



HAL
open science

Caractéristiques des patients porteurs d'une polyglobulie en l'absence de mutation JAK2

Vincent Ernest

► **To cite this version:**

Vincent Ernest. Caractéristiques des patients porteurs d'une polyglobulie en l'absence de mutation JAK2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03432919

HAL Id: dumas-03432919

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03432919>

Submitted on 17 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.

**Caractéristiques des patients porteurs d'une polyglobulie en l'absence de
mutation JAK2**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 29 Octobre 2021

Par Monsieur Vincent ERNEST

Né le 6 avril 1990 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COSTELLO Régis	Président
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel	Assesseur
Madame le Docteur POUILLIN Pascale	Assesseur
Monsieur le Docteur VENTON Geoffroy	Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury :

Je vous remercie de m'avoir honoré de votre présence dans mon jury de thèse :

Monsieur le docteur VENTON : Geoffroy, je te remercie d'avoir encadré cette thèse et d'avoir su l'enrichir pour en faire ce travail.

Monsieur le professeur KAPLANSKI : je vous remercie pour votre confiance, votre soutien, votre reconnaissance. Merci pour votre bienveillance et votre compréhension, pour votre tape sur l'épaule en lendemain de garde. Merci, surtout, pour votre investissement auprès de vos internes et de vos étudiants.

Madame la docteur POULLIN : je vous remercie pour votre soutien, votre gentillesse et l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service, en toute fin d'internat. Votre bienveillance a été salvatrice. Merci également pour l'idée originale qui a donné naissance à ce travail. Merci pour vos encouragements. Merci pour tout.

Monsieur le professeur MORANGE : je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, pour les projets à venir et à construire. Je rejoins votre équipe avec plaisir.

Monsieur le professeur COSTELLO : je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de votre supervision lors de mon premier choix d'internat

Aux rencontres de mon parcours :

Je remercie l'équipe d'hématologie du Pr COSTELLO. Mes co-internes Claire GOUDET, Kim VALETTE, Julie WEISS. A mon ami Mathias BREHON. Aux médecins Laure FARNAULT, Vadim IVANOV, Cédric MERCIER.

Aux premiers infirmiers qui ont supporté mes prescriptions tardives : Romain, Pascale, Fanny, Catherine et Isabelle.

Je remercie les équipes du service de médecine interne du Pr ROSSI.

Je remercie tout particulièrement professeur Brigitte GRANEL pour sa confiance, l'attention qu'elle nous a témoignée. A mes co-internes Sabrina, Roxanne, Bachra.

Je remercie les équipes du service de médecine interne de La-Seyne-sur-Mer du Dr FAUCHER :

A Benoît FAUCHER, pour ta constance, ta bienveillance et tout le soutien que tu as pu me témoigner. Je me suis rendu compte récemment que j'avais hérité de quelques habitudes de langage. Merci à Diane CERUTTI de m'avoir trouvé bizarre, d'avoir répondu à mes sourires, merci à Carmen TOJO et aux IDE : Béatrice et Virginie.

Je remercie les équipes du service de médecine interne de l'hôpital d'instruction des armées de Sainte-Anne, Toulon :

A professeur Gilles DEFUENTES, merci d'avoir tant valorisé mon travail, d'avoir cru en moi. A toute l'équipe (Fabien DUTASTA, Elodie POISNEL, Audrey CAMBON, Dr PARIS) pour leur soutien, leur bienveillance et leur pédagogie.

A Marie-Amélie, le covid a mis en attente notre visite au Canada, mais nous ne manquerons pas de rencontrer le petit Louis.

Je remercie les équipes du service de néphrologie :

Je vous remercie de m'avoir accueilli pour mon été de D.C.E.M.4 et en choix d'internat.

Je remercie mes co-internes Léa PIETRI et Mathilde FEDI pour avoir partagé 6 mois rafraichissants et enrichissants. Mathilde je me tiens à ta disposition pour te raccompagner jusque chez toi, en toutes conditions. Léa, je protégerai ton Yucca, je parlerai Italien avec tes invités, et je resterai coi devant tous tes bureaux d'endocrinologues.

A Clarissa von KOTZE pour son soutien et son écoute inépuisables. Sa positivité à toutes épreuves. Merci de m'avoir supporté.

Madame la Professeur Noémie JOURDE-CHICHE, merci pour votre soutien, votre accompagnement, votre pédagogie et votre bonne humeur. Merci de m'avoir accompagné dans la publication qui fût la source de mon mémoire de médecine interne.

Monsieur le Professeur Philippe BRUNET, merci pour votre accueil et votre reconnaissance de mon travail. Merci d'avoir apprécié l'aide apportée pour la certification.

Merci à Marion SALLEE et Julie MOUSSI-FRANCES.

Je remercie le service de neurologie du professeur ATTARIAN.

Je remercie les équipes du services de réanimation :

Je remercie les équipes médicales de la réanimation des urgences. Je suis tout particulièrement reconnaissant pour les Dr Julien CARVELLI et Pr Marc GAINIER de m'avoir reçu et soutenu en des temps difficiles.

Merci à Samuel BESCHMOUT pour son aide, son écoute, et même le prêt de sa voiture jusqu'à Florence.

Je remercie mes peintres de co-internes : Jean-Baptiste DALMAS, Maël B.-P., Frédéric RALLO, Mélanie FUENTES, Arthur MALET et Laura KUBACSI.

Je remercie l'ensemble des équipes paramédicales. Merci à Christopher pour cet *a parte*.

Je remercie l'équipe de l'hôpital de jour de médecine interne :

Je suis particulièrement reconnaissant pour le soutien que m'ont apporté les infirmières (Cathy, Fathi, Monique et Carole) et les aide-soignants (Chantal, Patrice) sans quoi ces six mois auraient vraiment été invivables.

Je remercie l'équipe de la clinique psychiatrique des Quatre Saisons :

A Alexandre EL OMEIRI, pour son soutien inconditionnel, pour sa confiance, pour son amitié. Merci pour tout.

Pour Sandra, qui était partout, à la fois discrète et indispensable. Pour m'avoir rendu la vie si facile, merci.

Je remercie l'équipe d'endocrinologie du Pr RACCAH :

Je remercie tout particulièrement Clémence TREGLIA, Manon LOJOU et Marine JULLIEN pour leur accueil et leurs enseignements. Jamais notion ne m'avait été plus utile que le calcul de l'insulino-sensibilité.

Je remercie l'équipe du service du Pr KAPLANSKI :

Je remercie l'équipe médicale (Vincent ROUMIEU, Karin MAZODIER, Rodolphe JEAN, Pierre-André JARROT) pour leur soutien et leur bienveillance pendant ces six mois.

Je suis également reconnaissant de mes co-internes, Julien, Julie, Thomas et Lisa. Merci pour votre patience et votre indulgence.

Je remercie les équipes paramédicales de m'avoir soutenu.

Je remercie vivement les équipes de la plasmaphérèse du Dr POUILLIN :

Frederick SANDERSON pour votre soutien et votre implication dans ce travail de thèse.

A toute l'équipe infirmière, pour m'avoir supporté ces six mois.

Je remercie tout particulièrement les équipes du centre de rééducation neurologique de Saint-Martin :

Maxime DELAUNE, mon binôme, pour son soutien, sa confiance et sa patience.

A l'équipe infirmière, tout particulièrement Christelle et Siti.

Aux rééducateurs (Nicole, Marie-Pierre, Agnès, Tristan) pour leur aide quotidienne. A Margaux, merci d'avoir si souvent enrichi le débat et les prises en charge.

A Agnès LAZZARO, secrétaire hors pair, aussi patiente qu'efficace, merci !

A toutes les équipes.

A mes amis :

A Méroé : la plus belle personnalité, ses forces, ses fêlures. Aussi pour ses dramas coréens et ses baptêmes païens. Il est temps de préparer de nouveaux voyages.

A Sylvain : Merci pour ta présence, ta patience, ton soutien. Pour tous les projets à venir.

A Coline et Bradley : en attendant de vous rendre visite et rencontrer Lyssandre. Merci pour l'accueil, le soutien, les Moon Burgers, les parties de Minecraft.

A Gabrielle et Maxime : Merci de votre soutien, votre bienveillance, il est temps que je vous rende visite. Impatient de rencontrer Camille.

A Camille, pour ton soutien permanent. Tu valorises les personnes qui t'entourent, leurs idées, leurs projets et tu fais tout pour les aider à les réaliser. Tu es là pour moi depuis la P2, et tu ne cesses de me tenir à bout de bras. Merci.

A Billy, pour son apparente flegme, pour sa véritable sensibilité, et son humour bien à lui. Merci.

A mes colocataires :

A Caroline, pour sa présence, son amitié, son écoute et surtout pour son accueil.

A Fanny, pour son soutien, parfois en des temps troubles.

A Charles, pour sa philosophie, sa folie et pour me montrer, tous les jours, qu'il existe un monde au-delà du C.H.U. et comment on peut y évoluer, en toute simplicité, et s'y épanouir.

A ma famille :

A mes frères :

A Yoan : pour ta constance, tes conseils... Pour le dynamisme de ta petite famille.

