulie primitive ou encore Polycythemia Vera (PV), est une hémopathie maligne qui affecte les cellules souches hématopoïétiques et entraîne une production excessive de globules rouges dans le sang. C'est un trouble chronique lentement évolutif. Au niveau clinique, la maladie se manifeste par une hypertension artérielle et des signes d'hyperviscosité sanguine tels que des érythroméalgies ou des érythroscutes cutanées. Elle peut également apparaître à l'occasion de complications vasculaires et dans une plus faible proportion par des complications hématologiques. L'impact de la maladie est contraignant pour le patient et les conséquences sur la vie quotidienne sont multiples. Les événements thromboemboliques représentent des risques majeurs à court terme et sont responsables en grande partie de la morbidité et de la mortalité. La maladie de Vaquez est associée à une altération de la qualité de vie en raison de ces complications thromboemboliques. Ces dernières années, les traitements ont nettement évolué, mettant en avant de nouvelles thérapies innovantes et encourageantes pour la prise en charge des patients. Dans un premier temps, nous effectuerons un rappel sur l'hématopoïèse, puis nous définirons la maladie de Vaquez sur le plan hématologique, physiopathologique et biologique afin d'aborder son diagnostic clinique et ses évolutions. Dans une seconde partie, nous nous intéresserons aux différentes approches thérapeutiques utilisées à ce jour, ainsi que les nouvelles perspectives de traitement en cours d'évaluation. Enfin, en dernier lieu, nous traiterons l'aspect clinique de la pathologie avec l'étude du cas d'une patiente atteinte de la maladie de Vaquez. Nous nous interrogerons sur le vécu et les conséquences que peut avoir la maladie sur sa vie quotidienne. Nous concluons alors par la mise en avant du rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient atteint de la maladie de Vaquez afin de mettre en lumière l'aide que peut apporter le pharmacien d'officine dans l'exercice de sa profession.

# I. Rappels

## A. L'hématopoïèse

Il me semble important pour comprendre la maladie de Vaquez de rappeler les fondements de l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est un processus physiologique continu et régulé qui assure le renouvellement des différentes cellules sanguines.

Le siège de l'hématopoïèse varie au cours de la vie. Elle débute dès les premiers jours du développement embryonnaire au niveau du sac vitellin où se formeront des îlots sanguins. Puis, à partir du second mois, elle deviendra principalement hépatique et splénique. Enfin, c'est au cours du quatrième mois que l'hématopoïèse apparaît au niveau de la moelle osseuse et deviendra le site exclusif de l'hématopoïèse après la naissance et ce, tout au long de la vie. Chez un adulte sain, la production journalière correspond à  $10^{11}$  -  $10^{12}$  cellules sanguines nouvellement formées pour remplacer un nombre équivalent de cellules détruites.

L'hématopoïèse se déroule dans la moelle osseuse où se trouve une population cellulaire hétérogène formant quatre grands compartiments cellulaires. On retrouve les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les progéniteurs hématopoïétiques, les précurseurs hématopoïétiques et enfin les cellules matures qui passeront dans la circulation sanguine (Figure 1). Les cellules souches multipotentes sont capables de s'auto-renouveler pour garder un pool ou bien de s'engager en différenciation pour devenir des progéniteurs. Les progéniteurs sont encore des cellules immatures qui se différencieront en précurseurs engagés dans une des lignées hématopoïétiques. Ces précurseurs donneront à leur tour les cellules matures de chaque lignée qui pourront par la suite passer dans le sang pour exercer leurs fonctions (2).

## 1. Les cellules souches hématopoïétiques

Ce compartiment est le pool le moins représenté mais reste le plus essentiel et demeure à la base de l'hématopoïèse. Les CSH sont multipotentes et possèdent un fort pouvoir de prolifération permettant d'assurer le renouvellement de toutes les lignées sanguines.

Elles se différencient soit en progéniteurs lymphoïdes soit en progéniteurs myéloïdes. Cette différenciation donne naissance à deux grandes lignées hématopoïétiques :

- La lignée lymphoïde qui aboutira aux lymphocytes B et T et aux cellules NK.
- La lignée myéloïde aboutira elle, aux polynucléaires neutrophiles (PNN), aux polynucléaires éosinophiles (PNE), aux polynucléaires basophiles (PNB), aux monocytes, aux globules rouges (GR) et aux plaquettes.

Les CSH sont des cellules non identifiables morphologiquement mais expriment à leur surface l'antigène CD34. L'expression de ce marqueur va décroître au fur et à mesure de la différenciation.

## 2. Les progéniteurs hématopoïétiques

C'est un compartiment de différenciation et de prolifération. Les progéniteurs sont engagés dans l'une des deux lignées hématopoïétiques. À ce stade, on distingue donc, les progéniteurs lymphoïdes issus des CFU-L (Colony Forming Unit- Lymphocyte) et les progéniteurs myéloïdes issus des CFU-GEMM (Colony Forming Unit-Granulo-Erythroïd-Monocyte-Megacaryocyte).

Les progéniteurs ne sont pas identifiables morphologiquement mais ils gardent toujours le marqueur CD34 et acquièrent d'autres marqueurs spécifiques d'une lignée au fur et à mesure de leur différenciation. Ils sont également capables d'auto-renouvellement mais cette capacité reste limitée. Les progéniteurs se différencient ensuite en précurseurs hématopoïétiques.

### 3. Les précurseurs hématopoïétiques

Ce compartiment est le compartiment de spécialisation ayant pour but la maturation des cellules et leur multiplication. Au dernier stade de différenciation, les précurseurs ont perdu le marqueur CD34 mais sont morphologiquement identifiables. Il s'agit de cellules différenciées qui vont acquérir leurs fonctions dans l'organisme. À ce stade de l'hématopoïèse, les cellules ont perdu leur capacité d'auto-renouvellement mais donnent naissance à des cellules matures fonctionnelles.

### 4. Les cellules matures

Elles sont issues de la différenciation des précurseurs. Elles ont atteint leur stade ultime de différenciation et passent dans la circulation sanguine afin de jouer leur rôle dans l'organisme. Il s'agit des globules rouges issus de la lignée érythroïde, des plaquettes qui proviennent de la lignée mégacaryocytaire, des polynucléaires et monocytes qui découlent de la lignée granulomonocytaire et des lymphocytes issus de la lignée lymphoïde (Figure 1).



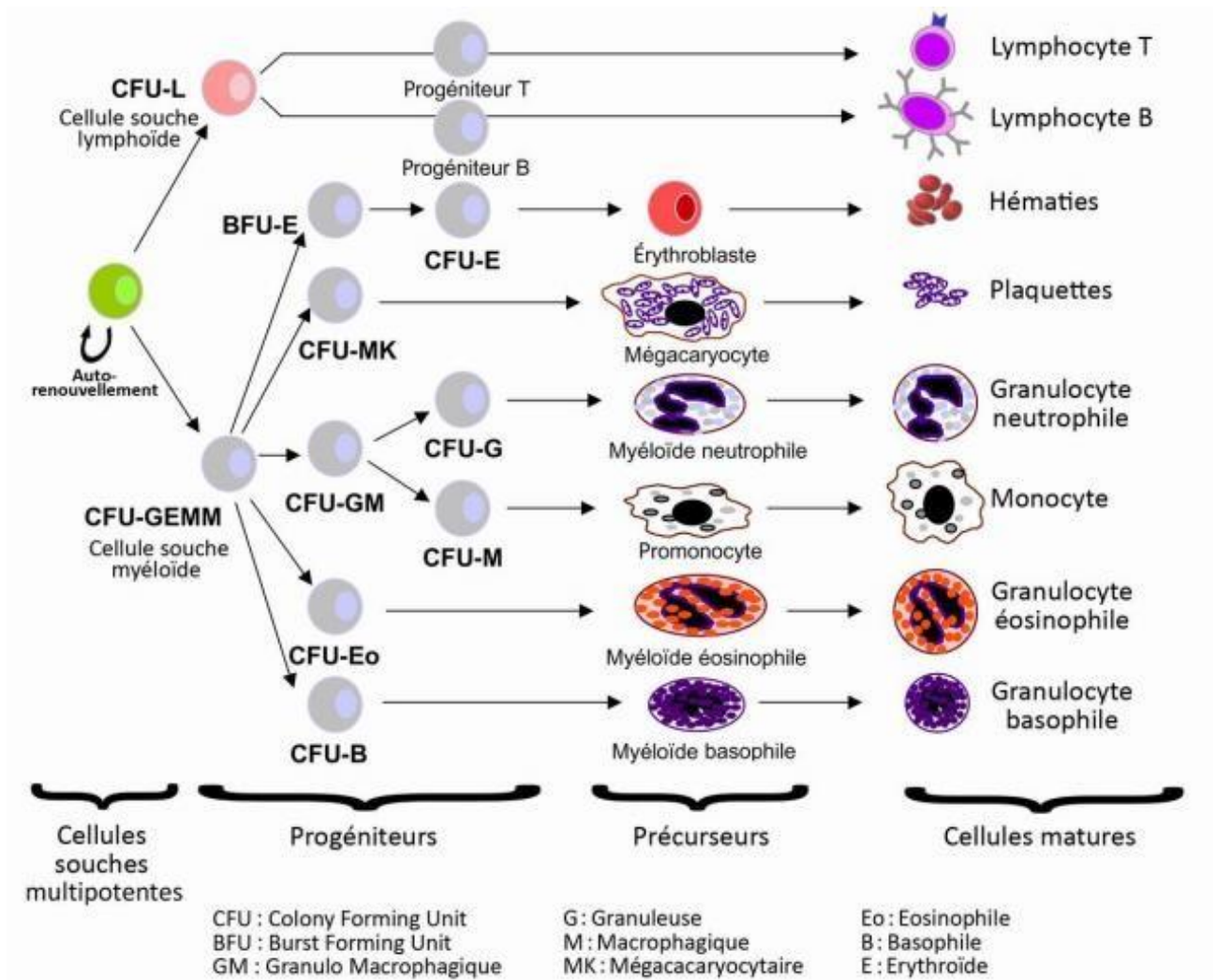


Figure 1 : Les différents compartiments de l'hématopoïèse. (1)

L'hématopoïèse est un ensemble de mécanismes cellulaires régulé qui permet de maintenir de manière continue le nombre de cellules sanguines. Si un dérèglement apparaît, alors se déclare une situation pathologique. Pour assurer le bon fonctionnement de l'hématopoïèse, différents éléments rentrent en jeu, tels que les facteurs de régulation et le microenvironnement médullaire.

##### 5. Les facteurs de régulation

Les facteurs de régulation peuvent être activateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

Dans les facteurs activateurs nous retrouvons des facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), des interleukines (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6), des hormones (le cortisol, l'hormone de croissance GH, les hormones thyroïdiennes, les androgènes). Ces facteurs activateurs n'agissent pas au même niveau, ni sur le même type de cellule mais sont indispensables dans la différenciation cellulaire au cours de l'hématopoïèse. Certains facteurs sont spécifiques d'une lignée, par exemple l'érythropoïétine (EPO) que nous aborderons par la suite, indispensable dans la formation des globules rouges. Les facteurs inhibiteurs tels que le TNF $\alpha$  et le TNF $\beta$  sont présents pour ralentir une production exagérée en favorisant la quiescence des cellules souches ou en inhibant le cycle cellulaire (2).

## 6. Le micro-environnement médullaire

Cet environnement est le milieu dans lequel les cellules se développent. Il est composé de différentes cellules capables de produire des facteurs de croissance.

### B. L'érythropoïèse

Pour saisir les particularités de la polyglobulie de Vaquez, il faut revenir sur les différentes étapes de l'érythropoïèse.

L'érythropoïèse est la voie de l'hématopoïèse qui aboutit à la formation des érythrocytes à partir des cellules souches hématopoïétiques. Elle se déroule exclusivement au niveau médullaire, et concerne seulement la lignée érythroïde. Elle est responsable de la formation d'environ 200 milliards de globules rouges par jour.

Dans la moelle osseuse, le pool de CSH va se différencier et donner naissance au premier progéniteur myéloïde qui est le CFU-GEMM puis ce dernier se différenciera en un progéniteur érythroïde BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroïd).

Les différentes cellules de l'érythropoïèse sont (3) :

## 1. Les progéniteurs érythroïdes

### a) Les BFU-E

Ce sont les premières cellules engagées irréversiblement dans l'érythropoïèse. Il s'agit des progéniteurs érythroblastiques les plus précoces. Elles sont peu réceptives à l'action de l'EPO, mais sensibles à d'autres cytokines tels que l'IL-3 et d'autres facteurs tels que le GM-CSF ou le SCF. Elles possèdent de grandes capacités de prolifération car elles sont très proches des cellules souches (3).

### b) Les CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid)

Ce sont les progéniteurs tardifs issus des BFU-E. Leurs différenciations et leurs survies sont très dépendantes de l'EPO. Ils ont une plus faible capacité de prolifération que leurs prédécesseurs.

## 2. Les précurseurs érythroïdes

Contrairement aux progéniteurs, les précurseurs ne sont capables que de divisions avec différenciation. Les premiers précurseurs issus des CFU-E sont les proérythroblastes. Les proérythroblastes sont des cellules arrondies de grande taille qui se différencient sous l'influence de l'EPO en 2 érythroblastes basophiles primaires, puis 4 érythroblastes basophiles secondaires, puis 8 érythroblastes polychromatophiles, et enfin 16 érythroblastes acidophiles, les derniers à posséder un noyau. En effet, en expulsant ce dernier, les érythroblastes acidophiles deviennent des réticulocytes. Une fois dans le sang, les réticulocytes se différencient en globules rouges en diminuant de taille et en perdant leur ARN résiduel (Figure 2A). Au fur et à mesure de la différenciation, les cellules diminuent progressivement de taille, perdent leur basophilie ainsi que leur noyau du fait de la condensation de la chromatine. En effet, le noyau reste arrondi tout au long de la différenciation mais sa chromatine va se condenser et donc sa taille va diminuer. L'hémoglobination progressive du cytoplasme va décroître la basophilie cytoplasmique liée à l'ARN. Les premiers précurseurs sont des cellules

très basophiles et de ce fait possèdent un cytoplasme bleu foncé qui atteste de la richesse en ARN. Puis, l'hémoglobine se forme et se superpose au bleu du cytoplasme. Ainsi, l'érythroblaste acidophile possède un petit noyau rond et dense avec un cytoplasme quasiment de la couleur acidophile d'une hématie (Figure 2A). Un proérythroblaste à force de division et de différenciation va aboutir à la formation de 16 globules rouges. Ainsi, le compartiment des précurseurs hématopoïétiques est un compartiment de spécialisation et d'amplification cellulaire (Figure 2B).

### 3. Les érythrocytes

Les hématies sont les cellules matures de la lignée érythroïde. Elles proviennent de la maturation des réticulocytes dans le sang, au bout de 24 heures. Elles sont anucléées et forment un disque biconcave de 7,2 à 7,9  $\mu$ mètres de diamètre. Les globules rouges sont complètement acidophiles et apparaissent rosés sur un frottis sanguin coloré au MGG (May-Grünwald Giemsa) puisqu'ils sont remplis d'hémoglobine (Figure 3). Cette hétéroprotéine leur permet le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et le retour du dioxyde de carbone des tissus aux poumons. Cette propriété définit leur fonction première dans l'organisme. Leur durée de vie est de 120 jours et leur production dure au total 7 jours en moyenne.

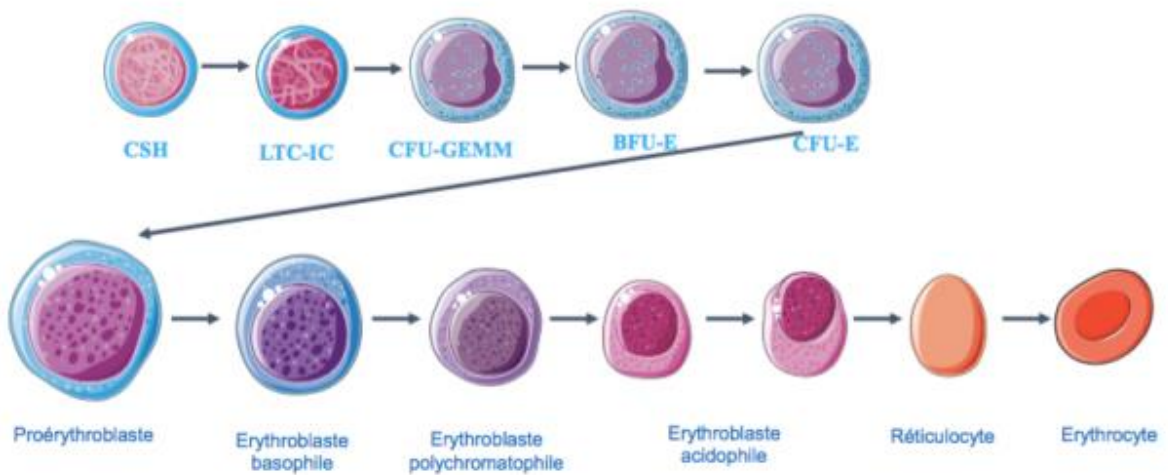


Figure 2A : Représentation schématique de l'évolution des différentes cellules au cours de l'érythropoïèse. (4)

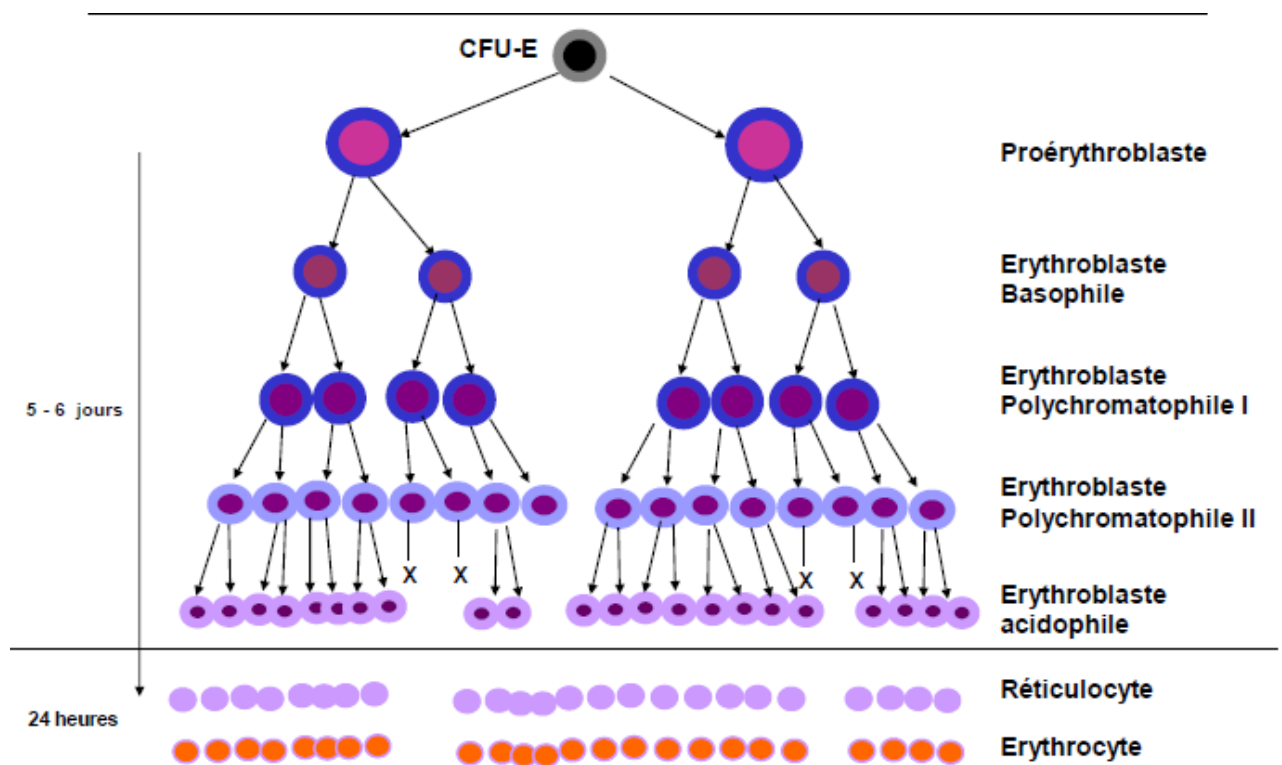


Figure 2B : L'amplification cellulaire lors de l'érythropoïèse. (5)

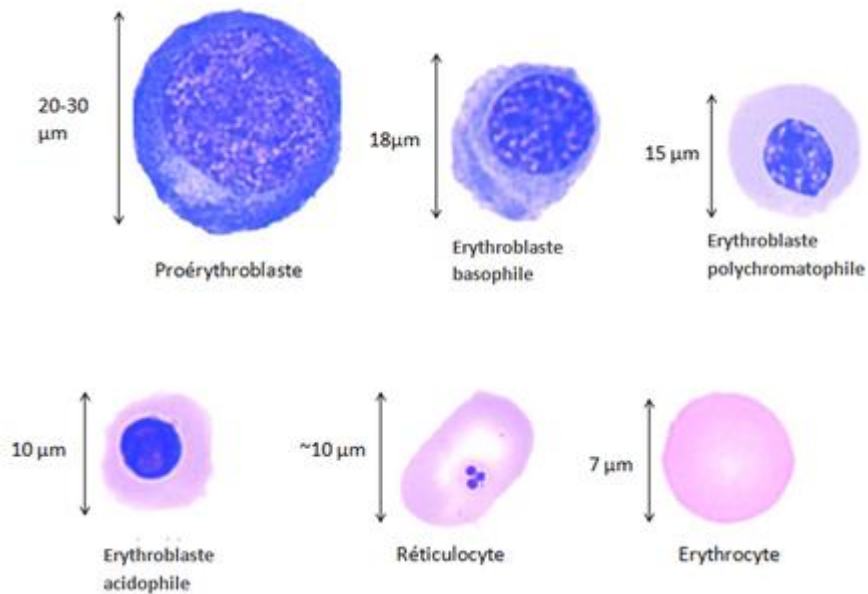


Figure 3 : Les différents stades de différenciation au cours de l'érythropoïèse. (6)

#### 4. La régulation de l'érythropoïèse

Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de l'érythropoïèse (3) :

##### a) L'érythropoïétine

Parmi les différents acteurs, l'érythropoïétine joue un rôle prédominant. L'EPO est une hormone sécrétée par le rein, sa production est induite lors de situations d'hypoxie. Sa fonction première est de stimuler la production de globules rouges au cours de l'érythropoïèse. Elle intervient dans la différenciation des BFU-E, dans la survie des CFU-E, dans celle des érythroblastes, et au niveau de la synthèse de l'hémoglobine. C'est un facteur dit de « survie » essentiel à l'érythropoïèse. En absence de cette hormone, les progéniteurs érythroïdes ne parviennent pas à poursuivre leur différenciation et donc n'aboutissent pas à la formation des globules rouges. L'action de l'EPO s'effectue grâce à un récepteur de surface spécifique situé sur les cellules érythroïdes. Le récepteur (EPO-R) est exprimé par les progéniteurs érythroïdes dès le stade des BFU-E tardifs. Lorsque les progéniteurs progressent dans les stades de différenciation le nombre de récepteurs à l'EPO augmente jusqu'à un maximum atteint chez les CFU-E hautement dépendants à l'EPO. Puis, l'expression d'EPO-R

diminue au fur et à mesure que les CFU-E se différencient. Les cellules les plus sensibles à l'EPO sont donc les CFU-E puis les proérythroblastes et enfin les érythroblastes basophiles. Ensuite à partir des érythroblastes basophiles ils perdent leur dépendance à l'EPO. En effet, l'EPO n'est plus nécessaire pour les stades les plus tardifs de maturation de l'érythropoïèse (Figure 4).

b) Les facteurs de croissance non spécifiques de la lignée érythroblastique

Les facteurs de croissance sont importants dans le déroulement de l'érythropoïèse et notamment le SCF (Stem Cell Factor). Le SCF est un facteur promoteur qui se lie au récepteur C-kit (ou SCF-R) à activité tyrosine kinase exprimé par les cellules souches et les progéniteurs hématopoïétiques, mais son expression diminue au fil de la maturation. Le SCF est un facteur activateur qui intervient au niveau de l'hématopoïèse précoce et de l'érythropoïèse. Le taux de SCF disponible est corrélé à la consommation par son récepteur exprimé également à la surface des précurseurs érythroïdes. La forme transmembranaire est prédominante pour la régulation de l'érythropoïèse. Le SCF possède une action synergique avec l'EPO au niveau des progéniteurs tardifs et des précurseurs érythroïdes. En effet, certaines associations de cytokines ont montré une capacité à stimuler des processus physiologiques de manière plus importante. De même, il intervient avec l'IL-3 et le GM-CSF au niveau des stades précoces des progéniteurs (Figure 5).

c) Les cytokines

L'interleukine 3 (IL-3) est une cytokine activatrice présente au niveau des progéniteurs agissant en synergie avec le GM-CSF. L'interleukine 9 (IL-9) aura une action auprès des BFU-E et des CFU-E. L'interleukine 11 (IL-11) interviendra sur la prolifération des BFU-E avec l'IL-3 en absence d'EPO et sur la maturation des CFU-E. En revanche, le TNF- $\alpha$  et l'IL-4 ont une action inhibitrice sur la prolifération des CFU-E et des proérythroblastes.

d) Les hormones

Les hormones tels que les androgènes, les hormones thyroïdiennes, l'hormone de croissance GH, l'insuline, les corticoïdes vont avoir une action activatrice. Les œstrogènes, quant à eux posséderont une action inhibitrice sur l'érythropoïèse (9).

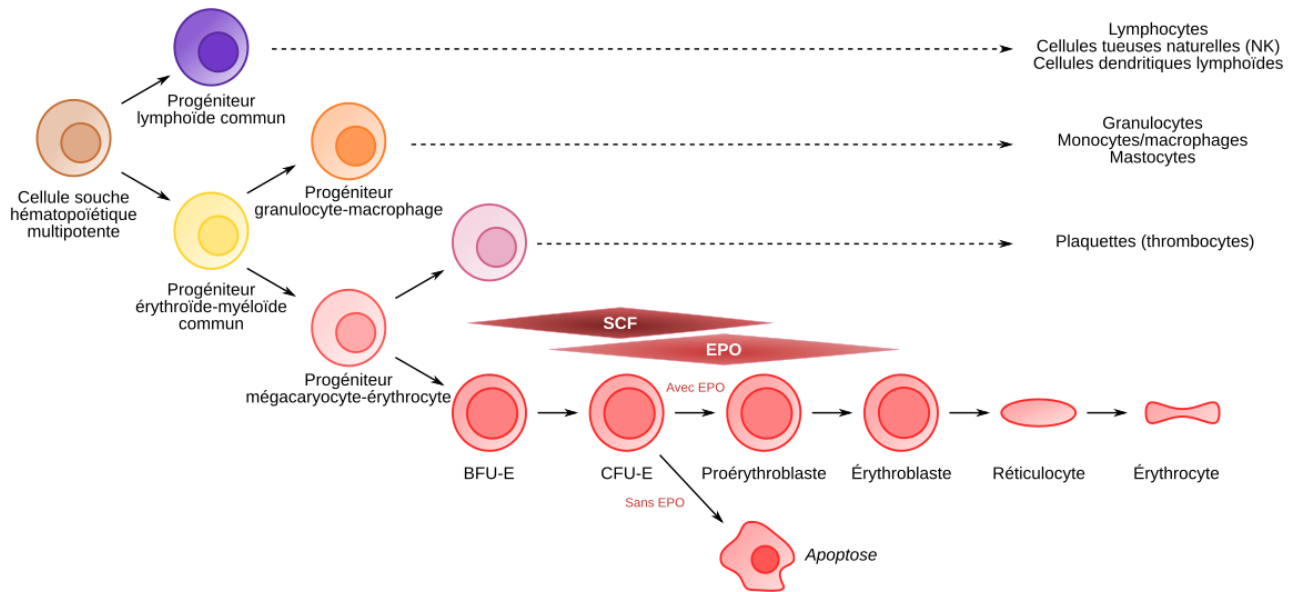


Figure 4 : Importance des facteurs de régulation durant l'érythropoïèse. (7)



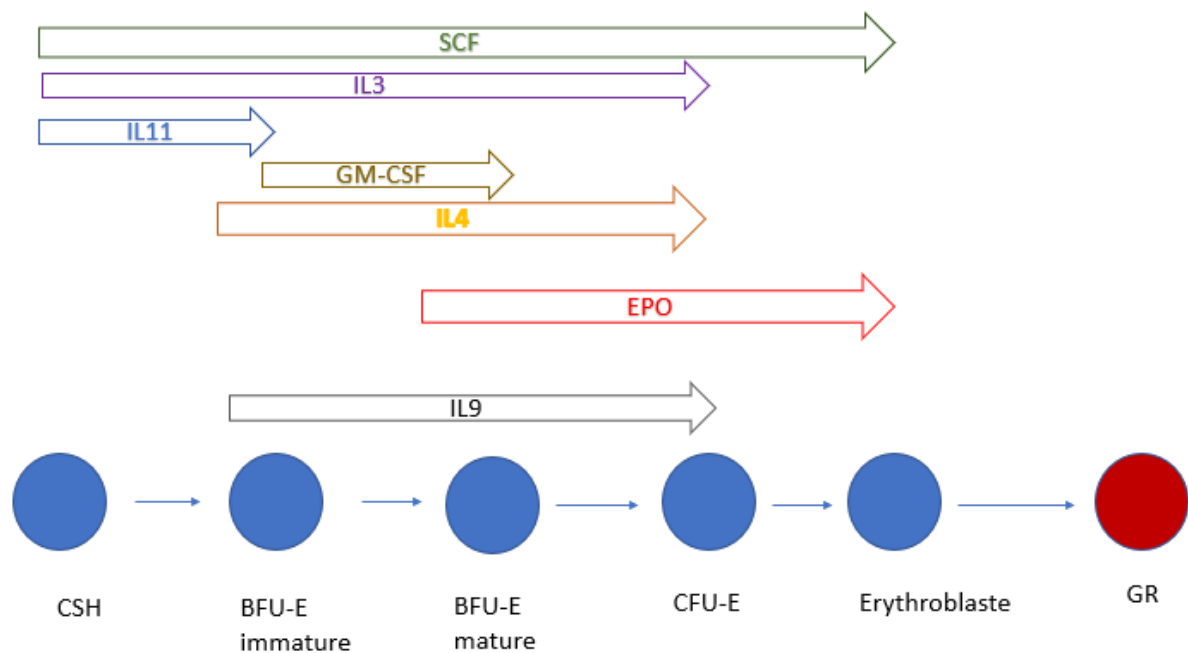


Figure 5 : Représentation schématique des facteurs de régulation de l'érythropoïèse. (8)

## II. La maladie de Vaquez

### A. Place de la maladie de Vaquez au sein des polyglobulies

#### 1. Définition

Le terme polyglobulie ou érythrocytose signifie une augmentation des globules rouges dans le sang. On ne peut définir seulement une polyglobulie par le nombre de globules rouges, mais également par l'hématocrite (Ht) et le taux d'hémoglobine (Hb). L'hématocrite est l'élément le plus significatif car il correspond au volume de globules rouges sur le volume total de sang. Il s'agit d'un rapport exprimé en pourcentage qui permet de connaître le volume réel de globules rouges dans le sang. D'autre part, le volume globulaire total (VGT) correspond au volume occupé par les globules rouges dans le sang. Il représente une donnée importante dans la caractérisation d'une polyglobulie. L'augmentation du VGT à plus de 125% de la valeur théorique permet de confirmer l'existence d'une polyglobulie vraie, alors que dans le cas

d'une fausse polyglobulie le VGT reste normal. Dans la pratique quotidienne, les taux d'hématocrite et d'hémoglobine suffisent à déterminer une polyglobulie vraie.

