



HAL
open science

Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patientes ayant thrombosé sous pilule

Maurice Hugo Mimoun

► To cite this version:

Maurice Hugo Mimoun. Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patientes ayant thrombosé sous pilule. Sciences pharmaceutiques. 2023. <dumas-04256561>

HAL Id: dumas-04256561

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04256561v1>

Submitted on 24 Oct 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenu le Mercredi 20 Septembre 2023

Par Monsieur Maurice Hugo MIMOUN
Né le 02 Avril 1996
À Marseille

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de
Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patientes
ayant thrombosé sous pilule.

----oOo----

JURY :

<u>Président</u> :	Madame le Professeur Laurence CAMOIN
<u>Directeur de Thèse</u> :	Monsieur le Professeur Jean GABERT
<u>Membres</u> :	Madame le Docteur Yaël BERDA HADDAD
	Monsieur le Docteur Norman ABOU



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES,

Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-

Praticien hospitalier Mme Annie CILIA,

Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-

Praticien hospitalier Mme Nicole

FRANCOIS, Pharmacien-Praticien

hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil

de l'Assurance Maladie Mme Christelle

LABRANDE, Pharmacien-Praticien

hospitalier Mme Florence LEANDRO-

DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN,

Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien

Assistant

Mme Vanessa METZ,

Pharmacien

hospitalier Mme Alice

PERINEAU,

Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY,

Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE,

Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Laurence CAMOIN,

PU-PH au service d'Hématologie à l'hôpital de la Timone

Je ne saurais vous décrire toute la reconnaissance que j'éprouve à votre égard. Voilà maintenant 7 ans que j'ai entamé mon cursus dans cette faculté et je me souviens encore de vos cours magistraux comme si c'était hier. Vous m'avez suivi à chacune des étapes qui ont jalonné mon parcours : à mes débuts en L2, lors de mes doutes quant à mon avenir professionnel en 3^e et en 4^e années, pendant mon concours de l'internat, en tant qu'interne lors de mon choix d'hémato et enfin aujourd'hui en présence de ma famille et de tous ceux qui me sont chers. Votre proximité auprès des étudiants ainsi que vos encouragements nous ont toujours poussé à nous dépasser. Votre altruisme et votre gentillesse ne peuvent que susciter l'admiration. Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse qui n'est qu'un exemple concret parmi tant d'autres de ce que vous nous répétiez sans cesse en cours : « un train peut en cacher un autre ».

Au Professeur Jean GABERT,

PU-PH et chef de service du laboratoire de Biochimie/Biologie moléculaire à l'hôpital Nord

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de cette thèse et de m'avoir accompagné tout au long de l'écriture de celle-ci. Toutes ces relectures vous ont réclamé beaucoup de temps et de patience. La tâche était des plus ardues mais nous y voilà enfin. A votre contact, j'ai été marqué par votre compétence et l'étendue de vos connaissances. Je tenais à vous remercier également pour le stage que j'ai effectué dans votre service l'été dernier. L'ambiance chaleureuse avec le reste de l'équipe, la proximité avec les autres services ainsi que la polyvalence de ce choix constituent les meilleurs souvenirs de mon internat : on ne s'ennuyait jamais entre les moments passés en bio mol, au plateau d'hémato, en staff clinique, et aux staffs de bioch avec Nicolas Pezzoli, sans oublier les moments de rigolade au centre de prélèvements et en salle de pause. C'est durant ce choix que j'ai trouvé ma vocation. Votre générosité et votre simplicité sont une source d'inspiration. Veuillez accepter l'expression de mes remerciements et de ma gratitude.

Au Docteur Yaël BERDA HADDAD,

PH au service d'Hématologie à l'hôpital de la Timone.

C'est avec émotion que je te remercie d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Je ne peux compter les heures que Maud et toi m'avez consacrées pour me former en hémato. Dire que mon manque d'expérience et de concentration me faisaient défaut serait un euphémisme : une thèse entière serait nécessaire pour relater tous les tracasseries et les soucis que je vous ai causés.... C'est dans votre service que j'ai repris goût à notre discipline qu'est la biologie. Mon premier semestre à l'IHU en pleine pandémie Covid a rapidement effacé l'enthousiasme des débuts jusqu'à ce que le Hasard m'ait amené à choisir ton service à la dernière minute. J'ai eu la chance d'être accueilli dans une ambiance chaleureuse et familiale où nous avons l'impression d'être un membre de l'équipe à part entière dès le premier jour. Exigeante et rigoureuse mais toujours bienveillante et humaine, tu nous as toujours poussés à être irréprochables et à donner le meilleur de nous même. Investie et impliquée au quotidien (et même les dimanches ..) tu incarnes le dévouement et le don de soi. Tu m'as toujours apporté ton soutien indéfectible (que j'ai mis à rude épreuve plus d'une fois). Même si ma vocation n'a pas été immédiate lors de mon choix en hémato, Maud et toi y avaient grandement contribué. Que cette thèse soit le gage de ma reconnaissance.

Au Docteur Norman ABOU, sans qui cette thèse n'aurait abouti...

AHU au service de Médecine moléculaire et génomique de Marseille à l'hôpital de la Timone.

Notre rencontre a marqué un tournant dans mon parcours. Tu as participé activement à toutes les étapes de cette thèse et tu resteras pour moi une référence tant sur le plan professionnel qu'humain. Notre collaboration dépassait le simple cadre professionnel. Les moments de complicité étaient toujours au rendez-vous quel que soient les circonstances. Je n'oublierai jamais ta gentillesse et ta disponibilité (tu as toujours répondu présent malgré l'activité de routine, les articles à boucler, ta thèse de science, les couacs techniques du Tecan et les surveillances d'examen ...). A l'image de ta discipline, tu as devant toi un grand avenir rempli de belles promesses et d'opportunités. Ton départ de Lyon a apporté un vent nouveau à l'APHM (et ta carrière ne fait que commencer...) mais aussi dans la vie de tous ceux qui ont eu la chance de te côtoyer. Je vous souhaite à ton épouse Sacha ainsi qu'à toi même mes meilleurs vœux de bonheur et de réussite.

A ma famille

A ma mère, tu es mon héroïne, la femme la plus incroyable à mes yeux. Tu es seule et tu es tout : ministre des finances, trésorière centrale, traiteur, éducatrice, enseignante, psychologue, infirmière, médecin spécialisé en maladies inconnues. Tu nous as couvés, choyés, protégés et gâtés. Exceptionnelle et unique, j'ignore encore s'il me sera donné un jour de comprendre le mérite que j'ai eu d'être ton fils. Cette thèse est la tienne. Que tu vois en ce travail le témoignage de ma reconnaissance infinie. Je t'aime Maman.

A mon père, qui attend aussi impatiemment la fin de mes études que la victoire de l'OM en Ligue des Champions. Ta bonté, ta générosité et ta simplicité ont été pour moi les meilleurs appuis et les meilleurs encouragements. Je suis fier de pouvoir te présenter avec ce travail l'aboutissement de tes efforts au magasin.

A mon frère Jordan, rare est celui qui peut se permettre d'avoir un ange comme toi dans sa famille. Tu m'as appris ce que personne d'autre ne peut m'enseigner : la force du silence. Ne t'avise pas d'écrire sur ma thèse !!!!!!!!!

