



HAL
open science

Atteintes microcirculatoires de la thrombocytémie essentielle

Simon Moura

► **To cite this version:**

Simon Moura. Atteintes microcirculatoires de la thrombocytémie essentielle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03424991

HAL Id: dumas-03424991

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03424991v1>

Submitted on 10 Nov 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 MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3244

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2021 à 17 h

Amphithéâtre Vital Carles, Hôpital Saint André

Par MOURA, Simon

Né le 1^{er} février 1994 à PARIS XIIème

Le 14 octobre 2021

**ATTEINTES MICROCIRCULATOIRES DE LA THROMBOCYTEMIE
ESSENTIELLE**

Étude de cohorte rétrospective de 292 patients

Sous la direction du Professeur Joël CONSTANS

Membres du jury :

Mme la Professeure JAMES Chloé
M. le Docteur ETIENNE Gabriel
Mme la Doctoresse FOUCAUD Carine
M. le Professeur CONSTANS Joël
M. le Professeur BRESSOLLETTE Luc

Présidente
Examineur
Rapporteur
Examineur
Examineur

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier tout d'abord les membres du jury de cette thèse :

À Madame la Professeure Chloé James :

Vous me faites un très grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre confiance et vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect.

À Madame la Doctoresse Carine FOUCAUD :

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail en devenant le rapporteur de cette thèse. J'ai beaucoup appris humainement ainsi que professionnellement à votre contact. Je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Gabriel ETIENNE :

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites en apportant vos connaissances à la critique de mon travail de thèse. Je vous prie d'accepter ma respectueuse considération.

À Monsieur le Professeur Luc BRESSOLLETTE :

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger cette thèse malgré la distance qui nous sépare. Vos connaissances et votre pédagogie vous honorent. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Joël CONSTANS :

Vous qui m'avez enseigné mon métier, votre présence parmi les membres du jury m'honore. Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et d'en encadrer la réalisation. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements et de mon plus profond respect.

DEDICACES

A mes parents,

Vous avez toujours fait passer mes besoins avant les vôtres. Je suis là aujourd'hui grâce à vous, à votre éducation et votre soutien. Ma reconnaissance n'a d'égale que l'affection que je vous porte. Je vous aime.

A Aurélia,

Tu es à mes côtés depuis maintenant quatre merveilleuses années. L'avenir est à nous. Merci pour l'amour que tu me donnes au quotidien. Je t'aime.

A mon frère,

A tous ces moments d'enfance passés avec toi mon frère. Merci pour ta présence, ton soutien et tes encouragements depuis toutes ces années. Je suis heureux de te voir t'épanouir. Je t'aime.

A mes grands-mères,

Mamie Marine et mamie Colette, merci pour votre soutien sans faille ainsi que vos remarques qui parfois m'ont ouvert les yeux. Vos petites attentions me sont chères.

A mes grands-pères,

Papi Jean et papi Pierre, je suis sûr que vous auriez été heureux d'être là ce jour. Je pense à vous.

A mon oncle Bernard et ma tante Paulette,

Merci de votre soutien et de votre gentillesse depuis mon plus jeune âge. Mon enfance aurait été différente sans vous.

A mes cousins,

Rémi et Florent, pour tous ces moments que nous avons passé ensemble enfants. J'espère que l'avenir nous réunira plus souvent.

A marraine Cathy,

L'Italie te va si bien, j'espère pouvoir t'y croiser de nouveau rapidement. Merci de faire partie de ma vie.

A mon parrain Jean-Christophe ainsi que Véronique,

Merci de l'attention que vous avez eue à mon égard durant ces années. Je vous souhaite réussite et bonheur pour ce que vous entreprenez.

A Alexandre,

Tu es dans mon cœur. J'ai trouvé en toi un frère et une amitié sincère.

A Thomas et Maxime,

Après toutes ces années, nous avons tracé nos chemins. Tous ces moments passés sont gravés dans ma mémoire. Je vous souhaite le meilleur pour l'avenir. Vous le méritez mes amis.

Au toubab Crew (Johan, Aldric, Pierre et Maxime),
J'ai trouvé en vous des personnes aussi différentes que formidables. A tous ces moments passés et à venir.

A Pauline,
Toujours aussi à l'écoute et altruiste. Ton amitié m'est précieuse.

A Louis et Guilhem,
A l'externat comme à l'internat, notre complicité m'a permis de traverser des moments bien difficiles. Je suis fier de notre amitié.

A Gonzague,
Ta générosité, ton rire et ta gentillesse n'ont pas d'égal. Merci pour ces deux dernières années qui m'ont permis de te connaître mon ami.

Merci à tous mes co-internes et anciens co-internes,
Déborah, Anna, Marie-Liesse, Arsène, Hugo, Lisa, Juliette, Thibault, Younes, Magali, Adam, Hamza, Ikram, Loubna, Loan, Jean-Baptiste, Sylvain, Alyssa et Rémi. J'ai découvert en chacun de vous des personnes exceptionnelles. Merci pour tous ces moments studieux et chaleureux que vous m'avez fait vivre !

Merci à Coralia, Jeanne, Alexandre, Marie, Clément, David, Éléonore, Emiliane et tous ceux que j'ai oublié !

SOMMAIRE

Liste des abréviations	5
Introduction	6
I. Matériels et méthode	7
a. Population.....	7
b. Analyse statistique.....	7
II. Résultats	8
a. Population étudiée	9
b. Atteintes microcirculatoires dans la population étudiée	9
c. Ischémie digitale dans la population étudiée.....	13
d. Erythermalgie dans la population étudiée	16
III. Discussion	19
Conclusion	20
Bibliographie	21
Serment médical.....	22

LISTE DES ABBREVIATIONS

AVCi :	Accident vasculaire cérébral ischémique
BCR-ABL :	Breakpoint Cluster Region - Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1.
BOM :	Biopsie ostéo-médullaire
FVW :	Facteur Von Willebrand
HCT :	Hypercholestérolémie
HTA :	Hypertension artérielle
LMC :	Leucémie myéloïde chronique
LAM :	Leucémie aigüe myéloïde
MFP :	Myélofibrose primitive
MF :	Myélofibrose secondaire
NPM :	Néoplasie myéloproliférative
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PV :	Polyglobulie de Vaquez
SMP :	Syndrome myéloprolifératif
TE :	Thrombocytémie essentielle
TMP :	Trouble microcirculatoire périphérique
USMR :	Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique

INTRODUCTION

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP), ou renommés récemment « néoplasies myéloprolifératives » (NMP) par l'OMS en 2016 (1), sont des hémopathies clonales acquises correspondant à une prolifération anarchique des cellules hématopoïétiques de la lignée myéloïde. La thrombocythémie essentielle (TE) est la plus fréquente des NMP sans chromosome Philadelphie (BRC-ABL négatif), se caractérisant par une thrombocytose chronique avec, à la biopsie ostéomédullaire (BOM), la présence d'une hyperplasie mégacaryocytaire comprenant des mégacaryocytes géants.