A Anthony : pour tes projets, ton évolution... ton courage est source d'inspiration ! Pour l'accueil à Skhirat, une vraie bouffée d'oxygène à un moment où il manquait tant.

A mes belles-sœurs :

Christine : pour son courage, son humour, et sa capacité à supporter Yoan.

Hanane : pour le courage de ses convictions, la force de son soutien. Pour l'amour et le positif qu'elle crée autour d'elle. Merci.

A mes nièces :

Brune : son brin de folie, ses éclats de rire.

A Lison-Marie, son espièglerie à toute épreuve.

A ma mère : sa force et son dynamisme qui m'inspirent tous les jours. Pour son courage à toute épreuve. Merci.

A mon père : son stoïcisme, son soutien permanent. Merci.

A mes patients :

A Serge C. : le premier à m'avoir considéré comme son médecin, m'avoir montré sa vulnérabilité et à avoir tant voulu la cacher à son épouse. A son épouse pour avoir voulu le protéger de la même façon. Vous manquerez à votre épouse et vous me manquerez.

A Valérie D. : pour ces six mois à vos côtés, aux côtés de votre famille. Pour votre vulnérabilité et votre gêne que nous étions parvenus à surpasser. Pour votre force, inépuisable. Puissiez-vous reposer en paix.

A Colette N. et à ses copines de la chorale, à son sourire qui n'a jamais fait défaut, à sa plante dont je continue à prendre soin.

A Christelle A., qui a su voir et apprécier le temps que je lui ai consacré, alors que je n'avais pas de temps et que je ne trouvais aucun sens dans ce que je faisais. Merci.

A Melchior G. : mon premier diagnostic en autonomie, en clinique psychiatrique. Vous avez davantage changé ma vie que vous croyez que j'ai changé la vôtre.

A Françoise R. : pour votre sourire, vos inquiétudes. Votre franchise lorsque j'arrivais le matin et vos inquiétudes lorsque nous voulions vous faire rentrer à la maison. Prenez soin de vous.

A Lola A., ainsi qu'à sa mère. A ces remerciements qui m'ont pris au dépourvu. Merci pour votre présence, votre écoute, votre force et votre confiance en nous, quoi qu'en disent les universitaires.

A William M., à sa compagne, merci de m'avoir demandé ne jamais changer, alors que nous nous étions si peu rencontrés. Merci pour votre force et votre constance, pour sa présence auprès de William.

Je promets à tous les paramédicaux (infirmiers, ergothérapeutes, kinésithérapeutes) qui m'ont demandé de ne jamais changer, de ne jamais oublier d'où je viens.

Je promets à tous mes externes et internes de ne jamais abuser de leur position comme on a pu abuser de la mienne.

A tous les autres qui, à leur manière, continuent de façonner mon exercice.

Merci à tou·te·s, d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PORTEURS D'UNE POLYGLOBULIE EN L'ABSENCE DE MUTATION JAK 2.

CHARACTERISTICS OF JAK 2 UNMUTATED ERYTHROCYTOSIS PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY ABOUT A FRENCH COHORT OF 525 PATIENTS.

V. ERNEST¹, C. METTLER², R. COSTELLO³, R. ARCANI⁴, A. TICHADOU³,
J. GABERT⁵, F. SANDERSON⁶, P. POUILLIN⁶, L. GAN⁷, N. ABBOU⁵, G. VENTON³.

¹: APHM, CHU La Timone, Laboratory of Hemostasis, Marseille, France.

²: APHM, CHU La Conception, Internal Medicine and Clinical immunology, Marseille, France.

³: APHM, Hematology and Cellular Therapy Department, CHU La Conception.

⁴: APHM, CHU La Timone, Internal Medicine, Geriatric and Therapeutic Unit, Marseille, France.

⁵ : APHM, Biochemistry and molecular biology laboratory, Hôpital NORD, Marseille, France.

⁶ : APHM, Hemapheresis department, CHU Conception, Marseille, France.

⁷: Department of Gastroenterology, Sainte Anne Military Hospital, Toulon, France.

Keywords: polycythemia; secondary erythrocytosis; jak2 unmutated; jak2-negative; hereditary ; acquired; Vaquez.

ABSTRACT

Introduction: Polycythemia is a frequent motive of consultation in hematology or internal medicine. Main causes are Polycythemia Vera (PV), acquired secondary erythrocytosis and hereditary secondary erythrocytosis. This study aimed to describe the characteristics of JAK2 unmutated erythrocytosis patients. **Method:** We conceived an observational study including patients presenting erythrocytosis screened amongst JAK2 unmutated tests performed between January 1st 2016 and December 31st 2019. Erythrocytosis was defined according to 2016 WHO hemoglobin/hematocrit thresholds. **Results:** Our cohort compassed a majority of male patients (90.3%) with a median age of 58 years-old. Most frequent comorbidities are arterial hypertension (32.8%), venous thromboembolism (15.2%), obesity (13.7%), ischemic cardiopathy (12.4%). In most cases, erythropoietin remains normal (81.6%). Blood Gases are tested in 15.2% of patients, showing hypoxemia in 23% of cases. An abdominal imaging was done in 39.8% of patients, chest CT imaging performed for 30.5% of patients. A polysomnography was performed amongst 18.3%, showing sleep apnea syndrome in 60.4% of cases. Bone marrow biopsy was performed among 43 patients (8.2%) setting forth abnormalities in 32.6% of cases. Low-dose aspirin was used for 37.8% of patients, as a first-line treatment (38.1%) or introduced for another indication (58.8%). Phlebotomies were performed amongst 22.2% of patients. PV patients were older, included more women and presented greater levels of white blood cell, platelets, neutrophilic polynuclear counts, lower erythropoietin titer, higher B12 vitamin and lactate dehydrogenase levels. Non-PV patients were more associated with obesity, displayed higher counts of lymphocytes, eosinophilic and basophilic polynuclears, higher titer of ferritin. **Discussion:** this is the first cohort that investigated thoroughly clinical and paraclinical features of unmutated JAK2 erythrocytoses. Although the role of sleep apnea as a sole cause for erythrocytosis is debated, it is one of the main etiology retained, most of patients staying undiagnosed. Secondary erythrocytosis treatment is not codified, tending to a symptom-alleviating goal more than an hematocrit-reducing purpose, in real-life, physicians' apply a case-to-case conceived care. PV and non-PV patients presented clinical and biological distinctive features. Unmutated non-PV patients displayed stigmas of metabolic syndrome. **Conclusion:** It is important to investigate and search for and underlying cause of a secondary erythrocytosis, which may require specific treatment. Generalized NGS explorations should help better identifying hereditary causes. Distinctive traits between PV patients and non-PV patients could lead to conceive a predictive score, that could identify patients with a high-risk of PV, encouraging to perform bone marrow biopsy.

RESUME

Introduction : La polyglobulie est un motif fréquent de consultation en hématologie ou en médecine interne. Les principales étiologies sont la maladie de Vaquez (PV), les polyglobulies acquises secondaires, et les polyglobulies héréditaires secondaires. Cette étude a pour but de décrire les caractéristiques des patients porteurs d'une polyglobulie en l'absence de mutation JAK2. **Méthode** : il s'agit d'une étude observationnelle incluant les patients qui ont présenté une polyglobulie à partir des recherches de mutation JAK2 réalisées entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2019 à Marseille. La polyglobulie était définie selon les seuils d'hémoglobine et d'hématocrite définis par l'OMS de 2016. **Résultats** : Notre cohorte était composée en majorité d'hommes (90.3%) dont l'âge moyen était 58 ans. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (32.8%), la maladie veineuse thrombo-embolique (15.2%), l'obésité (13.7%), la cardiopathie ischémique (12.4%). Dans la majorité des cas, le taux d'érythropoïétine était normal (81.6%). La gazométrie artérielle, effectuée chez 15.2% des patients mettait en évidence une hypoxémie dans 23% des cas. Une imagerie abdominale et thoracique étaient réalisées respectivement chez 39.8% et 30.5% of patients. La polysomnographie, réalisée chez 18.3% des patients retrouvait un syndrome d'apnées du sommeil dans 60.4% des cas. La biopsie ostéo-médullaire, pratiquée chez 43 patients, était anormale dans 32.6% des cas. Les patients PV étaient plus âgés, comprenaient une part plus importantes de femmes et présentaient une leucocytose, une polynucléose neutrophile et une thrombocytose, des taux de vitamine B12 et de lactates déshydrogénases plus élevées, des taux d'érythropoïétine plus faibles. Les patients non-PV étaient caractérisés par une prévalence plus élevée de l'obésité, des taux plus élevés d'éosinophiles, de basophiles circulants et de ferritine. **Discussion** : Il s'agit de la première cohorte à rapporter de manière aussi détaillée les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients porteurs d'une polyglobulie en l'absence de mutation JAK2. Bien que les apnées du sommeil aient une responsabilité controversée dans la survenue d'une polyglobulie, il s'agit d'une des étiologies les plus retenues. La majorité des polyglobulies reste sans étiologie. Le traitement des polyglobulies secondaires n'est pas bien codifié, demeure polymorphe et individuel. Les patients non-PV présentent des stigmates de syndrome métabolique. **Conclusion**: Il est important d'explorer les polyglobulies secondaires dont l'étiologie peut indiquer un traitement spécifique. La généralisation du NGS devrait permettre de mieux dépister les polyglobulies héréditaires. Les traits distinctifs entre patients PV et non-PV pourrait permettre d'élaborer un score qui identifierait des patients plus à risque de PV et donc éligibles à la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES	5
LIST OF FIGURES	5
INTRODUCTION.....	6
PATIENTS AND METHOD.....	8
STUDY DESIGN, PATIENTS AND DATA SOURCES.....	8
STATISTICAL ANALYSES.....	9
ETHICAL APPROVAL INFORMATION AND DATA SHARING STATEMENT.....	9
RESULTS	10
GENERAL CHARACTERISTICS AND MEDICAL HISTORY	10
CLINICAL CHARACTERISTICS	14
BIOLOGICAL CHARACTERISTICS.....	16
PARACLINICAL EXAMINATIONS DONE	18
ETIOLOGY AND TREATMENTS	20
COMPARATIVE STUDY.....	22
DISCUSSION	24
CONCLUSION.....	26
BIBLIOGRAPHY	27
APPENDIX.....	30