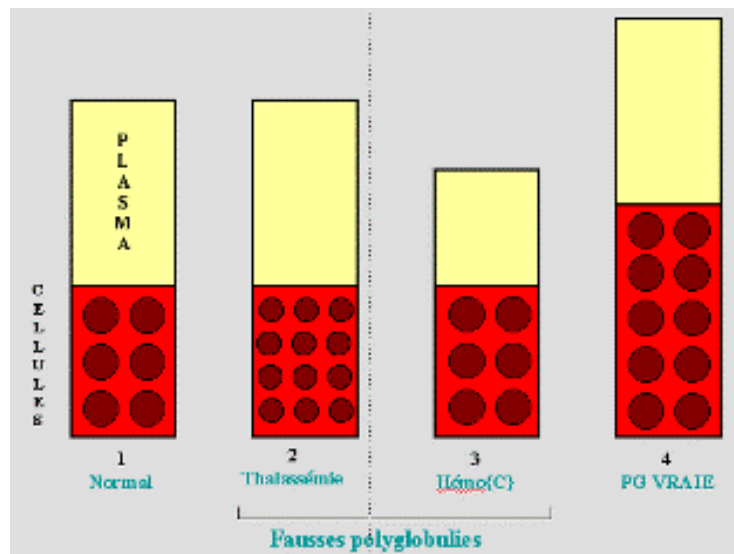


Figure 6 : Représentation schématique du VGT. (10)

## 2. La classification des polyglobulies

Les polyglobulies sont classées en tant que vrai ou fausse polyglobulie (11).

### a) Polyglobulies vraies

Les polyglobulies vraies sont classées en tant que primitives ou secondaires, avec, pour chacune des deux des étiologies acquises ou congénitales.

#### (1) Polyglobulies primitives

Elles sont définies par une anomalie des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse entraînant une surproduction de globules rouges. La présence de mutations exprimées au niveau des progéniteurs hématopoïétiques induit une production spontanée et incontrôlée des cellules. La maladie de Vaquez en est la plus connue et se définit en tant que polyglobulie primitive acquise. On retrouve également la polyglobulie primitive congénitale qui est une hémopathie rare, polyclonale liée à une mutation sur le gène du récepteur de

l'érythropoïétine. Cette mutation déclenche de ce fait une hypersensibilité à l'EPO et donc une augmentation de la production de globules rouges. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante.

(2) Les polyglobulies secondaires

Elles sont dues, quant à elles, à un environnement favorisant la surproduction des cellules hématopoïétiques. Cette augmentation cellulaire accrue est une réponse de l'organisme à un environnement stimulant.

(a) Polyglobulies vraies compensatrices

Il peut y avoir une augmentation du VGT par sécrétion d'EPO secondaire à une hypoxie tissulaire. À la suite d'une diminution de pression partielle en oxygène au niveau artériel, la réponse se traduit par une augmentation de la sécrétion d'EPO pour compenser la baisse en oxygène. L'hypoxie tissulaire peut être causée par des maladies respiratoires (BPCO, syndrome d'apnée du sommeil), des cardiopathies congénitales cyanogènes, des séjours prolongés en altitude, un tabagisme excessif, une intoxication chronique à des agents méthémoglobinisants provoquant la formation de méthémoglobines ayant une affinité pour l'oxygène plus faible que l'hémoglobine normale, une anomalie de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (hyper-affinité pour l'oxygène ce qui entraîne un défaut de libération de l'oxygène au niveau tissulaire).

(b) Polyglobulies vraies non compensatrices

Il est observé une augmentation du VGT secondaire à une sécrétion inappropriée et incontrôlée d'EPO ou d'une substance « EPO-like » ayant les mêmes effets que l'EPO sur les cellules hématopoïétiques. On peut les retrouver dans un contexte de maladies rénales tels que des cancers (épithéliomes, adénomes, hémangiomes), tumeurs rénales bénignes (polykystoses), des ischémies rénales (sténose de l'artère rénale). Également, dans des pathologies tumorales tels que les hépatocarcinomes, hépatomes, hémangioblastome du

cervelet, fibromes utérins et des tumeurs endocrines. La prise directe d'EPO peut être utilisée dans le cadre du dopage sportif et peut entraîner de ce fait, une polyglobulie.

(3) Erythrocytoses idiopathiques pures

Elles sont caractérisées par une augmentation des globules rouges isolée sans aucune cause identifiée. C'est un diagnostic d'élimination, sans argument en faveur d'une polyglobulie primitive ou secondaire.

b) Les fausses polyglobulies ou pseudo-polyglobulies

(1) Pseudo-polyglobulie par hémococoncentration

Dans ce type de polyglobulie, sont observées une augmentation de la concentration en globules rouges, une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine mais sans hausse du volume globulaire total. Le volume plasmatique est diminué à la suite d'un contexte de déshydratation, de brûlures étendues, ou même par la prise de médicaments diurétiques qui induisent une perte d'eau et donc une diminution du volume plasmatique, sans élévation de la masse globulaire.

(2) Pseudo-polyglobulie microcytaire des thalassémies mineures

Sur le plan biologique, il a été constaté une augmentation des globules rouges, sans hausse du volume globulaire total. L'hématocrite et l'hémoglobine sont normaux ou faiblement diminués avec la présence d'une microcytose (GR anormaux de plus petites tailles).

Dans ce cas, les hématies sont de plus petites tailles mais plus nombreuses, ce qui compense leur faible volume.

(3) Le syndrome de Gaisbock

Ce syndrome est caractérisé par une augmentation des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Mais le VGT reste normal avec une diminution du volume plasmatique.

La diminution du volume plasmatique est responsable de l'accroissement de l'hématocrite sans hausse du volume globulaire total. Ce syndrome est retrouvé dans un contexte particulier, chez des hommes de plus de 50 ans, obèses et hypertendus.

## B. Définition

La maladie de Vaquez est une maladie chronique lentement évolutive caractérisée par une prolifération cellulaire touchant principalement la lignée myéloïde. La prolifération cellulaire affecte les trois lignées hématopoïétiques mais prédomine sur la lignée érythroïde. Elle se définit par une augmentation du taux de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. La maladie de Vaquez se traduit par une sensibilité accrue des progéniteurs hématopoïétiques à l'érythropoïétine induisant une hyperplasie médullaire de la lignée érythroïde.

## C. Épidémiologie

La maladie de Vaquez est une hémopathie touchant près de 2,3 cas pour 100 000 personnes par an (12). Ces données viennent d'études faites au cours du XXème siècle dans différents pays, tels que la Suède, le Royaume-Uni et les États-Unis (13,14). La maladie de Vaquez survient généralement après 50 ans avec un âge médian des personnes diagnostiquées de 60 ans. Les plus jeunes sont rarement touchés. Toutefois, un âge inférieur à 40 ans n'exclut pas le diagnostic et correspond à environ 5% des patients. La maladie de Vaquez est plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un ratio homme/femme de 1,2.

## D. Histoire de la maladie

La maladie de Vaquez fut exposée pour la première fois à Paris par le médecin français Louis Henry Vaquez en 1892. Il décrit une pathologie caractérisée par des symptômes tels qu'une cyanose, des étourdissements, une hépato-splénomégalie et une augmentation du volume sanguin. Cette description fut alors la première de la polyglobulie primitive (15).

Cependant, cette découverte sera reprise par un grand nom de la médecine moderne, le médecin canadien William Osler et de ce fait lui donna le nom de maladie d'Osler-Vaquez (16).

*« There are now at least 70 cases on record, which indicates that we are dealing with a fairly common affection and one which, like myxoedema, only requires to be known to be recognised. » Osler*

*« The third point of special interest is in the examination of the blood, which flows in a large drop from finger or ear when pricked, and is sensibly richer in colour than normal and the drop is unusually viscid » Osler*

William Osler fut le premier, à souligner l'idée d'une nouvelle maladie à part entière et à proposer des critères cliniques pour la distinguer des autres troubles causant l'érythrocytose. Cette hémopathie partage plusieurs analogies avec d'autres maladies caractérisées aussi par une anomalie clonale des cellules souches hématopoïétiques myéloïdes. Ces maladies sont identifiées en tant que syndromes myéloprolifératifs (SMP).

## E. La maladie de Vaquez au sein des syndromes myéloprolifératifs

Le concept de syndrome myéloprolifératif nous vient de l'hématologue William Dameshek en 1951. Il a pu mettre en avant l'idée d'une prolifération clonale de la lignée myéloïde et regrouper ainsi plusieurs autres pathologies avec des caractéristiques communes (17). Pour lui, ces désordres étaient : *« toutes des manifestations quelque peu variables de l'activité proliférative des cellules de la moelle osseuse qui étaient dues à un stimulus inconnu »* (17). La maladie de Vaquez en fait partie avec trois autres hémopathies qui sont : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MP) (18). À l'époque, Dameshek pensait que l'agent responsable de ces quatre pathologies était commun et qu'il pouvait s'agir d'une hormone. Plus tard, les syndromes myéloprolifératifs seront renommés en tant que néoplasies myéloprolifératives (NMP) par la révision des critères diagnostiques de l'OMS en 2008 afin d'appuyer sur leur nature néoplasique (19). Les syndromes myéloprolifératifs sont un groupe d'hémopathies malignes qui partagent beaucoup de similitudes, toutes caractérisées par une expansion clonale de la cellule souche hématopoïétique dominant sur les progéniteurs non mutés. Ils sont la conséquence d'anomalies qui touchent les cellules souches hématopoïétiques entraînant une hyperplasie de la lignée myéloïde impliquant les trois lignées mais prédominant généralement sur l'une

d'entre elles. Elles sont d'évolution lente, caractérisées par une maturation conservée des cellules myéloïdes. Ces hémopathies partagent des caractéristiques cliniques ainsi qu'une évolution chronique similaire.

#### 1. La Leucémie myéloïde chronique

Elle est caractérisée par une hyperplasie de la lignée granuleuse donnant naissance à une polynucléose basophile, éosinophile et neutrophile. Contrairement aux autres pathologies, la LMC se distingue au niveau moléculaire par une anomalie cytogénétique : le chromosome Philadelphie. Ce chromosome anormal provient de la translocation t (9 ;22) au niveau des chromosomes 9 et 22. Le chromosome 9 normal possède le gène *ABL* sur son bras long et le chromosome 22 possède le gène *BCR*. Au niveau du chromosome 9, il va y avoir un point de cassure au niveau de *ABL* et une coupure au niveau de *BCR* du chromosome 22. Un échange va se produire. Ce nouveau chromosome 22 possède un gène hybride *BCR-ABL* retrouvé dans les cellules myéloïdes de la moelle osseuse. La protéine de fusion BCR-ABL détient une activité tyrosine kinase constitutive qui va à son tour activer toutes les voies de transduction du signal et aboutir à une prolifération cellulaire exagérée, non contrôlée. La LMC se distingue donc des trois autres pathologies par la présence du transcrite de fusion *BCR-ABL*. Ainsi, les trois autres SMP sont dit « *BCR-ABL* négatif ».

#### 2. La Thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle est marquée par une prolifération cellulaire portant essentiellement sur la lignée mégacaryocytaire. Ainsi, elle est caractérisée par une hausse de la production de plaquettes ou thrombocytose, de façon prolongée. Elle est généralement isolée mais elle peut être parfois associée à une polynucléose neutrophile. Il s'agit du syndrome le plus fréquent des quatre et atteint surtout les femmes. Elle est généralement considérée comme ayant le meilleur pronostic parmi les autres SMP bien qu'elle ait une survie médiane encore nettement inférieure à celle de la population générale.

### 3. La Myélofibrose primitive

La myélofibrose primitive résulte d'une prolifération cellulaire portant sur les lignées mégacaryocytaire et granuleuse. Elle est mise en évidence par une augmentation importante du volume splénique dans la majorité des cas et d'une fibrose médullaire. La myélofibrose primitive est associée au plus mauvais pronostic des SMP *BCR-ABL* négatifs. Les causes de morbidité et de mortalité sont dues à l'insuffisance médullaire, les thromboses, les hémorragies et les transformations en leucémie aigüe (LA).

À ces principaux syndromes peuvent se rajouter des syndromes moins connus et plus rares tels que la leucémie à polynucléaires neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles ainsi que la mastocytose. De plus, il existe également des syndromes dits, cette fois-ci, « mixtes » myéloprolifératifs et myélodysplasiques partageant alors les caractéristiques des deux syndromes tels que la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ou la leucémie myéloïde chronique atypique. À noter également qu'il peut y avoir des passages d'un SMP à un autre. Par exemple, la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle peuvent se transformer en myélofibrose. Mais la principale évolution possible des syndromes myéloprolifératifs est la transformation en leucémie aigüe myéloblastique (LAM) de mauvais pronostic. C'est une notion de continuum physiopathologique entre les syndromes *BCR-ABL* négatifs.

#### F. Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Vaquez est encore incertaine à l'heure actuelle. Néanmoins, il a été prouvé et de façon certaine, l'implication anormale d'une voie de signalisation au cours du processus de l'érythropoïèse. L'hypersensibilité des progéniteurs hématopoïétiques envers des facteurs de croissance tel que l'EPO, a fait émerger la possibilité qu'une anomalie moléculaire serait présente en aval de l'engagement du récepteur. Ainsi, la découverte d'une telle anomalie a bouleversé la compréhension de la physiopathologie. En d'autres termes, la maladie de Vaquez résulte d'une anomalie clonale des progéniteurs hématopoïétiques, liée à une mutation somatique acquise.



## 1. Origine clonale de la maladie

Un groupe clonal signifie que toutes les cellules de ce groupe dérivent du même progéniteur muté et qu'elles sont identiques à ce dernier. La détermination de la clonalité repose sur la recherche de gènes dont l'expression est sélectionnée par un évènement initial tel que l'expression de certains gènes ou des anomalies chromosomiques. En l'absence d'un marqueur cytogénétique spécifique et cohérent, les tests de clonalité dans les troubles myéloprolifératifs ont été limités aux gènes sur le chromosome X dont l'expression, chez les femmes, est sujet à une inactivation aléatoire. C'est sur cette base, que la clonalité de la maladie de Vaquez a été établie pour la première fois. Ainsi, bien qu'il ait été clairement démontré, comme principe général, que la maladie est un désordre clonal et représente les conséquences de la transformation d'une cellule hématopoïétique multipotente, il n'y a actuellement aucun moyen d'établir formellement la clonalité. En 1976, la nature clonale de la maladie de Vaquez a cependant été identifiée (20).

### a) Étude de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

La clonalité dans la maladie de Vaquez a été initialement établie chez des patientes étant hétérozygotes pour l'enzyme G6PD (21). La G6PD est présente dans toutes les cellules de l'organisme et intervient dans le métabolisme glucidique. Son gène est situé sur le chromosome X et existe sous deux formes alléliques A et B codant pour les isoenzymes G6PD-A et G6PD-B respectivement. Le test recherchait la présence des isoenzymes dans les cellules chez des femmes d'origine africaine atteintes de la maladie de Vaquez à l'état hétérozygote. Chez ces patientes, les globules rouges, les plaquettes et les leucocytes exprimaient tous, exclusivement, la même isoenzyme de G6PD. En effet, dans les cellules de la lignée myéloïde il n'y avait qu'un seul type d'isoenzyme indiquant leur origine venant d'un clone transformé. Tandis que les tissus extra-hématopoïétiques tels que les fibroblastes cutanés se composaient des deux isoenzymes. Aucun descendant des cellules souches normales n'a été trouvé dans la circulation. La prolifération d'une cellule progénitrice hématopoïétique multipotente et sa nature clonale sont ainsi établies. Une autre étude a voulu développer une méthode basée sur la mesure directe des transcrits d'ARNm du chromosome X afin de différencier les gènes localisés sur le chromosome X actifs et inactifs. Toutes les femmes atteintes de la maladie de

Vaquez ont présenté des réticulocytes clonaux, des granulocytes ainsi que des plaquettes. Cependant, les cellules NK et T sont toujours polyclonales en raison de leur longue durée de vie (22). Pour apprécier la signification clinique de la maladie il faut comprendre la clonalité et l'indépendance à l'érythropoïétine des colonies érythroïdes comme caractéristique prédominante.

## 2. L'indépendance des colonies érythroïdes à l'EPO

Dans la maladie de Vaquez la prolifération des cellules de la lignée érythroïde a lieu, même en absence d'érythropoïétine. Des expériences, ayant utilisé des anticorps pour neutraliser l'EPO ou bloquer son récepteur dans les cellules, ont montré qu'il n'y avait pas d'arrêt de la prolifération des colonies. De ce fait, aucune mutation au niveau de l'érythropoïétine ou de son récepteur n'a été identifiée. De plus, en 1974 une étude a révélé chez des patients atteints de la maladie de Vaquez la formation *in vitro* de colonies érythroïdes endogènes BFU-E et CFU-E de manière indépendante à tous les facteurs de régulation tels que l'EPO contrairement aux échantillons de moelle osseuse issus de patients sains (23). Ceci laisse penser que les cellules atteintes échappent aux contrôles des facteurs de régulation. D'autre part, la prolifération est arrêtée en absence d'EPO pour les cellules normales. Cependant, l'ajout d'EPO ou d'autres facteurs de croissance dans le milieu de culture entraîne une augmentation du nombre et de la taille des colonies. Ceci indique qu'il subsiste encore une population de progéniteurs normaux mais également que les progéniteurs anormaux conservent une sensibilité aux facteurs de croissance puisque les colonies augmentent de taille, ce qui se traduit dans ce contexte par une sensibilité accrue aux facteurs tels que l'EPO (22).

## 3. L'implication de la voie JAK2/STAT5 dans l'érythropoïèse

La voie JAK/STAT est une voie de signalisation intracellulaire permettant la transmission du signal cellulaire. Elle implique les protéines JAK (Janus kinases) et les transducteurs de signaux et activateurs de transcription STAT. Cette voie de signalisation joue un rôle important dans de multiples processus cellulaires, dont la prolifération, la différenciation cellulaire et le fonctionnement physiologique du tissu hématopoïétique (24). Nous allons voir que la voie JAK/STAT joue un rôle central dans l'hématopoïèse puisqu'elle est utilisée par les récepteurs

aux facteurs de croissance tel que l'EPO. Tout d'abord, les protéines de la famille JAK sont des tyrosines kinases cytoplasmiques découvertes par AF Wilks en 1969 qui leur a donné le nom de « Just Another Kinases ». Actuellement, on dénombre quatre protéines JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Nous allons nous intéresser à JAK2 pour son rôle important dans la maladie de Vaquez. Les protéines JAK2 peuvent se lier à de nombreux récepteurs de cytokines par leur domaine cytosolique. La plupart des récepteurs de cytokines ne possèdent pas d'activité kinase intrinsèque et sont incapables d'initier les phosphorylations indispensables à la réaction en chaîne des voies de signalisation. Ces récepteurs s'associent donc à des protéines kinases tels que les JAK qui jouent un rôle d'intermédiaire entre le récepteur et la molécule de signalisation intracellulaire. Les protéines JAK s'associent à la partie intracellulaire des récepteurs des cytokines. La fonction des kinases est de phosphoryler des seconds messagers pour activer les voies de transduction du signal nécessaire au processus de prolifération ou de survie cellulaire. L'interaction des cytokines avec leurs récepteurs provoque leur dimérisation et le rapprochement des protéines JAK. Ce rapprochement des JAK entraîne leur phosphorylation réciproque et leur activation. Les protéines JAK en phosphorylant les résidus tyrosine des récepteurs créent des points de liaison avec d'autres protéines intrinsèques en aval possédant le domaine SH2. De ce fait, les tyrosines phosphorylées des récepteurs peuvent se lier à d'autres acteurs de la voie de transduction et ainsi permettre la transmission des signaux (24).

Les protéines JAK2 peuvent s'associer à plusieurs récepteurs tels que :

- Le récepteur à l'EPO (EPO-R),
- Le récepteur à la thrombopoïétine (TPO-R) ou MPL,
- Le récepteur au G-CSF (G-CSF-R),
- Le récepteur au GM-CSF,
- Le récepteur de l'IL3 et l'IL5 (IL3-R) et (IL5-R),
- Le récepteur à la prolactine et à l'hormone de croissance.

La première liaison découverte est la liaison entre JAK2 et le récepteur à l'EPO. La protéine JAK2 va jouer un rôle primordial au début de la cascade de transduction du signal véhiculé par le récepteur à l'EPO et donc dans le mécanisme de l'érythropoïèse. La liaison de l'EPO à son récepteur entraîne un changement conformationnel du récepteur qui rapproche deux

molécules JAK2 afin qu'elles puissent se phosphoryler l'une et l'autre. Une fois phosphorylées, elles sont actives et peuvent phosphoryler le récepteur à l'EPO qui pourra recruter les protéines STAT. Les protéines STAT sont des protéines intracellulaires retrouvées au niveau cytoplasme de la cellule à l'état de repos. Lorsque les protéines STAT sont recrutées et liées aux résidus tyrosine kinase phosphorylés des domaines cytoplasmiques du récepteur elles deviennent des substrats pour la phosphorylation et l'activation par les JAK activées. Les protéines STAT activées vont alors se rassembler en dimères et se transloquer dans le noyau. Une fois dans le noyau, les STAT agissent comme facteur de transcription en liant des séquences spécifiques induisant la transcription de gènes cibles. Les protéines intracellulaires STAT sont à la fois des transmetteurs du signal et également des facteurs de transcription (Figure 7).

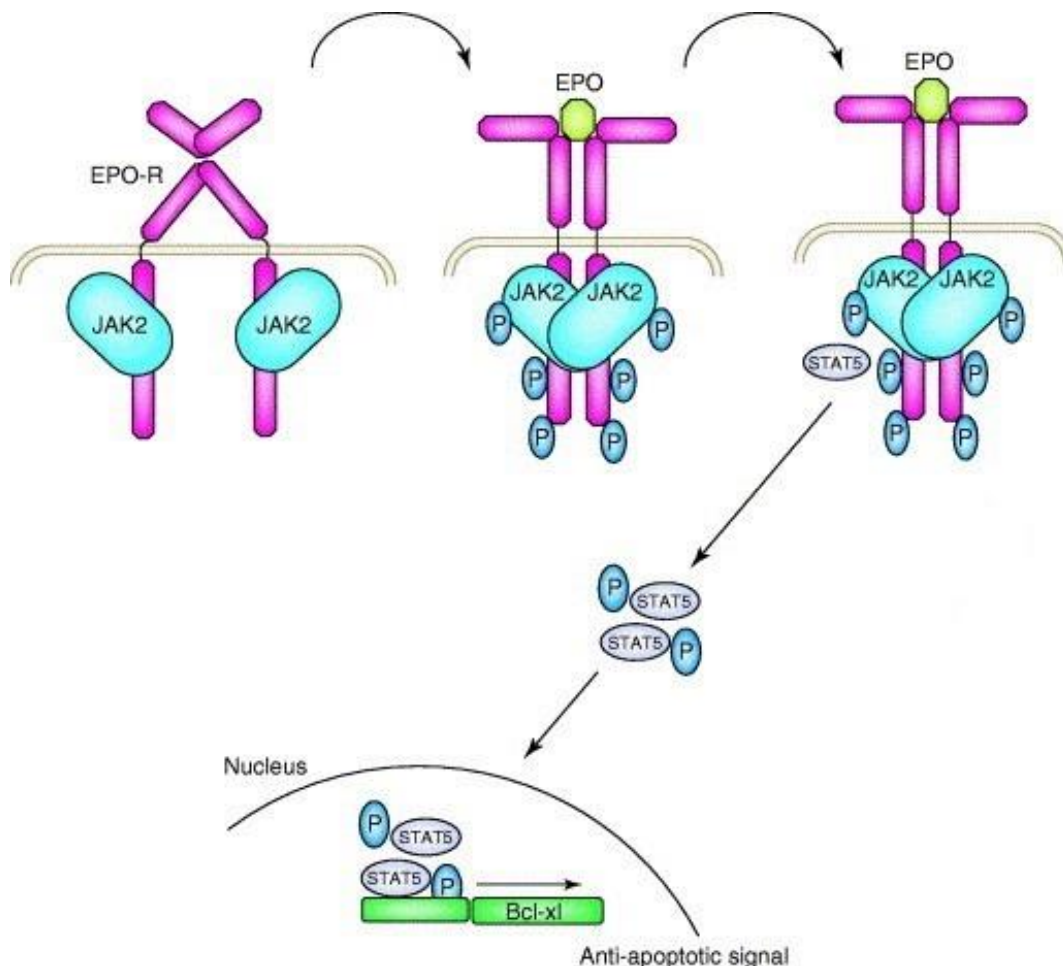


Figure 7 : La voie de signalisation JAK/STAT physiologique. (25)

#### 4. Les mutations de la protéine JAK2

##### a) La mutation acquise JAK2V617F à l'origine de la prolifération clonale

En mars 2005, a été découverte la mutation clonale acquise V617F de la protéine JAK2 par plusieurs équipes de chercheurs (26-30). Cette avancée majeure a permis d'élucider les mécanismes physiopathologiques et de confirmer le diagnostic de la maladie de Vaquez. La mutation JAK2V617F n'est toutefois ni spécifique à la maladie de Vaquez ni considérée comme l'événement à l'origine de la maladie. Elle concerne la majorité des patients atteints par la maladie de Vaquez (31). La mutation ponctuelle G1849T se situe sur l'exon 14 du gène *JAK2*. Elle provoque le remplacement d'une guanine par une thymine au nucléotide 1849. La conséquence de cette mutation au niveau de la protéine traduite est une substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 de la protéine JAK2. La valine 617 appartient au domaine JH2 de la protéine (Figure 8). Les protéines kinases possèdent deux domaines homologues importants :

- Le domaine JH1 se situe à l'extrémité C-terminale de la protéine. Il porte l'activité tyrosine kinase. Lors de l'activation, les résidus tyrosines contenus seront phosphorylés.
- Le domaine JH2 pseudo kinase est à activité auto-inhibitrice. Il joue un rôle inhibiteur sur le domaine JH1. Il est catalytiquement inactif en raison de l'absence des résidus nécessaires à l'activité tyrosine kinase, d'où son nom de pseudo-kinase.

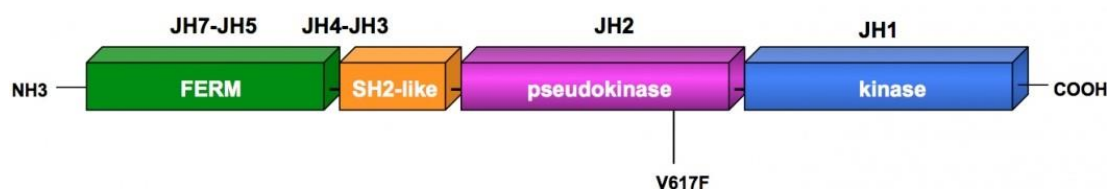


Figure 8 : La localisation de la mutation V617F dans la protéine JAK2. (32)

La mutation V617F de JAK2 entraîne une modification du domaine JH2 et interfère avec son effet inhibiteur sur le domaine JH1, empêchant la kinase de quitter son état activé. La protéine JAK2 est ainsi bloquée dans un état activé. La mutation provoque une activation constitutive de l'activité tyrosine kinase de la protéine JAK2. De même, elle conduit à l'activation constitutive de la voie JAK2/STAT5 indépendamment de la liaison d'un ligand sur l'un des récepteurs associés à JAK2. La protéine kinase devient dès lors hypersensible aux cytokines et indépendante aux facteurs de croissance hématopoïétiques stimulant la prolifération cellulaire des différentes lignées. En conséquence, le récepteur EPO-R est activé en absence de son ligand, conduisant à la prolifération de façon incontrôlée des progéniteurs érythroïdes indépendamment à tous les facteurs de croissance (Figures 9A et 9B). L'expression de JAK2 mutée induit l'hypersensibilité à l'EPO et la survie indépendante à ce dernier des lignées cellulaires cultivées *in vivo*. L'effet *in vivo* de la mutation a été démontré par le développement de l'érythrocytose chez des souris qui avaient reçu des greffes de moelle osseuse contenant la mutation (26).