A son diagnostic, la TE est dans la plupart des cas asymptomatique avec une découverte fortuite sur l'hémogramme. Dans 5 à 30 % des TE, différentes manifestations vasculaires microcirculatoires périphériques ont été décrites : le phénomène de Raynaud, l'érythermalgie, le livedo secondaire ainsi que l'ischémie digitale aussi appelée ischémie acrocyanotique. Ces manifestations sont en lien avec une perturbation de l'homéostasie plaquettaire dans le système microcirculatoire dont la physiopathologie est encore imparfaitement connue.

Les complications de la TE sont d'ordre thrombotique (pouvant concerner le territoire artériel comme veineux), hémorragique, ainsi que phénotypique vers la transformation en myélofibrose (MF) voire en leucémie aiguë (LA) (2). Différents facteurs de risques ont été identifiés permettant un algorithme de prise en charge de la TE (3). Concernant la thrombose (veineuse ou artérielle), les facteurs de risques sont l'âge, la positivité de la mutation JAK2 V617 (4) ainsi que sa charge allélique, l'hyperleucocytose > 11 G/L, l'antécédent personnel de maladie cardiovasculaire, la grossesse et les traitements œstro-progestatifs ainsi que la présence de l'un des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, HCT, tabagisme, surpoids) (5,6). Concernant la transformation en MF, les facteurs de risque sont moins bien identifiés, il semblerait que l'anémie et l'âge majoraient ce risque, alors que seul l'âge serait identifié lors d'une transformation secondaire en LA (7).

Des données récentes suggèrent que la présence de troubles micro-vasculaires pourrait prédire la survenue d'un événement thrombotique majeur dans la TE (8). Notre étude cherche à définir d'une part les particularités épidémiologiques d'une population atteinte de trouble microcirculatoire périphérique (TMP) avec TE et d'autre part à estimer s'il existe un sur risque de complication dans cette population lors de son suivi.

I. MATERIELS ET METHODES

a) Population

Nous avons utilisé la base de données constituée de l'ensemble des TE diagnostiquées entre janvier 2009 et juin 2020 au CHU de Bordeaux, obtenues par diagnostic moléculaire (mutations de JAK2-V617F / MPL et CALR) ou par examen anatomopathologique d'une biopsie ostéo-médullaire. Le diagnostic de TE était toujours validé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et respectait les critères WHO de 2016 (1).

La population étudiée devait avoir plus de 18 ans lors du diagnostic et assurer un suivi auprès d'un praticien qualifié au CHU de Bordeaux (>1 rendez-vous). Les patients dont l'un des antécédents était pourvoyeur de trouble microcirculatoire étaient exclus.

Il était défini comme la présence d'un trouble microcirculatoire périphérique (TMP) au diagnostic quatre entités distinctes : le phénomène de RAYNAUD, l'érythralgie, le livedo, ainsi que l'ischémie digitale pouvant aboutir à la nécrose digitale.

Dans les données recueillies, les thromboses artérielles, les thromboses veineuses, les transformations en MF, les transformations en LA ainsi que leur date de survenue étaient enregistrées. Les principaux facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que la présence d'antécédents thrombotiques étaient enregistrés. Les thromboses artérielles correspondaient aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi), aux syndromes coronariens aigus avec ou sans décalage du segment ST, aux thromboses artérielles des vaisseaux périphériques, ainsi qu'à des thromboses de site atypique. Les thromboses veineuses incluaient les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses superficielles ainsi que les thromboses veineuses de localisations atypiques.

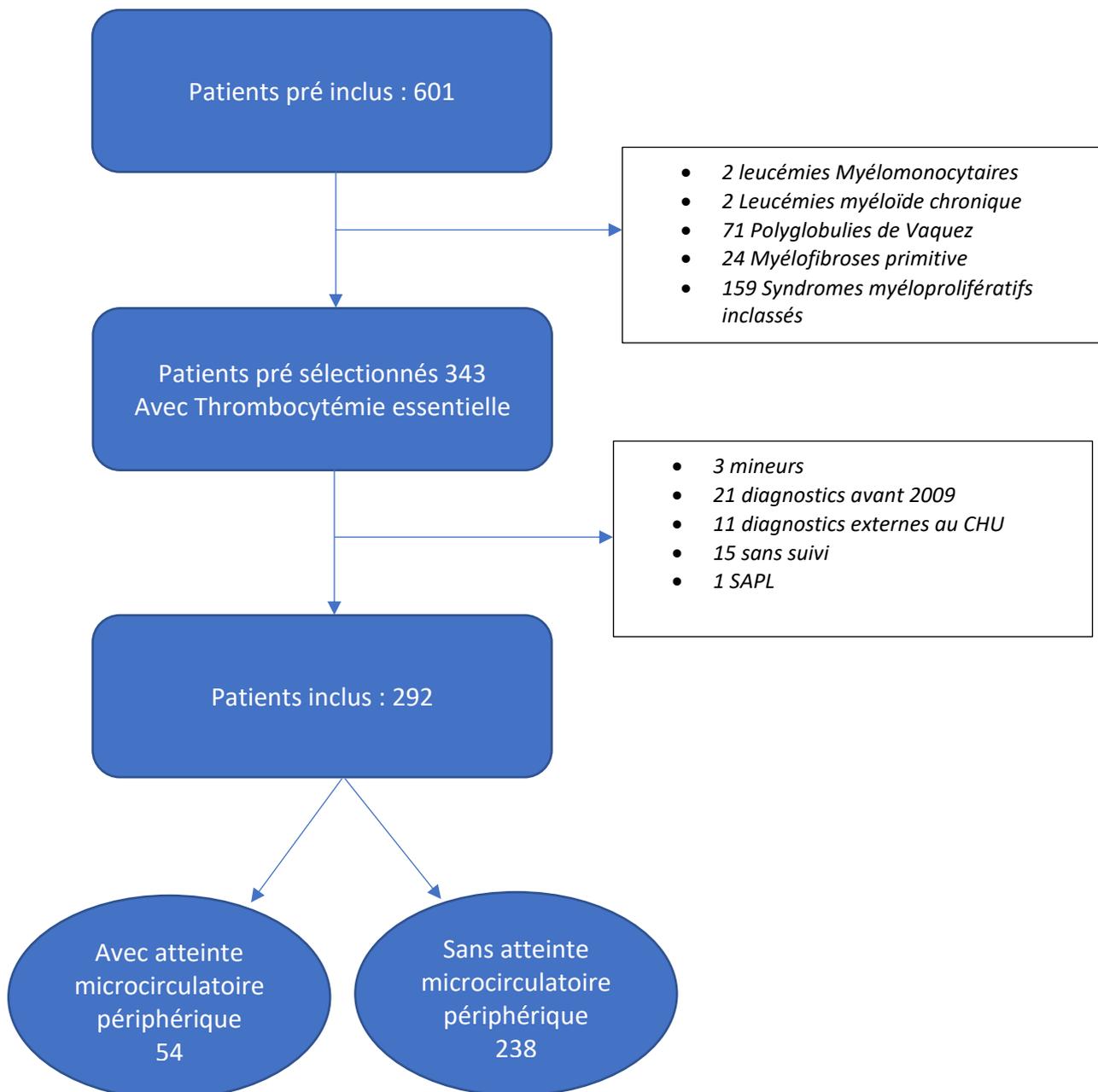
b) Analyse statistique

L'analyse statistique a consisté en l'application de tests du Khi-2 ainsi que la confection de courbes de survie avec l'aide de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique (USMR) du centre hospitalier et universitaire de Bordeaux. Celles-ci ont été réalisées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier, en utilisant le logiciel Rstudio (version 1.1.383) couplé au package Survminer. Un $p < 0,05$ était considéré significatif.