A mon frère Yoel, la lumière de la famille, mon complice que j'admire pour ta discrétion, ta classe et ton sens de la répartie. Aussi brillant que fainéant, je te souhaite une brillante carrière et que tu puisses redonner le sourire comme tu sais si bien le faire.

A mes grands parents :

- Mamie Dolly pour ta disponibilité et ton amour infini. Tu es présente dans tous les moments de ma vie. Tu diriges le département gastronomie de chaque repas (quand tu t'assoies pour te reposer, c'est pour réfléchir au plat du lendemain). Tu as tellement de cœur que tu l'as épuisé. Que ce travail soit le témoignage de mon affection.
- Nono, merci pour ta confiance inconditionnelle et la patience que tu as eu à m'enseigner la Torah. Tu m'as donné les clés de la vie. Tu resteras mon modèle à jamais. Je t'en tire mon chapeau.
- Mamie Lido, j'aurais voulu que tu voies ton rêve se réaliser : ton petit-fils Hugo sera un grand docteur à la Timone. Tu es partie bien trop tôt mais tu as posé ta brique (à l'œuf) à l'édifice.
- Papi Maurice, dont je suis fier de porter le nom (et tous les défauts aussi...). Tu l'aurais certainement publié dans le journal et m'aurait amené au restaurant pour le fêter. Tu me manques....

A mon oncle Bibi, qui a la chance d'avoir un oncle comme toi ? Plus un grand frère qu'un tonton, à tout problème tu trouves sa solution. Plus serviable et plus gentil que toi, ça n'existe pas. Je suis fier d'être ton neveu....

A ma tante Brigitte. Tati Bijou, ma tante chérie, qui me trouve toujours le plus formidable même quand je suis insupportable. Je ne sais pas qui des deux aime le plus l'autre. A l'image de notre nom, tu es le joyau précieux de notre famille. A ta santé.

A mes cousins Boris et Benjamin, mes compagnons de toujours, les sangs de la veine (et j'en connais un rayon ..). Fidèles et dévoués dans nos joies comme dans nos peines. Ceux sur qui on peut toujours compter. Que l'on soit toujours unis avec Jordan et Yoel comme les cinq doigts de la main...

A tata Vivi, la confidente de mamie Dolly. Merci pour tous tes conseils, bougies, jus d'orange, boulettes... Tu nous manques.

Aux mentions honorables

A Daron, mon sempai et compagnon d'infortune pendant mes 2 PACES. Ta détermination et ton obstination ont toujours été une source d'inspiration. Le dentiste que tu es aujourd'hui est la preuve vivante que le travail finit toujours par payer. Vive le printemps de la jeunesse !

A Monsieur Charley Ammar, vous avez été mon premier maître de stage et m'avez accueilli dans votre officine. C'est avec beaucoup de nostalgie que je me remémore les moments passés à vos côtés : la pharmacie de Saint Thys restera ma madeleine de Proust. Votre professionnalisme, votre empathie et votre humilité seront toujours pour moi un exemple à suivre.

A Jonas Scemama, qui m'a fait découvrir la filière pharmacie. Tu m'avais averti que ces études étaient aussi exigeantes que passionnantes (et ce ne fut pas un luxe de m'avoir prévenu...). Ta générosité et ta gentillesse font de toi quelqu'un d'exceptionnel. Je te souhaite une grande réussite dans tout ce que tu entreprendras.

A Monsieur le PATRON et Madame Intissar, mes psychologues avec qui je reste discuter pendant des heures sur le palier de la porte depuis ma plus tendre enfance.

A Jean-Karim Intissar, mon ami de longue date. L'eau a coulé sous les ponts depuis la cour de récré. Depuis plus de 20 ans maintenant, tu m'as toujours soutenu et encouragé dans les moments difficiles. Même si tu nous a trahi pour aller vivre dans le Paname, tu resteras toujours la fierté du Prador et pour moi un modèle tant par ton intelligence que par tes qualités humaines. Je te souhaite une aussi belle réussite dans le domaine professionnel que personnel.

A Gilbert et Nathalie Sasportes, vous avez grandement contribué à la personne que je suis devenu aujourd'hui. Sans votre soutien, vos encouragements mais aussi les valeurs dont vous êtes porteurs, je n'en serai pas là aujourd'hui. Vous m'avez appris que rien n'est joué d'avance et que le plus grand échec est ne pas avoir le courage de se relever. Que ce soit au concours de PACES ou à Rungis, la partie n'était pas terminée avant d'avoir joué toutes ses cartes (et vous en avez été les Jokers).

A Ruben Sasportes. **R**emarquable depuis notre premier jour en 6^{ème}, tu n'as jamais cessé de me surprendre. **U**nique, tu es un ami fidèle sur qui on peut toujours compter et qui passe des heures à m'entendre radoter. **B**ien que nous soyons toujours en désaccord sur tout depuis 15 ans, je te tiendrai toujours en haute estime. **E**ngagé dans toutes les causes qui te semblent justes, n'oublie jamais que tu ne seras jamais seul et que nous serons toujours là pour toi. **N**'oublie pas qui tu es et ce que tu vaux.

A Stéphanie, ma tante de cœur qui a toujours été présente pour tout relativiser. Tu as toujours voulu un fils comme moi, aujourd'hui tu le regrettes (et il n'a que 10 ans).

A Ines Jacquet, ma binôme de TP que je n'aurais échangé contre personne d'autre. A tous nos TP ratés et à mes gaffes qui m'ont values une réputation inégalable. Te voilà à présent interne en PH et futur doctorante, je te souhaite une carrière aussi explosive que notre dernier TP de toxicologie.

A Juliette Amichot et Bryan Zamorano (son Roméo). Le jour de notre rencontre a été l'une des meilleures choses qui me soit arrivée dans ma vie. Juliette, entière et toujours à l'écoute (même si ton sens du commerce laisse à désirer..), voilà maintenant 7 ans que tu me vois me sortir in extremis de chaque situation, je ne serai pas là où j'en suis sans ton aide. Bryan,

aussi discret que gentil, nous nous languissons de ton départ vers la ville rose (3 ans que ton absence se fait sentir) : reviens vite !!!!!

A tous mes cointernes :

- A Riri, Fifi et Loulou (qui se reconnaîtront) ces huit dernières passées en votre compagnie ont été un vrai régal ... Nos chemins vont à présent se séparer, je ne peux que vous souhaiter tout le bonheur du monde.
- A Marc-Antoine Giordan et à Lucas Methlin. Il s'est passé tellement de choses depuis notre premier semestre à l'IHU... La salle d'hémostase était un oasis et un havre de paix où nous nous réfugiions pour échapper à la routine du plateau. Merci pour tous ces cafés offerts et à tous les moments passés au self. Un grand merci également à toute la team d'hémostase (aussi brillante que susceptible...).
- A Cléa Dubrou, qui passe sa vie à faire des allers retours entre le 4^e étage et le plateau, je te souhaite le meilleur pour la suite.
- A Yassina, la grande sœur de tous les internes, tu as toujours été là pour nous rassurer et nous épauler. Que D.ieu t'accorde tout ce que tu souhaites (et bien plus encore dans le cas contraire...).
- A la team de bioch : Camille (qui passe son temps à vérifier les planning.), les totally spies (Lauriane, Lisa et Ismahane), Amel et Audrey (la vahinée en devenir..), merci pour toutes ces gardes passées à vos côtés.
- A toutes les belles rencontres de l'internat : Yassine (le S), Endrit et Sarah (qui viennent d'être parents), Julia Dodivers, Ludivine, Charlotte Reytier, Laura Cohen, Logan (le futur doyen..).
- A la nouvelle génération qui n'a rien à nous envier, on vous transmet le flambeau : Younes, James et Milan (les BG de la salle), Baptiste, Marie, Hélène, Olivia et Eva. Vous êtes tous uniques et remplis de potentiel, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec chacun de vous lors de ce choix. Je vous souhaite à tous une bonne continuation pour la suite de votre internat (et pour James de rencontrer rapidement le grand amour).
- A Léana, qui sera la meilleure des internes et à Florian un futur pharmacien d'exception.
- A tous ceux que j'ai oublié de faire une dédicace (mon étourderie continue à me jouer des tours mais bon on ne se refait pas...).