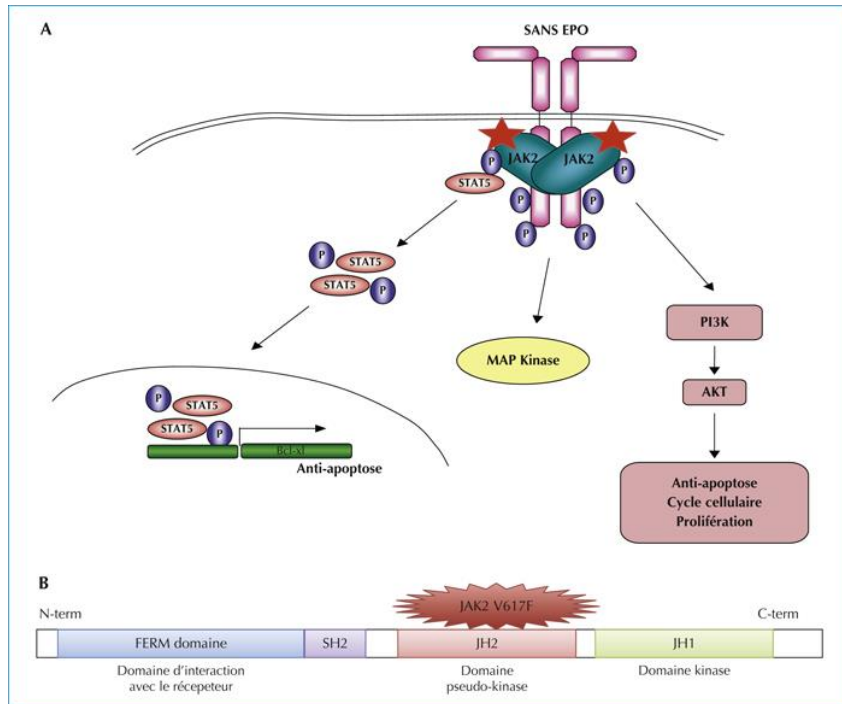


Figure 9A : La voie de signalisation mutée JAK2/STAT5 dans la maladie de Vaquez. (33)

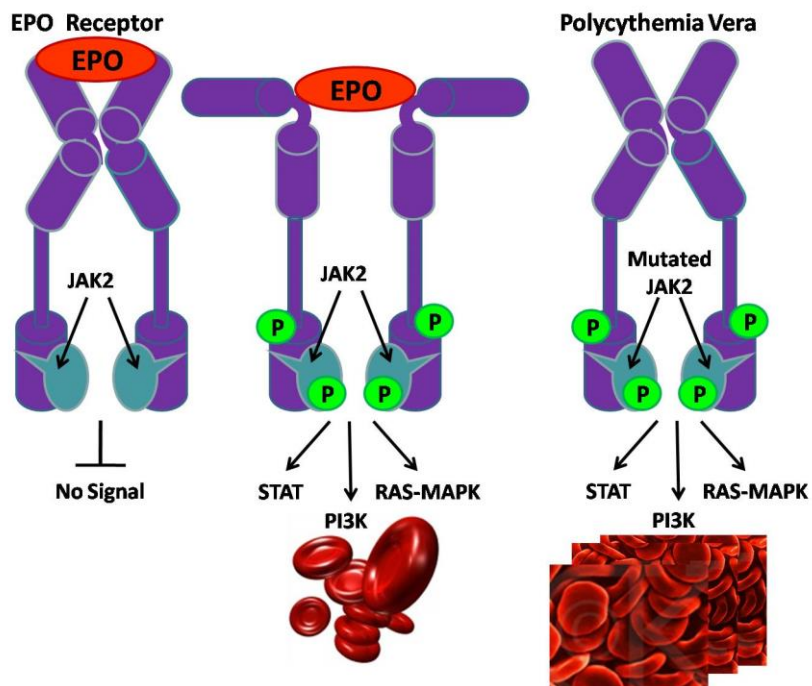
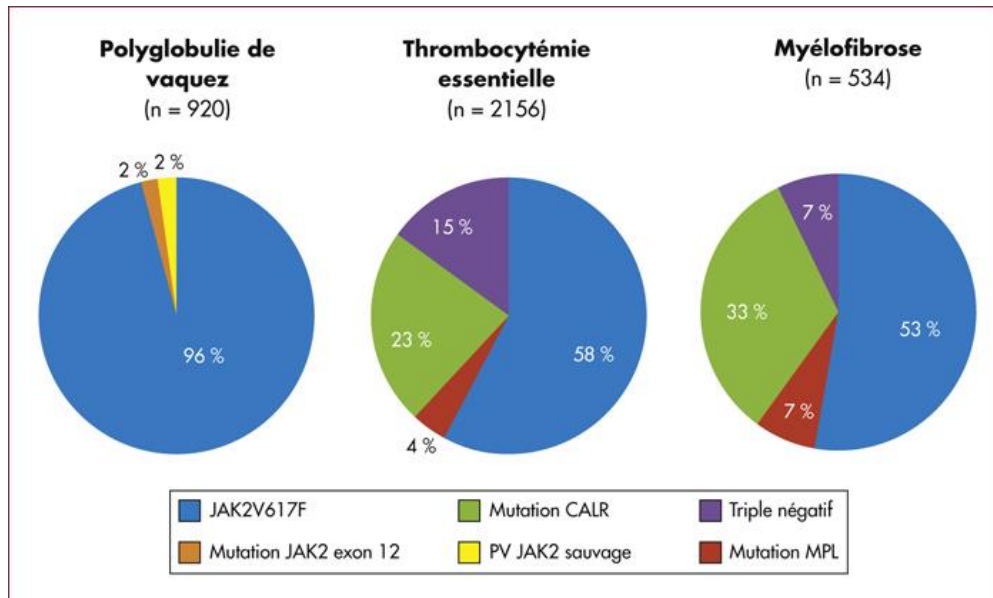


Figure 9B : La voie de signalisation JAK2/STAT5 en situation physiologique et dans le cas de la maladie de Vaquez. (34)

La mutation JAK2V617F est retrouvée dans 95% des cas atteints de la maladie de Vaquez mais elle est également retrouvée dans 58% des cas de thrombocythémie essentielle et 53% des cas de myélofibrose primitive (Figure 10).



**Figure 10 : Les mutations activatrices de la voie JAK/STAT dans les syndromes myéloprolifératifs *BCR-ABL* négatifs. (35)**

b) Les mutations de l'exon 12

En 2007, un ensemble de mutations de l'exon 12 a été décrit chez des patients ne portant pas la mutation V617F et chez lesquels l'érythrocytose était la caractéristique prédominante (36). Lors d'une étude sur modèle murin, quatre mutations somatiques gain de fonction dans l'exon 12, ont été identifiées. Différentes mutations faux-sens, délétions et insertions touchent plusieurs nucléotides et portent sur les acides aminés 538 à 543. Les patients présentaient le plus souvent une érythrocytose isolée importante et des niveaux d'EPO diminués. De plus, contrairement à la mutation V617F, toutes les cellules érythroïdes étaient hétérozygotes pour la mutation de l'exon 12 (37). En opposition à la substitution V617F au niveau de l'exon 14, les mutations de l'exon 12 de JAK2 sont exclusivement rencontrées dans la maladie de Vaquez. Elles sont retrouvées dans seulement 1% des patients atteints de la maladie de Vaquez. De même que pour la mutation V617F, ces mutations induisent une prolifération cellulaire



affranchie de tous les facteurs de croissance ou cytokines et une activation constitutive de la voie JAK2/STAT5. Dans le cas présent, l'activation constitutive de JAK2 est plus forte qu'avec la mutation V617F induisant une signalisation plus active ce qui accentuerait peut-être l'érythrocytose (37). Une récente étude a comparé dans une grande cohorte française des patients portant l'exon 12 muté par rapport à des patients portant le mutation V617F. L'étude a pu rapporter les caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic et proposer un pronostic à long terme (38). Au cours de l'étude, 17 mutations différentes de l'exon 12 ont été découvertes. La mutation la plus fréquente était la N542\_E543del. De plus, plusieurs différences cliniques et biologiques ont été rapportées. Pour les mutations de l'exon 12, les patients sont plus jeunes et présentent un hémocrite et une hémoglobine plus élevés mais une thrombocytose ainsi qu'une hyperleucocytose plus modérée que dans le cas de la mutation V617F. L'érythrocytose isolée est présente dans 65% des cas pour la mutation de l'exon 12 par rapport à 22% des cas pour la mutation V617F. La splénomégalie et les antécédents de thromboses sont moins fréquents pour la mutation de l'exon 12 et une survie globale plus longue est observée. Malgré les différences phénotypiques, l'évolution clinique des deux mutations est similaire. De plus, l'âge au diagnostic est un des facteurs pronostics majeurs. Ainsi, la classification pronostic actuelle des personnes atteintes de la mutation V617F pourrait être utilisée également pour les patients portant la mutation de l'exon 12. Cependant, toutes les bases moléculaires concernant les mutations de l'exon 12 ne sont pas encore complètement élucidées.

##### 5. L'implication de la charge allélique de la mutation JAK2V617F dans l'aspect clinique

Chez un individu, il peut y avoir à la fois la présence de cellules à l'état homozygote, hétérozygote ou non porteuses de la mutation du gène. La charge d'allèle correspond au pourcentage d'allèle muté par rapport au nombre total d'allèle (muté et sauvage). L'homozygotie correspond à deux allèles mutés par cellule, suite à une recombinaison mitotique. L'hétérozygotie ne concerne qu'un seul allèle muté. Chez les personnes atteintes de la maladie de Vaquez, l'homozygotie correspond aux patients où la charge en allèle muté est supérieure à 50% du total de JAK2. L'homozygotie pour l'allèle muté JAK2V617F apparait suite à une recombinaison mitotique du bras court de chromosome 9 (39). Dans la maladie de

Vaquez il est dénombré 25 à 30% de cas possédant la mutation à l'état homozygote. La duplication de l'allèle mutant dans les cellules homozygotes pourrait entraîner un niveau plus élevé d'activation de la voie JAK/STAT. Une étude publiée en 2007 a recherché une corrélation entre la charge allélique et l'intensité clinique chez des personnes atteintes de la maladie de Vaquez. Elle incluait 67,8% de patients hétérozygotes contre 32,2% homozygotes. L'essai a pu conclure que l'homozygotie semblait être associée à une érythropoïèse et une granulopoïèse stimulées, une augmentation de l'hémoglobine, une diminution des plaquettes ainsi qu'une plus grande incidence de splénomégalie, de prurit et de fibrose par rapport aux patients hétérozygotes. Cependant, aucune différence significative concernant le taux de thrombose n'a été trouvée. En conclusion, les patients ayant une mutation V617F homozygote sont caractérisés par un désordre myéloprolifératif plus symptomatique. De ce fait, la quantification de la charge d'allèle pourrait être un outil très utile dans le pronostic clinique de la maladie (40). Une seconde analyse a été réalisée pour identifier un lien entre la charge allélique et le risque de complication thrombotique chez des personnes atteintes de la maladie de Vaquez. L'étude a confirmé que la charge allélique avait une influence sur l'intensité de la clinique. Il a été noté que les patients porteurs de plus de 75% d'allèles mutés présentaient une maladie plus symptomatique en raison d'une prolifération myéloïde plus prononcée et un risque plus élevé de complications cardio-vasculaires. Cependant, l'étude n'a pas pu évaluer l'impact de la charge allélique sur la survie globale des patients. Elle a soutenu l'idée qu'un test quantitatif serait un outil bien plus prometteur que le simple fait de définir l'homozygotie de l'hétérozygotie. Cet élément serait une avancée dans la stratification du risque cardio-vasculaire (41).

## 6. Les anomalies de caryotype

Des anomalies cytogénétiques peuvent être détectées chez 15 à 20% des patients au moment du diagnostic initial de la maladie de Vaquez. Ces anomalies apparaissent seulement dans les cellules issues de la lignée myéloïde. Les anomalies les plus fréquentes sont : la délétion du chromosome 20q et les trisomies des chromosomes 8 et 9. La connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires constitue un champ d'intérêt à exploiter dans le diagnostic et le pronostic de la maladie.

## G. Les symptômes cliniques

Il est possible que la maladie de Vaquez ne cause aucun signe, aucun symptôme aux premiers stades de la maladie. En revanche, ils peuvent apparaître lorsque le taux de globules rouges devient trop important. Les manifestations cliniques de la maladie de Vaquez sont principalement dues à l'hyperviscosité du sang induite par l'excès de globules rouges. Cette hyperviscosité entraîne une résistance à l'écoulement du flux sanguin dans les vaisseaux et altère la perfusion des organes et des tissus provoquant ainsi un défaut d'oxygénation et un risque de thrombose (42). La plupart des perturbations cliniques sont liées à l'altération de la microcirculation et à la survenue de thromboses microvasculaires. Les manifestations les plus communes sont des céphalées, des érythromélgies, des paresthésies et parfois un syndrome de Raynaud. Ce dernier se caractérise par une sensation de froid, de douleur et de fourmillement au bout des doigts dû à un manque d'oxygénation. Les érythromélgies, quant à elles, se déclarent par une sensation douloureuse dans les extrémités des membres avec une impression de brûlure. Les extrémités des mains et des pieds deviennent rouges et gonflées. Ceci s'explique par la formation de thrombus plaquettaires au niveau des artérioles cutanées associée à un état inflammatoire. L'érythromélgie constitue un symptôme caractéristique mais inconstant de la maladie.

De plus, des symptômes oculaires et auditifs peuvent apparaître en raison d'ischémies transitoires au niveau neurologique. Les troubles visuels peuvent se traduire par une vision floue ou bien altérée par des taches de façon transitoire (43). Les patients peuvent également être sujets à des vertiges, des hypoacusies et des acouphènes.

D'autres part, la maladie de Vaquez s'exprime également par des manifestations cutanées évocatrices tels que :

- ❖ Une érythrose progressive au niveau du visage et des paumes des mains dans 80 à 85% des cas. Elle se définit par une couleur rouge pourpre au niveau cutanéomuqueux due à l'excès de globules rouges dans le sang. L'érythrose peut s'étendre à l'ensemble de l'œil. Ainsi, la conjonctive peut être injectée de sang avec un fond d'œil montrant une pupille rouge sombre.

- ❖ Un prurit aqua-génique est un des symptômes le plus spécifique chez 60% des personnes atteintes de la maladie de Vaquez (44). Il doit être recherché par l'interrogatoire au moment du diagnostic. Il se révèle par de fortes démangeaisons liées au contact de l'eau chaude lors de douches, bains ou spas. Ce symptôme est caractéristique d'une polyglobulie mais son origine reste encore inconnue.

Les patients souffrent également d'hypertension artérielle (HTA). D'autre part, la splénomégalie est un des symptômes retrouvés chez 30 à 40% des patients. Elle est habituellement associée à une maladie avancée. La splénomégalie correspond à une augmentation du volume de la rate. Il s'agit du symptôme commun rencontré dans tous les SMP, qui découle d'une hématopoïèse ectopique (45). L'hématopoïèse va alors se dérouler dans des territoires normalement inactifs tels que la rate principalement et le foie. La splénomégalie peut également être la conséquence de mécanismes compensatoires mis en place par l'organisme en réponse à la polyglobulie. Lorsque la concentration en globules rouges devient trop importante dans le sang, la rate va retenir ces derniers afin de baisser leur concentration sanguine. Cet organe joue un rôle primordial dans la régulation des éléments figurés du sang, puisqu'elle peut stocker les globules rouges lorsqu'ils sont en excès dans la circulation. La splénomégalie entraîne une satiété précoce, des ballonnements, une compression au niveau abdominal et une hypertension portale. En outre, l'élargissement de la rate s'est avéré significativement associé à un risque accru de transformation fibrotique et d'évolution leucémique (46). De plus, une hépatomégalie peut également être rencontrée dans 40% des cas.

Une étude a annoncé la création de la version abrégée MPN-SAF TSS du score MPN-SAF pour évaluer les symptômes cliniques de la maladie de Vaquez. C'est un formulaire d'évaluation des symptômes pour mesurer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients. L'objectif de cet outil est de fournir une évaluation rapide, précise de la charge des symptômes sur la vie quotidienne des patients et de guider les choix thérapeutiques ultérieurs. Il serait également utilisé afin d'estimer les réponses aux thérapies. C'est un instrument qui se concentre sur 10 symptômes les plus courants tels que la fatigue, les problèmes de concentration, la satiété précoce, l'inactivité, les sueurs nocturnes, les démangeaisons, les douleurs osseuses, la gêne abdominale, la perte de poids et la fièvre (47).

Une enquête mondiale a identifié les symptômes et leurs impacts sur la qualité de vie des patients pour en définir des stratégies de gestion de la maladie. Les symptômes les plus marquants sont la fatigue, une réduction de la qualité de vie et une déficience au travail, dans les activités en général. L'enquête a mis en avant une diminution des activités physiques et une réduction du bien-être émotionnel. La gestion des symptômes de la maladie serait un point très important dans la prise en charge du patient afin de minimiser l'impact de la maladie sur la vie quotidienne. Il en ressort que le choix thérapeutique doit tenir compte également de l'individu et qu'il doit s'appuyer sur une communication patient-médecin plus soutenue (48).

## H. Le diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Vaquez est basé sur un panel d'arguments cliniques et biologiques.

### 1. Les circonstances de découverte

La découverte de la maladie se fait le plus souvent de manière fortuite au cours d'un bilan sanguin de routine. L'hémogramme de contrôle révèle alors une augmentation de la concentration en globules rouges et de l'hématocrite. Elle peut également se faire lors de l'apparition de symptômes caractéristiques tels qu'une érythrose cutanée au niveau du visage et des mains, des signes cliniques d'hyperviscosité, ou encore un prurit à l'eau chaude. Enfin, elle peut se révéler tardivement par l'apparition de complications vasculaires tels que des thromboses artérielles ou veineuses. Environ 20% des patients atteints de la maladie de Vaquez sont diagnostiqués après un évènement thrombotique ou un évènement cardio-vasculaire.

### 2. Les étapes du diagnostic

Devant un tableau clinique ou biologique de polyglobulie et en dehors d'un contexte de cause évidente, le premier critère diagnostic est l'hémogramme, puis vient la recherche des mutations du gène *JAK2* (Figures 11A, 11B, 12). La principale interrogation est de savoir s'il

s'agit de la maladie de Vaquez. Plus de 80% des érythrocytoses ne sont pas des maladies de Vaquez mais, au vu de la gravité des complications vasculaires de la maladie, il est indispensable de confirmer l'étiologie le plus tôt possible. La démarche diagnostique impose des étapes cliniques et biologiques souvent intriquées dans le temps.

a) Le contexte clinique

Le contexte clinique ou l'interrogatoire permettent parfois en premier lieu d'identifier et d'écarter un contexte évident tel qu'une situation d'hypoxie, d'hémoconcentration, une tumeur productrice d'EPO ou de prises de médicaments. L'anamnèse permet de mettre en avant ou d'écarter des antécédents familiaux de polyglobulies ou de thromboses, la présence ou non de symptômes spécifiques de la maladie et de déterminer l'âge de survenu qui est un critère important dans le diagnostic. Le tabagisme, la présence d'une pathologie tumorale sous-jacente, des antécédents de pathologies respiratoires orienteront davantage sur une polyglobulie secondaire. De même, il est fréquent d'observer une polyglobulie chez les transplantés rénaux (52).

b) Le contexte biologique

Un hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS) est un examen permettant de doser les différents éléments figurés du sang. Les paramètres déterminants qui permettent d'évoquer, voire d'affirmer l'existence d'une polyglobulie sont les augmentations conjointes de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine. Une augmentation des globules rouges est visible lorsque leur concentration est supérieure à 6 T/L chez l'homme et à 5,5 T/L chez la femme. L'augmentation de l'hématocrite est le signe le plus évocateur car il est fortement corrélé à la présence ou à l'absence d'une polyglobulie puisqu'il correspond au volume qu'occupent les globules rouges dans le sang. Le diagnostic d'une polyglobulie vraie peut être envisager devant un hématocrite supérieur à 54% chez l'homme et supérieur à 47% chez la femme. En revanche, le diagnostic est affirmé dès lors que l'hématocrite est supérieur à 60% chez l'homme et à 56% chez la femme. Une hémoglobine > 18,5 g/dL chez l'homme ou > 16,5 g/dL chez la femme n'est pas synonyme de polyglobulie vraie. L'hémoglobine reste un marqueur moins sensible que l'hématocrite. De plus, il est possible de retrouver dans 50% des

cas une thrombocytose (augmentation des plaquettes supérieure à 450 G/L) ainsi qu'une hyperleucocytose (augmentation des globules blancs) modérée avec une légère polynucléose neutrophile (augmentation des polynucléaires neutrophiles) (53). L'association d'un hématicrite ou d'une hémoglobine élevée avec une thrombocytose ou une hyperleucocytose est un argument en faveur d'une maladie de Vaquez.

c) La détection de la mutation JAK2V617F

Devant une suspicion de polyglobulie et en dehors de cause évidente la recherche des mutations est primordiale. La mutation V617F du gène *JAK2* est mise en évidence par technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) sur prélèvement sanguin. La technique par PCR permet d'amplifier l'ADN initialement présent dans l'échantillon. Cette technique est devenue un test de routine pratiquée dans la plupart des laboratoires aujourd'hui. Il suffit d'une simple prise de sang périphérique et l'échantillon sera alors examiné en un délai de 10 jours (36). Cet examen est relativement simple et demeure le plus spécifique dans le diagnostic de la maladie de Vaquez. Sachant que les mutations de *JAK2* représentent 95% des cas de PV, l'absence de telles mutations rend le diagnostic peu probable. De ce fait, la recherche des mutations figurent en première intention dans le diagnostic de polyglobulie.

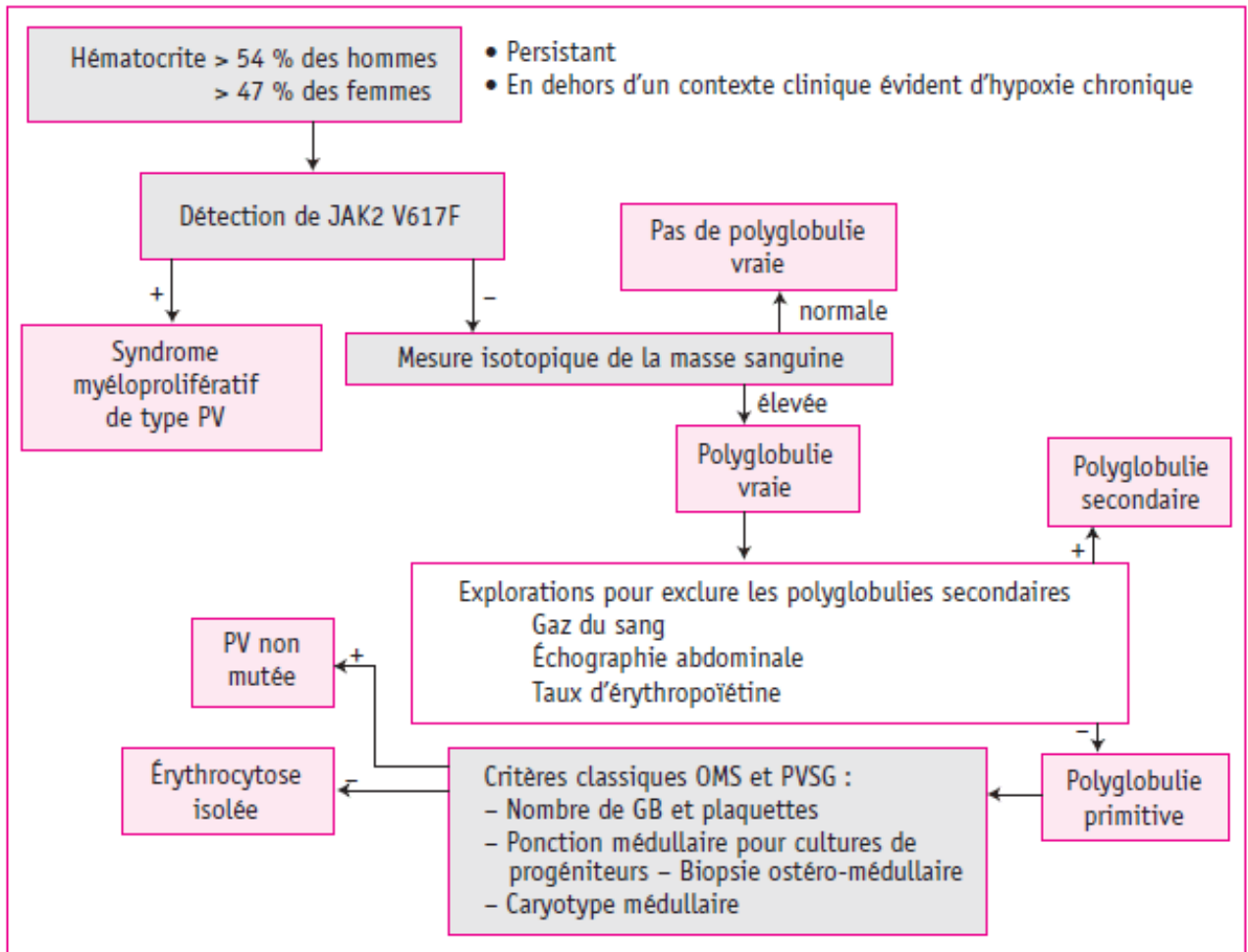


Figure 11A : Algorithme diagnostique d'une polyglobulie. (49)

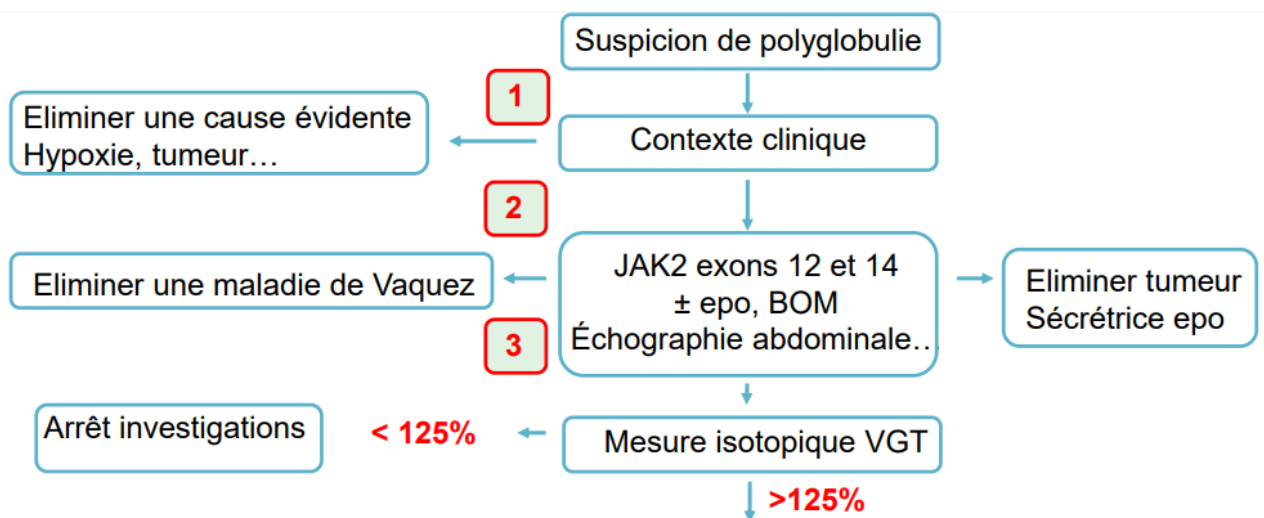


Figure 11B : Algorithme décisionnel d'une polyglobulie. (50)



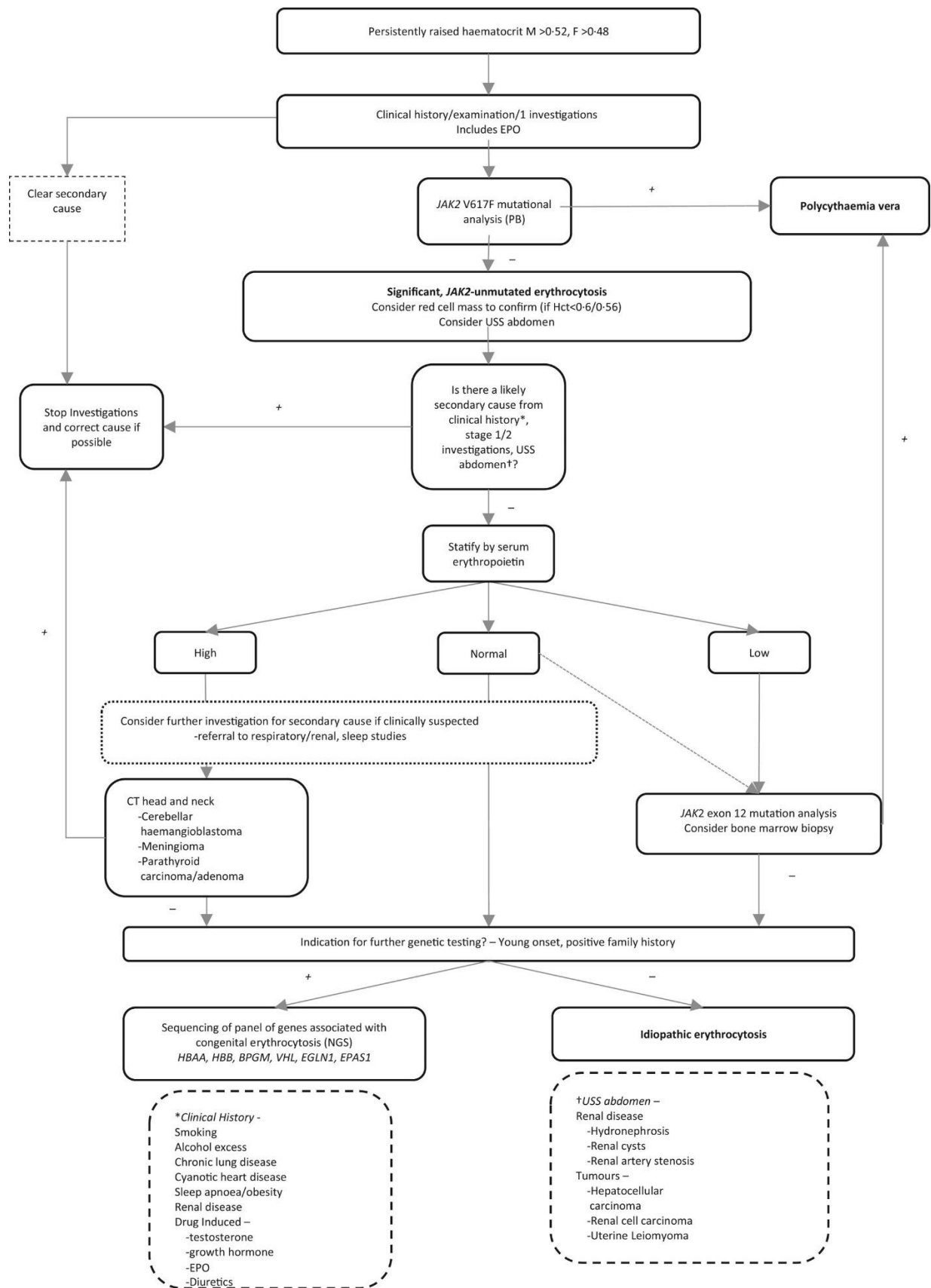


Figure 12 : L'algorithm diagnostic pour l'étude d'une érythrocytose. (51)

Pour des formes moins probantes où l'ensemble des observations réalisées en première intention ne permet pas le diagnostic, d'autres examens peuvent être requis :

d) La mesure du volume globulaire total

La mesure du VGT est l'étude qui permet de confirmer une polyglobulie vraie. La méthode est basée sur la mesure du volume globulaire par dilution d'hématies marquées au chrome 51, couplée à la mesure isotopique du volume plasmatique par dilution d'albumine marquée à l'iode 125. Les hématies sont prélevées chez un patient, marquées et réinjectées dans la circulation sanguine où elles sont diluées. Après prélèvement sanguin, la radioactivité mesurée permet d'évaluer le volume dans lequel les hématies ont été diluées. Il correspond au volume globulaire total. Une polyglobulie vraie est définie par un VGT supérieur à 125% de la valeur théorique attendue en fonction du sexe, du poids et de la taille du patient. Chez un sujet non obèse, une polyglobulie vraie peut être définie par un VGT > 36 ml/kg chez l'homme et > 32 ml/kg chez la femme.

e) La gazométrie artérielle

La gazométrie artérielle par mesure de la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) écarte les situations à l'origine d'une hypoxie. Une saturation artérielle en oxygène supérieure à 92% exclut une polyglobulie vraie réactionnelle à l'hypoxie. Dans la maladie de Vaquez la SaO<sub>2</sub> est toujours normale, soit une valeur supérieure à 92%.

f) Le dosage de l'EPO sérique

Le dosage de l'EPO permet, dans certain cas, d'orienter la recherche diagnostique. C'est un diagnostic différentiel des polyglobulies vraies secondaires. Il sert à différencier parmi les polyglobulies vraies, les polyglobulies secondaires de la maladie de Vaquez. Les valeurs sont très abaissées dans cette maladie, alors qu'elles sont augmentées en cas d'une polyglobulie secondaire. Le dosage n'est utilisé qu'en deuxième intention lorsque les mutations de JAK2

ne sont pas présentes. Avant que la mutation JAK2V617F ne soit découverte, cette méthode était utilisée en tant qu'examen de première intention.

g) Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La réalisation du myélogramme ainsi que la BOM n'est pas systématique car ils ne sont pas nécessaires au diagnostic. Le myélogramme montre une richesse médullaire augmentée, une hyperplasie des lignées myéloïdes avec une prédominance de la lignée érythroïde et mégacaryocytaire. La BOM est plus contributive que le myélogramme et indique un excès de mégacaryocytes pléiomorphes regroupés. Elle permet de diagnostiquer une myélofibrose absente ou modérée lors du diagnostic mais qui peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie.

a) La culture des progéniteurs érythroïdes

La pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes (BFU-E) *in vitro* sans apport d'EPO est en faveur de la maladie de Vaquez. C'est une caractéristique que nous avons vue au cours de la physiopathologie. La méthode correspond à une culture clonogénique en méthylcellulose avec et sans EPO à partir de prélèvements sanguins ou médullaires. C'est une réalisation longue qui dure quatorze jours et qui n'est plus employée en première intention dans le diagnostic de la maladie de Vaquez (54).

b) L'échographie abdominale

L'échographie abdominale fait partie du diagnostic clinique et aide à la recherche d'une splénomégalie. Elle est généralement détectée par palpation mais elle peut parfois passer inaperçue quand elle est de faible importance. Elle permet aussi de vérifier la présence ou non d'une tumeur sécrétrice d'EPO (rein, foie) pouvant être à l'origine d'une sécrétion extra-rénale et qui conforterait une origine secondaire de la polyglobulie.