II. RESULTATS

La cohorte rétrospective a incorporé 292 patients après exclusion de l'étude de 51 sujets. Les motifs d'exclusions sont disponibles dans l'organigramme, figure 1.

Figure 1 : Organigramme



Abréviations : CHU : centre hospitalier et universitaire, SAPL : syndrome des anti-phospholipides

a) Population étudiée

L'âge moyen de la population au diagnostic était de 64 ans, avec 57 % de femmes. Peu symptomatique au diagnostic, l'hyperviscosité était le signe clinique le plus fréquent (10,2%). A la biologie, le nombre moyen de plaquettes était de 787 G/L, le taux d'hémoglobine à 13,6 G/dL et le chiffre de leucocytes à 9,75 G/L. Le statut mutationnel était disponible pour l'ensemble de la population avec une majorité de mutations JAK2-V617F positives (70,8%). La répartition du statut mutationnel de la population est disponible dans le tableau 1. L'incidence d'une thrombose artérielle au diagnostic était de 12,7 % alors qu'elle était de 4,1 % pour les thromboses veineuses. A la fin du suivi, 21 % ont présenté une thrombose artérielle contre 6,8 % de thrombose veineuse. La récurrence thrombotique artérielle était faible à 2,3 %, et non présente concernant la thrombose veineuse. Sur le plan thérapeutique, la quasi-totalité de la population recevait un AAP au diagnostic 279/292 (95 %), ainsi qu'un traitement cytoréducteur par HYDREA (75,7 %). Seul 20,2 % auront recours à au moins une deuxième ligne de traitement cytoréducteur. La survenue d'une thrombose sous traitement réducteur était rare, à 8,6 % (25 patients). La durée moyenne de suivi était de 45,6 mois (soit 3,8 années) permettant l'observation de 16 décès (5,4%) et de 23 transformations phénotypiques (7,8 %).

b) Atteintes microcirculatoires dans la population étudiée

Lors du diagnostic, 54 personnes (18%) présentaient une atteinte microcirculatoire périphérique inaugurale dont 15 ischémies digitales, 29 érythermalgies, 9 phénomènes de Raynaud et 2 livedos secondaires. Dans ce groupe, l'âge au diagnostic était plus bas (59,9 ans, $p=0,049$), la consommation tabagique plus fréquente (37%, $P=0,044$). Sur le plan clinique, ils souffraient plus fréquemment de signes d'hyperviscosité (22,2 %, $p=0,003$) et d'organomégalie (11,1 %, $p=0,092$). La biologie ainsi que le statut mutationnel étaient similaires dans les deux populations. Concernant le traitement, un antiagrégant plaquettaire était quasi-systématiquement prescrit au diagnostic (98,1 %). L'HYDREA était prescrit dans plus de 2/3 des cas (74,1%). Le recours à une deuxième ligne thérapeutique (ou plus) à visée cytoréductrice était plus fréquent, réalisé dans 18 cas (33,3 %, $p=0,013$). La durée moyenne de suivi était significativement plus longue avec une moyenne à 57,36 mois (4,78 années).

Concernant les complications artérielles, les patients avec TMP présentaient autant d'accidents thrombotiques artériels que le groupe sans atteinte microcirculatoire, à la fois lors du diagnostic (9,3 %, $p=0,543$) et lors du suivi (7,4 %, $p=0,947$). La localisation anatomique restait comparable au reste de la population, tableau 2. En analyse de survie (figure 2), le test du Log RANK ne retrouvait pas de différence significative entre les deux populations ($p=0,63$).

Concernant les complications veineuses, les patients avec TMP présentaient autant d'accidents thrombotiques veineux que le groupe sans atteinte microcirculatoire tant lors du diagnostic (3,7%, $p=1$) que lors du suivi (5,6 %, $p=0,346$). Le Tableau 2 figure la localisation des thromboses veineuses. En analyse de survie (figure 3), le test du Log RANK ne retrouvait pas de différence significative entre les deux populations ($p=0,2$).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	TOTAL	TE AVEC ATTEINTE MICROCIRCULATOIRE	TE SANS ATTEINTE MICROCIRCULATOIRE	P
NOMBRE (N)	292	54	238	
SEXE (N/%)	F 170 (58,3) / H 122 (41,7)	F 35 (64,8) / H 19 (35,2)	F 135 (56,7) / H 103 (43,3)	0,480
AGE AU DIAGNOSTIC (ANNEES/ SD)	64,07	59,9 (19,07)	65,0 (16,64)	0,049
FDR CV (N/%)				
TABAC	74 (25,3)	20 (37)	54 (22,7)	0,044
DYSLIPIDEMIE	73 (25)	8 (14,8)	65 (27,3)	0,082
IMC > 25	19 (6,5)	0 (0)	19 (8,0)	0,066
HYPERTENSION	111 (38)	20 (37)	91 (38,2)	0,993
DIABETE	26 (8,9)	3 (5,6)	23 (9,7)	0,489
ATCD CV (N/%)	62 (21,3)	12 (22,2)	50 (21)	0,990
ATCD MTEV (N/%)	23 (7,8)	2 (3,7)	21 (8,8)	0,327
CLINIQUE				
SIGNES GENERAUX	21 (7,1)	4 (7,4)	17 (7,1)	1
HYPERVISCOSITE	30 (10,2)	12 (22,2)	18 (7,6)	0,003
ORGANOMEGALIE	16 (5,4)	6 (11,1)	10 (4,2)	0,092
BIOLOGIE				
LEUCOCYTES (G/L)	9,75	7,5	10,0	0,232
HEMOGLOBINE (G/DL)	13,68	13,67	13,69	0,978
PLAQUETTES (G/L)	787,2	792	765	0,514
STATUT MUTATIONNEL (N/%)				
JAK2-V617F	207 (70,8)	40 (74,1)	167 (70,2)	0,686
MPL	15 (5,1)	2 (3,7)	13 (5,4)	0,852
CAL-R	54 (18,4)	7 (13)	47 (19,7)	0,334
TRIPLE NEGATIF	22 (7,5)	6 (11,1)	16 (6,7)	0,414
THROMBOSE ARTERIELLE (N/%)				
AU DIAGNOSTIC	37 (12,7)	5 (9,3)	32 (13,4)	0,543
LORS DU SUIVI	25 (8,6)	4 (7,4)	21 (8,8)	0,947
RECURRENCE	7 (2,3)	1 (1,9)	6 (2,5)	1
THROMBOSE VEINEUSE (N/%)				
AU DIAGNOSTIC	12 (4,1)	2 (3,7)	10 (4,2)	1
LORS DU SUIVI	8 (2,7)	3 (5,6)	5 (2,1)	0,346
RECURRENCE	0	0	0	X
THROMBOSE SOUS CYTOREDUCTEUR (N/%)	25 (8,6)	6 (11,1)	19 (7,9)	0,637
TRAITEMENT (N/%)				
AP	279 (95)	53 (98,1)	226 (95)	0,509
HYDREA	221 (75,7)	40 (74,1)	181 (76,1)	0,897
>1 LIGNE	59 (20,2)	18 (33,3)	41 (17,2)	0,013
EVOLUTION (N/%)				
MYELOFIBROSE	15 (5,1)	5 (9,3)	10 (4,2)	0,239
LEUCEMIE AIGUE	8 (2,7)	1 (1,8)	7 (2,9)	1
DECES	16 (5,4)	5 (9,3)	11 (4,6)	0,307
DUREE MOYENNE DE SUIVI (ANNEES)	3,86	4,78	3,65	0,007