LIST OF TABLES

Table 1. General characteristics and comorbidities of unmutated JAK2 patients	12
Table 2: Clinical manifestations of JAK2 unmutated erythrocytosis patients.	14
Table 3: Biological exams carried out for JAK2 unmutated erythrocytosis patients.....	17
Table 4: Paraclinical examinations amongst JAK2 unmutated erythrocytosis patients.....	19
Table 5: Treatment features amongst non-PV patients.	21
Table 6: Comparative results between PV and non-PV groups.	23

LIST OF FIGURES

Fig. 1: Flow chart.	10
Fig. 2: Comorbidities associated with erythrocytosis.	13
Fig. 3: Main clinical manifestations amongst JAK2 unmutated erythrocytosis patients.	15

INTRODUCTION

Polycythemia is a frequent motive of consultation and relates to various etiologies. Erythropoietin (EPO) plays a major role in the physiological stimulation of red blood cell (RBC) progenitors' differentiation and proliferation. EPO production by renal peritubular cells depends on Hypoxia-Inducible Factors (HIF), a heterodimeric protein whose subunit alpha (HIF- α) is oxygen-sensitive. HIF- α has three known isoforms (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), amongst which HIF-2 α , also known as endothelial PAS domain protein 1 (EPAS-1), is mainly involved in regulation of EPO synthesis (1–3). In hypoxia conditions, HIF-2 α hydroxylation by Prolyl Hydroxylase Domain 2 (PHD2) is inhibited, thus impairing its degradation by the tumor suppressing protein Von Hippel Lindau (VHL) (1,4,5). Then, stabilized HIF-2 α promotes expression of EPO gene. Circulating EPO binds the EPO-receptor (EPOR) at the surface of RBC progenitors in the marrow, stimulating their expansion through gene regulation involving JAK2/STAT5 pathways (6). HIF-2 α also enhances intestinal iron uptake (7).

Polycythemia Vera (PV) is an acquired primitive erythrocytosis. Acquired secondary erythrocytoses may result from central hypoxia (e.g. chronic pulmonary disease, right-left cardiovascular shunt, high-altitude dwelling) or peripheral hypoxia (e.g. renal artery stenosis, renal cysts) (3). Other causes can be found, such as EPO-secreting tumors or drug-induced erythrocytosis (testosterone, EPO-recombinant). Hereditary secondary erythrocytosis refers to high-oxygen affinity hemoglobin variants, 2-3 biphosphoglycerate deficiency and germline mutations that are known to alter cellular oxygen sensing (such as PHD2, HIF-2 α , VHL) (8,9). Other germline mutations may increase EPO signaling (e.g. EPOR mutations) and are associated with normal levels of EPO and responsible for hereditary primitive erythrocytosis (10). For most cases, representing up to 70% of the patients, no etiology is found. The case is therefore labeled as “idiopathic erythrocytosis”, which often consists in a diagnosis of exclusion.

Our primary goal was to describe the characteristics of JAK2 unmutated erythrocytosis patients. Our secondary objective was to compare clinical, biological features and complications between PV and non-PV patients.

PATIENTS AND METHOD

Study design, patients and data sources

In this observational retrospective study, we included all patients over 18 years-old on January 1st 2021, with a medical history of erythrocytosis or presenting erythrocytosis on test date screened amongst JAK2 unmutated tests (V617F and exon 12) done in molecular biology laboratory of Marseille, France, between January 1st 2016 and December 31st 2019. Erythrocytosis was defined according to 2016 WHO hemoglobin/hematocrit thresholds for polycythemia vera (PV) (16,5g/dl/49% for men, 16g/dl/48% for women). Absolute erythrocytosis was defined by the following thresholds : 18.5g/dl/55.5% for men, 16.5g/dl/49.5% for women (11), **annex 1**. This oligocentric study gathered data from four local University Hospital Centers.

For comparative purposes, adult patients presenting with PV were included, selected amongst mutated JAK2 patients (V617F or exon 12-mutated) with erythrocytosis tested during the same period. Comparison study analyzed patients separated into two groups: PV (including mutated and unmutated PV) and erythrocytoses non-PV.

Data were collected using a standardized form. Collected data included age, gender, conditions of testing, past medical history, treatments, altitude dwelling, clinical manifestations at diagnosis, biological results, imagery, functional tests, histological data, treatment introduced and follow-up. The latest clinical and biological information available in the medical record was collected along with clinical events conceiving a composite event including venous thromboembolism, cardiovascular events and death.

Statistical analyses

Descriptive data were presented as medians with interquartile (IQR) or mean with standard deviation (SD), as appropriate for quantitative continuous variables, and number with proportion (%) for qualitative variables.

Comparative data were realized using Wilcoxon comparison of means test, comparison of percentages by the Chi-2 test or Fischer's exact test. All tests were two-sided, and p values < 0.05 were considered to indicate a significant association.

All analyses were performed using R© software version 4.1.0.

Ethical approval information and data sharing statement

This study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethical Review Committee : CNIL's (*Comission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) and DPO's (Data Protection Officer) approvals were collected.

RESULTS

General characteristics and medical history

Amongst 1145 JAK2 unmutated patients screened, 525 were included. Among 84 JAK2 mutated patients screened, 69 PV were included (**Fig. 1**).

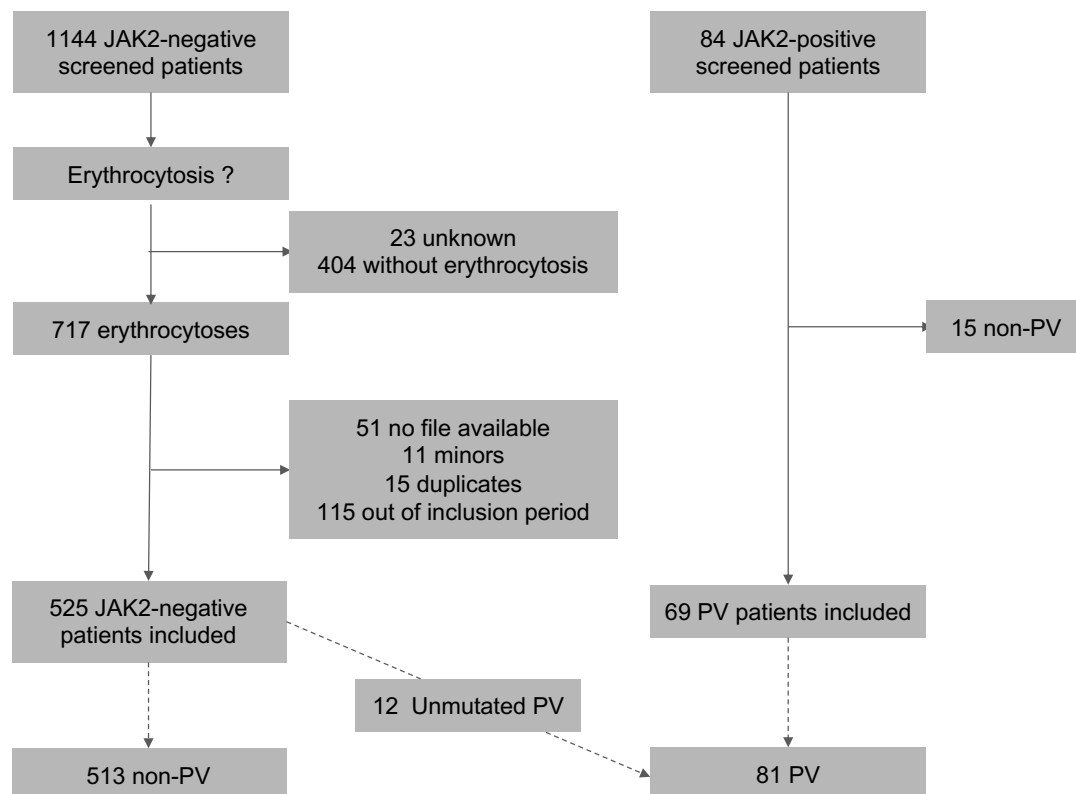


Fig. 1: Flow chart.