A mes tutées Julie Polverelli et Clémentine Durand, qui sont la fierté de mes 5 années au tutorat, vous êtes aujourd'hui des pharmaciennes accomplies et aussi mes consœurs : le temps passe si vite...

A toute la team Hémato, à tous ces moments de rigolade au quotidien comme en garde, votre absence à la thèse sera palpable. A Sandra (qui ne rencontrera pas sa belle famille ce soir là), à Aurélie et Pauline (qui m'ont abandonné pour le Portugal), Céline, Aimane (qui ne vient jamais en solo), Émeline, Fahad (qui est toujours occupé par son boutchou) et Laura, mon choix d'hémato n'aurait jamais été le même sans vous.

A toute l'équipe de l'Hôpital Nord, mon choix de biochimie a été unique grâce à vous. Vous êtes la best team.

Aux biologistes de l'IPC, à Véronique Gelsi, Anne Murrati, Anne-Catherine Lhoumeau, Flo, Charlotte, Karine et Didier pour ces 6 mois qui ont été très formateurs.

A toute l'équipe du phéno : à Sylvie (pour nos passionnantes discussions sur la cuisine et les pâtisseries orientales, ce stage en ta compagnie a été un vrai plaisir), Shirley (parce que la vie est un long couloir tranquille), à Amandine (tu seras une excellente MCU-PH, les étudiants et les futurs internes auront beaucoup de chance...), à Karima (à tous nos moments de rigolade et à ta bonne humeur), à Malek (à qui je souhaite une grande réussite pour sa reprise et qui sera une grande prof), à Mika (notre jeune trentenaire, discret mais aussi gentil qu'efficace : on peut toujours compter sur toi), à Stéphanie (qui voit les deux hommes de sa vie grandir jour après jour) et à Audrey (qui fête son anniversaire à l'heure où j'écris ces mots).

A tous ceux qui m'ont transmis leurs savoirs : la liste est trop longue pour citer tout le monde.

Et enfin à Hashem, sans Qui rien ne se serait réalisé.

SOMMAIRE

Introduction

Partie I : Contexte bibliographique

Chapitre 1 : Risques de thrombose chez les patientes sous contraceptifs oraux

A/ Généralités sur les contraceptifs oraux

- a) Composition des contraceptifs oraux
- b) Mécanisme d'action

B/ Impact en matière de thrombose

- a) Un facteur de risque thromboembolique
- b) Mécanismes des thromboses induites par les contraceptifs oraux

C/ Contraceptifs oraux et thrombophilie

- a) Terrains et situations à risque
- b) Thrombophilies acquises
- c) Thrombophilies constitutionnelles

D/ Recommandations actuelles sur la prise en charge thérapeutique et le suivi.

Chapitre 2 : La mutation JAK2 V617F : un marqueur diagnostique et un facteur prédictif de thrombose

A/ Généralités sur le gène JAK2

B/ Physiopathologie de la mutation JAK2 V617F

C/ Complications et évolution

- a) Généralités
- b) Polyglobulie primitive ou polyglobulie de Vaquez
- c) Thrombocythémie essentielle
- d) Myélofibrose primitive

D/ Recommandations actuelles sur la recherche du variant JAK2 V617F

Chapitre 3 : Principales complications vasculaires dues à la mutation JAK2 V617F.

A/ Thromboses veineuses digestives

B/ Thromboses veineuses cérébrales

C/ Thromboses veineuses des membres inférieurs

D/ Syndrome coronarien aigu

E/ Accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires d'origine artérielle

Chapitre 4 : Corrélation entre la thrombose et la mutation JAK2 V617F dans la population générale

A/ Thrombose chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives

- a) Facteurs de risque
- b) Mécanisme physiopathologique
 - b1) Les globules rouges
 - b2) Les plaquettes
 - b3) Les leucocytes
 - b4) Les cellules endothéliales
 - b5) Les facteurs plasmatiques
- c) Prise en charge thérapeutique

B/ Thrombose chez les patients, porteurs de la mutation JAK2 V617F non atteints de néoplasies myéloprolifératives.

C/ Recherche de la mutation JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule : un choix pertinent ?

Partie II : Travail expérimental

A/ Introduction

B/ Matériel et méthodes

C/ Résultats

D/ Discussion

Conclusion

Bibliographie

Annexes

Serment de Gallien

Liste des figures

Figure 1 : Méthodes de contraception utilisées en France en 2016 par les femmes concernées par la contraception selon leur âge.

Figure 2 A : Structures chimiques de la progestérone et de la Noréthistérone

Figure 2 B : Structures chimiques du 17 β -estradiol et de l'éthinylestradiol.

Figure 3 : Schéma général d'une ovulation

Figure 4 A : Schéma récapitulatif du déroulement de la coagulation

Figure 4 B : Schéma récapitulatif du déroulement de la fibrinolyse

Figure 4 C : Effets des oestrogènes sur l'hémostase et la fibrinolyse

Figure 5 : Groupes sanguins : les phénotypes courants

Figure 6 : Récepteur JAK2 signalisation et activation de la voie STAT

Figure 7 : JAK2 : structure (A) et modèle d'activation (B)

Figure 8 : Impact de la mutation JAK2 V617F sur la survie et la prolifération cellulaire

Figure 9 : Schéma de la voie Raf/MEK/Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK)

Figure 10 Evolutions des néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives

Figure 11 : Néoplasies myéloïdes et leucémies aigües (d'après la classification 2022 de l'OMS)

Figure 12 : Myélogrammes de PV (microscope optique, May Grünwald Giemsa (MGG) x 10)

Figure 13 A : Biopsie ostéo-médullaire de PV (microscope optique, May Grünwald Giemsa (MGG) x 15)

Figure 14 : Myélogramme de TE (microscope optique, May Grünwald Giemsa (MGG) x 10)

Figure 15 A : Signes indirects de myélofibrose sur frottis sanguin.

Figure 15B : MFP stade pré-fibrotique au frottis sanguin.