Abréviations : AP : anti plaquettaire, ATCD CV : antécédents cardiovasculaires, Fdr CV : facteurs de risque cardiovasculaire, IMC : Indice de masse corporelle, MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

Tableau 2 : Types de thromboses artérielles et veineuses enregistrées

	TE AVEC ATTEINTE MICROCIRCULATOIRE	TE SANS ATTEINTE MICROCIRCULATOIRE
THROMBOSE ARTERIELLE (NB/POP (%))		
AVC	3 / 54 (5,5)	34 / 238 (14,2)
IDM	2 / 54 (3,7)	12 / 238 (5,0)
AOMI	2 / 54 (3,7)	2 / 238 (0,8)
AUTRES	2 / 54 (3,7)	7 / 238 (2,9)
THROMBOSE VEINEUSE (NB/POP (%))		
EMBOLIE PULMONAIRE	0 / 54 (0)	2 / 238 (0,8)
TVP	2 / 54 (3,7)	3 / 238 (1,2)
TVS	0 / 54 (0)	4 / 238 (1,6)
AUTRES	3 / 54 (5,5)	5 / 238 (2,1)

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, IDM : infarctus du myocarde, NB : nombre, POP : population totale, TVP : thrombose veineuse profonde, TVS : thrombose veineuse superficielle

Concernant les complications d'évolution phénotypique, les patients avec TMP présentaient un risque similaire de transformation secondaire en MF (9,3 %, $p=0,239$) ainsi que de leucémie aiguë secondaire (1,8 %, $p=1$). En analyse de survie (figure 4), le test du Log RANK ne retrouvait pas de différence significative ($p= 0,42$).

Concernant le risque global de thrombose, l'analyse de survie (figure 5) ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes après test du Log RANK ($p=0,86$).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose artérielle entre les patients atteints de TE avec TMP (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

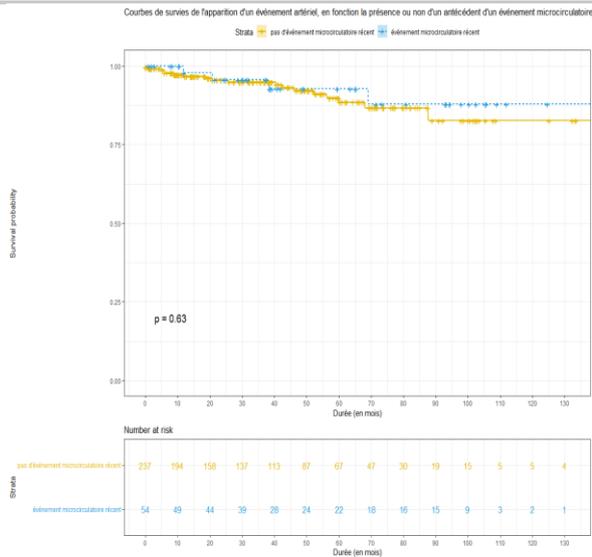


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose veineuse entre les patients atteints de TE avec TMP (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

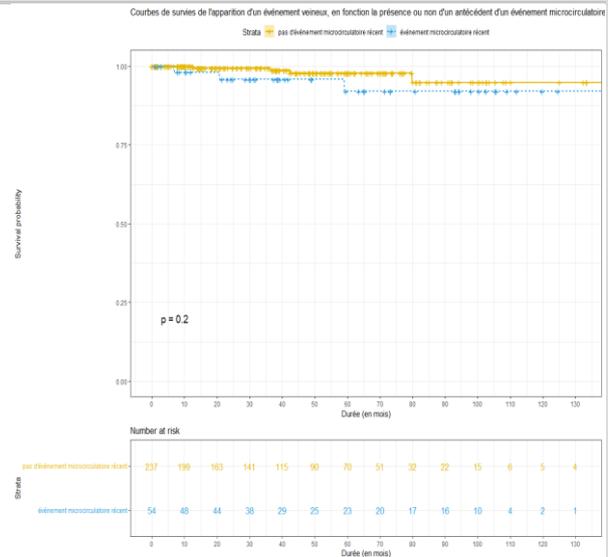


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans transformation entre les patients atteints de TE avec TMP (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

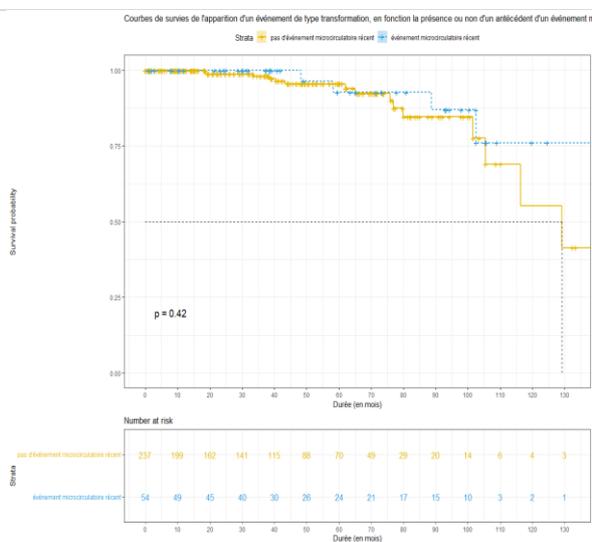
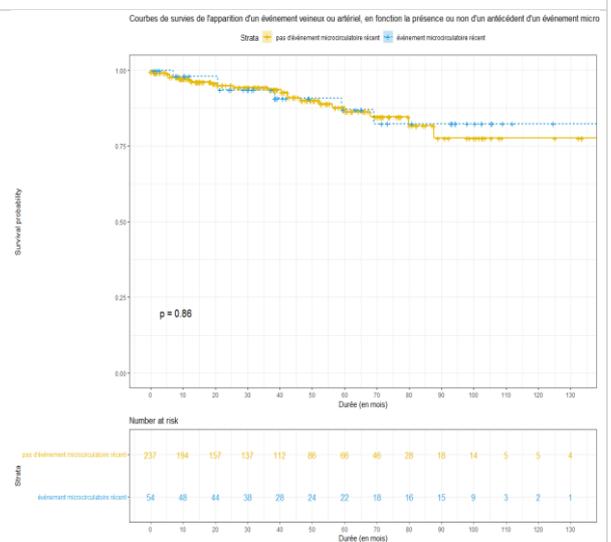