Abbreviation: PV: polycythemia vera

General characteristics and medical history are compiled in **Table 1** and illustrated in **fig. 2**. Our cohort compassed a majority of male patients (90.3%) with a median age of 58 years-old. JAK2 negative erythrocytosis was encountered mostly during consultations (80.4%) and concerns mainly internal medicine (38.3%) and hematology (33.2%) departments. The most frequent comorbidities were arterial hypertension (32.8%), venous thromboembolism (15.2%), obesity (13.7%), ischemic cardiopathy (12.4%), diabetes (9.9%), stroke (9.9%) and sleep apnea (9.1%). Chronic pulmonary diseases, i.e. COPD, asthma and emphysema, represented respectively 5.3%, 3% and 2.3% of patients. Active smoking concerned 17.33% and 3.4% of patients declared themselves to be cannabis-smokers. Familial history of erythrocytosis was set forth in 1.7% of patients. Iatrogenic drugs known to cause erythrocytosis were used in 1.3% and 0.2% of the cases, for androgen and EPO-recombinant respectively.

Table 1. General characteristics and comorbidities of unmutated JAK2 patients

Description	Results
Number of patients	n=525
Gender (female)	51 (9.7%)
Age (years)	58 [48-68.2]
Time since first notion of erythrocytosis (months)	40 [13-81]
Test realized during	
Consultation	422 (80.4%)
Hospitalization	103 (19.6%)
Speciality	
Internal medicine	201 (38.3%)
Hematology	174 (33.2%)
Others*	86 (16.4%)
CEHT	64 (12.2%)
Medical past history	
Hypertension	172 (32.8%)
Venous thromboembolic event	80 (15.2%)
Obesity	72 (13.7%)
Ischemic cardiopathy	65 (12.4%)
Diabetes	52 (9.9%)
Stroke	52 (9.9%)
Obstructive sleep apnea	48 (9.1%)
Atrial fibrillation	44 (8.4%)
Neoplasia	42 (8%)
COPD	28 (5.3%)
Peripheral arterial disease	28 (5.3%)
Cholecystectomy	27 (5.1%)
Kidney disease	23 (4.4%)
Kidney transplant	6 (1,1%)
Asthma	16 (3%)
Emphysema	12 (2.3%)
Splenuectomy	7 (1.3%)
Habitus	
Active Smoking	136 (25.9%)
Weaned	91 (17.33%)
Quantified (pack-year)	30 [10-45]
Cannabis	18 (3.43%)
Alcohol	36 (6.86%)
Altitude of dwelling (m)	114 [114-173]
Familial medical history	
Erythrocytosis	9 (1.7%)
Venous thromboembolic event	5 (1%)
Myeloproliferative disorder	1 (0.2%)
Drugs	
Androgen	7 (1.3%)
EPO	1 (0.2%)

Abbreviations: CEHT : Centre d'Exploration des pathologies Hémorragiques et Thrombotiques, center of expertise in the exploration of thrombotic and hemorrhagic disorders ; COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

** Cardiology department: 5.5%; neurology department: 4.9%; Gastrology department: 1%.*

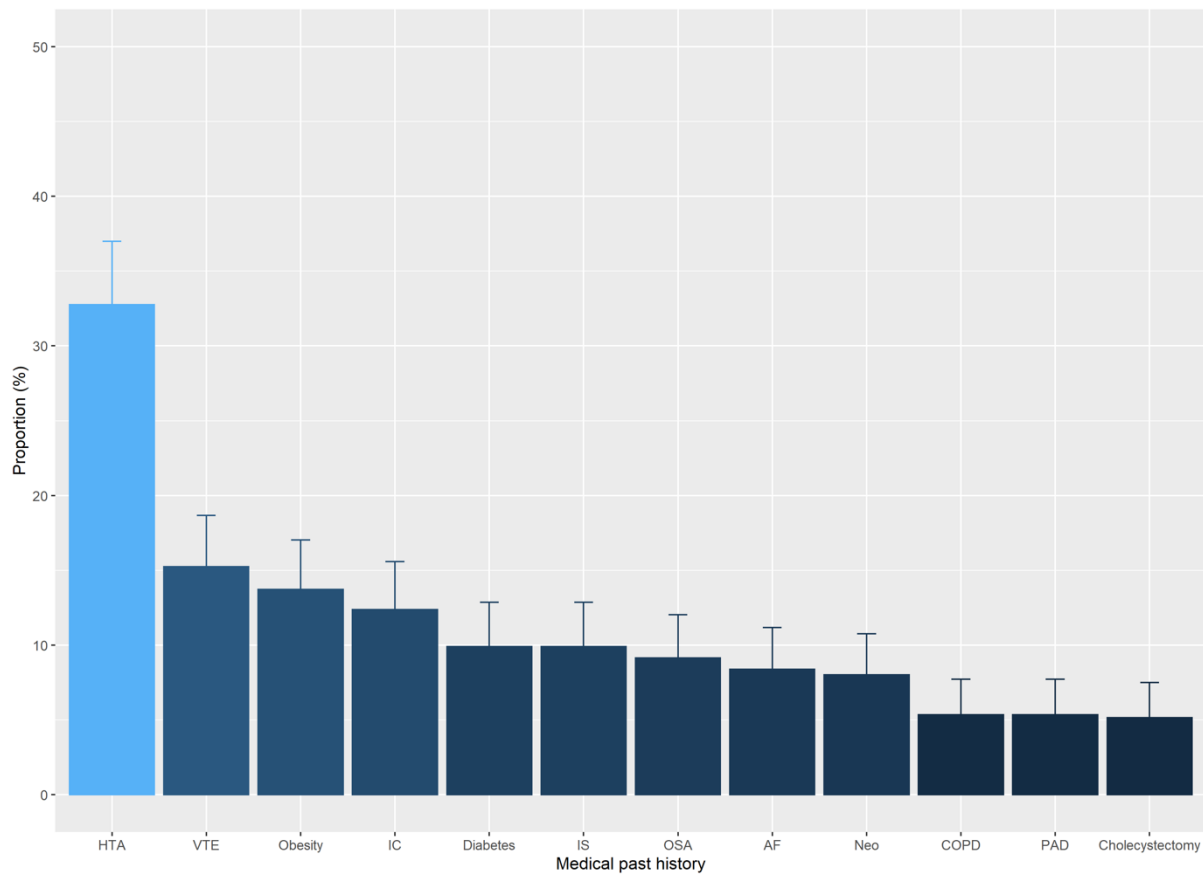


Fig. 2: Comorbidities associated with erythrocytosis.

Footnote: All comorbidities with a prevalence higher than 5% are represented.

Abbreviations: Abbreviation: HTA : Arterial Hypertension ; VTE : venous thromboembolic event ; IC : ischemic cardiopathy ; OSA : Obstructive Sleep Apnea ; AF : Atrial Fibrillation ; Neo : neoplasia ; COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease ; PAD : Peripheral Arterial Disease

Clinical characteristics

JAK2 unmutated patients' clinical characteristics are presented on **Table 2** and depicted in **fig.3**. Besides a mean Body Mass Index (BMI) of 27.1 kg/m², main clinical manifestations were: symptoms suggestive of sleep apnea (10.1%), headaches (6.1%), deterioration of general status (6.1%), facial erythrosis (5.5%), fatigue (5%), pruritus (3.8%) and myalgias (2.3%).

Table 2: Clinical manifestations of JAK2 unmutated erythrocytosis patients.

Clinical exam	Results
Number of patients	n=525
BMI	27.1 [24.5-30]
Signs and symptoms	
Symptoms suggestive of sleep apnea	53 (10.1%)
Headache	32 (6.1%)
Deterioration of general status	32 (6.1%)
fatigue	26 (5%)
anorexia	2 (0.4%)
weight loss	8 (1.5%)
Facial erythrosis	29 (5.5%)
Pruritus	20 (3.8%)
Dermatological examination anomalies	16 (3%)
Neurological examination anomalies	12 (2.3%)
Myalgias	12 (2.3%)
Hepatomegaly	10 (1.9%)
Splenomegaly	7 (1.3%)
Adenopathy	6 (1.1%)
Visual blur	5 (1%)
Erythralgia	3 (0.6%)
Cushing's syndrome	1 (0.2%)
Signs of dehydration	1 (0.2%)
Telangiectasia	0 (0%)