### 3. Les critères diagnostiques et leur évolution

Le Polycythemia Vera Study Group (PVSG) a été le premier à établir des critères rigoureux pour le diagnostic de la maladie de Vaquez dans les années 1970. Il a pu regrouper 1000 patients atteints de la maladie de Vaquez au fil des années et examiner 15 protocoles différents et mener un certain nombre d'essais cliniques. Soixante ans après les descriptions cliniques faites par Osler, le PVSG propose enfin des critères diagnostiques. Les critères fixés par le PVSG sont organisés en deux groupes A et B. Le diagnostic est établi si les trois critères de catégorie A sont présents ou si les critères A1, A2 et deux critères de la catégorie B sont retrouvés. Ces critères ne tenant plus compte des avancées cliniques et biologiques, Pearson les a modifiés pour permettre un diagnostic plus précis en intégrant de nouvelles données importantes (Figure 13). En 2001, l'OMS propose des critères très proches de ceux de Pearson mais en ajoutant la pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes en critère majeur et non mineur, et la biopsie ostéo-médullaire dans les critères mineurs. En 2005, à la suite de la découverte de la mutation JAK2V617F, l'OMS revisite ses critères pour en déposer de nouveaux en 2008 en soulignant la valeur diagnostique des mutations de JAK2 et de la morphologie de la moelle osseuse (56). Dès lors, la détection des mutations de JAK2 par PCR devient le premier marqueur de diagnostic moléculaire de la maladie. C'est une découverte décisive dans le diagnostic puisqu'elle est retrouvée chez près de 95 % des patients atteints de la maladie.

	<b>Critères du PVSG modifié par Pearson en 1996</b>	<b>Critères de l'OMS 2001</b>	<b>Proposition de modifications des critères de l'OMS (2008)</b>
Critères majeurs (A)	<p>A1 : VGI &gt; 25% de la valeur théorique ou Ht &gt; 60% chez l'homme, Ht &gt; 56% chez la femme</p> <p>A2 : Pas de cause de polyglobulie secondaire</p> <p>A3 : Splénomégalie clinique</p> <p>A4 : Marqueur de clonalité</p>	<p>A1 : VGI &gt; 25% de la valeur théorique ou Hb &gt; 18,5 g/dL chez l'homme, Ht &gt; 16,5 g/dL chez la femme</p> <p>A2 : Pas de cause de polyglobulie secondaire</p> <p>A3 : Splénomégalie clinique</p> <p>A4 : Anomalie cytogénétique clonale (sauf chromosome Phi)</p> <p>A5 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture</p>	<p>A1 : ↑Hb ou ↑Ht (*) ou ↑VGT &gt; à 25% de la valeur théorique</p> <p>A2 : Mutation V617F JAK2 ou similaire (i.e. mutation exon 12 de JAK2)</p>
Critères mineurs (B)	<p>B1 : Thrombocytose &gt; 400 G/L</p> <p>B2 : Hyperleucocytose à PNN &gt; 10 G/L</p> <p>B3 : Splénomégalie radiologique</p> <p>B4 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture ou EPO sérique basse</p>	<p>B1 : Thrombocytose &gt; 400 G/L</p> <p>B2 : Hyperleucocytose &gt; 12 G/L</p> <p>B3 : Panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire à la biopsie médullaire</p> <p>B4 : EPO sérique basse</p>	<p>B1 : Myéloprolifération des 3 lignées à la biopsie médullaire</p> <p>B2 : EPO sérique basse</p> <p>B3 : Pousse spontanée de colonie érythroblastiques en culture</p>
Diagnostic posé si :	<p>A1 + A2 + 1 critères A</p> <p>ou</p> <p>A1 + A2 + 2 critères B</p>	<p>A1 + A2 + 1 critères A</p> <p>ou</p> <p>A1 + A2 + 2 critères B</p>	<p>2 critères majeurs + 1 critère mineur ou</p> <p>Le 1er critère majeur + 2 critères mineurs</p>

(\*) : Hb > 18 g/dL (homme) ou Hb > 16 g/dL (femme) ; ou Hb ou Ht > 99th percentile des valeurs théoriques pour l'âge, le sexe et altitude de résidence ; ou Hb > 17 g/dL (homme) ou Hb > 15 g/dL (femme) si associé avec une augmentation confirmée de 2g/dL par rapport aux valeurs habituelles qui ne peut être attribuée à la correction d'une carence martiale.

Figure 13 : L'évolution de 1996 à 2008 des critères diagnostiques dans la maladie de Vaquez.

Enfin, en 2016 a lieu la révision de la classification de l'OMS de 2008 montrant d'importants changements au niveau des critères diagnostiques grâce notamment à des découvertes biologiques récentes (Figure 14).

	<b>Classification OMS 2008</b>	<b>Classification OMS 2016</b>
<b>Critères majeurs</b>	1. Hb > 18,5 g/dL chez les hommes, Hb > 16,5 g/dL chez les femmes ou d'autres preuves d'augmentation de la masse des cellules rouges (MRC) ; 2. Présence de <i>JAK2V617F</i> ou d'une autre mutation fonctionnellement similaire telle que la mutation <i>JAK2</i> exon 12	1. Hb > 16,5 g/dL chez les hommes, Hb > 16 g/dL chez les femmes, ou Ht > 49 % chez les hommes, Ht > 46% chez les femmes ou augmentation de la masse des cellules rouges (MRC) ; 2. Biopsie de moelle osseuse montrant l'hypercellularité pour l'âge avec la croissance de triage
<b>Critères mineurs</b>	1. Biopsie de moelle osseuse montrant l'hypercellularité pour l'âge avec la croissance de trilineage (panmyélose) avec la prolifération des 3 lignées ; 2. Niveau d'EPO de sérum sous-normal ; 3. Formation endogène de colonie érythroïde in vivo	Niveau d'EPO de sérum sous-normal
<b>Critères requis pour le diagnostic</b>	Tous les 2 critères majeurs et 1 mineur ou le premier majeur et 2 critères mineurs	Tous les 3 critères majeurs ou les 2 premiers critères majeurs et le critère mineur

Figure 14 : L'évolution de 2008 à 2016 des critères diagnostiques dans la maladie de Vaquez selon la classification de l'OMS. (56)

### Les modifications des critères de l'OMS 2008 :

Les seuils d'hémoglobine et d'hématocrite ont été abaissés (165 g/L d'hémoglobine, 49 % d'hématocrite chez l'homme et 160 g/L d'hémoglobine et 48 % d'hématocrite chez la femme). L'hémoglobine demeure un marqueur imparfait du VGT du fait d'une mauvaise sensibilité. En abaissant les seuils, il existe une zone où les PV et les fausses polyglobulies coexistent, d'où l'importance de la BOM pour confirmer ou éliminer le diagnostic. Ce qui a amené son passage dans les critères majeurs. En revanche, la BOM n'est pas indispensable si l'hémoglobine > 18,5 g/dL ou si l'hématocrite > 55,5 g/dL chez l'homme ou une hémoglobine > 16,5 g/dL ou si l'hématocrite > 49,5 g/dL chez la femme et si une mutation de JAK2 est présente et que le dosage d'EPO est bas. La raison de ces changements a été la découverte d'une nouvelle entité appelée « PV masqué ». Les personnes atteintes de cette entité ont des scores plus mauvais et un diagnostic manqué ou retardé entraînant une prise en charge plus laborieuse. La BOM peut aider dans leur diagnostic (57-59). De plus, il y a eu le retrait du test montrant la formation endogène de colonies érythroïdes *in vitro* qui est une méthode très coûteuse et disponible que dans un nombre limité de laboratoires de recherche.

L'utilisation de ces nouveaux critères 2016 a permis un plus grand nombre de diagnostic et une meilleure détection de la maladie (Figure 15).

<b><u>Critères diagnostiques de Polyglobulie de Vaquez d'après OMS 2016</u></b>
<b><u>Critères majeurs :</u></b> A1 : Hémoglobine > 165 g/L chez l'homme, > 160 g/L chez la femme ou Hématocrite > 49% chez l'homme, > 48% chez la femme ou Augmentation du volume globulaire > 25% de la valeur théorique,  A2 : Prolifération des 3 lignées myéloïdes à la BOM incluant des mégacaryocytes matures pléiomorphes,  A3 : Mutation JAK2 V617F ou de l'exon 12
<b><u>Critère mineur :</u></b> B : EPO sérique basse
<b><u>Diagnostic de PV :</u></b> A1 + A2 + A3 ou A1 + A2 + B <i>Critères A2 non nécessaires en présence de A3 et B en cas d'érythrocytose majeure : Hb &gt; 185 g/L chez l'homme (Ht &gt; 55,5%) ou &gt; 165 g/L chez la femme (Ht &gt; 55,5%)</i>

Figure 15 : Les critères diagnostiques de la maladie de Vaquez selon l'OMS 2016. (60)

## I. Les complications cardiovasculaires

Les principales complications de la maladie sont les complications vasculaires de type thrombotique ou hémorragique.

### 1. La thrombose

La thrombose artérielle représente la principale cause de morbidité et de mortalité dans la maladie de Vaquez (48). C'est la complication la plus fréquente et la plus redoutable qui peut



induire de graves manifestations cardiaques, cérébrales ainsi qu'au niveau de la vascularisation périphérique. De même, les thromboses veineuses profondes ou portales peuvent entraîner une embolie pulmonaire ou une insuffisance hépatique grave.

Ces manifestations thrombotiques sont particulièrement fréquentes au moment du diagnostic et diminuent au cours de la maladie (61). Dans une étude du Gruppo Italiano, 1213 patients atteints de la maladie de Vaquez ont été suivis pendant 20 ans. 64% des événements thrombotiques se sont déroulés avant ou au moment du diagnostic. Cependant, la plupart de ces faits se sont passés dans les deux années précédant le diagnostic (62). Plus tard, d'autres études avec des résultats similaires seront publiées (63,64).

#### a) Thrombose artérielle

Les thromboses des grandes artères sont les complications les plus inquiétantes de la maladie de Vaquez. Elles concernent souvent les vaisseaux cérébraux ou coronaux. L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la principale cause de décès chez les patients sans traitements anti-agrégants. Elles représentent 60 à 70% de tous les événements cardiovasculaires (65). Sans traitements, la grande majorité de ces événements thrombotiques ont lieu au niveau du territoire vasculaire cérébral particulièrement sensible à l'hyperviscosité sanguine (66). On observe également des syndromes coronariens aigus mais qui sont, quant à eux, plus rares. Les thromboses artérielles entraînent aussi des oblitérations artérielles des membres inférieurs.

#### b) Thrombose veineuse

Les thromboses veineuses profondes sont fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Vaquez et se situent au niveau des membres inférieurs. Il existe un risque de phlébite fréquent et d'embolies pulmonaires. Des études ont rapporté la survenue de thromboses au niveau des veines portales, hépatiques, rénales ou encore des sinus intra-crâniens. Il a été constaté que, 35% des patients présentant une thrombose veineuse hépatique (syndrome de Budd-Chiari) ou une thrombose veineuse portale et n'ayant pas eu de cirrhose ou une malignité biliaire, ont déclaré un syndrome myéloprolifératif qui était dans la majorité des cas la maladie de Vaquez (67). Une seconde recherche a montré que les thromboses du réseau

splanchnique étaient les évènements veineux les plus fréquents, notamment retrouvés dans 45% des cas (68).

c) Les facteurs de risques de survenue d'évènements thrombotiques

Il existe actuellement une stratification du risque thromboembolique chez les patients atteints de la maladie de Vaquez qui recense les principaux facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la survenue d'évènements thrombotiques.

Les objectifs de cette stratification sont de :

- Distinguer les patients à risque élevé de thrombose pour une meilleure prise en charge.
- Apporter des informations plus précises aux patients sur les différents risques pour ainsi, mieux les anticiper.
- Évaluer le pronostic des patients lors du diagnostic.

(1) L'âge et les antécédents de thromboses

L'âge de survenue de la maladie ainsi que la présence d'antécédents de thromboses constituent des facteurs de risque d'un nouvel événement.

L'étude prospective ECLAP (European Collaboration on Low dose Aspirin in Polycythemia) a recruté 1638 patients atteints de la maladie de Vaquez et a mis en évidence l'importance des facteurs de risque dans les complications vasculaires de la maladie (69). L'incidence des thromboses veineuses et artérielles était significativement plus élevée chez les patients plus âgés (âge supérieur à 65 ans) et en cas d'antécédents de thromboses. Il existerait donc un risque accru d'évènements cardiovasculaires chez les personnes ayant eu des antécédents de thrombose. L'essai montre qu'une thrombose antérieure associée à la maladie, double la mortalité. De ce fait, l'établissement d'un classement en 2 groupes de risques thrombotiques a été proposé : un groupe à faible risque regroupant les patients de plus jeune âge c'est-à-dire inférieur à 60 ans et sans antécédents de thromboses ou évènements thrombotiques et un groupe à haut risque avec des patients plus âgés (> 59 ans) et/ou ayant eu des antécédents

thrombotiques (Figure 16). Ainsi, les facteurs tels que l'âge et les antécédents d'évènements thrombotiques peuvent être prédicteurs de ce phénomène.

Récemment, l'âge supérieur à 65 ans a été inclus par la British Society for Haematology comme une caractéristique clinique déterminante de la maladie de Vaquez à haut risque, montrant ainsi son importance pronostique (51). De ce fait, les recommandations actuelles de traitement suivent cette stratification des risques de survenues d'évènements thrombotiques. Ce danger demeure une préoccupation primordiale dans la prise en charge thérapeutique.

## (2) Les facteurs de risque cardiovasculaires

Les facteurs de risque cardiovasculaires tel que le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie contribuent également au risque thrombotique (71).

## (3) La leucocytose

De nombreuses publications citent comme éléments de risques d'évènements thromboemboliques, l'augmentation du nombre de leucocytes dans le sang chez les patients atteints de la maladie de Vaquez (71-73).

L'étude ECLAP ayant suivi 1638 individus atteints de la maladie de Vaquez a montré que les patients avec un taux de leucocytes supérieurs à 15 G/L présentaient une augmentation significative du risque de thrombose, principalement par infarctus de myocarde (69). De plus, l'analyse a révélé que le risque de thrombose était nettement augmenté par un taux de leucocytes supérieur à 10 G/L, devenait significatif au-delà de 15 G/L. À ce taux, la leucocytose constitue à la fois un facteur de risque de survenue d'évènement thrombotique artériel mais aussi de thrombose veineuse. Ainsi, selon ces travaux, la leucocytose serait un prédicteur indépendant du risque vasculaire, associé à un risque plus grand de thrombus artériel. Un système de pronostic développé par la clinique Mayo a attribué des points défavorables pour l'âge : plus de 67 ans (5 points), de 57 à 66 ans (2 points), un taux de globules blancs supérieur à 15 G/L (1 point), une thrombose veineuse (1 point) pour stratifier les patients en faible risque (0 point), risque intermédiaire (1 ou 2 points) et élevé (> 3 points), résultant des survies

médianes de 10,9, 18,9 et 27,8 ans, respectivement (Figure 16) (72). Cependant une étude récente a travaillé sur une cohorte de 520 patients atteints de la maladie de Vaquez regroupés dans 10 établissements à travers les États-Unis et l'implication de la leucocytose comme facteur de risque de thrombose. Elle a démenti l'association entre la leucocytose persistante et le risque thrombotique (74). Des recherches antérieures ne prenaient apparemment pas en compte tous les aspects et les données de façon appropriée. Un nouveau type d'analyse a conclu que le risque de thrombose n'a pas été associé à une leucocytose persistante. Elle pourrait plutôt fonctionner comme un marqueur de l'agressivité de la maladie et être liée à l'évolution de la maladie en myélofibrose ou en LAM.

#### (4) Le caryotype

Des travaux internationaux ont fait part pour la première fois de la pertinence pronostique du caryotype et incitent à préconiser l'inclusion d'études cytogénétiques au cours de l'évaluation initiale des patients atteints de la maladie de Vaquez. Ils ont été réalisés dans 7 centres avec 1545 participants. L'étude a montré que la survie de toute la cohorte a été affectée négativement par un âge avancé, la leucocytose, la thrombose veineuse et un caryotype anormal, tandis que la thrombocytose et le prurit étaient associés à une meilleure survie. Elle a eu pour but d'identifier des prédicteurs indépendants de survies, de développer un modèle pronostic, qui comprenait les critères tels que l'âge, la leucocytose et la thrombose qui délimiterait des groupes à risque avec des médianes de survies correspondantes (72). Les observations ont favorisé une catégorisation à trois niveaux : risque élevé, intermédiaire et faible en fonction de l'âge au diagnostic ( $\geq 67$ , 66-57,  $<57$ ), la leucocytose et les antécédents de thromboses. Des études, dont une, menée par le Groupe de travail international pour la recherche et le traitement des néoplasmes myéloprolifératifs (IWG-MRT), ont enregistré un risque plus élevé de progression de la maladie et un résultat plus mauvais chez les patients atteints d'un caryotype anormal (75,76). 27 gènes myéloïdes néoplasiques ont été utilisés pour le séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 133 patients atteints de la maladie de Vaquez. 53 % d'entre eux hébergeaient une ou plusieurs mutations de séquence autres que *JAK2/CALR/MPL*, les plus fréquentes étaient *TET2* et *ASXL1*. La survie médiane de la cohorte était de 14,2 ans et l'analyse ajustée en fonction de l'âge a identifié des mutations *ASXL1*, *SRSF2*, et *IDH2* comme étant associées à une survie inférieure. Ces mutations ont été

identifiées comme défavorables dans la survie de la maladie. Le séquençage ciblé des gènes est une zone qui progresse rapidement. Environ 15% des patients atteints de la maladie de Vaquez ont des mutations d'*ASXL1*, *SRSF2* et *IDH2* et ces patients ont un taux réduit de survie globale. Une analyse a montré la contribution pronostique défavorable d'un caryotype anormal, avec l'âge, la leucocytose et la présence de thrombose veineuse. Les patients présentant trois variantes de mutation de séquence ont une survie plus mauvaise que ceux avec 2, 1 ou 0. Ceci est expliqué par la présence de mutations défavorables (77). Sur la base de ces données, le même groupe d'auteurs a récemment examiné la possibilité d'intégrer l'information génétique pour prédire la survie dans la maladie. Ainsi, cela a permis la mise au point d'un système pronostique international à trois niveaux de risque intégrant la présence de mutations défavorables, l'âge > 67 ans, le nombre de leucocytes  $\geq 15$  G/L, et des antécédents de thromboses.

<i>Modèles pronostics</i>	<i>Groupes de risque</i>
<b><u>Score de thrombose conventionnelle (d'après les recommandations européennes LeukemiaNet)</u></b>	
Au moins l'un des facteurs de risque suivant :	<b>Faible risque : âge &lt; 60 ans sans d'antécédents de thromboses</b>
Age ≥ 60 ans	<b>Risque élevé : âge &gt; 60 ans + / ou antécédents de thromboses</b>
Antécédents de thromboses	
<b><u>IPSS pour la survie globale</u></b>	
Facteurs de risque :	<b>Faible risque : 0 point</b>
Age ≥ 67 ans (5points)	<b>Risque intermédiaire : 1-2 points</b>
Age : 57 – 66 ans (2 points)	<b>Risque élevé : ≥ 3 points</b>
Nombre de leucocytes ≥ 15 G/L (1 point)	
Antécédents de thromboses veineuses (1 point)	

Figure 16 : Les modèles pronostiques pour les patients atteints de la maladie de Vaquez. (70)

## 2. Les hémorragies

Les troubles hémorragiques chez les personnes atteintes de la maladie de Vaquez se manifestent au niveau cutanéomuqueux par des hématomes, des épistaxis, des saignements gingivaux mais également des hémorragies plus graves au niveau du tube digestif tels que des ulcères gastriques.

## J. Evolution

L'évolution de la maladie de Vaquez peut se faire vers deux types de transformations hématologiques : la myélofibrose secondaire et la LAM.

### 1. Myélofibrose secondaire

La myélofibrose post-PV est un évènement rare (10 à 15%) et tardif qui arrive après plusieurs années. Elle représente une évolution naturelle de la maladie de Vaquez. Le tableau clinique est semblable à celui de la myélofibrose primitive c'est-à-dire une anémie progressive, une pancytopenie et une splénomégalie massive. Cette fibrose induirait un environnement inadapté à l'hématopoïèse, ce qui amènerait progressivement à une insuffisance médullaire avec une anémie. Cette insuffisance médullaire entrainerait la formation d'une hématopoïèse extra-médullaire au niveau de la rate et du foie. L'évolution en myélofibrose est facilitée dans certaines études par des saignées au long cours et un âge plus avancé lors du diagnostic (78). Moins de 10% des patients atteints de la maladie de Vaquez évoluent en myélofibrose dans la première décennie (79). Cependant, certaine population de patients aurait un plus grand risque de transformation fibrotique. Une étude faite chez des patients chinois atteints de la maladie de Vaquez a montré des taux plus élevés de transformation fibrotique, soit 27,4% à 10 ans, 39,9% à 15 ans, 61,1% à 20 ans (80). De plus, la transformation en myélofibrose diminue l'espérance de vie, avec une survie médiane considérablement réduite à 5,7 ans (81). D'autres travaux ont expliqué que la probabilité d'évolution en myélofibrose serait de 16% à 10 ans et 34% à 15 ans. De plus, ils ont révélé que plusieurs facteurs prédictifs tels que la leucocytose, un niveau sérique élevé de LDH (lactate déshydrogénase) et l'hétérozygotie pour la mutation JAK2V617F semblent corrélés avec l'apparition d'une myélofibrose (82). Une autre étude a montré que les patients ayant une leucocytose au moment du diagnostic avaient un risque plus élevé de développer une myélofibrose (81). Un modèle pronostic basé sur le taux d'hémoglobine, le nombre de plaquettes et de globules blancs, pourrait prédire la survie après le diagnostic. La présence de l'un des trois critères entrainerait un risque de décès plus élevé (81). Les membres du groupe de travail international pour la recherche et le traitement de la myélofibrose (IWG-MRT) ont publié des critères diagnostiques pour l'évolution en myélofibrose. Ces critères combinent des éléments cliniques, histopathologiques et

hématologiques. Dans un premier temps ils proposent des critères requis tels qu'un diagnostic de PV préexistant (diagnostic répondant aux critères de l'OMS) et un examen morphologique de la moelle osseuse montrant une fibrose de grade 2 ou plus selon la classification européenne. D'autres critères supplémentaires peuvent être indicateurs tels que l'existence d'une anémie, l'augmentation de la splénomégalie ou l'apparition nouvelle, la présence dans le sang périphérique d'une érythromyélocytose (granuleux immatures et érythroblastes circulants), d'hématies en larmes nommées dacryocytes et des signes cliniques d'évolutivité (perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre inexplicite) (83). De ce fait, une étude confirme la valeur pronostique des huit variables qui sont : l'âge > 65ans, hémoglobine > 10 g/dL, leucocytes > 25 G/L, blastes circulants > 1%, un caryotype anormal, besoin de transfusion sanguine et un nombre de plaquettes < 100 G/L à l'exception des symptômes d'évolutivité. Elle valide également la performance des modèles pronostic IPSS, DIPSS et DIPSS plus dans la stratification des patients selon les critères et la formation de trois groupes à haut, intermédiaire et faible risque de transformation myélofibrotique (84). Cependant, d'autres chercheurs ont récemment publié un système pronostic des MF post-PV et montrent l'importance des symptômes d'évolutivité et l'absence des mutations CALR, peu importe l'âge dans le pronostic de survie et la stratification des risques. Le modèle pronostic pour prédire la survie a réparti les patients en quatre catégories de risque ayant des médianes différentes (85).

## 2. Leucémie aigüe myéloblastique

La principale cause de décès des patients atteints de la maladie de Vaquez est la transformation leucémique. Elle se produit chez 5 à 10% des patients au bout de dix ans et augmente avec le temps. Cependant, le taux de transformation leucémique à 20 ans est inférieur à 10% (86). La transformation leucémique est de mauvais pronostic avec une médiane de survie de trois à six mois. Il a été évoqué la présence de facteurs de transformation leucémique. Ainsi, l'âge au moment du diagnostic a une incidence sur la transformation leucémique. Chez les jeunes de moins de 45 ans, la transformation leucémique a lieu au bout de 17 ans, alors que, chez les patients de plus de 65 ans elle a lieu au bout de 7 ans. Un âge supérieur à 70 ans lors du diagnostic a une incidence accrue de transformation leucémique. D'autre part, la leucocytose, un caryotype anormal et l'utilisation de traitements



cytoréducteurs ont un impact négatif sur l'évolution leucémique (86). L'exposition à des traitements tels que le phosphore 32, le busulphan, le pipobroman ont été reliés à des risques plus élevés de développement leucémique (87). Le risque de transformation en LAM au cours de la maladie de Vaquez est un phénomène important à prendre en compte dans le pronostic. Elle se définit par l'apparition de 20% de blastes dans la moelle osseuse. Elle est souvent précédée par un syndrome myélodysplasique soit une diminution du nombre de cellules sanguines au sein de la moelle osseuse. Cette évolution en leucémie serait une évolution naturelle de la maladie mais fortement favorisée par les traitements cytotoxiques, les agents mutagènes et les agents alkylants. Les mécanismes d'apparition restent encore inconnus. Toutefois, des recherches ont prouvé que cette évolution était pluri-factorielle, impliquant les effets leucémogènes de certain traitement.

### III. Les traitements

#### A. Les traitements : des plus anciens aux plus récents

Dans ce chapitre, nous allons aborder l'évolution des traitements. Bien qu'aujourd'hui aucun traitement ne guérit encore de la maladie de Vaquez, la qualité de vie et l'état de santé des patients sont une préoccupation majeure.

##### 1. Objectifs des traitements

Les principaux objectifs du traitement de la maladie de Vaquez sont de :

- Atteindre un bon contrôle de l'hématocrite, c'est-à-dire une normalisation de l'hématocrite < 45% chez l'homme et < 42% chez la femme et une numération plaquettaire < 450 G/L.
- Contrôler la symptomatologie de la maladie ainsi que les facteurs d'accidents cardiovasculaires.
- Minimiser les complications en réduisant le risque de thrombose et d'hémorragie.
- Retarder la progression de la maladie vers une myélofibrose secondaire ou une leucémie aiguë myéloblastique.

Aujourd'hui, la prise en charge médicamenteuse est primordiale, car les patients sans traitement ont une survie globale très diminuée du fait de la survenue des événements

thrombotiques. Une étude a montré que seuls 50% des patients sans traitements survivaient à 18 mois (88). Pour les patients qui réussissent à vivre à un âge plus avancé, la transformation de la maladie en myélofibrose et en LAM sont des évènements qui réduisent également leur durée de vie (89). Malheureusement, actuellement aucun traitement ne permet encore d'empêcher cette évolution dramatique.