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose entre les patients atteints de TE avec TMP (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)



c) Ischémie digitale dans la population étudiée

On identifiait 15 ischémies digitales, majoritairement des hommes (60 %, $p=0,936$), hypertendus (66,7%, $p=0,052$) dont le diagnostic était porté en moyenne après 70 ans. Ils avaient dans un quart des cas des antécédents cardiovasculaires. La biologie initiale était marquée par la présence d'une hyperleucocytose à 12,3 G/L ($p=0,005$). Sur le plan mutationnel, la mutation JAK 2 V617 était identifiée dans 93,3 % ($p=0,102$). Il y avait peu de thromboses artérielles ou veineuses au diagnostic (tableau 3). L'antiplaquettaire était systématiquement prescrit (15, $p=0,791$) de même que l'HYDREA (15, $p=0,067$). La récurrence sous traitement cytoréducteur était fréquente, 5 cas rapportés ($p=0,005$). La transformation secondaire en myélofibrose était rare (1 cas rapporté, $P=1$). Il y avait 3 décès lors du suivi représentant 20 % ($p=0,052$) dont une encéphalopathie vasculaire, une embolie pulmonaire grave ainsi qu'une cellulite nécrosante idiopathique.

En analyse de survie, les patients avec ischémie digitale présentaient autant d'évènements thrombotiques veineux ($p=0,3$), figure 7. Les thromboses artérielles étaient plus fréquentes que dans le groupe sans atteinte microcirculatoire, sans différence significative objectivée ($p=0,17$), figure 6. Le risque thrombotique global était également supérieur sans différence significative ($p=0,087$), figure 9.

Concernant les complications d'évolution phénotypique, les patients avec ischémie digitale présentaient un risque similaire de transformation secondaire en MF (0 %, $p=0,899$) ainsi que de leucémie aiguë secondaire (6,7 %, $p=0,969$). En analyse de survie (figure 8), le test du Log RANK ne retrouvait pas de différence significative ($p=0,42$).

Tableau 3 : Population présentant une ischémie digitale au diagnostic

	TE SANS ATTEINTE MICROCIRCULATOIRE	TE AVEC ISCHEMIE DIGITALE	P
NOMBRE (N)	238	15	
SEXE (N/%)	F 135 (56,7) / H 103 (43,3)	6 F (40) / 9 H (60)	0,936
AGE AU DIAGNOSTIC (ANNEES/SD)	65,0 (16,64)	71,67 (13,65)	0,131
FDR CV (N/%)			
TABAC	54 (22,7)	4 (26,7)	0,969
DYSLIPIDEMIE	65 (27,3)	4 (26,7)	1
IMC > 25	19 (8,0)	0 (0)	0,527
HYPERTENSION	91 (38,2)	10 (66,7)	0,056
DIABETE	23 (9,7)	2 (13,3)	0,987
ATCD CV (N/%)	50 (21)	4 (26,7)	0,846
ATCD MTEV (N/%)	21 (8,8)	0 (0)	0,472
CLINIQUE			
SIGNES GENERAUX	17 (7,1)	2 (13,3)	0,706
HYPERVISCOSITE	18 (7,6)	2 (13,3)	0,757
ORGANOMEGALIE	10 (4,2)	1 (6,7)	1
BIOLOGIE			
LEUCOCYTES (G/L)	10,0	12,3	0,005
HEMOGLOBINE (G/DL)	13,69	13,6	0,333
PLAQUETTES (G/L)	765	806,6	0,847
STATUT MUTATIONNEL (N/%)			
JAK2-V617F	167 (70,2)	14 (93,3)	0,102
MPL	13 (5,4)	0 (0)	0,744
CAL-R	47 (19,7)	0 (0)	0,118
TRIPLE NEGATIF	16 (6,7)	1 (6,7)	1
THROMBOSE ARTERIELLE (N/%)			
AU DIAGNOSTIC	32 (13,4)	0	0,263
LORS DU SUIVI	21 (8,8)	3 (20)	0,328
RECURRENCE	6 (2,5)	0 (0)	1
THROMBOSE VEINEUSE (N/%)			
AU DIAGNOSTIC	10 (4,2)	1 (6,7)	1
LORS DU SUIVI	5 (2,1)	1 (6,7)	0,801
RECURRENCE	0	Nan	
THROMBOSE SOUS CYTOREDUCTEUR (N/%)	19 (7,9)	5 (33)	0,005
TRAITEMENT (N/%)			
AP	226 (95)	15 (100)	0,791
HYDREA	156 (65,5)	15 (100)	0,067
>1 LIGNE	41 (17,2)	4 (26,7)	0,562
EVOLUTION (N/%)			
MYELOFIBROSE	10 (4,2)	0 (0)	0,899
LEUCEMIE AIGUE	7 (2,9)	1 (6,7)	0,969
DECES	11 (4,6)	3 (20)	0,052
DUREE MOYENNE DE SUIVI (ANNEES)	3,65	4,4	0,292

Abréviations : AP : antiplaquettaire, ATCD CV : antécédents cardiovasculaires, Fdr CV : facteurs de risque cardiovasculaire, IMC : Indice de masse corporelle, MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse, NaN NA

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose artérielle entre les patients atteints de TE avec ischémie digitale (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

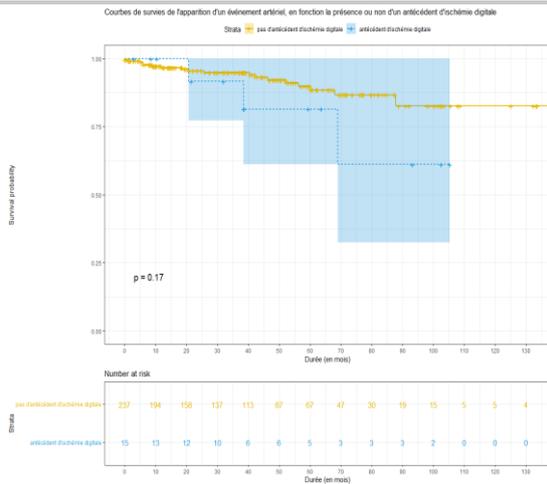


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose veineuse entre les patients atteints de TE avec ischémie digitale (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