Abbreviations: BMI : Body Mass Index

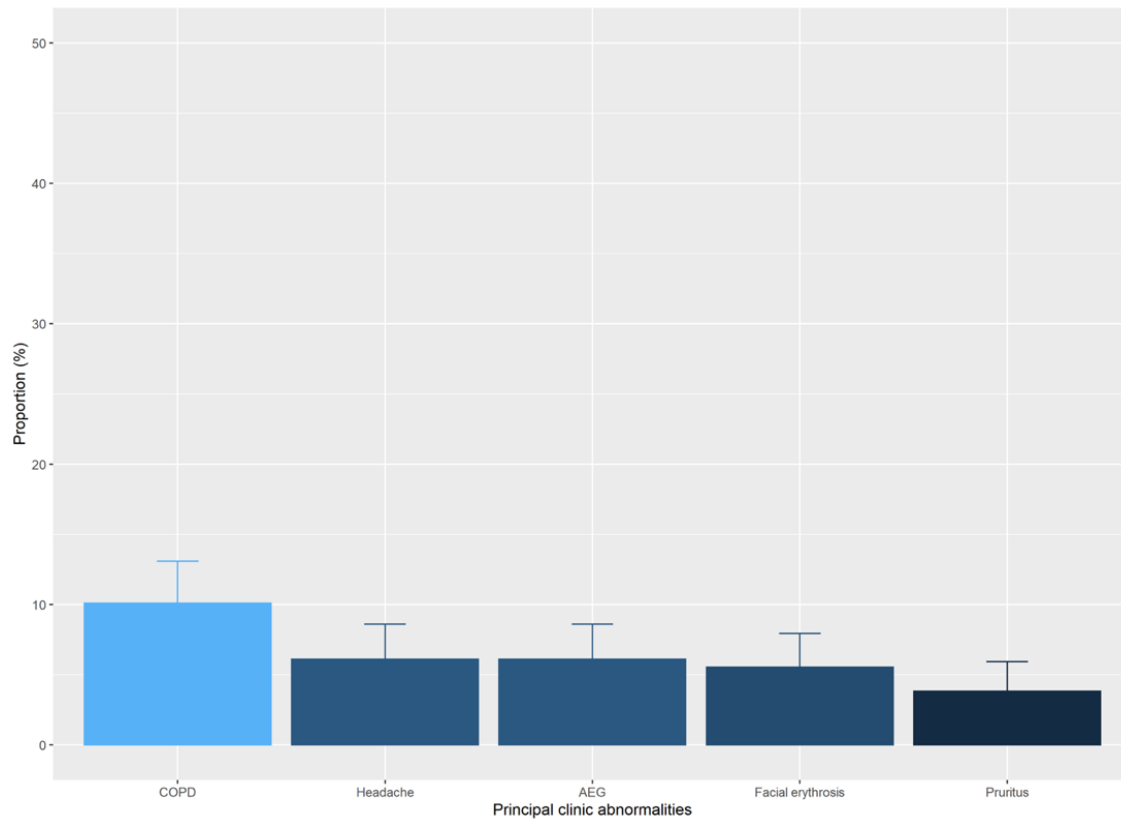


Fig. 3: Main clinical manifestations amongst JAK2 unmutated erythrocytosis patients.

Footnote: The five main clinical manifestations are represented.

Abbreviations: COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; DGS: deterioration of general status.

Biological characteristics

Biological features are summarized in **Table 3**, their realization is depicted in **Annex 2**. JAK2 unmutated erythrocytosis patients' biological results showed that in most cases, EPO remained normal (81.6%). A monoclonal gammopathy was brought out in 7.3% of patients tested. Blood Gases were tested in 15.2% of patients, showing hypoxemia amongst 23%, high carboxyhemoglobin in 44%, but never set forth any methemoglobinemia. Marrow and blood smears were done respectively in 5.1% and 5% of the cases, showing anomalies respectively in 63.3% and 30.7% of them. The search for high affinity hemoglobin was always negative, done in 3.6% of the cases.

The evaluation of p50, which reflects hemoglobin's affinity, done through venous blood gases, was done in 11 (2.1%) cases, showing high affinity in two cases (18.2%). Testosterone was tittered in 2.5 % of cases, showing abnormal high concentrations in four cases (30.8%). Next generation sequencing was performed amongst six patients exhibiting non-pathological anomalies in two cases. As to 2,3-biphosphoglycerate deficiency, it was never tested.

Table 3: Biological exams carried out for JAK2 unmutated erythrocytosis patients.

Exam	Percentage of test done	Results
Number of patients	n=525	
EPO	271 (51.6%)	7.2 [4.4-11]
Decreased EPO < 3.2mUI/ml		42 (15.8%)
Normal EPO 3.2 – 32 mUI/ml		222 (81.6%)
Increased EPO > 32mUI/ml		7 (2.6%)
Ferritin (µg/l)	185 (35.2%)	186.1 [90-308]
Monoclonal gammopathy	178 (33.9%)	13 (7.3 %)
Blood gases	80 (15.2%)	
pH		7.4 [7.4-7.5]
PO2 (mmHg)		84 [71-93]
PCO2 (mmHg)		36.2 [33-39]
Hypoxemia		19 (23.7%)
Carboxyhemoglobin	68 (13%)	0.8 [0.2-1]
Increased carboxyhemoglobin > 3%		30 (44.1%)
Hemoglobin electrophoresis	64 (12.2%)	4 (6.2%)
Methemoglobinemia	43 (8.2%)	0 (0%)
Marrow smear	27 (5.1%)	14 (62.3%)
Blood smear	26 (5%)	8 (30.7%)
High-affinity hemoglobin search	19 (3.6%)	0 (0%)
Testosterone	13 (2.5%)	14.9 [7.9-30.5]
Increased testosterone > 25.7nmol/L		4 (30.8%)
p50	11 (2.1%)	29 [26.2-31]
Decreased P50 < 25 mmHg		2 (18.2%)
NGS	6 (1.14%)	2 (33%)
2,3-BPG	0(0%)	0(0%)

Footnote: Data are presented as median [IQR] or number of abnormalities (%).
Results set in bold are chosen according to their relevance or predominance.

Paraclinical examinations done

Patients' paraclinical examinations are exhibited in **Table 4**, and their realization is displayed in **Annex 3**. An abdominal imaging was done in 39.8% of patients, describing renal anomalies (37.3%), gallbladder lithiasis (11.5%), hepatic steatosis (10.5%), hepatomegaly (10%), splenomegaly (5.3%). Renal anomalies were mainly cysts (22% of all patients with available imaging), two renal tumors were found.

Chest CT imaging was performed for 30.5% of patients, unveiling pleuro-parenchymal anomalies (26.2%), emphysema (25%). Pulmonary Functional Tests were completed by 23.4% of patients, displaying abnormalities in 41.5% of cases. A polysomnography was performed amongst 18.3%, showing sleep apnea syndrome in 60.4% of patients (from mild to severe, respectively affecting 11.4% and 25% of patients who did the test). Brain imaging was performed in 12%, transthoracic echocardiogram amongst 11.2% and renal artery doppler in 7.2% of cases, but for those, no erythrocytosis etiology was identified.

Bone marrow biopsy was performed among 43 patients (8.2%) setting forth abnormalities in 32.6% of cases.

Twelve patients underwent Isotopic measure of RBC mass (2.3%) which confirmed erythrocytosis in one case.

Table 4: Paraclinical examinations amongst JAK2 unmutated erythrocytosis patients.

Paraclinical examinations	Percentage of test done	Results
Number of patients	n=525	
Abdominal imaging	209 (39.8%)	
As Abdominal CT	141 (26.9%)	
As Abdominal ultrasonography	97 (18.5%)	
Renal anomaly		78 (37.3%)
Renal cysts		46 (22%)
Gallbladder lithiasis		24 (11.5%)
Hepatic steatosis		22 (10.5%)
Hepatomegaly		21 (10%)
Splenomegaly		11 (5.3%)
Adenopathy		7 (3.3%)
Chest CT	160 (30.5%)	
Pleuroparenchymal anomaly		42 (26.2%)
Emphysema		40 (25%)
Adenopathy		22 (13.8%)
PFT	123 (23.4%)	
Not normal		51 (41.5%)
VEMS/CVF		77.3 [70-86]
Total lung capacity		97 [89-107.5]
DLCO VA		76 [60.8-91]
DLCO Hb		72 [56-88]
Polysomnography	96 (18.3%)	
Sleep apneas		58 (60.4%)
mild		11 (11.4%)
moderate		11 (11.4%)
severe		24 (25%)
AHI		25 [12.4-43]
Mean oxygen saturation (%)		93 [91-95]
Time of saturation < 90% (%)		5 [0.4-28.4]
Brain imaging	63 (12%)	
Cerebral CT	49 (9.3%)	22 (44.9%)
Cerebral MRI	22 (4.2%)	12 (54.5%)
Bone Marrow Biopsy	43 (8.2%)	14 (32.6%)
TTE	59 (11.2%)	
Anomaly		18 (30.5%)
FEVG		60 [47.2-65]
Renal artery doppler	38 (7.2%)	0 (0%)
Gastroscopy	20 (3.8%)	12 (60%)
TEP-CT	17 (3.2%)	5 (29.4%)
Isotopic measure of RBC mass	12 (2.3%)	1 (8.3%)

Footnote: Data are presented as median [IQR] or number of abnormalities (%). Results set in bold are chosen according to their relevance or predominance.

Abbreviations: PFT: Pulmonary Functional Tests; AHI: apneas-hypopneas index; TTE: transthoracic echocardiogram.