Ainsi, la prise en charge de la maladie de Vaquez est principalement centrée sur la minimisation du risque thromboembolique et hémorragique.

## 2. La démarche thérapeutique

La démarche thérapeutique sera élaborée en fonction du niveau de risque thrombotique du patient. De ce fait, la catégorie à laquelle appartient le patient définit son traitement. Dans la maladie de Vaquez, deux catégories de risque thrombotiques sont considérées, les patients à faible risque et ceux à risque élevé. Les patients à faible risque sont âgés de moins de 60 ans et n'ont pas d'antécédents de thromboses. Contrairement aux patients à haut risque, âgés de plus de 60 ans, qui ont subi des évènements thrombotiques dans le passé (Figure 16). Cette stratification actuelle est conçue pour estimer la probabilité de thromboses récurrentes. Elle est basée sur un certain nombre d'études faites auprès de personnes atteintes de la maladie de Vaquez et qui en somme, relatent tous, l'âge avancé et les antécédents de thromboses, comme prédicteurs indépendants de la récurrence thrombotique. Le traitement se doit d'être adapté à la variabilité interindividuelle. On distingue les traitements d'urgence pour réguler de façon immédiate un taux d'hématocrite élevé, tels que les saignées et les traitements de fond cytoréducteurs pour freiner la production de globules rouges et de plaquettes afin de restreindre le risque de thromboses. Dans un premier temps, les patients à faible risque sont traités par de l'aspirine à faible dose et par phlébotomie. D'ailleurs, tous les patients quel que soit le risque doivent être traités par phlébotomie et aspirine pour maintenir de manière stable l'hématocrite. Les patients à haut risque sont, quant à eux, traités par une thérapie cytoréductrice réduisant la production de globules rouges, de plaquettes et de leucocytes par la moelle osseuse (Figure 17). Les thérapies cytoréductrices conventionnelles comportent l'hydroxyurée et l'interféron alpha en première intention. Le ruxolitinib fait partie des thérapies de seconde ligne en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée et le busulfan

est utilisé préférentiellement chez les personnes âgées. Le pipobroman et le radiophosphore sont également des thérapies de seconde ligne mais sont réservés aux patients ayant une courte durée de vie. Ceux sont des agents alkylants plus toxiques amenant à une augmentation du risque de transformation blastique. Néanmoins, ces traitements ne suffisent pas. Ils entraînent de nombreux effets secondaires demandant une nécessité d'améliorer les thérapies.

Actuellement les stratégies thérapeutiques s'élargissent dans le but d'agir directement sur le clone malin et d'arrêter la progression de la maladie. Parmi eux, il faut citer l'interféron alpha pégylé à action prolongé (PEG IFN- $\alpha$ ), les inhibiteurs de JAK2, les inhibiteurs de l'histone désacétylase et les inhibiteurs de MDM2.

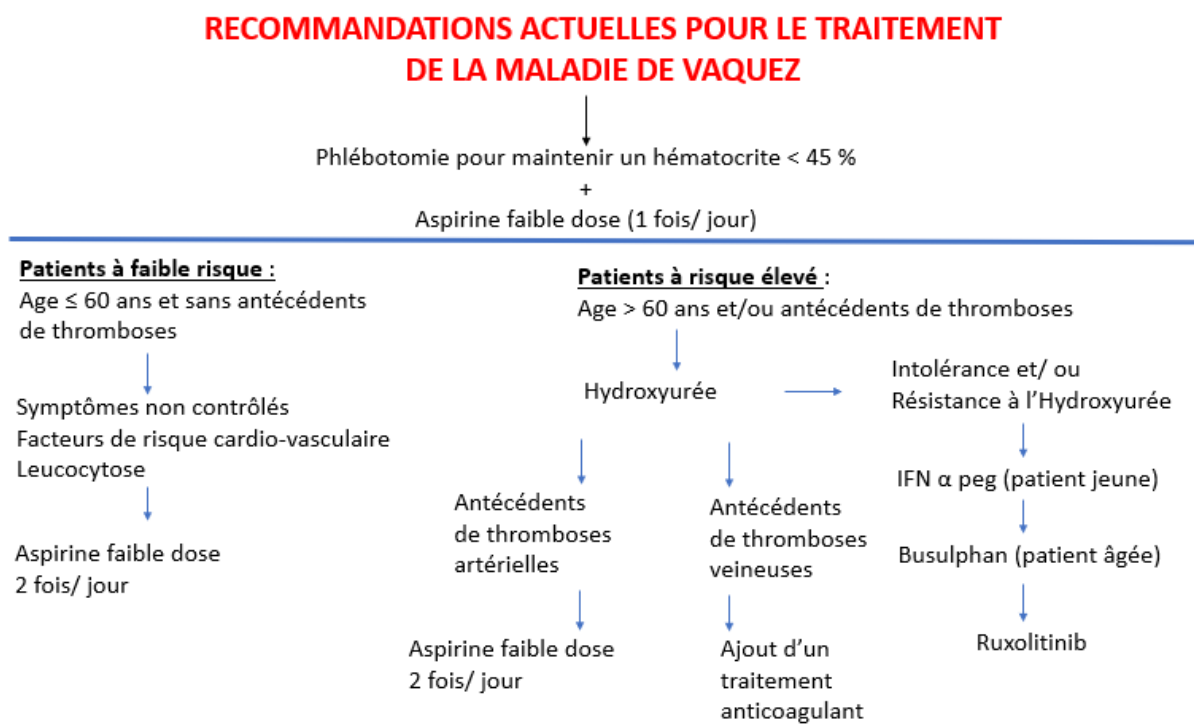


Figure 17 : Recommandations actuelles concernant le traitement de la maladie de Vaquez.

Toutefois, dans un premier temps, les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être correctement contrôlés chez tous les patients atteints de la maladie de Vaquez indépendamment de la catégorie de risque qu'ils présentent.

### 3. Le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires

Comme nous avons pu le voir précédemment, le risque thrombotique résulte de nombreux facteurs de risque, dont les facteurs cardiovasculaires. La prise en compte de ses éléments dans la vie quotidienne demeure le tout premier fondement pour les patients, sans quoi les traitements ne fonctionneraient pas. En effet, un mode de vie sain serait le premier pas dans la thérapie. Ce mode de vie sain comprend l'arrêt formel du tabac et de l'alcool, une alimentation saine et une activité physique régulière en fonction de l'état du patient. Ces recommandations valent tout particulièrement pour le tabagisme car un risque significativement accru de thromboses artérielles a été documenté chez les patients fumeurs atteints de la maladie de Vaquez (72). La survenue de pathologies cardio-vasculaires serait moindre si ces facteurs étaient minimisés voir éliminés. Diverses études l'ont prouvé non seulement pour la maladie de Vaquez mais pour de nombreuses autres pathologies chroniques.

### 4. Les saignées

#### a) L'historique de la saignée

La saignée ou phlébotomie est l'une des techniques les plus ancestrales mais qui reste actuellement encore très utilisée. Elle occupe une place prépondérante dans la médecine par sa persistance dans le temps. De nombreuses populations en ont fait l'usage tels que les grecs, les romains et les arabes. Elle est connue depuis l'antiquité mais elle sera surtout employée au cours du XVI et XVIIIème siècle où elle occupera une place considérable dans les pratiques thérapeutiques de l'époque (91). Durant l'antiquité, elle a été reconnue et définie par deux grands noms de la médecine tels que Hippocrate et Galien. Hippocrate justifiait la pratique par la théorie des humeurs et notamment lors d'une réaction inflammatoire où se développe une rétention des humeurs qui nécessitait une évacuation par la saignée. Cette pratique très

répandue, a traversé les siècles et a atteint son apogée au XVIIème siècle. Elle était devenue la solution à tous les maux. Elle fut un traitement curatif mais également préventif. À cette époque, la saignée était réalisée par le chirurgien barbier. On dit que Louis XIV a eu recours à près de 2000 saignées durant sa vie et n'en est pas moins mort. Mais les excès finissent toujours par décliner. Sa pratique a commencé à s'affaiblir au XIXème siècle sans toutefois disparaître de l'arsenal thérapeutique. Molière fut l'un des pionniers à dénoncer sa pratique exagérée dans sa pièce *le malade imaginaire*. Des considérations scientifiques et médicales nouvelles sont ainsi apparues balayant le dogme des saignées. La saignée à outrance entraîne l'altération générale du patient, et contribue au décès. La célèbre reine de France et épouse du Roi Soleil, Marie-Thérèse d'Autriche succomba à l'âge de 45 ans d'un abcès dans la région axillaire et aux nombreuses saignées qui la fragilisa et aggrava son sort. D'autre part, l'illustre président des États-Unis d'Amérique, Georges Washington en a subi les préjudices. Il était atteint d'un syndrome grippal et a dû subir plusieurs saignées jusqu'à lui soustraire environ 4 litres de sang en trois jours seulement, soit la totalité du volume corporelle et mourut à la suite de cet acharnement. Au vu de ces innombrables évènements, de grands noms de la médecine furent entendus et changèrent la doctrine en supprimant cette frénésie de la saignée. Cependant, la saignée n'a toutefois pas cessé d'exister mais raisonnablement et à des fins thérapeutiques réelles (92). Ainsi, la saignée bien que moins utilisée aujourd'hui reste une pratique médicale intarissable dans plusieurs maladies tel que l'hémochromatose, la maladie de Vaquez, l'œdème aigue du poumon, la porphyrie cutanée tardive et la drépanocytose (92). La saignée détient ce mérite d'être encore présente dans nos pratiques médicales, et rares, sont les thérapies anciennes encore d'actualité (93).

b) La saignée dans le cadre de la maladie de Vaquez

Les saignées représentent la première ligne de traitement afin de réduire l'hématocrite pour la maintenir inférieur à 45%. Le but de la saignée est de diminuer le risque de thrombose artérielle et veineuse. Il a été démontré qu'un contrôle strict de l'hématocrite réduisait significativement le risque de thrombose. C'est un traitement d'urgence dans un premier temps, puis, il peut être associé à d'autres thérapies. Il est indiqué en première intention chez les patients jeunes de moins de 60 ans et à faible risque cardiovasculaire mais également chez tous les patients atteints de la maladie de Vaquez. Une étude a montré que le traitement,

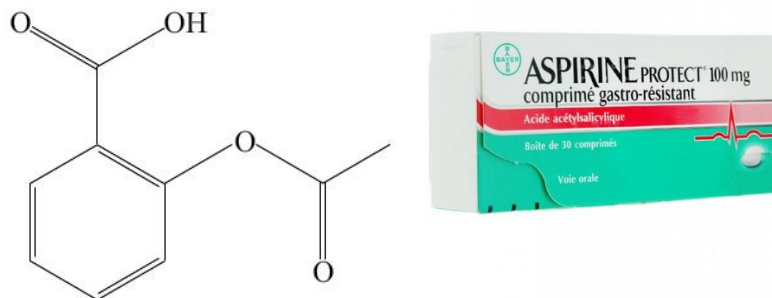
ayant pour cible un hématicrite entre 45 et 50% contrairement à un taux inférieur à 45%, était associé à une multiplication par quatre des décès dus à des effets indésirables cardiovasculaires. Cet essai soutient l'idée que l'hématocrite doit être maintenu en dessous de 45% chez les patients (94). De ce fait, ce taux constitue aujourd'hui l'objectif thérapeutique en vigueur. Le contrôle strict de l'hématocrite est fondamental dans la gestion des complications et de la symptomatologie de la maladie et en fait l'un des premiers objectifs de la thérapie. Au départ, la saignée a pour indication de stabiliser la maladie. Ce n'est pas un traitement de fond mais elle est plutôt préconisée dans l'urgence face à une exacerbation des symptômes. La diminution rapide de l'hématocrite et de l'hyperviscosité du sang va réduire hâtivement le risque thrombotique et soulager les patients symptomatiques. La phlébotomie est habituellement le premier des traitements, et parfois le seul pendant de nombreuses années.

#### c) Le déroulement de la saignée

La saignée consiste en un prélèvement de sang entre 300 ml et 450 ml en fonction du poids du patient, 2 à 3 fois par semaine dans un premier temps. Elle a pour objectif de stabiliser l'hématocrite à une valeur inférieure à 45%. C'est la même méthode que celle utilisée lors du don du sang. Puis, les saignées se réalisent tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite. Ce traitement permet de diminuer et de façon rapide l'hématocrite en une à deux semaines. Avant chaque saignée il est important de contrôler la formule sanguine. La ferritine, reflet des réserves en fer de l'organisme, doit être suivie tous les trois mois. Si la ferritine diminue trop, il faut espacer les saignées. Malheureusement l'état ferriprive entraîne une asthénie et très souvent une thrombocytose montrant une anémie par carence martiale (déficit en fer). Si les plaquettes excèdent 1000 G/L le traitement par saignée doit être interrompu avec l'introduction d'un traitement cytoréducteur. La saignée doit s'accompagner d'une compensation isovolémique chez les patients dont l'anamnèse a révélé des maladies cardiovasculaires pertinentes. Les phlébotomies entraînent une carence en fer qui peut donner lieu à des érythrocytes hypochromes et microcytaires ainsi qu'une thrombocytose réactive. La carence martiale ne devra pas être substituée car cela imposerait une augmentation de la fréquence des saignées. Elle ne justifie pas un passage à un traitement cytoréducteur (95). L'insuffisance en fer peut être problématique pour les patients traités

seulement par phlébotomie. La supplémentation en fer est rarement utilisée, et si elle doit être indiquée elle devra se faire de manière très prudente avec des doses très faibles. Une surveillance étroite est nécessaire. Sans risque leucémogène les saignées sont la base thérapeutique quel que soit l'âge en y associant l'aspirine à faible dose ou pas. Le principal effet secondaire des saignées à long terme est la thrombocytose réactionnelle qui correspond à une augmentation du taux de plaquettes. À court terme, la saignée peut causer de la fatigue, des maux de tête, des bourdonnements d'oreille et des étourdissements mais ces symptômes disparaissent très vite. Il est possible pour les éviter de bien s'hydrater avant le rendez-vous.

#### 5. L'aspirine faible dose



Selon les recommandations de l'ELN (European LeukemiaNet) l'aspirine est un médicament anti-thrombotique de prophylaxie primaire pour tous les patients atteints de la maladie de Vaquez sans contre-indication spécifique majeure, quel que soit la classification du risque thrombotique (96). L'aspirine a montré son efficacité pour diminuer le risque thromboembolique, elle est donc recommandée chez tous les patients. L'étude ECLAP a permis de comparer l'effet antithrombotique de l'utilisation de l'aspirine faible dose à 100mg par jour par rapport à un placebo. Après un suivi de 3 ans, l'utilisation de l'aspirine faible dose a réduit le risque combiné d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral, d'autres évènements cardio-thrombotiques et de décès par cause d'accidents vasculaires. L'étude confirme bien l'activité anti-thrombotique de l'aspirine à faible dose par son effet anti-plaquettaire, sans augmentation significative d'épisodes hémorragiques. Ainsi, l'aspirine à la dose de 100 mg/jour est considérée comme le traitement standard chez tous les patients atteints de la maladie de Vaquez qui ne présentent pas de contre-indication à ce médicament

(97). Dans certain cas, lors d'une thrombocytose supérieure à 1000 G/L et ou des signes cliniques hémorragiques il convient avant l'administration d'aspirine d'exclure une maladie de Willebrand acquise s'accompagnant d'un risque hémorragique important. D'autre part, le traitement s'est avéré efficace pour soulager les troubles microvasculaires associés à la maladie, car ces symptômes proviendraient de petits vaisseaux et d'interactions entre les plaquettes et le tissu endothélial. Les symptômes vasomoteurs sont des maux de tête, des étourdissements, des perturbations neurologiques ou oculaires transitoires, des acouphènes, des paresthésies et l'érythromélgie (98). Dans une étude récente, il a été suggéré que la dose d'aspirine de deux fois par jour fonctionnerait mieux qu'une dose journalière dans certain cas. Cela devrait être envisager chez les patients qui semblent être résistants à une prise journalière ou considérés comme présentant un risque élevé de thromboses (99, 90). D'autre part, la thérapie par aspirine serait la seule thérapie requise pendant la grossesse, en particulier dans les cas de JAK2V617F positif mais sans explication encore (100). La mutation a été identifiée comme un prédicteur indépendant de complication pendant la grossesse. L'aspirine est considérée comme une thérapie pertinente pour prévenir les complications. Elle est sans danger pour le fœtus et sans risque significatif de saignement pour la mère. La thérapie mise en place est également fonction du risque thromboembolique et en cas de nécessité d'un traitement myélosuppresseurs l'IFN- $\alpha$  est celui préconisé (101). Il y a peu d'études concernant les grossesses au cours de la maladie de Vaquez, ainsi les recommandations sont principalement extrapolées à partir des expériences faites chez des patientes atteintes de thrombocytémie essentielle (102, 103).

Selon les recommandations de l'ELN, il est nécessaire d'employer un traitement cytoréducteur, chez certains patients et notamment ceux à risque élevé de thromboses, afin d'atteindre les taux cibles d'hématocrite, de globules blancs et de plaquettes.



## 6. Les traitements cytoréducteurs

Les traitements cytoréducteurs ou myélosuppresseurs sont des thérapies qui vont altérer la production de cellules sanguines par la moelle osseuse.

Les indications pour la thérapie cytoréductive sont :

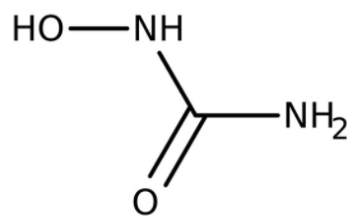
- Des patients présentant un risque thrombotique élevé (âgés de plus de 60 ans et ou antécédents de thrombose).
- Une faible compliance à la phlébotomie.
- Une myéloprolifération progressive (splénomégalie symptomatique, leucocytose, thrombocytose) et symptômes liés à la maladie.
- La présence de symptômes réfractaires au thérapie palliative.
- La présence de facteurs de risque cardiovasculaires non contrôlés.

### a) Phosphore 32 (P32)

Le radiophosphore ou phosphore 32 (P32) est un isotope radioactif du phosphore. Il est injecté par voie intra veineuse (IV) sous forme de phosphate de sodium. Le phosphore radioactif se localise au niveau des noyaux cellulaires des cellules souches de la moelle osseuse responsable d'une production exagérée de globules rouges. Au niveau de la moelle osseuse, il émet des radiations ionisantes qui altèrent l'ADN des cellules et entraîne une diminution du taux de cellules malignes. Malheureusement, il ne cible pas les cellules malignes et entraîne donc également la destruction des cellules saines dont la population dans la moelle osseuse persiste tout au long de la maladie. Il a l'avantage d'entraîner une rémission de plusieurs années. Mais il demeure le plus leucémogène des traitements cytoréducteurs. De ce fait, son utilisation devient de plus en plus rare. Il est cependant bien toléré mais reste seulement indiqué chez des patients âgés. Une étude faite entre 1980 et 1996, auprès de 483 patients âgés de plus de 65 ans a comparé l'utilisation du P32 seul ou suivi d'une thérapie d'entretien par hydroxyurée à faible dose. Elle a montré une bonne tolérance vis à vis du traitement par P32 et a prouvé que le traitement permettait une rémission durable pour la majorité des patients (104). Une recherche menée par le PVSG publiée en 1981 a évalué l'utilisation du traitement par phlébotomie seul contre des patients traités par radiophosphore ou chlorambucil, un agent alkylant. La survie médiane était de 13,6 ans dans le groupe traité par phlébotomie, contre 10,9 ans dans celui traité par P32 et encore moins dans le groupe du chlorambucil. Cette

diminution de la survie a été attribué à l'augmentation du risque de transformation leucémique (105). Aujourd'hui ces traitements ne sont pratiquement plus utilisés. D'autres études ont comparé l'innocuité du P32 contre celle du busulphan et ont montré que le P32 était associé à une diminution de la survie et des effets indésirables tels qu'une myélosuppression et un fort risque de transformation leucémique (106). En définitif, le radiophosphore est maintenant de plus en plus abandonné et réservé à seulement certains patients de plus de 75 ans.

b) L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide (HYDREA®)



L'hydroxyurée est l'un des médicaments cytoréducteurs les plus couramment utilisés pour la maladie de Vaquez. Il s'agit d'un médicament anticancéreux de la famille des antimétabolites cytostatiques dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement connu. Cependant, nous savons qu'une partie de son effet résulte de l'inhibition de la synthèse d'ADN par blocage de la ribonucléase diphosphate réductase. Son effet anti-myéloprolifératif touche la granulopoïèse, la thrombopoïèse et l'érythropoïèse entraînant une baisse de la production de toutes les lignées cellulaires produites dans la moelle osseuse. De ce fait, il provoque une diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hématocrite. Il se présente sous forme de gélules de 500 mg. La posologie dépend du patient mais peut aller de 1 à 3 gélules par jour.

Le traitement se déroule selon deux phases :

- Une première phase dit d'attaque à la posologie de 25 mg/kg/jour permettant d'obtenir une rémission au bout de 1 à 2 mois.

- Une phase d'entretien à la posologie de 10mg/kg/jour afin de garder un hémocrite stable.

L'HYDREA® est utilisé depuis près de 50 ans comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour obtenir des réponses hématologiques satisfaisantes. Il est efficace dans la normalisation de la numération sanguine, dans la diminution de la splénomégalie et dans le contrôle des symptômes. De plus, il a montré son efficacité dans la réduction des événements thrombotiques par rapport à des patients traités seulement par phlébotomie (107). Il s'est avéré très efficace et son approbation a conduit à un changement dans l'algorithme du traitement actuel. Il est aujourd'hui à la base du traitement cytoréducteur indiqué chez les patients atteints de la maladie de Vaquez à haut risque de thrombose. Cependant, l'hydroxyurée peut, à long terme, favoriser une évolution leucémique. Le sujet se discute encore car d'autres études récentes suggèrent que l'hydroxyurée n'est pas associée à un risque de leucémie (108). Initialement un contrôle clinique ainsi que biologique doit être réalisé en pré-thérapeutique, puis toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et enfin tous les mois. Lorsque la dose d'entretien administrée devient stable, les contrôles peuvent s'espacer et se dérouler tous les trois mois. Une étude française initiée en 1980 et publiée en 2011 a comparé l'hydroxyurée et le pipobroman, un agent alkylant (109). Elle a montré une médiane de survie plus élevée pour l'hydroxyurée de 20,3 ans contre 15,4 ans pour le pipobroman. Il n'existe aucune différence entre les deux pour le taux de survenue de thrombose et d'hémorragie toutefois il y aurait moins de transformation leucémique avec l'hydroxyurée. L'incidence cumulée de la LAM et du syndrome myélodysplasique à 10, 15, 20 ans était de 6,6%, 16,5%, 24% pour l'HU et 13%, 34%, 52% pour le pipobroman. La transformation en myélofibrose était respectivement de 15%, 24%, 32% pour HU et 5%, 10%, 21% pour le pipobroman. En résumé, l'hydroxyurée possède une meilleure innocuité, sauf pour la transformation en myélofibrose, favorisant l'utilisation de l'hydroxyurée comme traitement cytoréducteur. Ainsi, son utilisation en orale et le faible coût en fait le meilleur médicament à l'heure actuelle.

### ❖ La toxicité de l'hydroxyurée

Outre le risque non exclu de transformation leucémique, le traitement est dans l'ensemble bien toléré mais quelques effets indésirables sont à dénombrer tels que la photosensibilisation, l'apparition de lésions cutanéomuqueuses, une réduction du nombre de globules rouges, globules blancs et plaquettes (110). Des études ont montré un risque de cancer secondaire à l'utilisation de l'hydroxyurée ainsi que d'importants problèmes de fertilité et de tératogénicité chez les jeunes patients, entraînant la contre-indication formelle en cas de grossesse ou d'allaitement. Les toxicités les plus rencontrées sont les lésions des muqueuses principalement au niveau de la cavité buccale, des ulcères cutanés au niveau des jambes des pieds et du visage, des kératites et des dermites localisées sur le visage les mains et les pieds (111). Certains patients n'obtiennent pas le bénéfice escompté avec des manifestations persistantes liées à la maladie ou bien ne peuvent pas tolérer le traitement à long terme.

### ❖ Résistance et intolérance à l'hydroxyurée

Chez certains patients, il a été observé l'apparition de résistance ou d'intolérance vis-à-vis de l'hydroxyurée au cours de la maladie, ce qui a été associé à un risque accru de décès et de transformation en myélofibrose secondaire. Ainsi, l'European LeukemiaNet (ELN) propose certains facteurs pour définir la résistance à l'hydroxyurée (112) (Figure 18) :

- Myéloprolifération incontrôlée (besoin de phlébotomie pour stabiliser l'hématocrite, développement ou progression de la splénomégalie) après 3 mois à raison de 2 g par jour d'hydroxyurée.
- Cytopénie à la plus faible dose d'hydroxyurée nécessaire pour obtenir une réponse.
- Développement d'évènements thrombotiques majeurs malgré la dose maximale tolérée.
- Toxicité hématologique ou non hématologique quelle que soit la dose.

1. Nécessité d'une phlébotomie pour maintenir un hémocrite < 45% après 3 mois d'au moins 2g/ jour d'HU ou
2. Myéloprolifération non contrôlée, c'est à dire numération plaquettaire > 400 G/L et numération leucocytaire > 10 G/L après 3 mois d'au moins 2g/ jour d'HU ou
3. Echec de la réduction de la splénomégalie massive de plus de 50% tel que mesuré par palpation, ou incapacité à soulager complètement les symptômes liés à la splénomégalie après 3 mois d'au moins 2g/jour d'HU ou
4. Nombre absolu de neutrophile < 1 G/L ou numération plaquettaire < 100 G/L ou hémoglobine < 10 g/dL à la dose la plus faible de HU nécessaire pour obtenir une réponse clinico-hématologique complète ou partielle ou
5. Présence d'ulcères aux jambes ou autres toxicités non hématologiques inacceptables liées à l'HU, telles que des manifestations cutané-muqueuses, symptômes gastro-intestinaux, pneumonie ou fièvre à n'importe quelle dose d'HU

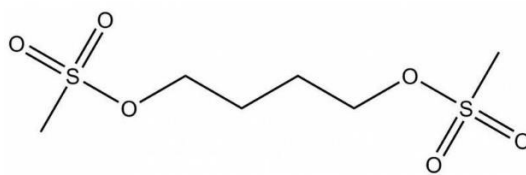
Figure 18 : Les critères d'intolérance et de résistance à l'hydroxyurée.

Selon l'ELN, la résistance à l'hydroxyurée a été rapporté comme étant liée à un taux de transformation plus élevé en LAM, en myélofibrose et un risque accru de mortalité. Près de 15 à 20 % des patients rencontrent une résistance ou une intolérance définie par l'European LeukemiaNet. Une autre étude montre qu'une faible proportion soit 11% des patients sont résistants à l'hydroxyurée. Il ne s'agit pas d'une résistance primaire mais d'une résistance acquise au cours de la maladie comme illustrée par un temps médian de 6 ans entre le début de la thérapie par hydroxyurée et le diagnostic de résistance. Les essais ont démontré que ce phénomène était lié à la cytopénie hématopoïétique plutôt qu'à un processus dose-dépendant. Les patients ayant développés une résistance avaient un risque 6,8 fois plus élevé de transformation leucémique et une survie sensiblement plus courte que ceux qui n'avaient pas développés de résistance. Par conséquent, la résistance à l'hydroxyurée est un facteur pronostic défavorable dans la maladie de Vaquez. De plus, 13% des patients ont développés une intolérance à l'hydroxyurée. Cette dernière peu fréquente était, elle aussi, une raison pour diriger les patients vers une thérapie de seconde ligne mais n'impliquant aucune signification pronostic (113). Dans une autre étude plus importante la fréquence de résistance et d'intolérance à l'hydroxyurée était plus faible probablement due à une durée médiane de suivi plus courte (114). D'autre part, une récente analyse a montré que la classification

génomique était liée au risque de résistance à l'hydroxyurée. La probabilité de développer une résistance à l'hydroxyurée était de 64% chez des patients présentant des anomalies cytogénétiques tels qu'une perturbation du TP53, des aberrations chromosomiques, des mutations hétérozygotes et homozygotes de JAK2 (115).

Actuellement l'hydroxyurée est la thérapie la plus utilisée. Il assure un contrôle efficace de l'hématocrite et du nombre de plaquettes chez une grande majorité des patients. Il a montré également qu'il diminuait le pourcentage d'allèle mutée. Néanmoins, la thrombose et l'oncogénicité potentielle d'une exposition prolongée à l'hydroxyurée chez les jeunes patients sont préoccupantes. Par conséquent les thérapies non leucémogènes réduisant le taux d'allèle mutée peuvent être une solution attrayante.

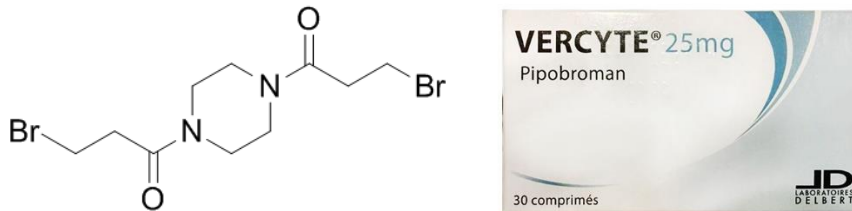
c) Le Busulfan (MYLERAN®)



Le busulfan est un agent alkylant actif sur la structure de l'ADN entraînant l'inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN par formation de liaisons covalentes avec l'ADN. La formation de radicaux libres provoque des cassures sur les brins d'ADN. La posologie est de 4 comprimés par jour avec une durée moyenne de 4 semaines de traitement. Il entraîne une myélosuppression prolongée et un risque leucémogène qui a empêché son utilisation généralisée. Une étude a montré que l'utilisation d'agent alkylant est associée à un risque plus élevé de transformation leucémique (72). Sa posologie est à manier avec justesse en raison d'un effet retardé et un risque d'aplasie importante et tardive. De ce fait, il demande une surveillance par un hémogramme une fois par semaine. Ainsi, sa dose est réduite une fois que l'objectif hématologique est atteint. D'autre part, il est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Dans une étude récente portant sur l'utilisation du busulphan comme thérapie de deuxième intention, il a été montré que chez des patients atteints de la maladie de Vaquez

à un stade avancé intolérants ou réfractaires à l'hydroxyurée, 83% de ces patients ont présenté une rémission hématologique complète. La survenue de thrombose à deux ans n'était que de 11%. Un taux significatif de cas de leucémie aigüe et de transformation fibrotique a été observé. De plus, le busulphan à une dose de 2 mg/ jour permet d'obtenir une réponse hématologique dans la majorité des cas (116). Par conséquent, le busulfan reste un candidat efficace pour les personnes âgées ou bien les patients présentant des comorbidités importantes incapables de tolérer l'hydroxyurée ou l'interféron alpha (117).

d) Le Pipobroman (VERCYTE®)



Le pipobroman est un médicament apparenté aux agents alkylants. Il induit des alkylations au niveau de l'ADN provoquant l'inhibition de la transcription et la formation de radicaux libres favorisant les cassures des brins d'ADN. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 25 mg. La posologie est de 2 à 4 comprimés par jour. Le traitement se déroule en deux phases :

- Une phase d'attaque à la posologie de 1 mg/ kg/jour soit 2 à 3 comprimés avec une réponse hématologique au bout d'un mois. Si les résultats ne sont pas suffisants la posologie peut aller de 1,5 à 3 mg/kg/jour avec une surveillance de la numération sanguine stricte.
- Une phase d'entretien à la posologie de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour dès que l'hématocrite est descendu en dessous de 50%.