Figure 16 A : Algorithme diagnostique de la PV

Figure 16 B : Algorithme diagnostique de la LMC, la TE et la pré-MFP

Figure 17 : Evolution clonale des cellules exprimant la co-occurrence JAK2V617F et BCR-ABL

Figure 18 : Causes et complications de la thrombose de la veine porte

Figure 19 : Algorithme diagnostique selon les recommandations de l'ESC 2020

Figure 20 : Physiopathologie de la thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives

Figure 21 A : Organigramme de la population étudiée (Nielsen, C., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G., Kofoed, K. F., & Birgens, H. S. (2014))

Figure 21B : Charge allélique chez les patients mutés JAK2 V617F entre l'examen de la population générale et lors du réexamen (Nielsen, C., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G., Kofoed, K. F., & Birgens, H. S. (2014)

Figure 22 : Concentrations des amorces sens et anti-sens et de la sonde utilisées lors de la quantification de la mutation JAK2 V617F

Figure 23A : Représentation de la courbe standard de qPCR

Figure 23B : Représentation de la courbe standard du log10 de la concentration de la cible.

Figure 24 : Représentation des courbes contrôles associées à un JAK2 V617F positif

Figures 25 A, B et C : Arbres décisionnels sur l'interprétation des résultats JAK2 V617F

Figure 26 : Résultats de l'étude

Figure 27 : Algorithme diagnostique pour la recherche de la mutation JAK2 V617F chez les femmes sous pilule.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des contraceptifs oraux EP

Tableau 2 : Facteurs de risque de thrombose

Tableau 3 : Incidence du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde en fonction de l'âge chez les patientes sous pilules.

Tableau 4 : Corrélation entre les thromboses veineuses et le groupe sanguin (résultats extraits de l'étude PILGRIM).

Tableau 5A : Table de SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Tableau 5B : Classification européenne du risque cardio-vasculaire

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de la thrombose dans la TIH

Tableau 7 A : Critères diagnostiques pour Polyglobulie de Vaquez (PV) et de myélofibrose post-PV (MF post-PV) d'après la classification de l'OMS 2022

Tableau 7 B : Critères diagnostiques pour une Thrombocytémie Essentielle (TE) et de myélofibrose post-TE (MF post-TE) d'après la classification de l'OMS 2022

Tableau 7 C : Critères diagnostiques pour une myélofibrose primitive au stade précoce et de myélofibrose primitive au stade fibrotique d'après la classification de l'OMS 2022

Tableau 8 : Mutations somatiques et leurs fréquences dans les néoplasies myéloprolifératives

Tableau 9 : Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patients présentant une thrombose du système porte dans la littérature

Tableau 10 : Case report JAK2 V617F mutation testing in patients presenting with hepatic and portal vein thrombosis. *JAMA*, 317(21), 2228-2229. Foucar, C. E., & Stein, B. L. (2017).

Tableau 11 : Prévalence des facteurs de risque du syndrome de Budd-Chiari (BCS) et thrombose de la veine porte (PVT) en l'absence de maladie hépatique sous-jacente, bilan diagnostique proposé et prise en charge spécifique

Tableau 12 : Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patients présentant une thrombose veineuse cérébrale dans la littérature

Tableau 13 : Caractéristiques et paramètres hématologiques des patients JAK2 positifs issus de l'étude de Mandy and al

Tableau 14 : Effets des traitements sur les cellules mutées JAK2 V617F

Tableau 15 : Etude rétrospective à l'hôpital Cardarelli et à l'hôpital IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" sur la prévalence de JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule entre Janvier 1998 et Décembre 2006

Tableau 16 : Caractéristiques des patientes porteuses de la mutation JAK2 V617F

Liste des abréviations

ACMG	American College of Medical Genetic and Genomics
ADN	Acide Désoxyribonucléide
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APHM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ARN	Acide Ribonucléide
AT	Antithrombine
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CEHT	Centre d'Exploration des maladies Hémorragiques et Thrombotiques
CHIP	Hématopoïèse Clonale de Potentiel Indéterminée
CRB	Centre de Recherche Biologique
CT	Cycle threshold
ECLAP	European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia
EP	Oestroprogestatif
EPO	Erythropoïétine
FIIL	Facteur II muté
FSH	Hormone folliculo stimulante
FVL	Facteur V Leiden
GCSF	Granulocytes Colony Stimulating Factor
HAS	Haute Autorité de Santé
HBS	Heparin Binding Site
HTA	Hypertension Artérielle
HTZ	Hétérozygote

IDM	Infarctus Du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
JAK	Janus Activated Kinase
JH1	JAK Homology Domain 1
JH2	JAK Homology Domain 2
LA	Leucémie Aigüe
LAM	Leucémie Aigüe Myéloïde
LDH	Lactate Déshydrogénase
LH	Hormone lutéinisante
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LMMC	Leucémie Myélomonocytaire Chronique
Lu/BCAM	Erythroid Lutheran/Basal cell adhesion molecule
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases
MF	Myélofibrose
MFP	Myélofibrose Primitive
MGG	May-Grünwald Giemsa
MTEV	Maladie thromboembolique veineux
NET	Neutrophil Extracellular Trap
NPM	Néoplasie myéloproliférative
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1
PAI-2	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 2
PC	Protéine C
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PILGRIM	Pill Genetic Risk Monitoring
PS	Protéine S
PV	Polyglobulie de Vaquez
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
SAPL	Syndrome des Antiphospholipides
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMP	Syndrome myéloprolifératif (ancien terme remplacé par NPM)
STATS	Signal Transducers and Activators of Transcription
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène
TAT	Complexe Thrombine-Antithrombine
TE	Thrombocytémie Essentielle
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TPO	Thrombopétine
TVC	Thrombose Veineuse Cérébrale
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

Introduction

Le recours à la pilule oestroprogestative chez les femmes en âge de procréer favorise la survenue de complications thrombotiques. Ces effets indésirables sont connus et ont été décrits dans la littérature depuis l'autorisation de mise sur le marché des contraceptifs oraux dans les années 1960. Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique. Le mécanisme est complexe et multifactoriel. La connaissance de ces facteurs de risque est indispensable pour une prise en charge optimale de ces patientes. Des recommandations ont été publiées par la Haute Autorité de Santé en 2019 dans le cadre de la prescription des contraceptifs oraux chez les femmes à risque cardiovasculaires. Actuellement, une étude est menée à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille afin d'identifier ces patientes à risque : l'étude PILGRIM (Pill Genetic Risk Monitoring).

La mutation faux sens JAK2 V617F est la résultante du changement d'une guanine en thymine, entraînant la substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 au niveau de l'exon 14. Elle peut provoquer la prolifération d'une ou de plusieurs lignées sanguines et l'apparition d'une néoplasie myéloproliférative, favorisant l'apparition de thromboses veineuses ou artérielles chez les patients atteints. Néanmoins, certaines patientes sont porteuses de la mutation alors que l'hémogramme ne présente aucune anomalie.

La mutation est-elle plus fréquente chez les femmes ayant thrombosé sous pilule par rapport au reste de la population ? Serait-il pertinent de la rechercher systématiquement dans ce cas de figure ? Comment expliquer le risque accru de thrombose ?