Etiology and treatments

Sixty percent of cases remained unexplained (315). They are said secondary in 27.4% of cases (144) due to respiratory causes (64.6%), dehydration (6.3%) or others. The diagnosis of JAK2 unmutated polycythemia vera was retained in 12 cases (2.3%).

Treatments received by JAK2 unmutated non-PV patients are compiled in **Table 5**. Low-dose aspirin was used for 37.8% of patients, as a first-line treatment (38.1%). For most cases, the treatment was introduced for another indication (58.8%). Anticoagulant treatment of patients were on anticoagulant drug, which was exceptionally started for the erythrocytosis. Phlebotomies were performed amongst 22.2% of patients, usually as a first-line therapy (84.2%).

Erythro-apheresis concerned 5.3% of patients, mostly as a first-line therapy, sometimes after unsuccessful phlebotomy. Specific angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were introduced amongst kidney-transplanted patients.

Table 5: Treatment features amongst non-PV patients.

	Non-PV
Number of patients	n=513
Therapies	
Surveillance - therapeutic abstention	268 (52.2%)
1 st line	249 (92.9%)
2 nd line	19 (7.1%)
Low-dose aspirin once daily	194 (37.8%)
1 st line	74 (38.1%)
2 nd line	5 (2.6%)
3 rd line	1 (0.5%)
Other indication	114 (58.8%)
AC	66 (12.9%)
1 st line	2 (3%)
Other indication	64 (97%)
Hydrea	4 (0.8%)
1 st line	4 (100%)
Phlebotomy	114 (22.2%)
1 st line	96 (84.2%)
2 nd line	12 (10.5%)
3 rd line	1 (0.9%)
Other indication	3 (2.6%)
Erythrapheresis	27 (5.3%)
1 st line	15 (55.6%)
2 nd line	10 (37%)
3 rd line	1 (3.7%)
Other indication	1 (3.7%)
Other treatment	
ACE inhibitors	6 (1.2%)

Comparative study

Comparative results between PV and non-PV patients are portrayed in **Table 6**. Non-PV patients are younger (56.6 years old vs. 66, $p<0.001$), male patients (69.1% vs. 90.3%, $p<0.001$) more associated with obesity than PV patients (14% vs. 4.9%, $p=0.023$). Other medical history conditions showed no significant differences. PV patients presented significantly more of the following clinical signs : deterioration of general status (19.8% vs. 5.7%, $p<0.001$), facial erythrosis (14.8% vs. 5.5%, $p=0.002$), pruritus (14.8% vs. 3.8%, $p<0.001$), splenomegaly (13.6% vs. 1.4%, $p<0.001$) and erythermalgia (3.7% vs. 0.6%, $p=0.036$).

Biological data set forth significant differences : PV patients showed greater proportion or absolute erythrocytosis (54.3% vs. 16.8%, $p<0.001$) — even though hemoglobin was not significantly different between groups (19.9 g/dl vs. 18.4 g/dl, $p=0.473$) — they displayed higher hematocrit (53.2% vs. 50.5%, $p<0.001$), higher WBC and neutrophilic polynuclear counts (11.4 G/l vs. 8.2 G/l, $p<0.001$ and 8.5 G/l vs. 5.1 G/l, $p<0.001$ respectively), higher platelets count (417 G/l vs. 219 G/l, $p<0.001$). Conversely, PV patients presented lower lymphocytes (1.8 G/l vs. 2.3 G/l, $p=0.021$), eosinophilic (0.3 G/l vs. 0.9 G/l, $p=0.003$) and basophilic counts (0.1 G/l vs. 0.7 G/l, $p<0.001$). PV patients displayed lower titers of EPO (4.2 mUI/ml vs. 10 mUI/ml, $p<0.001$), higher B12 vitamin (489 pmol/l vs. 377.6 pmol/l, $p=0.002$) and LDH levels (328 UI/l vs. 243 UI/l, $p<0.001$). Non-PV patients showed higher rates of ferritin (251.1 mg/l vs. 143.3 mg/L, $p<0.001$).

Evolution between these groups showed no significant difference, based on a composite event including death, cardiovascular events and venous thromboembolisms (11.1% vs. 8.2%, $p=0.383$).

Table 6: Comparative results between PV and non-PV groups.

Group	non-PV n=513	PV n=81	p value
Age	56.6 (+/-16.8)	66 (+/-12.8)	< 0.001
Sex (female)	50 (9.7%)	25 (30.9%)	< 0.001
Medical history			
Hypertension	169 (32.9%)	33 (40.7%)	0.383
Venous thromboembolic event	80 (15.6%)	7 (8.6%)	0.1
Obesity	72 (14%)	4 (4.9%)	0.023
Ischemic cardiopathy	64 (12.5%)	11 (13.6%)	0.781
Diabetes	51 (9.9%)	10 (12.3%)	0.508
Stroke	49 (9.6%)	10 (12.3%)	0.435
Obstructive sleep apnea	47 (9.2%)	4 (4.9%)	0.207
Clinical exam			
Headache	31 (6%)	8 (9.9%)	0.195
Deterioration of general status	29 (5.7%)	16 (19.8%)	< 0.001
Facial erythrosis	28 (5.5%)	12 (14.8%)	0.002
Pruritus	20 (3.9%)	12 (14.8%)	< 0.001
Splenomegaly	7 (1.4%)	11 (13.6%)	< 0.001
Adenopathy	6 (1.2%)	0 (0%)	NA
Erythralgia	3 (0.6%)	3 (3.7%)	0.036
Biologic exams			
Hemoglobin (g/dL)	18.4 (+/-12.2)	19.9 (+/-20.4)	0.473
Absolute erythrocytosis	86 (16.8%)	44 (54.3%)	< 0.001
Hematocrit (%)	50.5 (+/-5.8)	53.2 (+/-7.9)	< 0.001
WBC (G/L)	8.2 (+/-4.5)	11.4 (+/-5.1)	< 0.001
Polynuclear neutrophils (G/L)	5.1 (+/-3.5)	8.5 (+/-4.2)	< 0.001
Lymphocytes (G/L)	2.3 (+/-5.1)	1.8 (+/-0.7)	0.021
Eosinophils (G/L)	0.9 (+/-14.2)	0.3 (+/-0.3)	0.003
Basophils (G/L)	0.7 (+/-13.9)	0.1 (+/-0.1)	< 0.001
Monocytes (G/L)	1.1 (+/-5.4)	0.9 (+/-1.5)	0.108
Platelets (G/L)	219 (+/-64.1)	417.1 (+/-207.1)	< 0.001
EPO (mUI/ml)	10 (+/-17.8)	4.2 (+/-5.9)	< 0.001
Decreased EPO < 3.2mUI/ml	41 (15.9%)	26 (68.4%)	-
Increased EPO > 32mUI/ml	7 (2.7%)	0 (0%)	-
Ferritin (µg/l)	251.1 (+/-235.3)	143.3 (+/-180.6)	< 0.001
B12 vitamin (pmol/l)	377.6 (+/-199.2)	489 (+/-253.9)	0.002
Increased B12 > 569pmol/l	18 (11.5%)	9 (26.5%)	-
B9 vitamin (nmol/l)	17.1 (+/-24.8)	14 (+/-8.7)	0.611
Decreased B9 < 8.83nmol/l	50 (32.5%)	10 (31.2%)	-
LDH (mmol/L)	243.3 (+/-168.4)	328.6 (+/-148.6)	< 0.001
Homocysteine	18.2 (+/-12.5)	21.6 (+/-5.1)	0.068
Increased Homocysteine >14µmol/l	42 (67.7%)	5 (100%)	-
Evolution			
Hindsight (months)	29.9 (+/-47.3)	30.4 (+/-19.1)	-
Last hemoglobin	16.2 (+/-1.8)	14.5 (+/-1.7)	-
Composite events	42 (8.2%)	9 (11.1%)	0.383
Cardiovascular events	19 (3.7%)	4 (4.9%)	-
Death	17 (3.3%)	4 (4.9%)	-
Thrombosis	6 (1.2%)	2 (2.5%)	-

Footnote: Data are presented as mean (+/- standard deviation) or number of abnormalities (%). Results shown as bold are statistically significant ($p < 0.05$).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first cohort that investigated clinical and paraclinical features of unmutated JAK2 erythrocytoses. Our study reflects the investigations done in “real-life” conditions. Cost and time of the study were reduced. To date, this represents the largest cohort of JAK2 unmutated erythrocytosis patients.

First, we observed that only a minority of unmutated JAK2 patients were explored (annexes 2 and 3) And most of them remain without a diagnosis (Gangat et al proposed a Diagnosis algorithm based on duration of erythrocytosis and EPO level). Isotopic determination of RBC mass can prove to be a useful tool in determining the reality of the erythrocytosis. WHO 2016 thresholds for absolute erythrocytosis are shown to be associated with elevated RBC mass for 35% of male patients and 63% of female patients Although it may not be performed in every center, the isotopic measure of RBC mass could prevent unnecessary explorations and life-long follow-ups (12,13). In our study, only twelve patients (2.3%) have benefited from this test. Respiratory functional tests and polysomnography were amongst the most performed tests. Although the role of sleep apnea as a sole cause for erythrocytosis is debated (14), studies have shown a significant increase in hemoglobin and hematocrit when obstructive sleep apnea syndrome is severe, but wasn't responsible for erythrocytosis (15,16).