La tolérance est relativement bonne mais des effets indésirables peuvent toutefois se manifester tels que des troubles digestifs de type diarrhées, douleurs abdominales et

vomissements. Pendant la phase d'attaque, on peut observer des cytopénies prolongées. Le traitement demande donc une surveillance de la numération de la formule sanguine assez régulière (118). Le pipobroman contrairement à l'hydroxyurée présente une évolution moins rapide vers la myélofibrose comme l'a montré une étude citée précédemment. En revanche, le risque d'évolution leucémique semble plus élevé avec le pipobroman se rapprochant de celui du P32 (119, 120).

L'ELN recommande le pipobroman en seconde intention suite à une maladie de Vaquez non équilibrée avec l'hydroxyurée ou l'IFN alpha. Or, en raison de son fort risque leucémogène on préfère l'utiliser chez des patients âgés ayant une courte espérance de vie et chez des patients dont le risque thrombotique est plus important que le risque de transformation leucémique et myélofibrotique (121).

e) L'Interféron alpha (IFN- $\alpha$ )



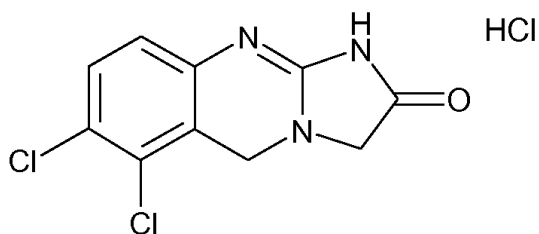
L'interféron alpha est une cytokine sécrétée par les cellules du système immunitaire tels que les macrophages principalement en réponse à des infections virales ou à d'autres agents pathogènes (122). Les interférons ont été découverts il y a plus de 60 ans par Isaacs et Lindenmann (123). Cette cytokine a été nommée interféron en raison de sa capacité à interférer avec la croissance virale. Ils possèdent de grandes fonctions dans l'immunité ce qui a soulevé leur intérêt pour leur utilisation thérapeutique. La thérapie s'est ainsi concentrée sur les maladies tumorales et virales (124). À l'heure actuelle, plusieurs spécialités d'interféron alpha sont disponibles tels que INTRONA®, ROPHERON®, VIRAPHERON®. Ces spécialités sont composées de molécules recombinantes produites par génie génétique et se présentent sous forme de solutions injectables par voie sous cutanée. Dans le traitement de la maladie de Vaquez la posologie habituelle est de 3 MIU, trois fois par semaine.



Depuis plusieurs décennies, l'interféron alpha est utilisé pour contrôler l'érythrocytose et la thrombocytose chez la plupart des patients atteints de la maladie de Vaquez. L'IFN- $\alpha$  possède des propriétés anti-tumorales, anti-prolifératives, pro-apoptotiques, immunomodulatrices et anti-angiogéniques lui donnant un rôle indéniable en tant que thérapie cytoréductrice. Il possède une efficacité pour soulager le prurit et induire une diminution du volume de la rate (125). De nombreuses études ont confirmé que l'interféron alpha était capable d'inhiber la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques, d'atténuer les besoins en phlébotomie et de normaliser le taux de leucocytes et de plaquettes (126). De plus, l'avantage majeur de l'interféron alpha est d'être un médicament dépourvu d'effets pro-leucémiques, donc très utile en thérapie (127). Certaines études ont démontré que les progéniteurs clonaux étaient plus sensibles à l'interféron alpha que leurs homologues normaux et que l'IFN- $\alpha$  réduisait la charge des allèles mutées dans les granulocytes des patients (128). Cependant, malgré son efficacité chez un grand nombre de patients son utilisation reste limitée en raison d'un taux élevé d'effets indésirables majeurs, conduisant à l'arrêt précoce de traitement dans 25% des cas au cours de la première année. De ce fait, l'une des principales préoccupations concernant l'utilisation de l'interféron alpha est sa toxicité. Plusieurs études montrent qu'il peut induire des états pseudo-grippaux avec de la fièvre, des frissons, des maux de tête, des malaises, des myalgies et des arthralgies apparaissant habituellement 1 à 3h après l'administration et diminuant en intensité au cours des semaines qui suivent. Ces symptômes sont dose-dépendants et peuvent être modifiés en diminuant les doses (129). Toutefois, certaines toxicités chroniques sont difficiles à prévenir ou à contrôler. La fatigue chronique et les douleurs musculosquelettiques altèrent la qualité de vie et nécessitent souvent l'arrêt du traitement. Une minorité de patients développent des syndromes de dépression qui demande une vigilance accrue chez les personnes ayant des maladies psychiatriques antérieures. Il est souvent remarqué que les patients ont des changements d'humeur tels que l'anxiété, l'irritabilité et la maussade qui peuvent affecter la vie sociale. Certaines personnes peuvent également avoir des signes de maladies auto-immunes, un dysfonctionnement thyroïdien, une polyarthrite et d'autres maladies auto-immunes rares. Les mécanismes menant à de telles pathologies ne sont pas encore définis mais ils pourraient impliquer les propriétés immunomodulatrices de l'IFN- $\alpha$  (129). Dans le cas d'une grossesse, l'interféron alpha est encore aujourd'hui la seule option en termes de thérapie cytoréductrice envisageable en raison de l'absence de tout effet tératogène et mutagène (130,131). L'IFN- $\alpha$  et l'hydroxyurée

sont tous les deux des thérapies cytoréductives de 1<sup>ère</sup> intention (132). Du fait de son innocuité leucémogène et de son utilisation possible pendant la grossesse l'interféron alpha demeure un traitement de choix chez les patientes jeunes à haut risque. En effet, actuellement, les recommandations BCSH conseillent l'IFN- $\alpha$  pour le traitement de première intention chez les patients de moins de 40 ans nécessitant un traitement cytoréducteur (133). De plus, il est indiqué en deuxième intention dans les thérapies cytoréductives, pour des patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée (134). En définitif, l'interféron alpha est utilisé en première ligne malgré la présence de nombreux inconvénients tel que la fréquence répétée des injections, l'inconfort de la voie parentérale, l'incidence de nombreux effets secondaires avec un profil de toxicité élevé et un prix de revient considérable. Pour remédier à ces incommodités, de nouvelles formes existent dans le paysage thérapeutique tels que les interférons alpha sous formes pégylés en raison d'un profil de sécurité supérieur et une durée d'action plus longue.

f) L'Anagrélide (XAGRID®)



L'anagrélide est un agent anti-thrombotique qui inhibe la maturation et la différenciation des mégacaryocytes ainsi que la synthèse et la libération des plaquettes. Il permet alors de diminuer le nombre de thrombocytes et leur agrégation. La dose utilisée est de 0,5 mg par voie orale trois fois par jour, dose pouvant aller jusqu'à 10 mg/jour. L'anagrélide est indiqué dans les situations où le patient développe des épisodes majeurs thrombotiques et hémorragiques dans le cadre d'une thrombose importante (135). L'anagrélide a été utilisé en premier lieu, pour la thrombocytémie essentielle en seconde intention. Les effets indésirables rencontrés sont des céphalées, des diarrhées, des nausées et des palpitations qui peuvent

être dus à la vasodilatation induite par l'inhibition de la phosphodiesterase 3, propriété que possède l'anagrélide.

## B. Les nouveaux traitements

Dans cette partie, nous évoquerons une nouvelle forme prometteuse d'interféron alpha puis, nous aborderons les thérapies ciblées. La découverte de la mutation *JAK2V617F* présente chez la majeure partie des personnes atteintes de la maladie de Vaquez a conduit au développement de plusieurs thérapies qui cibleraient cette mutation au niveau moléculaire. Pour ce fait, il a été découvert des inhibiteurs de la protéine JAK2. Puis, au-delà de la voie JAK2/STAT5, il a été démontré que les inhibiteurs de l'histone déacétylase et de MDM2 seraient des traitements encourageants dans la prise en charge de la maladie de Vaquez en limitant la prolifération des cellules tumorales.

### 1. L'interféron alpha 2 péglylé (peg IFN- $\alpha$ ) (BESREMI<sup>®</sup>, PEGASYS<sup>®</sup>)



L'interféron monopéglylé est une forme chimiquement modifiée de l'interféron alpha classique. La pégylation produit plusieurs avantages y compris une demie vie plasmatique plus longue, une toxicité plus faible, une stabilité accrue du médicament et de la solubilité sans affecter l'activité thérapeutique (136). Les changements attribués se sont traduits par une amélioration clinique. Les administrations se sont espacées soit, une injection hebdomadaire au lieu de toutes les 24 ou 48h avec l'interféron classique et une diminution des effets secondaires. En plus d'avoir un profil de toxicité plus avantageux, l'interféron alpha peg induit environ 80% de réponses hématologiques et entraîne une rémission moléculaire de 14% (137). L'activité anti-clonale a été prouvée par des réductions de la charge d'allèle de la mutation *JAK2V617F* et la rémission histologique même plusieurs années après l'arrêt du

traitement. Dans une étude récente la plupart des patients ont obtenu une réponse hématologique complète et dans un quart des patients la mutation est devenue indétectable, suggérant que l'interféron alpha pégylé pourrait éradiquer le clone malin (138,139). Dans une autre étude, il a été montré qu'une partie de l'activité clinique de IFN- $\alpha$  peg peut être attribuée à sa capacité à réguler à la hausse l'activité de TP53, qui est un facteur de transcription anti-tumoral (129). L'interféron alpha pégylé a été approuvé par l'EMA (European Medicines Agency) en février 2019 en monothérapie pour les patients atteints de la maladie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique (140).

#### ❖ La toxicité de l'IFN- $\alpha$ peg

La thérapie avec peg contrairement à l'IFN classique est relativement bien tolérée. La neutropénie est la toxicité la plus fréquente. Le taux d'abandon causé par la toxicité lié au peg n'est que de 10% et surtout observé avec des doses initiales plus élevées (180 à 450  $\mu$ g). Une dose de 90  $\mu$ g hebdomadaire a eu comme conséquence des toxicités minimales tout en gardant une activité élevée. Dès lors, la dose de 90  $\mu$ g a été établie actuellement comme la dose de départ associée à une excellente efficacité (141, 142). Néanmoins, sous sa forme pégylé l'IFN- $\alpha$  peut induire des cytolyses hépatiques, des douleurs musculaires et de rare cas d'atteinte auto-immune ou de dépression mais aucune transformation leucémique. De ce fait, l'IFN- $\alpha$  peg est contre indiqué chez les patients atteints de troubles thyroïdiens et psychiatriques.

#### ❖ Les études comparant l'IFN- $\alpha$ peg à l'hydroxyurée

Sur la base des résultats prometteurs de l'interféron alpha peg, des essais cliniques l'ont exploité en tant qu'alternative à l'hydroxyurée. Des chercheurs chinois ont observé au niveau clinique, que l'IFN alpha peg était associé à un besoin plus faible de phlébotomie, une réponse moléculaire meilleure et une survie sans progression plus longue par rapport à l'hydroxyurée. De plus, l'IFN alpha peg permet un meilleur contrôle des symptômes tels que l'érythromélgie, les paresthésies distales et les céphalées (143). L'interféron alpha pégylé a également démontré sa supériorité sur l'hydroxyurée lors d'une étude randomisée permettant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en

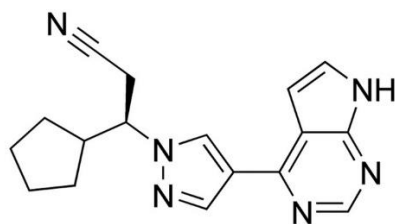
décembre 2018 (144). Il induit une réponse hématologique plus lente que l'hydroxyurée mais plus prolongée, avec moins de toxicités hématologiques, de carcinomes cutanés ou d'ulcères cutanés. Il entraîne également une baisse de la charge allélique de JAK2 contrairement à l'hydroxyurée. Un essai clinique visant à comparer le nouvel interféron monopéglé avec l'hydroxyurée la thérapie standard pour les patients atteints de la maladie de Vaquez, a été développé et portait sur 3 ans de traitement. L'essai PROUD-PV et son étude d'extension CONTINUATION-PV sont des essais de phase III contrôlés, randomisés et effectués dans 48 cliniques en Europe. Les patients âgés de 18 ans et plus, souffraient d'un stade précoce de la maladie et n'avaient pas eu au préalable de traitements cytoréducteurs ou moins de 3 ans de prescription à l'hydroxyurée. Le groupe 1 était traité par l'IFN alpha peg en sous cutané par 100 mg toutes les deux semaines et le groupe 2 était traité par l'hydroxyurée en voie oral 500mg par jour. Après un an d'étude, les patients pouvaient continuer et entrer dans la seconde partie de l'essai CONTINUATION-PV. Le critère premier de l'étude était la non infériorité de l'IFN- $\alpha$  peg par rapport à l'hydroxyurée au niveau de la réponse hématologique, la splénomégalie et la symptomatologie de la maladie. À 24 et 36 mois chez les patients traités par IFN- $\alpha$  peg, la charge allélique moyenne de JAK2V617F était significativement plus faible. Avec ce groupe, les effets secondaires les plus fréquents étaient une élévation des enzymes hépatiques et des troubles psychiatriques contre des cytopénies dans l'autre groupe. En conclusion, l'IFN- $\alpha$  peg a obtenu de meilleurs résultats à 36 mois et non à 12 mois par rapport à l'hydroxyurée au niveau de la réponse hématologie complète, des effets secondaires graves, et de la survie moyenne globale. L'interféron alpha péglé offre donc une option de traitement à long terme précieuse (145). D'autre part, l'interféron alpha peg de par sa prise, à savoir 1 injection sous cutanée par semaine, représente un avantage indéniable par rapport à la prise orale d'hydroxyurée 1 à 3 fois par jour. Une autre étude a souhaité mieux définir le rôle de l'IFN- $\alpha$  peg chez des patients précédemment traités par l'hydroxyurée. L'étude MPD-RC-111 était un essai de phase II évaluant la capacité de la thérapie peg d'induire des réponses hématologiques complètes ou partielles chez les patients qui étaient soit intolérants soit réfractaires à l'hydroxyurée. Plusieurs tests cliniques antérieurs avaient montré des taux de réponses prometteuses mais aussi des effets secondaires menant à des taux significatifs d'arrêt thérapeutique. Il a été donc effectué un essai de phase II par MPD-RC afin d'étudier le taux de réponse de l'IFN- $\alpha$  peg et sa toxicité ainsi que son impact sur les biomarqueurs clés de la maladie, l'incidence de transformation, les changements histopathologiques de la moelle

osseuse, la qualité de vie, la symptomatologie et les événements cardiovasculaires. L'IFN- $\alpha$  peg a été administré en voie sous cutanée, à une dose de départ de 45  $\mu$ g par semaine, et jusqu'à un maximum de 180  $\mu$ g. En conclusion, l'IFN- $\alpha$  peg s'avère être une option efficace dans le choix thérapeutique avec une amélioration des symptômes liés à la maladie, un taux de réponse globale à 12 mois de 60%, mais des taux de toxicités incontestables. L'IFN- $\alpha$  peg n'a pas diminué la qualité de vie des patients qui ont eu la possibilité de le tolérer. L'effet d'une rémission moléculaire et clinique n'a pas encore été confirmé. Le taux de réponse selon le statut mutationnel a été évalué et seulement la présence de la mutation de CALR a été associée à une réponse clinique supérieure mais pas au niveau moléculaire. En effet, l'efficacité thérapeutique de l'IFN- $\alpha$  peg serait plus grande dans un sous-type moléculaire de patient (146). Il n'y a pas eu de valeur pronostic entre la dose administrée et le degré de réponse clinique. D'autre part, l'IFN- $\alpha$  peg induit des résultats meilleurs au sujet de la numération sanguine et de la splénomégalie que l'hydroxyurée (141).

Selon ces précédentes données, on pourrait être tenté de penser que l'IFN- $\alpha$  peg présente un meilleur bénéfice que l'hydroxyurée seulement il manque encore d'autres données comparatives faites selon des protocoles standardisés pour affirmer cette hypothèse (141). Pour l'instant, l'hydroxyurée et l'interféron alpha pégylé sont tous deux recommandés et largement utilisés comme thérapie de première intention chez des patients atteints de la maladie de Vaquez à haut risque.

## 2. Les thérapies ciblées

### a) Le Ruxolitinib (JAKAVI®)



Le ruxolitinib est un puissant inhibiteur sélectif des protéine kinases JAK1 et JAK2. De ce fait, il fait partie de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). C'est une thérapie ciblée utilisée chez les patients présentant la mutation JAK2V617F réfractaires ou intolérants à la thérapie par hydroxyurée. Le ruxolitinib permet d'inhiber la voie de signalisation JAK2/STAT5 et la prolifération cellulaire des progéniteurs hématopoïétiques. Le ruxolitinib existe sous plusieurs dosages tels que 5, 10, 15 et 20 mg. C'est un médicament rapidement absorbé et atteignant une concentration maximale dans les 1 à 2 heures suivant le dosage et possédant une biodisponibilité de 95%. Il est métabolisé par le foie, par le CYP 3A4 et éliminé principalement par les reins. Sa demi-vie moyenne d'élimination est d'environ 3 heures (147). Le ruxolitinib est un médicament déjà autorisé pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes de la myélofibrose (148). Il a été initialement évalué dans une étude de phase II chez 34 patients atteints de la maladie de Vaquez, à un stade avancé, réfractaires ou intolérants à l'hydroxyurée (149). Le ruxolitinib était administré à une posologie de 10mg deux fois par jour. L'essai a montré un bénéfice clinique rapide et persistant en termes de réduction de l'hématocrite, de la résolution de la splénomégalie, de la normalisation des globules blancs et de la numération plaquettaire et enfin une amélioration des symptômes associés à la maladie. Ses effets thérapeutiques ont également été observés dans une autre étude de phase II et III qui a permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par ruxolitinib comparativement à la meilleure thérapie standard disponible chez plus de 200 patients à haut risque résistants ou intolérants à l'hydroxyurée (150). L'essai REPONSE est une étude de phase III menée chez plus de 200 patients où la prise de ruxolitinib 10 mg deux fois par jour a été comparée au standard thérapeutique. Les critères d'évaluation étaient le volume de la rate et le taux d'hématocrite. Le ruxolitinib concédait un meilleur contrôle de l'hématocrite que le traitement standard par hydroxyurée. Il a permis de réduire de manière plus importante soit d'au moins 35% le volume de la rate ainsi que les symptômes de la maladie, avec une grande probabilité de maintenir ces critères sur le long terme. Un taux inférieur de survenue de troubles thromboemboliques a été démontré avec le ruxolitinib, et une plus grande probabilité de survie à 5 ans par rapport aux thérapies classiques. Cependant, des effets apparaissent tels que l'anémie, une thrombocytopénie de grade 3/4, des épisodes de diarrhées, une réactivation d'herpes et autres complications infectieuses. Il a été également signalé un risque plus élevé de cancers de la peau (151). Une seconde étude nommée RESPONSE 2 incluant des patients sans splénomégalie a présenté un contrôle de

l'hématocrite au bout de la semaine 28 et une amélioration des symptômes contrairement aux patients traités par les thérapies classiques. Aucun cas d'anémie et de thrombocytopénie n'est survenu avec le ruxolitinib. Par ailleurs, il a amené une amélioration des symptômes associés à la maladie alors que les patients sous thérapie classique ont connu une aggravation (152). À la semaine 80, 93% des patients sont restés sous ruxolitinib et peu de patients sous les thérapies classiques. Une réponse hématologique durable a été détectée dans la majorité des cas avec le ruxolitinib. Enfin, dans les deux analyses, les patients traités par ruxolitinib développaient moins d'événements thromboemboliques (153).

Sur la base de ces résultats, son utilisation dans la maladie de Vaquez a été validée par la FDA (Food and Drug administration) des États-Unis en 2014 pour les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée. Et depuis décembre 2015, le ruxolitinib a obtenu l'AMM dans le traitement de seconde intention pour les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée atteints de la maladie de Vaquez (154).

L'étude RELIEF est un essai de phase III randomisé en double aveugle évaluant les symptômes liés aux cytokines chez des patients traités par hydroxyurée et par ruxolitinib. Ce dernier a apporté une amélioration des symptômes liés à la maladie (155). Un essai clinique de phase II a étudié l'association entre le ruxolitinib et l'IFN- $\alpha$  peg à faible dose chez des patients auparavant intolérants ou réfractaires à l'IFN- $\alpha$  peg. 9% d'entre eux ont obtenu une rémission complète et 22% une rémission partielle. La charge de la mutation JAK2V617F est passée de 47 à 12%. La combinaison des deux molécules a également diminué la myélofibrose, le volume de la rate et la charge des symptômes, avec une toxicité acceptable pour les patients. L'association des deux traitements a affiché une efficacité au niveau des paramètres hématologiques avec une normalisation rapide et soutenue de la numération sanguine. Le ruxolitinib peut accroître l'efficacité et la tolérance de l'IFN- $\alpha$  peg en réduisant l'inflammation (156). Le traitement combiné peut avoir une action synergique sur le clone malin et la dose réduite des deux molécules peut conduire à une diminution des effets indésirables, ainsi améliorer la qualité de vie des patients. C'est une thérapie qui s'avère être très encourageante. Malheureusement l'étude s'est déroulée seulement sur 2 ans, il faudrait donc attendre pour avoir des résultats sur le long terme. La thérapie combinée installée le plus précocement possible pourrait être bénéfique et conclure à une plus grande rémission. De ce



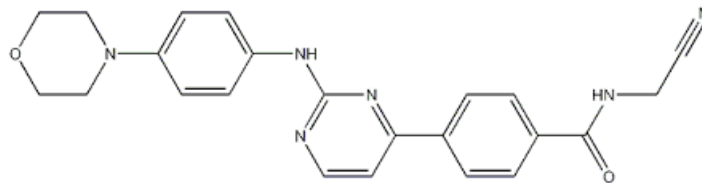
fait, de nouvelles études de phase II sont lancées pour examiner l'impact de cette association chez des patients nouvellement diagnostiqués.

Avant de prescrire le ruxolitinib chez les patients atteints de la maladie de Vaquez, un bilan sanguin est nécessaire afin de contrôler les globules rouges, les plaquettes et les leucocytes. Un hémogramme complet avec numération leucocytaire doit être pratiqué. La dose de départ est de 10 mg deux fois par jour et peut être titrée en fonction de l'innocuité et de l'efficacité du médicament. Les bilans sanguins doivent être répétés toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce que les doses soient stabilisées. Des réductions ou interruptions de doses doivent être envisagées en cas de diminution de l'hémoglobine, des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles (157).

Concernant la toxicité du ruxolitinib, les effets indésirables hématologiques les plus courants sont l'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie dus à la myélosuppression (158). Les saignements ou les signes d'ecchymoses doivent être surveillés et signalés par le patient. Ces symptômes sont souvent liés à un dosage trop élevé, corrigés par une adaptation de dosage. Dans l'ensemble, le ruxolitinib est assez bien toléré. Cependant, il peut y avoir des étourdissements, des troubles digestifs tels que des diarrhées et des douleurs abdominales (159). Il augmente le risque d'infections bactériennes et fongiques et de réactivations virales comme par exemple l'herpès virus et le virus de l'hépatite B. Des cas de tuberculose ou de réactivation de tuberculose latente ont été retrouvés chez des patients traités par ruxolitinib (160). Le risque de développer des infections graves doit être évalué chez chaque patient avant d'entreprendre la thérapie. Les patients devraient être mieux surveillés et informés sur les différents risques d'infections graves de par les effets immunomodulateurs de ce médicament. Il est nécessaire de signaler tous types de symptômes d'infections potentielles tels que des frissons, fièvre, nausées, courbatures et éruptions cutanées. De plus, certains patients peuvent être sujets à des cancers cutanés autres que des mélanomes signalés chez des patients ayant eu des antécédents de cancer de la peau ou des lésions cutanées pré-cancéreuses (161). L'implication du ruxolitinib dans ses effets cutanés n'est pas encore établie.

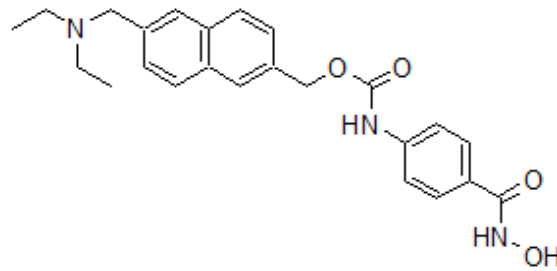
Pour aider les patients dans la prise quotidienne du ruxolitinib et sa compréhension, plusieurs fiches patients très pertinentes sont à leur disposition (161-163). Ce traitement montre une évolution notable dans les options thérapeutiques en offrant aux patients une amélioration de leur qualité de vie sans pour autant encore éradiquer la maladie.

b) Le Momélotinib (CYT387)



Le momélotinib est un autre inhibiteur puissant de JAK1 et JAK2 actuellement en cours d'évaluation. Il exprime une efficacité clinique chez des patients présentant une myélofibrose primaire ou secondaire post-PV ou TE (164,165). Lors d'études de phase I et II il a induit un taux de réponse hématologique de plus de 45% dans le traitement de l'anémie, la splénomégalie et les symptômes de myélofibrose (166). Sur la base de ces résultats une étude randomisée de phase II a évalué l'innocuité et l'efficacité du momélotinib chez les patients atteints de la maladie de Vaquez (NCT01998828) (167). Le momélotinib est administré en voie orale à la posologie de 100 mg ou 200 mg une fois par jour. Sur les 39 patients inscrits seulement 2 ont reçu un taux de réponse globale avec une posologie de 200 mg/jour. Les effets indésirables retrouvés se traduisaient par des céphalées, des étourdissements, des nausées, de la fatigue, de l'hypotension et des douleurs osseuses. Les travaux ont pris fin en 2015 après 12 semaines de traitement en raison d'une efficacité limitée. Pourtant, des essais antérieurs de phase I/II soutiennent une efficacité du momélotinib dans le traitement de la myélofibrose chez les patients présentant un risque primaire ou en post-PV à risque élevé. Or, cette efficacité n'est pas retrouvée chez les patients atteints de la maladie de Vaquez. L'explication de ces résultats n'a pas été élucidée car l'activité du momélotinib n'est pas encore totalement définie.

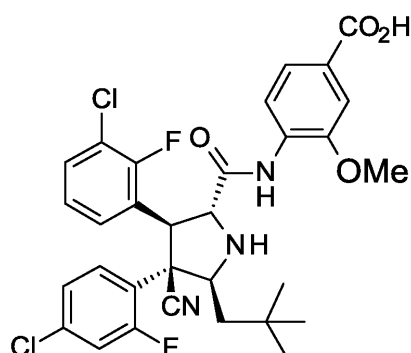
c) Le Givinostat



Le givinostat est un inhibiteur de l'histone désacétylase. Cette enzyme catalyse l'élimination des groupes acétyles des résidus lysine des histones, entraînant une régulation négative de l'expression de certain gène dont le gène suppresseur de tumeur. Il neutralise la prolifération des cellules tumorales en induisant l'arrêt cellulaire, la différenciation des cellules ou l'apoptose (168). Cette classe médicamenteuse est utilisée depuis longtemps pour le traitement des myélodysplasies. L'effet thérapeutique n'est pas seulement dû à l'action sur les cellules malignes mais aussi par l'induction de la multiplication du pool de cellules souches hématopoïétiques persistant en faible nombre chez les patients atteints de la maladie de Vaquez (169). Les inhibiteurs de l'histone désacétylase sont impliqués dans les processus anti-tumoraux. Leur utilisation clinique est retrouvée dans les pathologies cancéreuses (170). Le givinostat est spécifique des cellules présentant la mutation JAK2V617F. En effet, en supprimant l'activité clonogénique des cellules mutées, il permet une croissance des colonies de cellules non mutées montrant ainsi une inhibition spécifique de JAK2617F (171). Une étude de phase II a évalué l'efficacité et la sécurité du givinostat à une dose de 50 mg par jour (172). Il y a eu une réponse hématologique complète dans la majorité des cas, une réduction de la splénomégalie, du prurit et de la charge allélique, une indépendance à la phlébotomie. Dans l'ensemble le traitement a été bien toléré sans aucune toxicité. Une étude de phase II a été menée chez des patients positifs à la mutation JAK2V617F et traités soit avec 50 mg une fois par jour ou deux fois par jour ou associé à l'hydroxyurée. La combinaison givinostat et hydroxyurée a été bien acceptée et après 12 semaines une réponse complète a été observée dans 55 et 50 % des cas chez les patients recevant 50 ou 100 mg de givinostat respectivement. Associé à l'hydroxyurée, il a permis une réduction du prurit chez plus de la moitié des patients. Des effets indésirables de grade 3 n'ont été enregistré que dans 4,5% des cas (173). Afin de poursuivre l'étude, les patients ayant reçu un bénéfice clinique ont pu continuer le traitement par givinostat et ainsi évaluer la tolérance à long terme (174). Au bout d'une médiane de 4

ans, une rémission hématologique complète a été constatée chez 11% des patients et une rémission partielle dans 89% des cas. De plus, 56% des patients avaient un hématicrite normal sans besoin de phlébotomie, une taille de rate normale et une incidence plus faible de survenue de thrombose. La thérapie longue durée a été bien tolérée dans l'ensemble avec seulement trois toxicités de grade 3 et aucune de grade 4. Une étude récente de phase Ib/II a été réalisée afin de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de givinostat en monothérapie et l'innocuité de cette dose. Les patients ont reçu une dose de 100 mg deux fois par jour en cycle de 4 semaines. À la fin des cycles 3 et 6, le taux de réponse globale était de 80,6%. Le givinostat a été bien supporté sans problème de toxicité, seul 2 effets indésirables de grade 3 liés au médicament ont été observés. Les plus courants étaient la thrombocytopénie de grade 1/2 et des troubles gastro-intestinaux. Le prurit grave a été diminué dans 40% des cas et complètement résolu dans 19% des cas après 6 cycles de traitement. La dose maximale tolérée de givinostat a été déterminée à 100 mg deux fois par jour (175). Le givinostat a été bien toléré dans l'ensemble des études de phase I et II et a indiqué des réponses cliniques et hématologiques prometteuses. Un essai clinique mondial de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité du givinostat par rapport à l'hydroxyurée est prévu pour 2021 (176). D'autres inhibiteurs de l'histone désacétylase tels que le vorinostat et le panabonostat existent mais ne sont pas aussi bien tolérés que le givinostat (177).

d) L'Idasanutlin (RG7388)



La protéine p53 est un suppresseur de tumeur fréquemment inactivé dans de nombreux cancers. En effet, elle contrôle les voies opposées aux transformations tumorales. Il s'agit de l'agent le plus important dans la protection de la cellule contre la cancérisation (178). Dans

une cellule normale, en absence de stress ou anomalies fonctionnelles, la protéine p53 est très peu présente du fait de l'activité de MDM2 qui induit son élimination. En revanche, lorsqu'une cellule se trouve dans une situation anormale, l'association entre p53 et MDM2 est arrêtée, ce qui conduit à une augmentation de la concentration en p53 dans la cellule. De nombreux phénomènes, tels que des lésions de l'ADN ou des anomalies du cycle cellulaire peuvent provoquer l'activation de p53. La protéine p53 agit en tant que facteur de transcription qui conduira à l'arrêt du cycle cellulaire, à l'apoptose de la cellule endommagée ou encore à la réparation de l'ADN afin d'assurer le maintien de l'intégrité de la cellule (Figure 18). La protéine p53 est mutée dans près de 50% des cancers qui conduit à une perte de fonction de la protéine. Cependant, les mutations de p53 sont beaucoup moins fréquentes dans les syndromes myéloprolifératifs. La protéine MDM2 est un régulateur négatif de p53 qui en se fixant, mène à sa destruction. Toutefois, dans certain cas elle se retrouve surexprimée dans les cellules mutées traduisant une faible réponse de p53 lors de dommage à l'ADN et donc la survie et la prolifération des cellules cancéreuses (180).