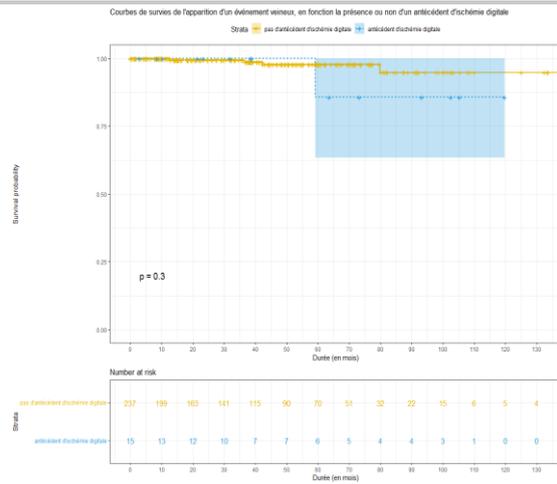


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans transformation entre les patients atteints de TE avec ischémie digitale (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

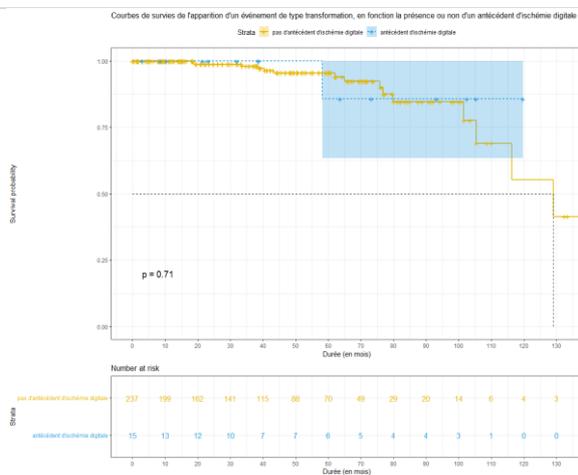
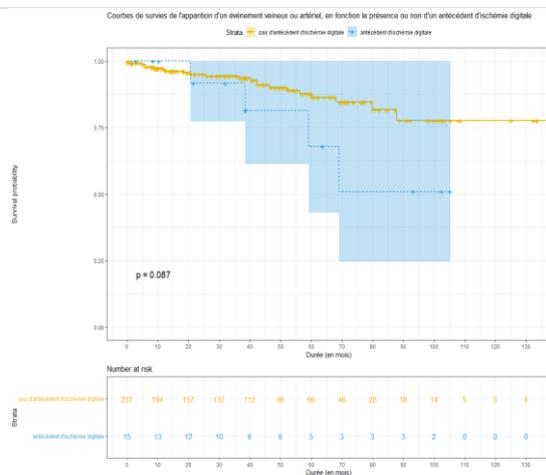


Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose entre les patients atteints de TE avec ischémie digitale (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)



d) Erythermalgie dans la population étudiée

Lors de l'analyse en sous-groupe, les patients présentant une érythermalgie avaient un sexe ratio féminin de 2 pour 3 ($p=0,414$), étaient jeunes (moyenne 52 ans, $p<0,001$) et fumeurs ($p=0,018$). Les manifestations d'hyperviscosités étaient au premier plan ($p<0,001$) non expliquées par la numération formule sanguine, tableau 4. Le statut mutationnel était comparable à la population sans TMP. Il y avait peu de thrombose artérielle ou veineuse au diagnostic ainsi que lors du suivi et 1 seul était noté de thrombose sous traitement cytoréducteur ($p=0,615$). L'évolution phénotypique était marquée par la survenue de 5 transformations en myélofibrose secondaire ($p=0,014$).

Concernant les complications thrombotiques, les patients avec érythermalgie ne présentaient pas de différence concernant la survenue de thromboses artérielles au diagnostic ($p=0,3$), figure 7. Les thromboses artérielles étaient plus fréquentes que dans le groupe sans atteinte microcirculatoire, sans différence significative objectivée ($P=0,17$), figure 6. Le risque de thrombotique global était également supérieur sans différence significative ($p=0,087$), figure 9.

En analyse de survie, les patients avec érythermalgie ne présentaient pas de différence en termes de transformation phénotypique comparativement à une population sans TMP ($p=0,99$), figure 12.

Concernant les complications d'évolution phénotypique, les patients avec érythermalgie présentaient un risque similaire de transformation secondaire en MF ($p=0,899$) ainsi que de leucémie aiguë secondaire (6,7 %, $p=0,969$). En analyse de survie (figure 8), le test du Log RANK ne retrouvait pas de différence significative ($p=0,42$).

Tableau 4 : Population présentant une érythermalgie au diagnostic

	TE SANS ATTEINTE MICROCIRCULATOIRE	TE AVEC ERYTHERMALGIE	P
NOMBRE (N)	238	29	
SEXE (N/%)	F 135 (56,7) / H 103 (43,3)	20 F (69) / 9 H (31)	0,414
AGE AU DIAGNOSTIC (ANNEES/SD)	65,0 (16,64)	52,62 (19,52)	< 0,001
FDR CV (N/%)			
TABAC	54 (22,7)	13 (44,8)	0,018
DYSLIPIDEMIE	65 (27,3)	4 (13,8)	0,179
IMC > 25	19 (8,0)	0 (0)	0,232
HYPERTENSION	91 (38,2)	6 (20,7)	0,099
DIABETE	23 (9,7)	1 (3,4)	0,447
ATCD CV (N/%)	50 (21)	5 (17,2)	0,818
ATCD MTEV (N/%)	21 (8,8)	1 (3,4)	0,525
CLINIQUE			
SIGNES GENERAUX	17 (7,1)	2 (6,9)	1
HYPERVISCOSITE	18 (7,6)	10 (34,5)	<0,001
ORGANOMEGALIE	10 (4,2)	4 (13,8)	0,081
BIOLOGIE			
LEUCOCYTES (G/L)	10,0	7,5	0,232
HEMOGLOBINE (G/DL)	13,69	14,75	0,135
PLAQUETTES (G/L)	765	777	0,779
STATUT MUTATIONNEL (N/%)			
JAK2-V617F	167 (70,2)	22 (75,9)	0,779
MPL	13 (5,4)	0 (0)	0,405
CAL-R	47 (19,7)	5 (17,2)	0,941
TRIPLE NEGATIF	16 (6,7)	2 (6,9)	1
THROMBOSE ARTERIELLE (N/%)			
AU DIAGNOSTIC	32 (13,4)	4 (13,8)	1
LORS DU SUIVI	21 (8,8)	1 (3,4)	0,525
RECURRENCE	6 (2,5)	1 (3,4)	1
THROMBOSE VEINEUSE (N/%)			
AU DIAGNOSTIC	10 (4,2)	1 (3,4)	1
LORS DU SUIVI	5 (2,1)	2 (6,9)	0,363
RECURRENCE	0	Nan	Na
THROMBOSE SOUS CYTOREDUCTEUR (N/%)	19 (7,9)	1 (3,4)	0,615
TRAITEMENT (N/%)			
AP	226 (95)	28 (96,6)	1
HYDREA	156 (65,5)	17 (58,6)	0,072
>1 LIGNE	41 (17,2)	11 (37,9)	0,016
EVOLUTION (N/%)			
MYELOFIBROSE	10 (4,2)	5 (17,2)	0,014
LEUCEMIE AIGUE	7 (2,9)	0 (0)	0,749
DECES	11 (4,6)	1 (3,4)	1
DUREE MOYENNE DE SUIVI (ANNEES)	3,65	4,46	0,131