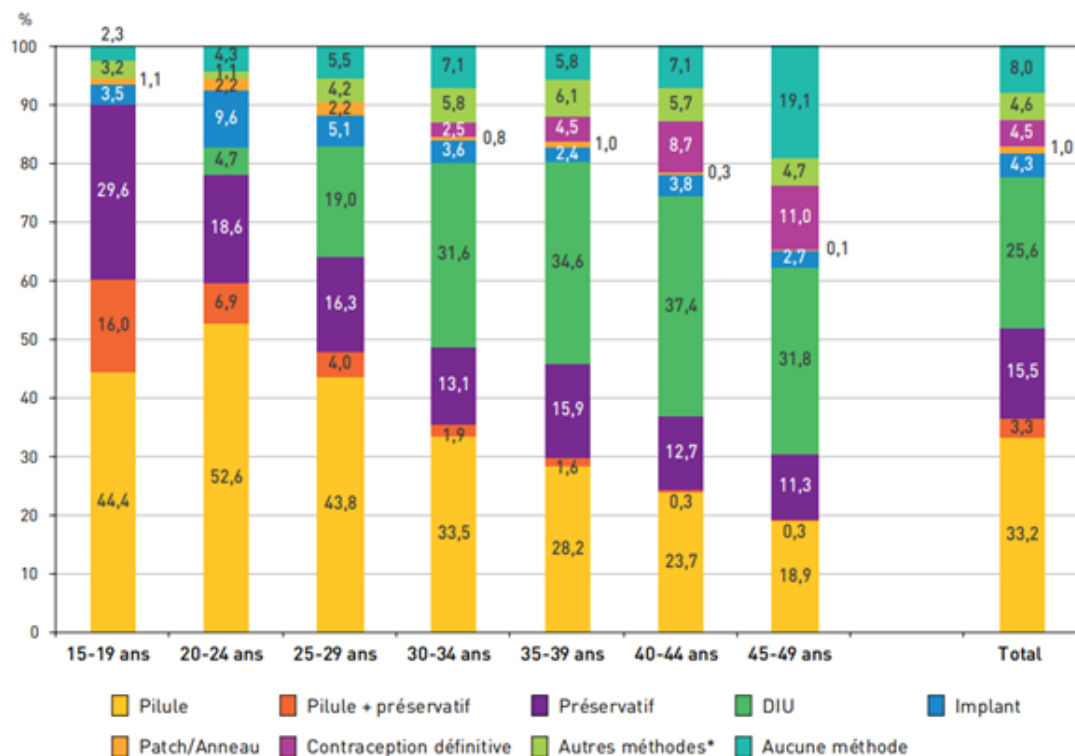
Partie I : Contexte bibliographique

Risques de thrombose chez les patientes sous contraceptifs oraux

A/ Généralités sur les contraceptifs oraux

a) Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la contraception désigne « l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter ». En 2019, 1,1 milliard de femmes ont recours à une planification familiale, dont 842 millions à la contraception sur les 1,9 milliards de femmes en âge de procréer (entre 15 et 49 ans) ⁽¹⁾. Parmi les moyens de contraceptions actuellement disponibles, la contraception orale est le contraceptif le plus utilisé en France (36,5%) ⁽²⁾ (Figure 1).



Champ : femmes de 15-49 ans résidant en France métropolitaine, non enceintes, non stériles, ayant eu une relation sexuelle avec un homme au cours des douze derniers mois et ne souhaitant pas avoir d'enfant.
 * Cette catégorie comprend le diaphragme, la cape et les méthodes dites traditionnelles telles que la symptothermie, la méthode des températures et le retrait.
 Source : Baromètre santé 2016, Santé publique France

Figure 1 : Méthodes de contraception utilisées en France en 2016 par les femmes concernées par la contraception selon leur âge. ⁽²⁾

b) Composition des contraceptifs oraux

Les contraceptifs hormonaux sont issus d'une combinaison de dérivés progestatifs et d'oestrogènes stéroïdiens hémisynthétiques : il s'agit de contraceptifs oestroprogestatifs (EP). Les substances actives ont été obtenues synthétiquement pour remédier à la faible biodisponibilité des hormones naturelles, qui sont rapidement métabolisées après administration orale. Pour le TRIELLA (contraceptif oral EP de première génération) par exemple, de nombreuses modifications structurales ont été apportées afin d'augmenter sa durée d'action :

- La Noréthistérone est un dérivé progestatif. Elle est obtenue via l'ajout d'une fonction acétylinique en C17 ($-C \equiv CH$) (afin d'allonger la demi-vie) ainsi qu'une déméthylation en C19 afin de limiter les effets virilisants (l'éthistérone a une structure proche de la testostérone).

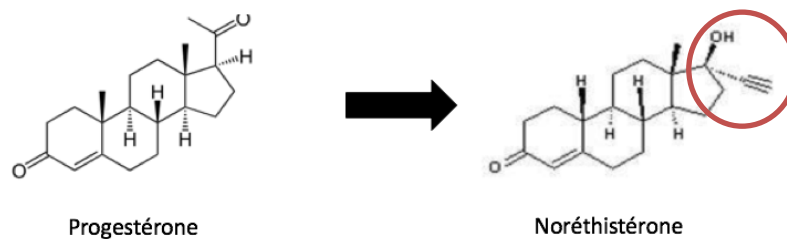


Figure 2 A : Structures chimiques de la progestérone et de la Noréthistérone

- L'oestrogène naturel principal est le 17 β -estradiol. Il permet d'obtenir l'éthinylestradiol qui est le principal constituant d'un traitement oestroprogestatif. La demi-vie du 17 β -estradiol est de 20 minutes en raison du métabolisme oxydatif de l'hydroxyle en C17. Une fonction acétylinique ($-C \equiv CH$) est alors ajoutée (comme la Noréthistérone) en position C17 α afin d'allonger la demi-vie à 23 heures.

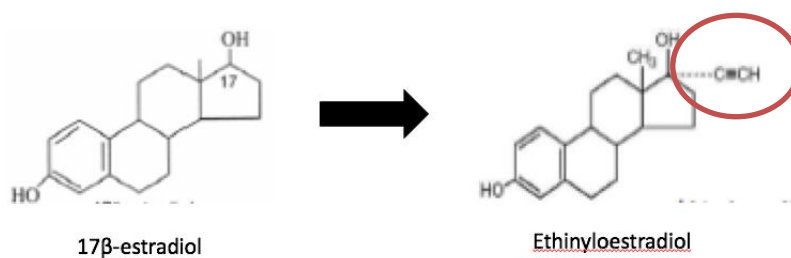


Figure 2 B : Structures chimiques du 17 β -estradiol et de l'éthinylestradiol.

La composition des pilules oestroprogestatives a évolué au cours du temps. Depuis la commercialisation de la première pilule oestroprogestative aux Etats-Unis en 1959, les doses en oestrogènes ont été réduites (les premières pilules contenaient 150 µg)⁽³⁾. Quant aux dérivés progestatifs, les modifications apportées concernaient davantage leurs structures chimiques⁽⁴⁾ : les progestatifs de première génération sont dérivés de la progestérone essentiellement, ceux de deuxième génération (commercialisés dans les années 1970 et 1980) sont issus principalement de la 19-norprogestérone, ceux de la troisième génération (qui font leur apparition dans les années 1990) dérivent de la 19 nor-testostérone et ceux de la quatrième génération (mis sur le marché dès 2001) comprennent des nouveaux progestatifs tels que la drospérindone, le nomégestrol, la chlormadinone et le diénogest. Les contraceptifs oraux oestroprogestatifs ont été classés en fonction du progestatif utilisé : cette classification n'établit aucune hiérarchie entre les « générations ».