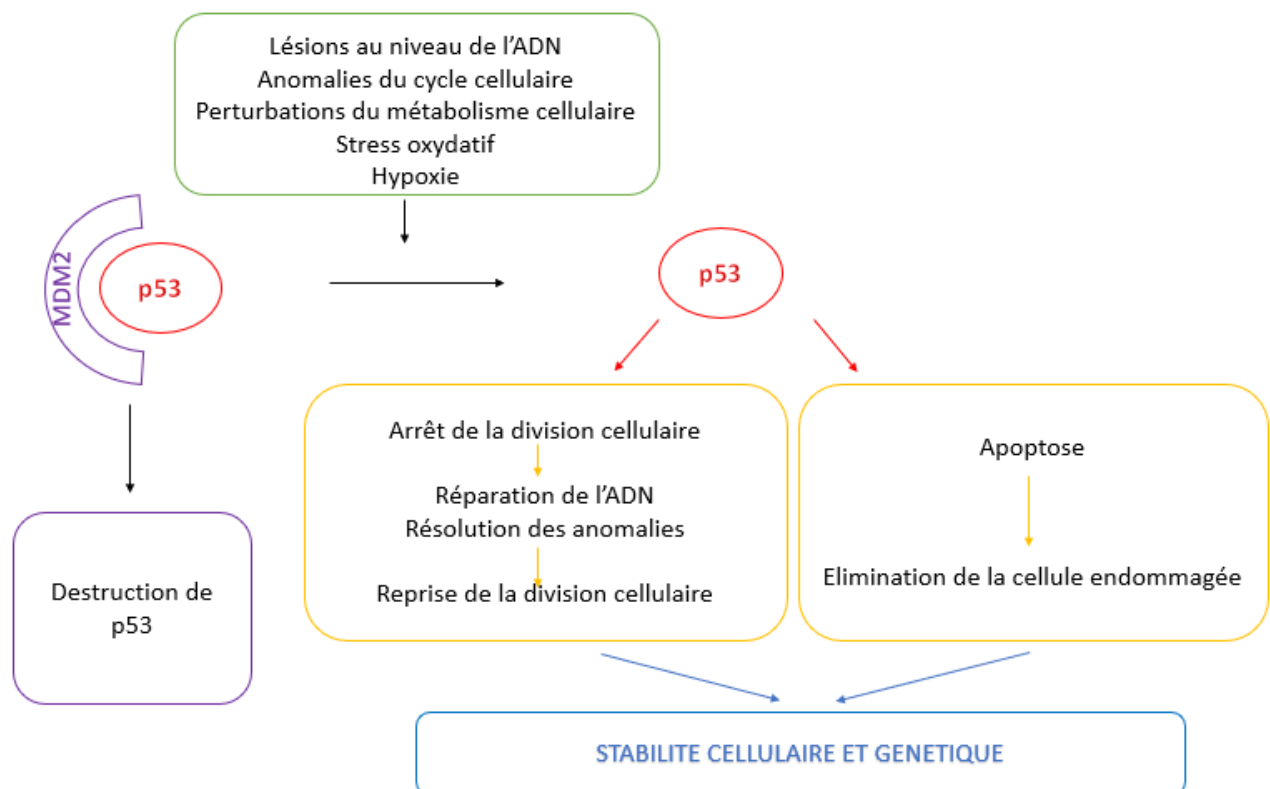


Figure 19 : Représentation des mécanismes de p53 lors de lésion de l'ADN. (179)

Par conséquent, l'interaction entre MDM2 et p53 représente une stratégie thérapeutique intéressante dans de nombreux cancers où p53 est fonctionnelle. La stratégie se concentre sur l'activation du suppresseur de tumeur p53 et donc sur le blocage de la liaison entre p53 et MDM2. Pour cela, les nutlins sont des molécules capables d'interrompre cette liaison. Les nutlins 1, 2 et 3 ont été les premiers inhibiteurs sélectifs et puissants de MDM2. Par la suite, d'autres molécules de la même famille ont montré leur efficacité.

L'idasanutlin est un antagoniste MDM2 de deuxième génération avec un mécanisme cellulaire identique mais avec une puissance accrue, une sélectivité et une biodisponibilité meilleure que ces prédécesseurs. Il possède une activité anticancéreuse. Il se lie à MDM2 bloquant l'interaction entre la protéine MDM2 et le domaine d'activation transcriptionnelle de la protéine suppresseur de tumeur p53. En empêchant l'interaction MDM2 et p53, p53 n'est pas dégradé par les enzymes et l'activité transcriptionnelle de p53 est restaurée (181). Dans le cas de la maladie de Vaquez MDM2 est sur-activée dans les cellules progénitrices hématopoïétiques. L'exposition à un antagoniste de MDM2 entraîne l'activation de p53 et l'épuisement des cellules souches hématopoïétiques malignes. Dans diverses études, les chercheurs ont démontré que la mutation JAK2V617F altérait les réponses de p53 vis-à-vis des dommages de l'ADN en raison d'une augmentation du taux de protéine MDM2. Cette hausse est due à l'accumulation de la autoantigène. Il s'agit d'une protéine qui interagit avec l'ARN MDM2 et favorise sa traduction et donc entraîne un niveau élevé de la protéine MDM2 et une dégradation accrue de p53. D'autre part, la protéine MDM2 en plus d'induire la dégradation de p53 peut également inhiber son domaine de transactivation (182). Dans des études précliniques, l'idasanutlin a démontré une activité anti-tumorale contre des modèles de tumeurs exprimant p53 de façon fonctionnelle (183). En tant que monothérapie, l'idasanutlin délivre des réponses cliniques modestes. La thérapie combinée est à l'étude et envisage déjà une augmentation de son efficacité. Une analyse a combiné l'idasanutlin avec une faible dose d'IFN- $\alpha$  peg dans des cultures *in vitro*. L'antagoniste a entraîné une augmentation des taux de p53 et de l'apoptose des progéniteurs CD34+ mutés tout en épargnant les progéniteurs normaux. L'activité anti-clonale de l'idasanutlin a été potentialisée par l'ajout d'IFN- $\alpha$  peg. Cette association pourrait servir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement à long terme (184). Une autre étude récente de phase I analysait l'administration de l'idasanutlin seul ou en association avec IFN- $\alpha$  peg chez les patients atteints de la maladie de Vaquez à haut risque pour lesquels au moins une ligne de traitement antérieur avait échoué.

Les patients ont été traités à deux niveaux de dose 100 mg et 150 mg par jour, pendant cinq jours consécutifs dans un cycle de 28 jours. Ceux n'atteignant pas au moins une réponse partielle selon les critères de LeukemiaNet après six cycles, ont été autorisés à recevoir un traitement combiné avec une faible dose de IFN- $\alpha$  peg. Après six cycles, la réponse était de 58% en monothérapie et 50% en association avec un taux global de 75% et une durée médiane de 16,8 mois. Il a été observé une diminution du nombre de phlébotomies dans les 12 mois, la résolution de la symptomatologie, une diminution de la splénomégalie et une baisse de 43% de la variante JAK2617F. L'idasanutlin été bien toléré avec aucun souci de toxicité de dose. 41,7% des patients ont présenté des effets indésirables non hématologiques de grade 3 et des nausées de grade 1 ou 2 chez 83% des patients. Les effets indésirables les plus rencontrés étaient des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, constipation et nausées) (185). L'idasanutlin est actuellement en évaluation dans un essai mondial de phase II (NCT02407080) et plusieurs autres recherches sont en cours. Le ciblage de MDM2 est une stratégie de traitement prometteuse, comme en témoigne un nombre croissant d'inhibiteurs entrant dans les essais de phases cliniques. Cependant, d'autres recherches cliniques doivent être plus approfondies pour dénouer le rôle encore incertain des inhibiteurs de MDM2 dans le traitement des malignités hématologiques et autres cancers.

### C. Les recommandations actuelles

Actuellement, aucun traitement ne guérit de la maladie de Vaquez. Les moyens employés visent principalement à prévenir les risques thromboemboliques et non à modifier l'évolution naturelle de la maladie. De ce fait, la thérapie se dessine autour de la classification des risques du patient. Elle n'est pas conçue pour estimer la survie ou le risque de transformation. Pour les patients à faible risque, il est recommandé le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires, la phlébotomie et l'aspirine à faible dose. Ces trois paramètres sont des éléments communs à tous les patients atteints de la maladie de Vaquez. Les patients à risque élevé de thrombose, eux, devraient recevoir en plus des traitements cytoréducteurs. L'hydroxyurée et l'interféron alpha représentent les options standards de première ligne pour ces personnes nouvellement diagnostiquées. Les deux étant comparables chez les individus de tous âges selon les recommandations de l'ELN. Chez les patients jeunes de moins de 40 ans, le traitement par interféron alpha est recommandé en première intention alors que chez

les patients âgés de plus de 40 ans, l'hydroxyurée est préconisée car le risque d'une évolution leucémique à plus long terme ne peut être exclue. Chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas l'hydroxyurée, le ruxolitinib est un choix sûr et efficace pour les porteurs de la mutation JAK2V617F. Dans de tels cas, un passage au busulphan peut être aussi indiqué chez les plus âgés alors que chez les plus jeunes, l'interféron alpha peg peut être alors suggéré. Si toutes les options ne présentent pas de résultats suffisants, le patient a la possibilité de participer à des essais cliniques proposant de nouvelles thérapies encore en expérimentation (Figure 20).

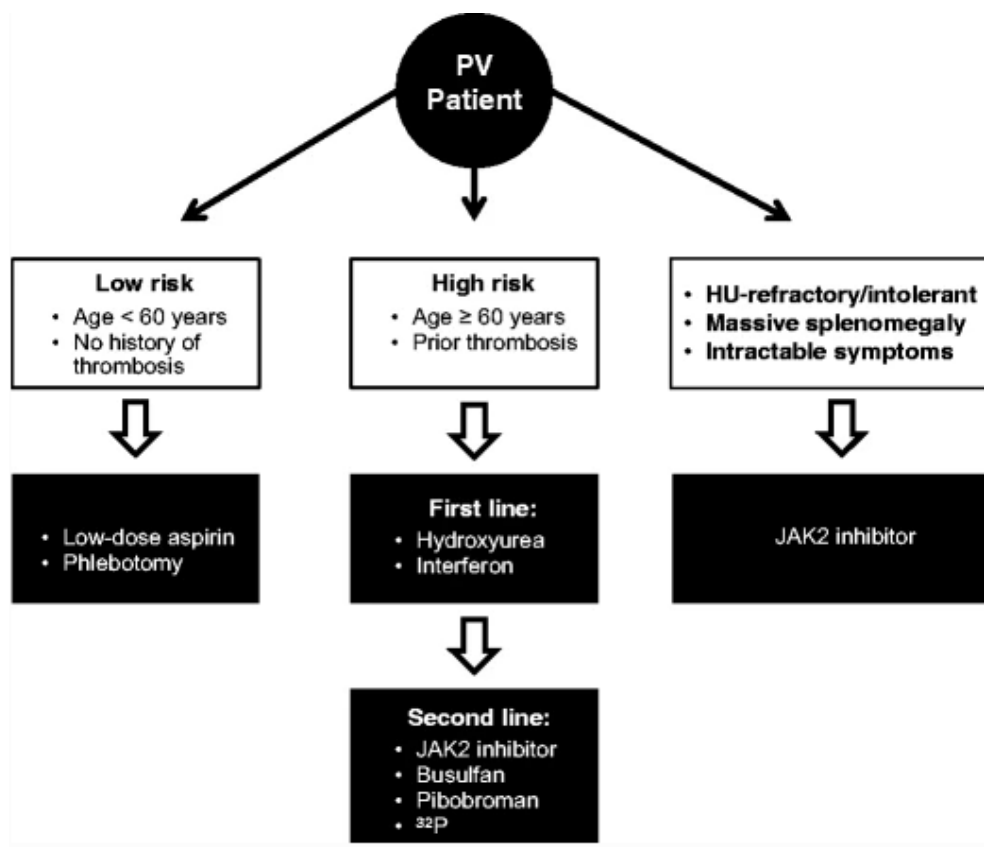


Figure 20 : Algorithme pour le traitement de la maladie de Vaquez. (186)

Bien que certains patients répondent bien aux thérapies actuelles, les traitements efficaces et bien tolérés pour éliminer la maladie font encore défaut. Une grande proportion de patients reste sur la thérapie par hydroxyurée ou interféron alpha peg malgré un manque de réponse et une intolérance. Au fur et à mesure de la disponibilité des thérapies ciblées, il est nécessaire d'identifier les patients susceptibles de bénéficier au mieux des thérapies actuelles et ceux qui



en sont résistants ou intolérants. Pour cela, des critères normalisés pour l'interprétation et la comparaison des essais cliniques sont devenus essentiels. En 2013, l'ELN a établi des références à utiliser lors des études cliniques. Ces critères incluent des données hématologiques, cliniques et histologiques et évaluent les effets à long terme des nouvelles molécules (Figure 21). Cette classification donne une définition plus précise des critères de réponse au traitement et devrait guider le médecin, au mieux, dans la sélection du médicament le plus approprié pour le patient.

<b>CRITERES</b>
<b>LA REMISSION COMPLETE</b>
<b>A</b> : Résolution durable des signes de la maladie, comprenant la palpation de l'hépatosplénomégalie, amélioration importante des symptômes de la maladie <b>ET</b>
<b>B</b> : Rémission durable au niveau du sang périphérique définie par un hématicrite < 45% sans recours à la saignée, numération plaquettaire < 400 G/L et numération leucocytaire < 10 G/L <b>ET</b>
<b>C</b> : Absence de progression de la maladie, d'événements thrombotiques et hémorragiques <b>ET</b>
<b>D</b> : Rémission observable histologiquement au niveau médullaire définie par l'aspect normal de la moelle, absence d'hyperplasie au niveau des trois lignées hématopoïétiques et fibrose pas plus avancé que le stade 1
<b>LA REMISSION PARTIELLE</b>
<b>A</b> : Résolution durable des signes de la maladie, comprenant la palpation de l'hépatosplénomégalie, amélioration importante des symptômes de la maladie <b>ET</b>
<b>B</b> : Rémission durable au niveau du sang périphérique définie par un hématicrite < 45% sans recours à la saignée, numération plaquettaire < 400 G/L et numération leucocytaire < 10 G/L <b>ET</b>
<b>C</b> : Absence de progression de la maladie, d'événements thrombotiques et hémorragiques <b>ET</b>
<b>D</b> : Pas de rémission au niveau médullaire et persistance de l'hyperplasie des trois lignées hématopoïétiques
<b>AUCUNE REPONSE</b>
Toutes les réponses ne satisfaisant pas aux critères de rémission partielle
<b>MALADIE EVOLUTIVE</b>
Transformation en myélofibrose post PV, syndrome myélodysplasique ou leucémie aigue

Figure 21 : Critères de réponse au traitement pour la maladie de Vaquez établis par l'ELN.

Depuis maintenant 15 ans, la compréhension de la maladie de Vaquez s'est améliorée grâce à la découverte des mutations de JAK2. De nombreux progrès ont été réalisés, notamment avec l'approbation des inhibiteurs de JAK2 pour les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée. De nouveaux traitements sont récemment entrés dans le domaine clinique avec la promesse d'une meilleure prise en charge globale des patients. Il reste encore des lacunes concernant la thérapie cytoréductrice optimale de première ligne ainsi que l'éligibilité ou non des patients. Il n'existe pas actuellement de traitement « miracle », mais les avancés en termes de thérapies ciblées sont prometteuses. La meilleure thérapie reste celle qui lui sera la mieux adaptée, personnalisée et tolérée ; celle qui maîtrisera la maladie de Vaquez. C'est en ces exigences que le défi thérapeutique reste encore inachevé.

## IV. Conseils à l'officine

### A. Cas clinique d'une patiente atteinte de la maladie de Vaquez

Après avoir évoqué les différentes caractéristiques physiologiques et biologiques, ainsi que les différentes approches thérapeutiques de la maladie de Vaquez, nous allons mettre en évidence l'aspect clinique en s'appuyant sur le cas de Madame F.

#### 1. Histoire de la patiente

Madame F est une patiente originaire des Landes, diagnostiquée de la maladie de Vaquez il y a 4 ans. Elle est âgée de 74 ans, retraitée depuis bientôt 20 ans. Madame F ne fume pas, vit seule, cependant très entourée de sa famille et de ses amis. D'autre part, la patiente est atteinte d'hypertension artérielle depuis quelques années.

##### a) Découverte de la maladie

La maladie de Vaquez a été découverte de manière fortuite lors d'une prise de sang de routine signalant à l'hémogramme une augmentation des globules rouges et des plaquettes. Au niveau clinique, la patiente souffrait d'une fatigue accrue et inexplicée depuis plusieurs mois. Toutefois, elle ne mentionnait pas d'autres symptômes caractéristiques. Le diagnostic de maladie de Vaquez a été confirmé à l'hôpital dans le service d'hématologie.

##### b) La prise en charge

La mise en place du traitement s'est déroulée dès la confirmation du diagnostic. Compte tenu du taux d'hématocrite élevé et du risque vasculaire auquel est exposée la patiente, le traitement d'urgence par saignées est mis en place rapidement. Ainsi, dans un premier temps madame F a eu donc recours à des saignées, une fois par mois pendant plusieurs mois en milieu hospitalier. La patiente supportait bien les séances d'une durée de 20 minutes. Les saignées étaient pratiquées après un bilan sanguin qui confirmait ou non l'utilité de cette

prescription. À la suite des saignées, la patiente manquait de fer et essayait de compenser par une alimentation équilibrée. Madame F fait partie de la catégorie à risque élevé pour la survenue d'évènements thrombotiques de par son âge de plus de 60 ans. De ce fait, un traitement de fond cytoréducteur par HYDREA® 500 mg à la posologie d'un comprimé par jour a été entrepris, associé à de l'aspirine 100 mg 1 comprimé par jour. Son traitement est toujours d'actualité et n'a pas été modifié au cours des années. Il a permis une diminution significative des taux de plaquettes et de globules rouges. La maladie reste stable mais la patiente ressent toujours une fatigue constante.

## 2. La maladie de Vaquez au quotidien

### a) Suivi thérapeutique

La maladie de Vaquez est une pathologie chronique évolutive qui nécessite un suivi médical strict afin de prévenir toutes complications cardio-vasculaires.

- Visites médicales :

La patiente voit régulièrement son médecin traitant à raison d'une fois par mois. Il surveille sa tension et le bon fonctionnement de son traitement. Quant à l'hématologue, elle s'y rend tous les 3 mois pour une visite de routine après avoir fait au préalable un bilan sanguin. Il s'agit du spécialiste qui la suit depuis le diagnostic de la maladie de Vaquez.

- Surveillance biologique :

La surveillance biologique se concentre sur une prise de sang montrant le taux de globules rouges, de plaquettes, d'hématocrite et d'hémoglobine.

### b) Aspect psychologique

Le ressenti de la patiente est assez satisfaisant car elle ne souffre pas de symptômes autre que la fatigue. Elle ne présente pas d'effets indésirables du traitement par HYDREA®. Madame F peut continuer ses activités journalières tout en faisant attention à ne pas trop se fatiguer. Étant à la retraite, elle dispose de plus de temps pour prendre soin d'elle. Cependant, elle ne peut plus s'occuper seule de l'entretien de sa maison. Certaines tâches ménagères sont

devenues trop compliquées pour elle, compte tenu de son état de lassitude. Par ailleurs, elle est aidée par sa famille et ses amis. Pour madame F, la maladie de Vaquez affecte sa vie quotidienne mais de façon acceptable car elle ressent seulement une fatigue permanente. En règle générale, les patients peuvent ressentir beaucoup plus de symptômes qui affectent leur quotidien. De ce point de vue, consciente, madame F en est rassurée.

## B. Accompagnement des patients atteints de maladies chroniques

Dans cette partie nous aborderons le rôle primordial du pharmacien dans la surveillance et l'optimisation du traitement ainsi que dans la prise en charge des effets indésirables. Il est un réel soutien pour une patiente atteinte d'une pathologie chronique telle que la maladie de Vaquez.

### 1. Suivi thérapeutique

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé détenant une place à part entière dans la prise en charge des patients. Il possède un lien de proximité avec sa patientèle, qui fait de lui un acteur de santé de premier recours. Un des rôles principaux du pharmacien est de vérifier la bonne observance du patient vis-à-vis de son traitement. Plusieurs outils sont à sa disposition du patient pour faciliter la prise du médicament, tels que des fiches médicaments élaborées par le laboratoire, des fiches conseils, des fiches de suivi de traitements, des piluliers ainsi que des plannings de prise hebdomadaire. L'observance des patients souffrants de maladies chroniques est un aspect très important de la prise en charge. Les patients non observants connaîtront des problèmes d'efficacité de traitement. La chronicité et la durée des traitements sont des facteurs qui modifient l'observance thérapeutique au cours du temps. Les patients ont effectivement, tendance à oublier ou arrêter des prises lorsque les traitements sont longs et contraignants. Ils peuvent ressentir une certaine lassitude envers des traitements ou même une perte de confiance vis-à-vis de leur efficacité et de leur utilité. De plus, une éventuelle amélioration de l'état de santé du patient peut aussi l'inciter à arrêter son traitement. Dans ces situations notamment, le pharmacien a une forte mission d'information mais aussi de soutien. Face à des moments de doute, d'interrogation le patient a besoin d'un intervenant de première ligne, disponible, attentif et capable de donner les

conseils nécessaires de façon à maximiser l'efficacité du traitement. L'adhérence thérapeutique doit être évaluée de manière précise et consciencieuse par les professionnels de santé impliquant l'intervention des patients eux-mêmes et facilitera une bonne observance. Si la personne croit en son traitement, alors elle l'acceptera et respectera la prescription. Cette adhérence thérapeutique est fondamentale. Elle module l'efficacité du traitement, la survenue des effets indésirables et rallonge l'espérance de vie du patient. Le cas contraire peut engendrer une diminution de l'efficacité du médicament. Une meilleure connaissance de la maladie et du traitement ainsi qu'une bonne gestion quotidienne des médicaments influent de manière positive l'adhérence thérapeutique. Il semble donc plus que nécessaire, pour tout professionnel de santé, de mettre en place un accompagnement personnalisé du patient et de déployer des stratégies pour faciliter cette adhérence. La mission de coordination des soins du pharmacien, en partenariat avec le médecin, représente ici un atout primordial. Toutefois, la réussite de cet engagement passe par une participation active du patient. D'où l'intérêt de bien connaître la personne afin que cet accompagnement et cette éducation thérapeutique lui soient bénéfiques.

## 2. Prise en charge des effets indésirables

Le pharmacien est le principal acteur de la dispensation des traitements et de la gestion des effets indésirables. Il s'agit de l'allié le mieux placé pour aider les patients dans leur lutte contre les effets indésirables et leur gestion. En tant que pharmacien il détient la connaissance des mécanismes d'actions, des propriétés pharmacologiques, des effets indésirables des traitements. Il est nécessaire pour lui de travailler en lien avec d'autres professionnels de santé afin de trouver des alternatives et soulager le patient dans son quotidien. Ce maillage territorial prend ici toute son importance.

## 3. Conseils hygiéno-diététiques pour le risque cardio-vasculaire

Le pharmacien d'officine doit rappeler aux patients les facteurs de risques cardio-vasculaires pour minimiser la survenue d'accidents ou de complications thrombotiques. Il peut indiquer les conseils hygiéno-diététiques nécessaires à une réduction du risque. Il conseille donc aux patients un régime alimentaire adapté à la situation. L'alimentation est la première démarche

thérapeutique. Les recommandations portent sur une alimentation riche en fruits et légumes, pauvre en sel, sucre, cholestérol et acides gras saturés pour limiter le risque d'athérosclérose. De plus, une activité physique régulière adaptée à la personne et une bonne hydratation journalière peuvent être conseillées. L'activité physique semble également très efficace pour un meilleur état de santé psychologique.

#### 4. Soutien moral

Outre son rôle informatif, le pharmacien peut être un soutien moral pour le patient. La maladie de Vaquez est peu connue de la population. Le pharmacien se doit d'informer et de rassurer. Étant un interlocuteur privilégié, il devient un conseiller de confiance. Il connaît le patient mais aussi son entourage, car il traite et suit son dossier de santé. Une relation de confiance peut alors s'instaurer. La communication est un maillon nécessaire dans l'éducation thérapeutique. Du fait donc de son accessibilité, de la fréquence des contacts, de la bonne connaissance des patients, le pharmacien a la possibilité d'encourager la personne à exprimer ses inquiétudes. Il s'agit notamment d'être disponible, à l'écoute sans jugement, de faire preuve aussi d'empathie et de valoriser tous les efforts, même minimes, réalisés par le patient. La survie et les risques de thromboses devraient être soulignés aux patients dès que le diagnostic est établi. Les complications et leurs probabilités devraient être divulguées. Les options thérapeutiques doivent être discutées avec le patient et acceptées par ce dernier, avec des commentaires concernant la façon dont la maladie et son traitement affecteront ou non la qualité de vie du patient. Le pharmacien d'officine se doit de venir compléter et éclaircir les explications données par le praticien. Il doit en permanence se renouveler et mettre à jour ses connaissances au vu des nouvelles découvertes thérapeutiques notamment concernant les maladies rares ou chroniques. D'autres part, des associations existent pour soutenir les patients atteints de la maladie de Vaquez tel que l'association [Alte-smp.org](http://Alte-smp.org) qui peut être une aide importante pour les patients atteints des syndromes myéloprolifératifs.

## CONCLUSION

La maladie de Vaquez a été découverte il y a plus d'un siècle. Au fil des années, les travaux de recherche ont permis d'enrichir sa connaissance sur le plan diagnostique et thérapeutique avec notamment l'émergence de nouvelles approches médicales. Au cours des quinze dernières années, de nombreuses études ont amélioré de façon impressionnante, notre compréhension concernant la base génétique de la maladie de Vaquez. Jusqu'à présent, cela c'est principalement traduit par de meilleures approches diagnostiques. Les données génétiques sont actuellement utilisées pour développer des modèles pronostiques et prédictifs ainsi que pour surveiller la réponse de la maladie à des médicaments novateurs permettant de cibler le clone mutant. À ce jour, de nouvelles molécules et protocoles font l'objet de recherches. Cependant, la maladie de Vaquez reste encore une pathologie dont on ne guérit pas. Les traitements mis en place vont alors permettre d'allonger l'espérance de vie et améliorer le quotidien des patients en diminuant les complications engendrées par cette maladie. Les symptômes peuvent avoir d'importants impacts sur la vie quotidienne des patients comme nous avons pu le voir avec l'exemple de madame F. La maladie de Vaquez demande un suivi thérapeutique permanent afin de contrôler à bien l'évolution de la maladie.

Dans ce dessein, le rôle du pharmacien d'officine au cours de la prise en charge du patient est essentiel. En effet, il fait partie intégrante du parcours de soin. Il est impératif, que nous restions conscients, en tant que soignants, des objectifs appropriés à chaque patient tenant compte de la personnalité de chacun et de sa tolérance quant à la thérapie choisie. C'est un moteur précieux et nécessaire que de vouloir améliorer leur qualité de vie tout en trouvant des solutions thérapeutiques efficaces. L'intérêt du patient l'emporte sur toutes les autres considérations.