Treatment of PV patients is well codified (17,18) as phlebotomy is the treatment of choice, preventing thrombotic risk and alleviating the symptoms by reducing hematocrit level(17). It can be substituted by erythro-apheresis, which allows a quicker control of hematocrit level (19). Cytoreductive therapy is recommended amongst patients with high risk of thrombosis: age superior to 60 years old or medical history of thrombosis (20,21). Among low-risk patients, low dose aspirin has proven useful against thromboses (22) or vasomotor disturbances (23). Low-dose aspirin can be taken one or twice a day, but its superiority to a single administration has yet to be proved. In our study, only a once-daily prescription was

used. Concerning non-PV erythrocytoses, their treatment is far less codified. Whereas current data point to a symptom-alleviating goal more than an hematocrit-reducing purpose, in real-life, physicians' apply a case-to-case conceived care. That reflects in a grand variety of care and different hematocrit objectives, as depicted by Rumi et al. (24).

Specifically, after kidney transplantation, the incidence of erythrocytosis vary from 8 to 15%, associated with a higher thromboembolic risk (25), in this case treatment relies on Angiotensin-converting enzyme inhibitors (26).

Finally, our comparative study between PV and non-PV patients highlighted clinical and biological distinctive features. The association of PV with thrombocytosis, leukocytosis and splenomegaly is well-known, PV being a pan-myelopathy (17). There was no significant difference in hemoglobin level while there was more absolute erythrocytosis in PV group, probably in relation to a greater proportion of female patients in PV group. Unmutated non-PV patients displayed stigmas of metabolic syndrome, as suggested by a significantly higher prevalence of obesity, higher levels of ferritin and the prevalence of hepatic steatosis.

This study has several strengths including the use of a large retrospective cohort, large amount of data collected, i.e., clinical, biological and evolutionary. Cost and time of the study were reduced. However, our study suffers from the flaws inherent to its retrospective nature: susceptible to selection bias, quantity of data limited and physician-dependent. The information harvested was based on data available from consulting medical files. Our study being oligo-centric, it restricted the population to which our results can be extrapolated. The incapacity of showing a difference in the evolution of patients may result from a lack of statistical power or from a too short follow-up.

CONCLUSION

Unmutated JAK2 erythrocytosis patients are often left without clear etiologic diagnosis. Considering the panel of etiologies and the specificity of their treatment, it is important to investigate and search for an underlying cause of a secondary erythrocytosis. The actual lack of consensus concerning their treatment is responsible for a case-to-case evaluation by physicians, and could benefit from prospective controlled studies. As the discovery of JAK2 mutations greatly impacted the exploration of myeloproliferative erythrocytosis, generalized NGS explorations should help better identifying hereditary causes. The distinctive features between polycythemia vera patients could lead to the establishment of a predictive score of PV that could prove useful in a better selection of JAK2 unmutated patients with high risk of PV, eligible to perform bone marrow biopsy.

BIBLIOGRAPHY

1. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* janv 2013;27(1):41-53.
2. Lappin TR, Lee FS. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis. *Blood Rev.* sept 2019;37:100590.
3. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia.* août 2021;35(8):2166-81.
4. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* 22 oct 2010;40(2):294-309.
5. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:47-71.
6. Tóthová Z, Tomc J, Debeljak N, Solár P. STAT5 as a Key Protein of Erythropoietin Signalization. *Int J Mol Sci.* 1 juill 2021;22(13):7109.
7. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest.* mai 2009;119(5):1159-66.
8. Barba T, Boileau J-C, Pasquet F, Hot A, Pavic M. [Inherited primitive and secondary polycythemia]. *Rev Med Interne.* juill 2016;37(7):460-5.
9. McMullin MF. Congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* mai 2016;38 Suppl 1:59-65.
10. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* déc 2008;30(6):447-59.
11. 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.* 9 févr 2018;8(2):15.

12. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol.* 2005;129(5):701-5.
13. Johansson P, Safai-Kutti S, Lindstedt G, Suurküla M, Kutti J. Red cell mass, spleen size and plasma erythropoietin in polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Acta Haematol.* 2002;108(1):1-7.
14. King AJ, Eyre T, Littlewood T. Obstructive sleep apnoea does not lead to clinically significant erythrocytosis. *BMJ.* 9 déc 2013;347:f7340.
15. Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath Schlaf Atm.* sept 2006;10(3):155-60.
16. Solmaz S, Duksal F, Ganidađlı S. Is obstructive sleep apnoea syndrome really one of the causes of secondary polycythaemia? *Hematology.* 1 mars 2015;20(2):108-11.
17. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood.* 25 juill 2019;134(4):341-52.
18. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline - McMullin - 2019 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15648>
19. Parra Salinas I, Recasens Flores V, Montañés MÁ, García-Erce JA. Therapeutic erythroapheresis: Experience in patients with polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Med Clin (Barc).* 10 janv 2020;154(1):16-9.
20. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia.* 3 sept 2021;
21. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* déc 2020;95(12):1599-613.
22. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 8 janv 2004;350(2):114-24.

23. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Neumann HAM, et al. 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*. 1 janv 2006;17(8):528-44.
24. Rumi E, McMullin MF, Harrison C, Ellis MH, Barzilai M, Sarid N, et al. Facing erythrocytosis: Results of an international physician survey. *Am J Hematol*. sept 2019;94(9):E225-7.
25. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int*. mai 1983;23(5):731-7.
26. Beckingham IJ, Woodrow G, Hinwood M, Rigg KM, Morgan AG, Burden RP, et al. A randomized placebo-controlled study of enalapril in the treatment of erythrocytosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. déc 1995;10(12):2316-20.

APPENDIX

Annex 1 : 2016 WHO criteria for polycythemia vera (PV)

WHO criteria for PV

WHO PV criteria

Major criteria

1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men

Hemoglobin >16.0 g/dL in women

or,

Hematocrit >49% in men

Hematocrit >48% in women

or,

increased red cell mass (RCM)*

2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)

3. Presence of *JAK2V617F* or *JAK2* exon 12 mutation

Minor criterion

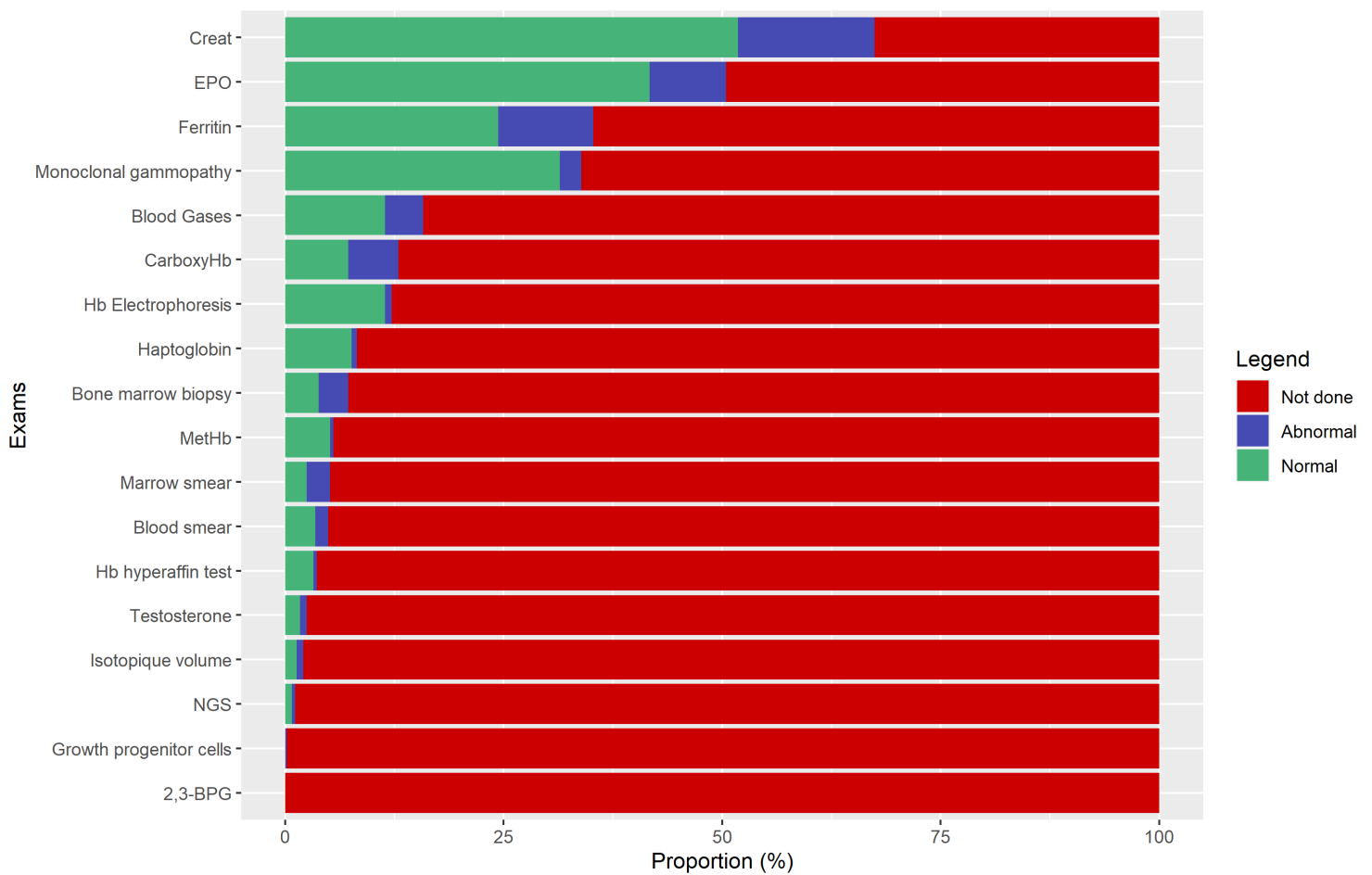
Subnormal serum erythropoietin level

Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion†

*More than 25% above mean normal predicted value.