Abréviations : AP : antiplaquettaire, ATCD CV : antécédents cardiovasculaires, Fdr CV : facteurs de risque cardiovasculaire, IMC : Indice de masse corporelle, MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse, NaN NA

Figure 10 : Courbe Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose artérielle entre les patients atteints de TE avec érythéralgie (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

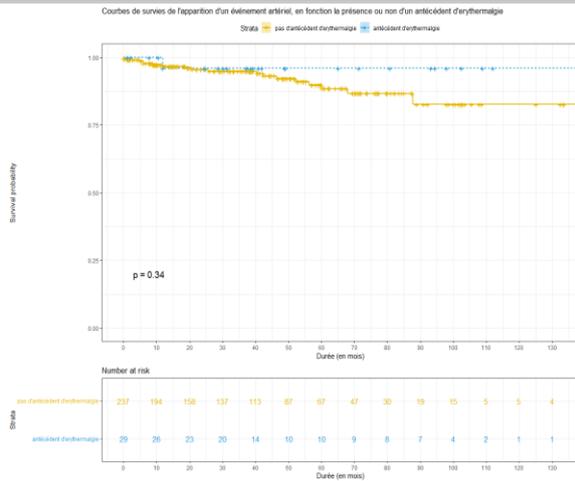


Figure 11 : Courbe Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose veineuse entre les patients atteints de TE avec érythéralgie (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

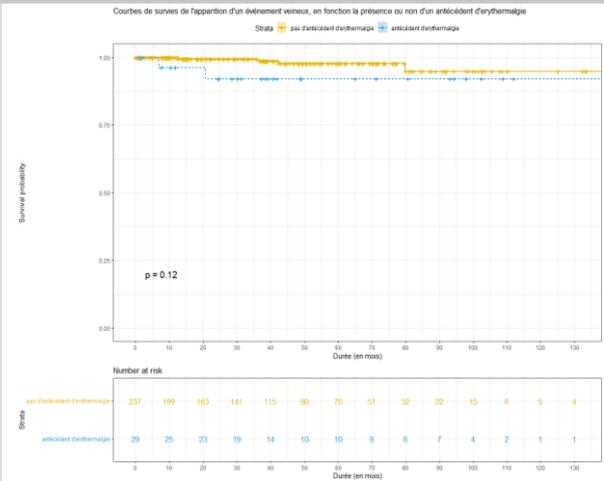


Figure 12 : Courbe Kaplan-Meier comparant la survie sans transformation entre les patients atteints de TE avec érythéralgie (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)

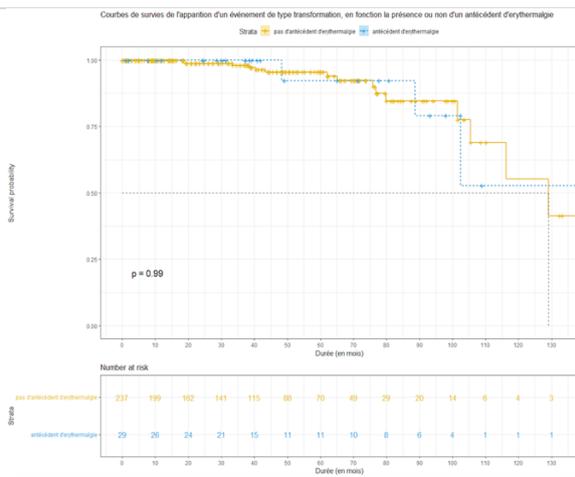
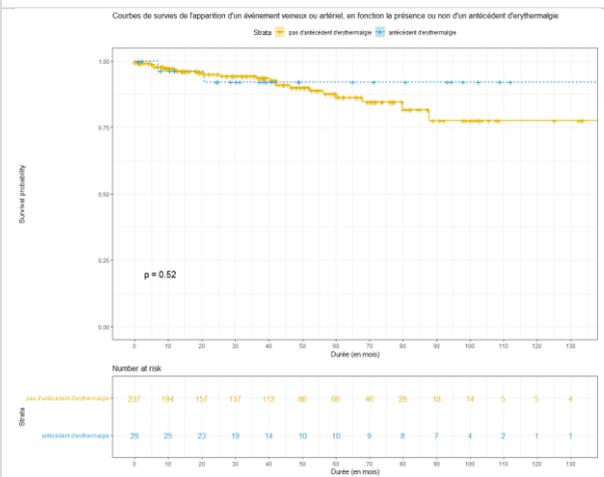


Figure 13 : Courbe Kaplan-Meier comparant la survie sans thrombose entre les patients atteints de TE avec érythéralgie (courbe bleue) et les patients atteints de TE sans TMP (courbe jaune)



III. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons identifié dans 18 % des cas un TMP au diagnostic, ce qui représente le double de ce qui a pu être observé dans l'étude de Winkelmann et Itin en 1991 (9). La prévalence des différents TMP correspond aux observations de l'étude de Cozzani et Lurlo (10). L'érythermalgie était la plus représentée (29 personnes, 10 % des cas), suivie de l'ischémie digitale (15 personnes, 5,1 %) puis du phénomène de Raynaud (9 personnes, 3%). Nous rapportons également 2 cas de livedos (0,7%), exceptionnels dans la TE.

La physiopathogénie de ces TMP est partiellement comprise (11). Il a été suggéré une sur-activation plaquettaire au sein de la structure capillaire secondaire aux contraintes mécaniques y siégeant. Les plaquettes pourraient s'y activer et y relarguer le contenu de leurs granules (sérotonine, béta-thromboglobuline, facteur plaquettaire 4) avant de s'agréger via le facteur Willebrand (FVW) formant des thrombi provoquant l'occlusion de la lumière artériolaire. Une prolifération intimale de la paroi capillaire ainsi que des mécanismes inflammatoires de l'endothélium capillaire contribueraient également à la physiopathologie (12, 13). Cette sur-activation, pour laquelle on peut être amené à parler de « plaquettes hypersensibles » ne semble pas directement inhérente aux mutations constitutives déjà identifiées dans la TE (14). Déjà rapporté lors des mutations JAK2 V617F et MPL515LK (15), nous avons constaté la possibilité de TMP associées à la mutation CALR (7 personnes, p=0,334) ainsi que chez les patients triple négatifs (6 personnes, p=0,414).