Tableau 1 : Classification des contraceptifs oraux EP

C1G : Contraceptif oral EP de première génération (remboursable)		
DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Noréthistérone/éthinyloestradiol	35 µg	TRIELLA

C2G : Contraceptifs oraux EP de deuxième génération (remboursables)		
DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Lévonorgestrel/éthinyloestradiol	20 µg	LEELOO, LOVAVULO, OPTILOVA
	30 µg	MINIDRIL, LUDEAL Gé, OPTIDRIL, ZIKIALE
	30 – 40 µg	ADEPAL,
	30 – 40 – 30 µg	PACILIA, TRINORDIOL, AMARANCE, EVANECIA, DAILY Gé
Norgestrel/éthinyloestradiol	50 µg	STEDIRIL

C3G : Contraceptifs oraux EP de troisième génération (non remboursables)

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Désogestrel/éthinyloestradiol	20 µg	MERCILON, DESOBEL, Désogestrel/ éthinyloestradiol BIOGARAN, TEVA, ZENTIVA
	30 µg	VARNOLINE, VARNOLINE CONTINU, DESOBEL, Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN, TEVA, ZENTIVA
Gestodène/éthinyloestradiol	15 µg	MELODIA, MINESSE, EDENELLE, OPTINESSE, SYLVIANE, Gestodène/ éthinyloestradiol BIOGARAN, TEVA, ARROW, ZENTIVA
	20 µg	HARMONET, MELIANE, CARLIN, EFEZIAL , FELIXITA, Gestodène/ éthinyloestradiol ARROW, ACTAVIS, BIOGARAN , EG, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ , TEVA, ZENTIVA
	30 µg	MINULET, MONEVA, CARLIN, EFEZIAL, FELIXITA, Gestodène/éthinyloestradiol ARROW, ACTAVIS,

		BIOGARAN , EG, RANBAXY, RATIOPHARM , SANDOZ , TEVA, ZENTIVA
	30 – 40 – 30 µg	PHAEVA, TRI MINULET, PERLEANE
Norgestimate/éthinyloestradiol	35 µg	CILEST, EFFIPREV, TRICILEST, TRIAFEMI

Autres contraceptifs EP oraux (non remboursables)

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Chlormadinone /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	20 µg	BELANETTE, DROSPIBEL, JASMINELLE, JASMINELLE CONTINU, RIMENDIA, YAZ, Ethinylestradiol/drospirenone BIOGARAN, Ethinylestradiol/drospirenone BIOGARAN CONTINU
	30 µg	CONVULINE, DROSPIBEL, JASMINE, Ethinylestradio/drospirenone BIOGARAN
Diénoigest/valérate d'estradiol	3mg - 2mg - 1mg	QLAIRA
Nomégestrol acétate/estradiol	1,5mg	ZOELY

c) Mécanisme d'action

Le cycle menstruel féminin est divisé en trois étapes : la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale.

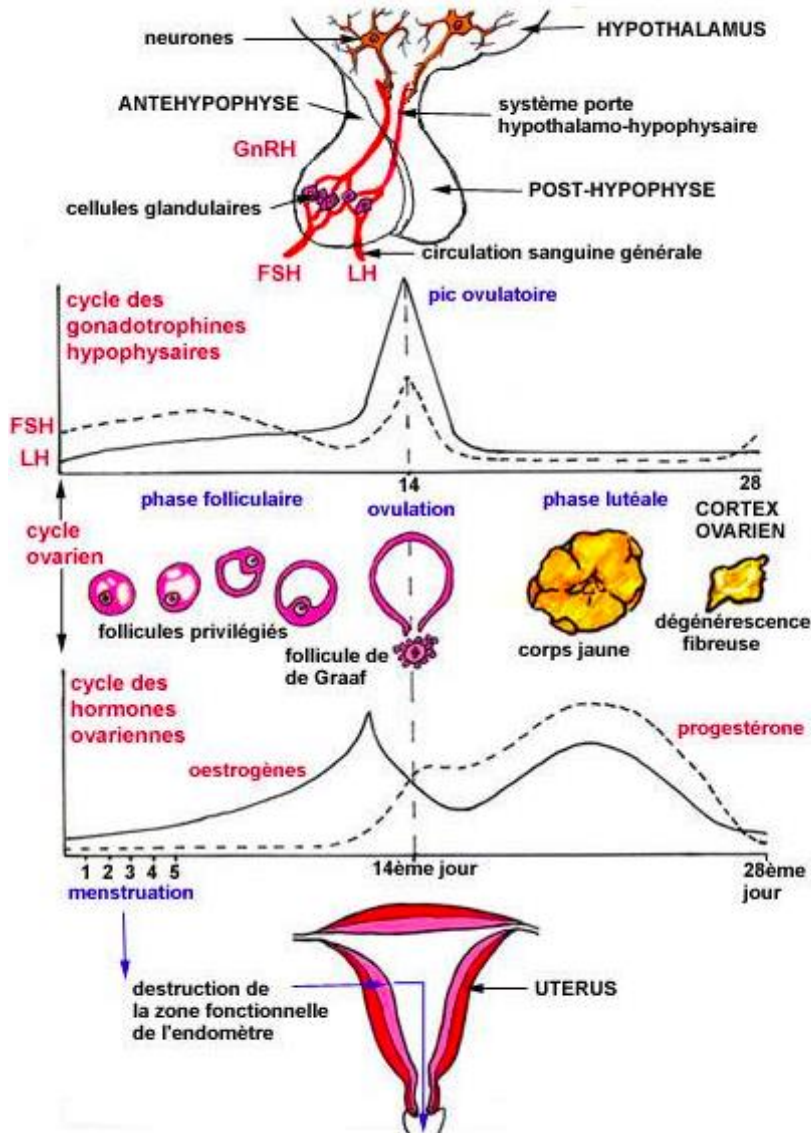


Figure 3 : Schéma général d'une ovulation ⁽⁵⁾

Lors de la phase folliculaire, l'hormone folliculo-stimulante (FSH) permet la croissance des follicules gamétogènes et la maturation d'un follicule dominant par cycle (le follicule de Graaf). Les follicules sécrètent de l'estradiol, qui permet une augmentation de la sécrétion de la glaire cervicale et une baisse de la sécrétion de la FSH (par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire). Cette diminution favorise l'augmentation du taux d'estradiol. L'estradiol exerce alors un rétrocontrôle positif en entraînant la maturation du follicule de Graaf, une augmentation importante de l'hormone lutéinisante (LH) associée à une

augmentation modérée de la FSH. Les pics de sécrétion de LH et de FSH caractérisent le passage à la phase ovulatoire. Lors de la phase ovulatoire, le follicule de Graaf achève sa maturation et un ovocyte est expulsé. Les contraceptifs oestroprogestatifs exercent un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le dérivé progestatif et l'œstrogène de synthèse, entraînent synergiquement une suppression de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH) : il y'a alors un blocage de la maturation folliculaire et de l'ovulation. Pour pallier au blocage de la fonction ovarienne, l'œstrogène de synthèse est également utilisé comme traitement substitutif.