## V. Bibliographie

1. <http://img.xooimage.com/files68/d/c/7/26-h-matopo-se-2d0a591.jpg>
2. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/23-hematopoiese-cellules-souches-hematopoiétiques-facteurs-de-croissance>
3. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/20-erythropoiese>
4. Cours d'hématologie de 3<sup>ème</sup> année Pharmacie Université de Bordeaux par le professeur DESPLAT Vanessa
5. [https://ar.21-bal.com/pars\\_docs/refs/5/4435/4435\\_html\\_8fe753.png](https://ar.21-bal.com/pars_docs/refs/5/4435/4435_html_8fe753.png)
6. <http://dopage-sportif-l-epo.weebly.com/uploads/6/5/8/0/65806485/6329547.png?450>
7. <https://planet-vie.ens.fr/sites/default/files/pages/mig/Figure%20%20E2%80%93%20Les%20%C3%A9tapes%20de%20l%E2%80%99%C3%A9rythropo%C3%AF%C3%A8se.png>
8. <http://medfes1.free.fr/Forum/2emannee/Cm/Hematologie/cours%20n%204%20Erythropoi%8se.ppt>
9. [http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/Physio\\_Ery.pdf](http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/Physio_Ery.pdf)
10. <http://medecine-integree.com/polyglobulie/>
11. Duployez N. Prépa Pharma Hématologie. 2<sup>ème</sup> éd. Deboeck supérieur ; 2017.
12. Ania B.J., SUMAN V.J., SOBELL J.L *et al.* Trend in the incidence of Polycythemia Vera among Olmsted Country Minnesota Residents 1935-1989. *American Journal of Haematology*. 1994 ; 47 : 89-93
13. Berglung S, Zettervall O. Incidence of Polycythemia Vera in a defined population. January 1992.
14. RJ McNally, D Rowland, E Roman, RA Caetwright. Age and sex distributions of hematological malignancies in the UK.
15. Vaquez H. Sur une forme spéciale de cyanose accompagnée d'hyperglobulie excessive et persistant. *Compt rend soc de biol* 1895. Paris 44 : 384-388.
16. Osler W. A clinical lecture on erythraemia (polycythaemia with cyanosis, maladie de Vaquez). 1908 *Lancet* 1 : 143-146.
17. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951 ; 6 : 372-375.
18. Pierre-Édouard D, Matteo G. Les syndromes myéloprolifératifs, hors leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2019 : 25(4) : 213-222.
19. James W. Vardiman, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Richard D. Brunning, Michael J. Borowitz, Anna Porwit, Nancy Lee Harris, Michelle M. Le Beau, Eva Hellström-Lindberg, Ayalew Tefferi, Clara D. Bloomfield. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, July 30, 2009, 114 (5)
20. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera : stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 913-916.
21. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2006 ; 107 : 4214-4222.

22. Chen G. Polycythemia vera and its molecular basis : An update. *Best Practice et research clinical haematology*. 2006 ; 19 : 387-397
23. Prchal J.F. Axelrad A.A. Letter : Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 1974, 290 : 1382.
24. Vignais M-L. Protéines JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire. *Médecine/sciences* 1997 ; 13 : 1277-84.
25. [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(05\)00230-3](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(05)00230-3)
26. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C *et al.* A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005 ; 434 : 1144–1148.
27. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.D., *et al.* A gain-of-function mutation of Jak2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 : 1779-1790.
28. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J., *et al.* Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005 ;7 :387-397.
29. Baxter E.J., Scott I.M., Campbell P.J., *et al.* Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet.* 2005 ; 365 : 1054-1061.
30. Zhao R, Xing S, Li Z, *et coll.* Identification d'une mutation acquise de JAK2 dans la polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 22788–22792.
31. Tefferi A. Mutations galore in myeloproliferative neoplasms : would the real Spartacus please stand up ? *Leukemia* 2011 ; 25 : 1059–1063.
32. <http://www.deduveinstitute.be/fr/receptor-and-JAK-signaling-and-hematology>
33. Ugo V, Ianotto J-C. Les syndromes myéloprolifératifs : diagnostic, classification, marqueurs moléculaires, pronostic, complications et indications thérapeutiques. *John Libbey Eurotext* volume 18, numéro 2, 2012.
34. <https://angiologist.com/general-medicine/janus-kinase-2-jak2/>
35. Chauveau A, Ianotto J-C, Ugo V, Lippert E. Mutation de la calréticuline dans les syndromes myéloprolifératifs : le chaînon manquant ? *John Libbey Eurotext Hématologie* volume 20, numéro 1, 2014.
36. Percy M.J., Scott L.M., Erber W.N., Harrison C.N., Reilly J.T., Jones F.G., Green A.R., McMullin M.F. The frequency of JAK2 exon 12 mutations in idiopathic erythrocytosis patients with low serum erythropoietin levels. *Haematologica* 92, 2007, 1607-1614
37. Scott L.M., Tong W., Levine R.L., Scott M.A., Beer P.A., Stratton M.R., Futreal P.A., Erber W.N., McMullin M.F., Harrison C.N. *et al.* JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356 : 459- 468.
38. Tondeur S, Paul F, Riou J, Mansier O, Ranta D, Le Clech L, *et al.* Long-term follow-up of JAK2 exon 12 polycythemia vera : a french intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM) study. *Leukemia* 21 jul 2020.
39. O'Keefe C, McDevitt MA, Maciejewski JP. Copy neutral loss of heterozygosity : a novel chromosomal lesion in myeloid malignancies. *Blood*, 8 avr 2010, 115(14) : 2731- 2739.
40. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Rambaldi A., Barosi G., Marchioli R., Marfisi R.M., Finazzi G., Guerini V., Fabris F, *et al.* Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 110, 2007, 840-846.
41. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V., Bogani C., Ferrini P.R., Rambaldi A., Guerini V, *et al.* Prospective identification of high-risk

- polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 21, 2007b,1952-1959.
42. Valade S, Lemiale V, Mariotte E. Hyperviscosity Syndrome : an update for Intensivists. *Med. Intensive Réa* 2018 27 : 317-323.
  43. Ahn B.Y., Choi K.D., Choi Y.J., Jea S.Y., Lee J.E. Isolated monocular visual loss as an initial manifestation of polycythemia vera. *J Neurol Sci.* 2007 ; 258 : 151-153.
  44. Yahya Buyukasik, Ridvan Ali, Cem Ar, Mehmet Turgut, Selim Yavuz, Guray Saydam. Polycythemia vera : diagnosis clinical courses, and current management. *Turk J Med Sci.* 2018; 48(4) : 698-710.
  45. Pin-Pen Hsieh, Randy J Olsen, Dennis P O'Malley, Sergej N Konoplev, Jerry W Hussong, Cherie H Dunphy, *et al.* The role of Janus Kinase 2 V617F mutation in extramedullary hematopoiesis of the spleen in neoplastic myeloid disorders. *Mod Pathol.* 2007; 20(9) : 929-35.
  46. Michael H.Kroll, Laura C Michaelis, Srdan Verstovsek. Mecanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev.* 2015 ; 29(4) : 215-21.
  47. Emanuel, R.M.; Dueck, A.C.; Geyer, H.L.; Kiladjian, J.J.; Slot, S.; Zweegman, S.; te Boekhorst, P.A.W.; Commandeur, S.; Schouten, H.C.; Sackmann, F.; *et al.* Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score : Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J. Clin. Oncol.* 2012, 30, 4098–4103.
  48. Ruben Mesa, Carole B Miller, Maureen Thyne, James Mangan, Sara Goldberger, Salman Fazal *et al.* Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity : the MPN Landmark survey. *BMC Cancer.* 2016 Feb 27 ; 16 : 167.
  49. <https://www.medical-actu.com/cours/hematologie/polyglobulie/>
  50. <http://aihemato.cluster013.ovh.net/AIH/documents/Cours%20DES/DES%202019-05-17/F.%20Girodon%20CAT%20diagnostique%20devant%20une%20Erythrocytose.pdf>
  51. Mc Mullin M-F, Harrison C N, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J *et al.* A guideline for the diagnostic and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan ; 184(2) : 176-191.
  52. F.Girodon, B. Gardie, S. Hermouet. Polyglobulies idiopathiques. *Correspondance en Onco-Hématologie vol. X n°6* 2015.
  53. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf>
  54. Jerry L Spivak. Polycythemia vera : myths, mecanism, and management. *Blood* 2002; 100 (13) : 4272-90.
  55. T Barbui, J Thiele, A M Vannucchi, A Tefferi. Rethinking the diagnostic criteria for polycythemia vera. *Leukemia.* 2014 Jun ; 28(6) : 1191-5.
  56. Tefferi A, Vardiman J W. Classification and diagnosis of myelolateoliative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008 ; 22 : 14-22.
  57. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera : From diagnosis to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 13 ; 21(16) : 5805.
  58. Barbui, T.; Thiele, J.; Carobbio, A.; Gisslinger, H.; Finazzi, G.; Rumi, E.; Randi, M.L.; Vannucchi, A.M.; Gisslinger, B.; Müllauer, L.; *et al.* Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am. J. Hematol.* 2014, 89, 199–202.

59. Barbui, T.; Thiele, J.; Gisslinger, H.; Finazzi, G.; Carobbio, A.; Rumi, E.; Randi, M.L.; Bertozzi, I.; Vannucchi, A.M.; Pieri, L.; *et al.* Masked polycythemia vera (mPV) : Results of an international study. *Am. J. Hematol.* 2014, 89, 52–54.
60. Daniel A Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jurgen Thiele, Michael J Borowitz, Michelle M Le Beau *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19 ; 127(20) : 2391-405.
61. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, Randi ML, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Bertozzi I, Casetti I, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Tefferi A (2014). In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood* 124 : 3021–3023.
62. Polycythemia vera : The natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 1 ; 123 : 656-664.
63. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, Marilus R, Villegas A, Tognoni G, Barbui T (2005) Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 23 : 2224–2232.
64. Kaifie 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.* 2016 Mar 5 ; 9 : 18.
65. Martin Griesshammer, Jean-Jacques Kiladjian, Carlos Besses. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2019 May ; 98(5) : 1071-1082.
66. Kwaan H.C. and Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003, 29 : 451-458.
67. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, *et al.* Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : a meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 (25) : 4921-8.
68. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP *et al.* Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera : a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J.* 2017. 7 : 662.
69. Marchioli R., G. Finazzi, R. Landolfi, J. Kutti, H. Gisslinger, C. Patrono, *et al.* Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10) : p. 2224-32.
70. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017 Feb 9 ; 129(6) : 680-692.
71. Landolfi R., Di G.L., Barbui T., De S., V, Finazzi G., Marfisi R., Tognoni G., Marchioli R. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*, 2007, 109 : 2446-2452.
72. A Tefferi, E Rumi, G Finazzi, H Gisslinger, A M Vannucchi, F Rodeghiero *et al.* Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera : an international study. *Leukemia.* 2013 Sep ; 27, 1874-1881.
73. Barbui T, Masciulli A, Marfisi MR, Tognoni G, Finazzi G, Rambaldi A, Vannucchi A. White blood cell counts and thrombosis in polycythemia vera : a subanalysis of the CYTO-PV study. *Blood.* 2015 Jul 23 ; 126(4) : 560-1.
74. Ronner L, Podoltsev N, Gotlib J, Heaney M L, Kuykendall A T, O’Connell C, *et al.* Persistent leukocytosis in polycythemia vera is associated with disease evolution but not thrombosis. *Blood.* 2020 May 7 ; 135(19) : 1696-1703.

75. Sever M, Quintás-Cardama A, Pierce S, Zhou L, Kantarjian H, Verstovsek S. Significance of cytogenetic abnormalities in patients with polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2013 Dec ; 54 (12) 2667–2670.
76. Gangat N, Strand J, Lasho T L, Finke C M, Knudson R A, Pardanani A, Li C Y, Ketterling R P, Tefferi A. Cytogenetic studies at diagnosis in polycythemia vera : Clinical and JAK2V617F allele burden correlates. *Eur. J. Haematol*. 2008, 80, 197–200.
77. Tefferi A, Lasho T L, Guglielmelli P, Finke C M, Rotunno G, Elala Y *et al*. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood advances* 1, 21-30.
78. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Pardanani A, Lasho T L, *et al*. 20 + years without leukemic or fibrotic transformation in essential thrombocythemia or polycythemia vera : predictors at diagnosis. *Eur J Haematol*. 2008 May ; 80(5) : 386-90.
79. Cerquozzi C, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia : a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015 Nov 13 ; 5(11) : e366.
80. Bai J, Ai L, Zhang L, Yang F, Zhou Y, Xue Y. Incidence and risk factors for myelofibrotic transformation among 272 Chinese patients with JAK2-mutated polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2015 Dec ; 90(12) : 1116-21.
81. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E *et al*. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood* 2008 ; 111 : 3383–3387.
82. Alvarez -Larran A, Bellosillo B, Martinez-Aviles L, Saumell S, Salar A, Abella E *et al*. Post polycythaemic myelofibrosis : frequency and risks factors for this complication in 116 patients. *Br J haematol*. 2009 Sep ; 146(5) 504-509.
83. 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* 2008 ; 22 : 437–438.
84. Tefferi A, saeed L, Hanson C A, Ketterling R P, Pardanani A, Gangat N. Application of current prognostic models for primary myelofibrosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017 ; 31 : 2851-2852.
85. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M *et al*. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017 ; 31 : 2726–2731.
86. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C *et al*. Acute leukemia in polycythemia vera : an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005 ; 105 : 2664–2670.
87. Kiladjian, J.J., Chevret, S., Dosquet, C., Chomienne, C. & Rain, J.D. (2011) Treatment of Polycythemia Vera with hydroxyurea and pipobroman : final results of randomized trial initiated in 1980. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 3907-3913.
88. Chievitz E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythemia vera. *Acta Med Scand*. 1962 Nov ; 172 : 513-23.

89. Mc Mullin M F, Wilkins B S, Harrison C N. Management of polycythemia vera : a critical review of current data. *British Journal of Haematology*. 2015.
90. Figure 17 : Ayalew Tefferi, Tiziano Barbui. Polycythemia vera and essential thrombocythemia : 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019 Jan ; 94(1) : 133-143.
91. [http://patrimoinemedical.univmed.fr/articles/article\\_saignee.pdf](http://patrimoinemedical.univmed.fr/articles/article_saignee.pdf)
92. <https://lesgeneralistes-csmf.fr/2019/03/01/histoire-la-saignee-en-medecine-une-tres-longue-histoire-qui-est-pas-encore-terminee/>
93. Pierre Brissot. The phlebotomy in medicine : between therapeutic illusion and virtue. *Bull. Acad. Natle. Méd.*, 2017, 201, n°4-5.
94. Marchioli, R.; Finazzi, G.; Specchia, G.; Cacciola, R.; Cavazzina, R.; Cilloni, D.; De Stefano, V.; Elli, E.; Iurlo, A.; Latagliata, R.; *et al.* Cardiovascular events and intensity of treatment in Polycythemia Vera. *N. Engl. J. Med*. 2013, 368, 22–33.
95. Axel Rüfer, Stefan Balabanov, Jeroen S. Goede. *Maladie de Vaquez*. *Forum Med Suisse* 2013 ; 13 (49) : 1003-1009.
96. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A M, Passamonti F, Silver R T, Hoffman R, *et al.* Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018, 32, 1057–1069.
97. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T ; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 114-124.
98. Michiels, J.J.; Berneman, Z.; Schroyens, W.; Koudstaal, P.J.; Lindemans, J.; Neumann, H.A.M.; van Vliet, H.H.D.M. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006, 17, 528–544.
99. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, Habib A, Zaccardi F, Pagliaccia F, *et al.* Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012, 119, 3595–3603.
100. Passamonti F, Rumi E, Randi M L, Morra E, Cazzola M. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia : a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Haemost*. 2010 ; 8 : 411-413.
101. Guido Finazzi, Tiziano Barbui. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*, 2007 Jun 15 ; 109(12) : 5104-11.
102. Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Goundan A, Malhotra P. Polycythemia vera and pregnancy : experience of four pregnancies in a single patient. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011 ; 283 : 393-395.
103. Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocythemia and pregnancy : Observations from recent studies and management recommendations. *Am. J. Hematol*. 2009 ; 84 : 629-630.
104. Najean Y, Rain JD, Goguel A, Grange MJ, Vigneron N, Dupuy E, Mougeot-Martin M. Treatment of polycythemia. Using radiophosphorus with or without treatment in 483 patients over 65 years of age. *Ann Med Interne (Paris)* 1998 Mar ; 149(2) : 87-93.

105. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, *et al.* Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 441-447.
106. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan : a randomized trial. 'Leukemia and Hematosarcoma' Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *Br J Cancer* 1981 ; 44 : 75–80.
107. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety : a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997 ; 34 : 17-23.
108. Björkholm M, Derolf A<sup>o</sup> R, Hultcrantz M, *et al.* Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2410–2415.
109. Y Najean, J D Rain, F Lejeune, M Echard, J P Fermand, P Gruyer, S Brahimi. Treatment of polycythemia. Comparaison of hydroxyurea with pipobroman in 294 patients less than 65 years of age. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998 Mar ; 149(2) : 94-100.
110. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastixc chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf*, 2004 Nov ; 3(6) : 579-87.
111. Antonioli, E.; Guglielmelli, P.; Pieri, L.; Finazzi, M.; Rumi, E.; Martinelli, V.; Vianelli, N.; Randi, M.L.; Bertozzi, I.; De Stefano, V.; *et al.* Hydroxyurea-related toxicity in 3411 patients with Ph<sup>-</sup>-negative MPN. *Am. J. Hematol.* 2012, 87, 552–554.
112. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, Kiladijan JJ, Lengfelder E, Mesa R, McMullin MF, *et al.* A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010 ; 148 : 961-963.
113. Alvarez-Larran, A.; Pereira, A.; Cervantes, F.; Arellano-Rodrigo, E.; Hernández-Boluda, J.C.; Ferrer-Marín, F.; Angona, A.; Gómez, M.; Muiña, B.; Guillén, H.; *et al.* Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012, 119, 1363–1369.
114. Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, PérezEncinas M, Ferrer-Marín F, Báñez A, Martínez-López J, Cuevas B, Mata MI, García-Gutiérrez V *et al.* Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2016 ; 172 : 786-793.
115. Alvarez-Larrán A, Díaz-González A, Such E, Mora E, Andrade-Campos M, García-Hernández C, *et al.* Genomic characterization of patients with polycythemia vera developing resistance to hydroxyurea. *Leukemia*. 2020 May 5.
116. Alvarez-Larran A, Martinez-Aviles L, Hernandez-Boluda JC, *et al.* Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*, 2014, 93(12) : 2037-43.
117. Begna K, A Abdelatif, S Schwager, C Hanson, A Pardanani, A Tefferi. Busulphan for the treatment of myeloproliferative neoplasms : the Mayo Clinic Experience. *Blood Cancer Journal*. 2016.

118. Petti MC, A Spadea, G Avvisati, T Spadea, R Latagliata, E Montefusco, *et al.* Polycythemia vera treated with pipobroman as single agent : low incidence of secondary leukemia in a cohort of patients observed during 20 years (1971-1991). *Leukemia* 12, 869-874 (1998).
119. Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M *et al.* Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera : long term results in 163 patients. *Haematologica*. 2000 ; 85 : 1011-1018.
120. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera - the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997 ; 90 : 3370-3377.
121. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman : final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10 ; 29(29) : 3907-3913.
122. <https://studylibfr.com/doc/696528/interferons-alpha-et-gamma>
123. Isaacs A, Lindenmann J. Interférence de virus.I. L'interféron. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957 ; 147 : 258–267.
124. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008 ; 22 : 1990-1998.
125. Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera. *Lancet*. 1988 Aug 13 ; 2(8607) : 403.
126. Foa P, Massaro P, Ribera S, Iurlo A, Mezzanotte C, Giandalia D, Maiolo, A.T. Role of interferon alpha-2a in the treatment of polycythemia vera. *Am. J. Hematol*. 1995, 48, 55–57.
127. Lu M, Zhang W, Li Y, *et al.* Interferon-alpha targets JAK2V617F-positive hematopoietic progenitor cells and acts through the p38 MAPK pathway. *Exp Hematol*. 2010;38(6): 472-480
128. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer* 2006 ; 107 : 451–458
129. Hans Carl Hasselbalch, Morten Orebo Holmström. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms : minimal residual disease and cure ? *Semin Immunopathol*. 2019 Jan ; 41(1) : 5-19.
130. Bertozzi I, Rumi E, Cavalloni C, Cazzola M, Fabris F, Randi M L. Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. *Am. J. Hematol*. 2018, 93, E234–E235.
131. Robinson S E, Harrison C N. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br. J. Haematol*. 2020 May, 189(4) : 625–634.
132. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 761-770.
133. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, Oscier D, Polkey MI, *et al.* Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005 ; 130 : 174- 195.
134. Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia*. 2016 ; 30(4) : 776-781.



135. Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R. Anagrelide hydrochloride and ruxolitinib for the treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun ; 16(8) : 1185-94.
136. Kozlowski A, Charles SA, Harris JM. Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. *BioDrugs* 2001 ; 15 : 419–429.
137. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, *et al*. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 5418- 5424.
138. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, *et al*. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008 ; 112 : 3065- 3072.
139. Lu M, Zhang W, Li Y, *et al*. Interferon-alpha targets JAK2V617F-positive hematopoietic progenitor cells and acts through the p38 MAPK pathway. *Exp Hematol*. 2010 ; 38(6) : 472-480.
140. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera : from diagnosis to therapy. *International Journal of Molecular sciences*. 2020.
141. Crisa E, Cerrano M, Beggiato E, Benevolo G, Giuseppe Lanzarone, Manzini PM *et al*. Can pegylated interferon improve the outcome of polycythemia vera patients ? *J Hematol Onco*. 2017; 10(1) : 15.
142. Masarova L, C Cameron Yin, Cortes J, Konopleva M, Borthakur G, Newberry KJ *et al*. Histomorphological responses after therapy with pegylated interferon alpha- 2a in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol Oncol*. 2017; 6 : 30.
143. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon  $\alpha$ -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res* 2014 ; 38 : 1177-1183.
144. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl G A, *et al*. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN $\alpha$ -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood* 2015, 126, 1762–1769.
145. Gisslinger H, Klade C, Georgiew P *et al*. Ropeginterferon alpha-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV) : a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematology* 7 march 2020.
146. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal J T, Berenzon D, Baer M R, *et al*. Pegylated interferon alpha-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019 Oct 31 ; 134(18) : 1498-1509.
147. <https://www.vidal.fr/actualites/13159-jakavi-ruxolitinib-est-desormais-disponible-en-ville.html>
148. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller C F, Liberati A M, Schafhausen P, *et al*. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis : a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016 ; 101(9) : 1065-1073.
149. Verstovsek, S.; Passamonti, F.; Rambaldi, A.; Barosi, G.; Rosen, P.J.; Rumi, E.; Gattoni, E.; Pieri, L.; Guglielmelli, P.; Elena, C.; *et al*. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1

- and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014, 120, 513–520
150. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Grieshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R *et al.* Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 426-435.
  151. Verstovsek, S.; Vannucchi, A.M.; Grieshammer, M.; Masszi, T.; Durrant, S.; Passamonti, F.; Harrison, C.N.; Pane, F.; Zachee, P.; Kiritto, K.; *et al.* Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera : 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematology* 2016, 101, 821–829.
  152. Passamonti F, Grieshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T *et al.* Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2) : a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017 ; 18(1) : 88-99.
  153. Grieshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, *et al.* Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly : 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann. Hematol.* 2018, 97, 1591–1600.
  154. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14318\\_JAKAVI\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT14318.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14318_JAKAVI_PIC_EI_Avis3_CT14318.pdf)
  155. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, Zachee P, Garg M, Lyons R, Koschmieder S, Rinaldi C, Byrne J, Hasan Y, *et al.* The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera : a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol* 2017 ; 176 : 76-85.
  156. Sørensen, A.L.; Mikkelsen, S.U.; Knudsen, T.A.; Bjørn, M.E.; Andersen, C.L.; Bjerrum, O.W.; Brochmann, N.; Patel, D.A.; Gjerdrum, L.M.R.; El Fassi, D.; *et al.* Ruxolitinib and interferon- $\alpha$ 2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis : A phase II study. *Haematologica* 2019.
  157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679032/>
  158. Ignoffo R J. Examens concis d'études pertinentes à la pharmacie d'oncologie d'hématologie. *Journal of Hematology Oncology Pharmacy.* 2015 ; 5(2) :48-50.
  159. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Grieshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S *N Engl J Med.* 2015 29 jan ; 372(5):426-35.
  160. <https://www.vidal.fr/medicaments/jakavi-20-mg-cp-121242.html>
  161. <https://www.jakafi.com/pdf/prescribing-information.pdf>
  162. [file:///C:/Users/Laur%C3%A8ne/Downloads/Ruxolitinib\\_Fiche+Medicaments.pdf](file:///C:/Users/Laur%C3%A8ne/Downloads/Ruxolitinib_Fiche+Medicaments.pdf)
  163. <https://oncolien.sfpo.com/telechargement-fiche-patient-pdf/?ID=2119>
  164. Pardani A, R.R. Laborde, T.L. Lasho, C. Finke, K. Begna, A. Al-Kali, *et al.* Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *Leukemia*, 27 (2013), pp. 1322-1327.
  165. Gupta V, R.A. Mesa, M.W. Deininger, C.E. Rivera, S. Sirhan, C.B. Brachmann, *et al.* A phase 1/2, open-label study evaluating twice-daily administration of momelotinib in myelofibrosis. *Haematologica*, 102 (2017), pp. 94-102.

166. Pardanani A, Gotlib J, Gupta V *et al* (2012) Phase I/II study of CYT387, a JAK1/JAK2 inhibitor for the treatment of myelofibrosis [abstract]. *Blood* 120(suppl) : Abstract 178
167. Srdan Verstovsek, Stephane Courby, Martin Griesshammer, Ruben A Mesa, Carrie Baker *et al*. A phase 2 study of momelotinib, a potent JAK1 and JAK2 inhibitor, in patient with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Leuk Res.* 2017 sep ; 60 : 11-17. (Clinicaltrials.gov, NCT01998828)
168. Vigushin D M, Coombes R C. Targeted histone deacetylase inhibition for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2004 Mar ; 4(2) : 205-18.
169. Iancu-Rubin C and Hoffman R. Role of epigenetic reprogramming in hematopoietic stem cell function. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22 : 279–285.
170. Liu, T.; Kuljaca, S.; Tee, A.; Marshall, G.M. Histone deacetylase inhibitors: Multifunctional anticancer agents. *Cancer Treat. Rev.* 2006, 32, 157–165.
171. Guerini, V.; Barbui, V.; Spinelli, O.; Salvi, A.; Dellacasa, C.; Carobbio, A.; Introna, M.; Barbui, T.; Golay, J.; Rambaldi, A. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 selectively targets cells bearing mutated JAK2(V617F). *Leukemia* 2008, 22, 740–747.
172. Rambaldi, A.; Dellacasa, C.M.; Finazzi, G.; Carobbio, A.; Ferrari, M.L.; Guglielmelli, P.; Gattoni, E.; Salmoiraghi, S.; Finazzi, M.C.; Di Tollo, S.; *et al*. A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *Br. J. Haematol.* 2010
173. Finazzi, G.; Vannucchi, A.M.; Martinelli, V.; Ruggeri, M.; Nobile, F.; Specchia, G. A phase II study of givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy. *Br. J. Haematol.* 2013, 161, 688–694
174. Finazzi, G.; Iurlo, A.; Martino, B.; Carli, G.; Guarini, A.; Noble, R. A long-term safety and efficacy study of givinostat in patients with polycythemia vera : The first 4 years of treatment. *Blood* 2017, 130, 1648
175. Rambaldi, A.; Iurlo, A.; Vannucchi, A.M. Safety and efficacy of the maximum tolerated dose of givinostat in polycythemia vera: A two-part Phase Ib/II study. *Leukemia* 2020, 34, 2234–2237.
176. Givinostat : an emerging treatment for polycythemia vera. Helen T Chifotides, Prithviraj Bose, Srdan Verstovsek. 2020
177. Andersen C, Mortensen N, Vestergaard H, Bjerrum O, Klausen T, Hasselbalch H. A phase II study of vorinostat (MK-0683) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF). *Haematologica.* 2014 Jan ; 99(1) : e5-7.
178. Joerger AC, Fersht AR. The p53 pathway : origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches. *Annu Rev Biochem.* 2016 ; 85 : 375–404.
179. [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1112/1998\\_5\\_656.pdf?sequence=2](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1112/1998_5_656.pdf?sequence=2)
180. Momand J, Jung D, Wilczynski S, Niland J. The MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res.* 1998 ; 26 : 3453–9.
181. Konopleva, M.; Martinelli, G.; Daver, N.; Papayannidis, C.; Wei, A.; Higgins, B.; Ott, M.; Mascarenhas, J.; Andreeff, M. MDM2 inhibition: An important step forward in cancer therapy. *Leukemia* 2020.

182. Nakatake, M.; Monte-Mor, B.; Debili, N.; Casadevall, N.; Ribrag, V.; Solary, E.; Vainchenker, W. JAK2(V617F) negatively regulates p53 stabilization by enhancing MDM2 via La expression in myeloproliferative neoplasms. *Oncogene* 2012, 31, 1323–1333.
183. Skalniak L, Kocik J, Polak J, Skalniak A, Rak M, Wolnicka-Glubisz A, *et al.* Prolonged Idasanutlin (RG7388) Treatment leads to generation of p53- mutated cells. *Cancers (Basel)*. 2018 Oct 24 ; 10(11) : 396.
184. Lu, M.; Wang, X.; Li, Y.; Tripodi, J.; Mosoyan, G.; Mascarenhas, J.; Kremyanskaya, M.; Najfeld, V.; Hoffmann, R. Combination treatment in vitro with Nutlin, a small-molecule antagonist of MDM2, and pegylated interferon- $\alpha$  2a specifically targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells. *Blood* 2012, 120, 3098–3105.
185. Mascarenhas J, Lu M, Kosiorek H, Virtgaym E, Xia L, Sandy L, *et al.* Oral idasanutlin in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2019 ; 134 :525–33.
186. Griesshammer M, Heinz Gisslinger, Ruben Mesa. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Annals of hematology* 94, 901-910 (2015).
187. Barosi, G., Mesa, R., Finazzi, G., Harrison, C., Ki-ladjian, J.J., Lengfelder, E., McMullin, M.F., Passamonti, F., Vannucchi, A.M., Besses C., Gisslinger, H., Samuelsson, J., Verstovsek, S., Hoffman, R., Pardanani, A., Cervantes, F., Tefferi, A., Barbui, T. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. 2013, *Blood*, 121, 4778 – 4781.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.