La population atteinte de TMP concerne des patients jeunes avec des manifestations d'hyperviscosité au premier plan. Michaels JJ avait suggéré que la présence d'une érythermalgie pouvait précéder la survenue d'un évènement thrombotique majeur (8). Dans cette cohorte, le risque de complications à la fois thrombotiques et phénotypiques était comparable dans une population atteinte de TMP à celle d'une population sans TMP. Le même constat était objectivé dans une population atteinte d'érythermalgie. Particulièrement sensible au traitement antiplaquettaire, la prescription quasi systématique d'antiagrégant au diagnostic dans cette étude pourrait permettre d'expliquer l'absence de sur risque thrombotique identifié.

Au sein des TMP de la TE, il convient de distinguer l'ischémie digitale. Peu de données épidémiologiques sont disponibles à notre connaissance. Dans cette étude, l'ischémie digitale était fréquente, touchant 5,1% de la population étudiée et représentant 27 % de l'ensemble des TMP observées. Contrairement aux autres TMP, elle touche l'homme âgé, présentant la mutation JAK2 V617 F dans 93,3 % des cas. Sans significativité, on constatait davantage de décès (20%, P=0,052) et de thromboses artérielles en analyse de survie (p=0,087). Traitées systématiquement par traitement cytoréducteur dès le diagnostic, les complications thrombotiques sous traitement étaient plus fréquentes (33%, P=0,005). Les pertes de vues ainsi que le faible nombre de cas de cette étude nécessitent des compléments de recherches.

Conclusion

Les troubles microcirculatoires périphériques sont des atteintes fréquentes et inaugurales des thrombocytémies essentielles, identifiés dans 18 % des cas au diagnostic dans cette étude. Polymorphes dans leur présentation, ils partagent un phénotype clinique touchant une population plus jeune (59,9 ans de moyenne) et plus symptomatique au diagnostic notamment concernant les signes d'hyperviscosité (22,2%).

Cette étude ne met pas en évidence de sur risque de complications thrombotiques majeures ou de transformations phénotypiques secondaires chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle avec trouble microcirculatoire périphérique.

Au sein des troubles microcirculatoires périphériques, l'ischémie digitale semble à part, associée à un pronostic plus sévère notamment un risque accru d'évènements thrombotiques artériels majeurs.

Bibliographie

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018 - 15.
2. Fabris F, Randi ML. Essential thrombocythemia: past and present. *Intern Emerg Med.* 2009
3. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018
4. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005
5. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011-9.
6. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood.* 2007- 3.
7. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008 - 51.
8. Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, Lam KH, De Raeve H, Schroyens W. Aspirin-responsive, migraine-like transient cerebral and ocular ischemic attacks and erythromelalgia in JAK2-positive essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Acta Haematol.* 2015- 63.
9. Itin PH, Winkelmann RK. Cutaneous manifestations in patients with essential thrombocythemia. *J Am Acad Dermatol.* 1991- 63.
10. Cozzani E, Iurlo A, Merlo G, Cattaneo D, Burlando M, Pierri I, et al. Essential Thrombocythemia: The Dermatologic Point of View. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015- 47.
11. Małecki R, Gacka M, Fiodorenko-Dumas Ź, Dumas I, Kwiatkowski J, Adamiec R, et al. Peripheral circulatory disorders in essential thrombocythemia. *Microvasc Res.* 2018- 9. `
12. Belotti A, Elli E, Speranza T, Lanzi E, Pioltelli P, Pogliani E. Circulating endothelial cells and endothelial activation in essential thrombocythemia: results from CD146+ immunomagnetic enrichment--flow cytometry and soluble E-selectin detection. *Am J Hematol.* 2012-20.
13. Trappenburg MC, van Schilfgaarde M, Marchetti M, Spronk HM, ten Cate H, Leyte A, et al. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009-8.
14. Michiels JJ, Berneman Z, Van Bockstaele D, van der Planken M, De Raeve H, Schroyens W. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost.* 2006- 207.
15. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood.* 2008- 7.

SERMENT MEDICAL

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Titre : ATTEINTES MICROCIRCULATOIRES DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Résumé :

Introduction : La thrombocytémie essentielle est la néoplasie myéloproliférative BCR-ABL négative la plus fréquente. Son pronostic et sa prise en charge dépendent de la survenue de complications thrombotiques, hémorragiques et de sa transformation myéloïde secondaire. Des données récentes suggèrent que des manifestations microcirculatoires au diagnostic pourraient prédire une thrombose majeure dans la thrombocytémie essentielle.

Objectif : La survenue de complications de la TE est-elle différente au sein d'une population présentant des troubles microcirculatoires au diagnostic d'une thrombocytémie essentielle ?

Patients et méthodes : Étude observationnelle longitudinale, rétrospective, unicentrique de patients atteints de thrombocytémie essentielle dont le diagnostic et le suivi a été réalisé au CHU de Bordeaux entre janvier 2009 et juin 2020.

Résultats : 292 patients ont été inclus dans l'étude dont 54 étaient atteints de troubles microcirculatoires. 51 sujets ont été exclus de l'étude. Il n'est pas observé de différence significative concernant la survenue d'évènement thrombotique au diagnostic ainsi qu'au cours du suivi ($P=0,86$). Il n'y a pas de différence significative quant au risque de transformation secondaire en myélofibrose ET/OU leucémie aiguë ($P=0,42$)

Discussion/conclusion : Les troubles microcirculatoires sont des manifestations fréquentes de la thrombocytémie essentielle. Elles définissent un phénotype de patients caractéristiques : plus symptomatiques, plus jeunes également. Leur pronostic en termes de complications thrombotiques et de transformation secondaire est comparable aux données connues des thrombocytémies essentielles.

Mots clés : Thrombocytémie essentielle, Troubles microcirculatoires, Thromboses, Myélofibrose, Leucémie aiguë

MICROVASCULAR DISORDERS IN ESSENTIAL THROMBOCYTEMIA

Abstract:

Introduction: Essential thrombocythemia (ET) is the most common BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasia. Its prognosis and management depend on the occurrence of thrombotic and haemorrhagic complications and its secondary myeloid transformation. Recent data suggest that microcirculatory manifestations at diagnosis could predict major thrombosis in essential thrombocythemia.

Outcome: Does the occurrence of ET complications differ in a population with microcirculatory disorders when diagnosed with essential thrombocythemia?

Patients and methods: Longitudinal, retrospective, single-center observational study of patients with essential thrombocythemia whose diagnosis and follow-up was carried out at the Bordeaux University Hospital between January 2009 and June 2020.

Results: 292 patients were included in the study, 54 of whom had microcirculatory disorders. 51 subjects were excluded from the study. No significant difference was observed in the occurrence of a thrombotic event at diagnosis as well as during follow-up ($P = 0.86$). There is no significant difference in the risk of secondary transformation to myelofibrosis AND / OR acute leukemia ($P = 0.42$)

Discussion/conclusion: Microcirculatory disorders are frequent manifestations of essential thrombocythemia. They define a phenotype of characteristic patients: more symptomatic, younger too. Their prognosis in terms of thrombotic complications and secondary transformation is comparable to the known data for essential thrombocythemia.

Keywords : Essential thrombocythemia, Microvascular disorders, Thrombosis, Myelofibrosis, Leukemia