Lors de la phase ovulatoire, le taux d'estradiol chute, rendant la glaire lâche et transparente et entraîne l'ouverture du col de l'utérus. Le passage des spermatozoïdes devient alors optimal. Le dérivé progestatif va perturber la consistance de la glaire cervicale via des modifications biochimiques, la rendant plus épaisse et imperméable au passage des spermatozoïdes au niveau du col utérin.

Lors de la phase post ovulatoire, la muqueuse utérine subit des modifications histologiques afin de devenir propice à l'implantation d'un embryon. La prise d'un contraceptif oral va altérer la structure de l'endomètre. Sous l'action des dérivés progestatifs, celui ci s'atrophie et devient ainsi inapte à la nidation.

B/ Impact en matière de thrombose

a) Un facteur de risque thromboembolique

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) désigne l'apparition d'un caillot de sang (ou thrombus) dans les veines qui peut obstruer la circulation sanguine. Les deux principales entités de la MTEV sont la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire. La MTEV est mortelle dans 5% des cas et constitue une urgence vitale en cas d'embolie pulmonaire. L'incidence augmente avec l'âge. Un déséquilibre entre le processus de coagulation et de fibrinolyse peut entraîner la survenue d'un incident thrombotique. Son origine est multifactorielle. Au XIXème siècle, Rudolph Virchow décrit les principaux mécanismes physiopathologiques favorisant le risque thrombotique : la stase veineuse (facteur hémodynamique), la lésion endothéliale (facteur pariétal) et l'hypercoagulabilité (facteur sanguin).

Ces trois paramètres constituent la triade de Virchow :

- ❖ La stase veineuse désigne la diminution du flux sanguin. L'immobilisation, la grossesse, l'insuffisance veineuse ainsi que le cancer sont des facteurs de risque.
- ❖ La lésion endothéliale entraîne l'exposition du sous-endothélium, qui est une surface pro-thrombotique et qui va entraîner l'adhésion des plaquettes au sous endothélium, l'activation et l'agrégation plaquettaire puis le déclenchement de la coagulation. Les lésions endothéliales sont favorisées par l'inflammation chronique, le tabagisme, l'athérosclérose, l'hypertension, l'obésité ou la chirurgie.
- ❖ L'hypercoagulabilité correspond à l'augmentation de la viscosité sanguine. Elle peut être d'origine constitutionnelle (déficit en antithrombine AT, en protéine C, en protéine S, mutation G20210A du gène de la prothrombine, mutation Leiden du facteur V) ou acquise (grossesse, cancer, tabagisme, obésité, néoplasie myéloproliférative, syndrome des antiphospholipides, hémoglobinurie paroxystique nocturne, hypercholestérolémie...).

Stasis	Vessel wall changes	Hypercoagulability
Venous thrombosis		
age	age	antithrombin deficiency
previous thrombosis	previous thrombosis	protein C deficiency
surgery		protein S deficiency
pregnancy		FV Leiden
puerperium		prothrombin 20210A
plaster casts		antiphospholipid syndrome
prolonged travel		dysfibrinogenemia
immobilization		high levels of prothrombin
		high levels of FVIII
		high levels of FIX
		high levels of FXI
		high levels of TAFI
		pregnancy
		malignant disease
		estrogens
Arterial thrombosis		
–	age	estrogens
	smoking	antiphospholipid syndrome
	hypertension	hyperhomocysteinemia
	hypercholesterolemia	FV Leiden (?)
	diabetes mellitus	prothrombin 20210A (?)
	lack of exercise	high levels of FVIII (?)
		high levels of FIX (?)

Tableau 2 : Facteurs de risque de thrombose (3)

Dès le début des années 1960, des nombreux cas de thromboses veineuses et d'embolies pulmonaires chez les femmes ayant recours à la pilule, sont décrits dans la littérature. En 1961, un cas d'embolie pulmonaire est signalé chez une infirmière ayant débuté une

contraception contenant 100 µg de mestranol et du norethynodrel. En 1962, le premier cas d'accident vasculaire cérébral est recensé et en 1963, le premier cas d'infarctus du myocarde. En 1981, l'étude de Stadel estime que l'usage de contraception EP multiplie par 4 le risque de thrombose veineuse ⁽⁶⁾ (les doses d'œstrogènes étant par ailleurs plus élevées que celle d'aujourd'hui). En 1998, l'OMS évaluait le risque entre 3 et 6 fois plus élevé par rapport à la population témoin. ⁽⁷⁾

Lors de la première année d'utilisation d'une contraception EP, le risque de développer une thrombose veineuse chez la patiente est plus important. Il diminue par la suite mais reste toujours supérieur à celui de la population témoin. Il s'agit de l'effet starter ⁽⁸⁾.

Dès 1986, de nombreuses études démontrent que le risque thrombotique est corrélé à la dose d'œstrogènes. En 2009, une étude de l'Université de Leiden met en évidence un risque deux fois plus élevé chez les patientes ayant eu recours à un contraceptif contenant 50 µg d'éthinylestradiol par rapport à celui qui en contenait 20 µg. ⁽⁹⁾ Cette corrélation explique les doses décroissantes d'œstrogène utilisées au cours du temps lors de la conception des contraceptifs oraux.

La nature du progestatif utilisé a également une incidence sur le risque de développer une MTEV. Depuis 1995, des cas dans la littérature rapportent le risque accru des contraceptifs oraux EP de 3^{ème} génération de développer une thrombose par rapport à ceux de 1^{ère} et de 2^{ème} génération ^(10,11,12,13,14,15). Les premières publications à ce sujet, ont fait l'objet de controverses, notamment sur le choix des patientes : les contraceptifs de 3^{ème} génération étaient prescrits en priorité chez les femmes ayant un terrain propice aux maladies cardiovasculaires. En 2012, un rapport de la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) conclut que « pour le gestodène, le risque était compris selon les études entre 1,3 [1,1 ; 1,6] et 2,1 [1,6 ; 2,8] par rapport au lévonorgestrel. Pour le désogestrel, le risque était compris selon les études entre 1,8 [1,5 ; 2,2] et 2,2 [1,7 ; 3] par rapport au lévonorgestrel. » Pour ce qui est du norgestimate, les données sont moins concluantes et ne permettent pas actuellement de différencier le norgestimate du gestodène et du désogestrel en termes de surrisque thromboembolique veineux. La Commission de la transparence sera donc à l'avenir attentive à toute nouvelle donnée scientifique concernant plus particulièrement le norgestimate. ⁽¹⁶⁾

Suite à une affaire médiatique en janvier 2013, les contraceptions EP de 3^e et de 4^e génération suscitent la polémique en France. En décembre 2012, une patiente de 24 ans porte plainte

contre le laboratoire Bayer et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) suite à un accident vasculaire cérébral survenu en 2006, et dont la responsabilité est attribuée à une pilule de 3^{ème} génération (une thrombophilie constitutionnelle avait été diagnostiquée chez cette patiente et constituait alors une contre-indication au traitement). Le 31 mars 2013, Marisol Touraine, alors ministre des Solidarités et de la Santé, met un terme au remboursement des pilules contraceptives de 3^{ème} et de 4^{ème} génération et limite ainsi la prescription de ces dernières.

b) Mécanismes des thromboses induites par les contraceptifs oraux

Suite à une brèche vasculaire, le saignement est stoppé grâce au processus d'hémostase, qui se décompose en trois étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire aboutit à la formation d'un clou plaquettaire. Afin de limiter l'hémorragie, une vasoconstriction des vaisseaux sanguins permet de réduire le flux sanguin. De surcroît, lorsqu'une lésion de l'endothélium se produit, le facteur Willebrand se fixe au niveau du sous endothélium (qui est une surface thrombotique) et va entraîner l'adhésion des plaquettes via la glycoprotéine GpIb-IX, puis l'activation plaquettaire et enfin l'agrégation plaquettaire. Le regroupement des plaquettes en amas va combler la brèche vasculaire.