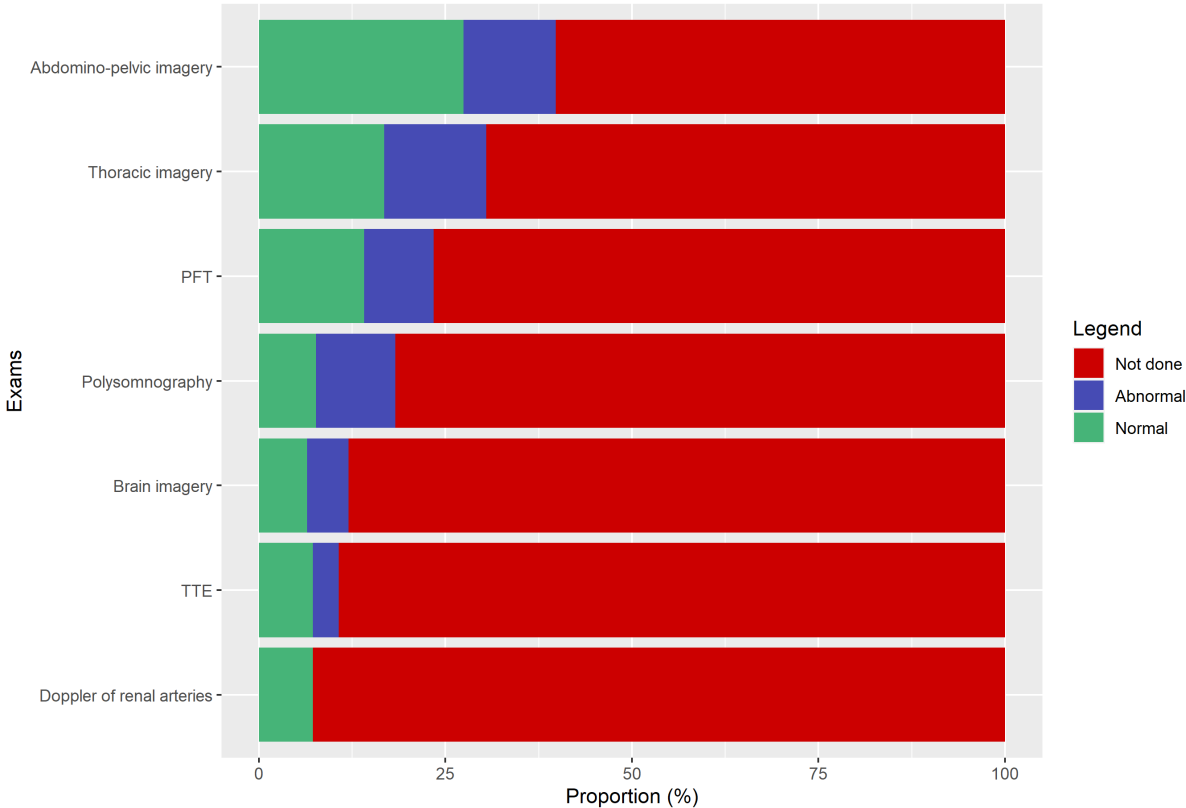
†Criterion number 2 (BM biopsy) may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis: hemoglobin levels >18.5 g/dL in men (hematocrit, 55.5%) or >16.5 g/dL in women (hematocrit, 49.5%) if major criterion 3 and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can only be detected by performing a BM biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis (post-PV MF).

Annex 2 : Biological examinations' realization amongst JAK2 unmutated erythrocytosis patients.



Abbreviations: Creat : creatinine ; EPO : erythropoietin ; CarboxyHb : carboxyhemoglobin ; Hb electrophoresis : electrophoresis of hemoglobin ; MethHb : methemoglobinemia

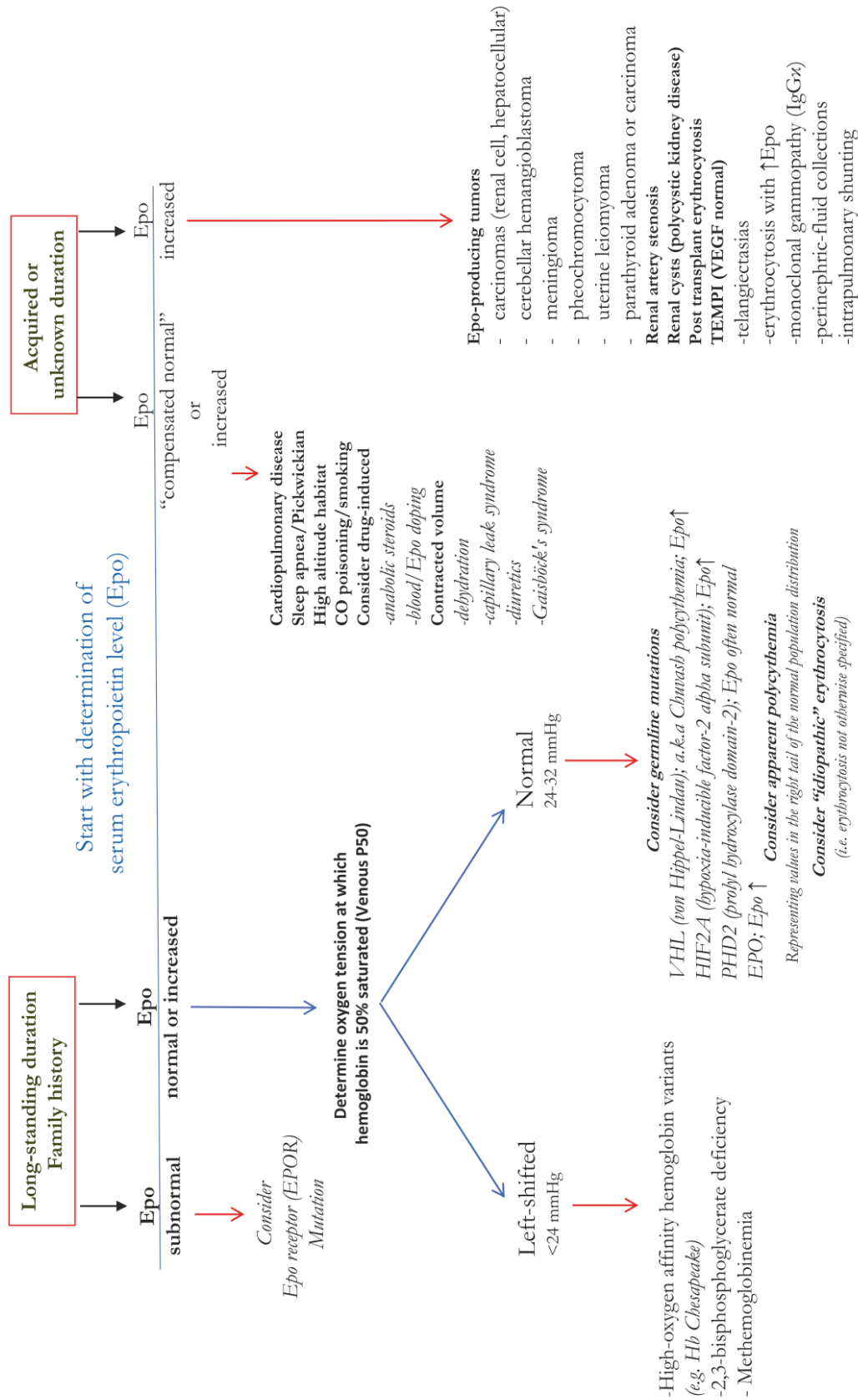
Annex 3 : Paraclinical examinations' realization amongst JAK2 unmutated erythrocytosis patients



Abbreviations: PFT : Pulmonary Functional Tests ; TTE : transthoracic echocardiogram ;

Annex 4 : Diagnosis algorithm based on duration of erythrocytosis and EPO level as proposed by Gangat et al. (3)

Diagnostic approach for JAK2 unmutated erythrocytosis



“ Au moment d’être admis(e) 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(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”