La coagulation (ou hémostase secondaire) conduit à la formation d'un caillot de fibrine. Elle est constituée de deux voies qui se regroupent en une voie commune : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque (qui se déroule plus rapidement). Ce phénomène survient par l'intermédiaire des facteurs de la coagulation. Il s'agit de protéines plasmatiques, dont la synthèse est exclusivement hépatique (sauf pour le facteur VIII), qui circulent sous forme de pro-enzymes inactives et qui s'activent en cascade par clivage protéolytique. La dernière étape conduit à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble : le clou plaquettaire est alors consolidé. La coagulation est régulée par l'antithrombine (AT), l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (Tissue factor pathway inhibitor ou TFPI), la protéine C (PC) et la protéine S (PS) qui sont des inhibiteurs. L'AT, synthétisée par le foie, inhibe principalement la thrombine (facteur II) et le facteur X activé, ainsi que les facteurs IX, XI et XII activés. La PC activée et son cofacteur la PS (de synthèse hépatique vitamine K dépendante) inactivent par protéolyse les cofacteurs V et VIII activés. Le TFPI (qui est synthétisé par les cellules endothéliales principalement) forme un complexe avec le facteur X activé et empêche l'action du complexe facteur tissulaire (FT) - facteur VII activé.

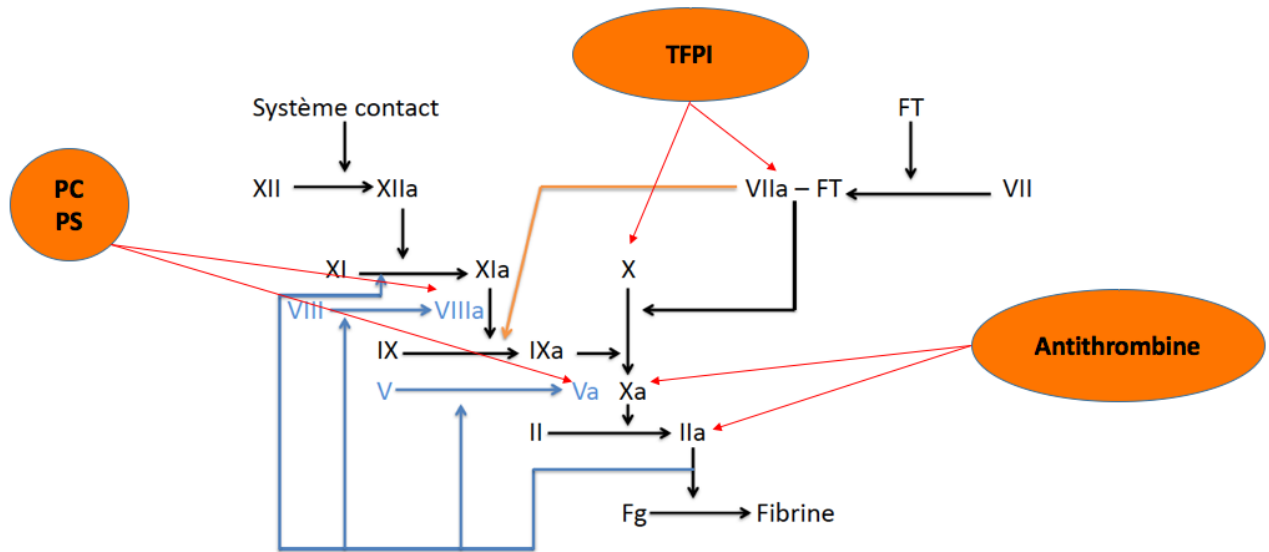


Figure 4A : Schéma récapitulatif du déroulement de la coagulation

La fibrinolyse entraîne la dissolution du caillot de fibrine. Les cellules endothéliales lésées synthétisent l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase, qui vont entraîner la conversion du plasminogène en plasmine. La plasmine catalyse la dégradation de la fibrine par clivage protéolytique. Le thrombus fibrinoplaquettaire est ainsi éliminé à l'issue de la réparation vasculaire. La fibrinolyse est régulée par le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1), le PAI-2 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 2), l' α 2-antiplasmine ou encore l' α 2-macroglobuline qui sont des inhibiteurs.

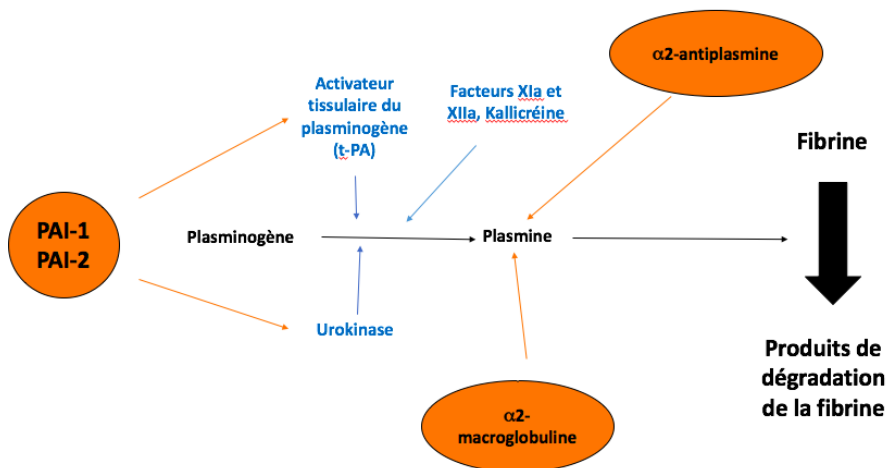


Figure 4B : Schéma récapitulatif du déroulement de la fibrinolyse

La coagulation et la fibrinolyse s'équilibrent mutuellement. Lorsque cet équilibre est rompu, le patient présente un risque d'hémorragie ou de thrombose accru. Dans le cas de la thrombose, il peut s'agir d'une activation excessive de la coagulation ou d'une déficience de la fibrinolyse.

Les contraceptifs EP entraînent des perturbations de la coagulation et de la fibrinolyse. Ils provoquent une stimulation de la synthèse hépatique du fibrinogène et des facteurs VII, VIII, X et II associée à une diminution des inhibiteurs de la coagulation comme la PS, l'AT, le TFPI avec une résistance acquise à la protéine C activée ^(17;18;19). Pour pallier à ce déséquilibre favorisant le risque thrombotique, la fibrinolyse est stimulée : l'activité du t-PA augmente tandis que celle du PAI-1 diminue. Néanmoins, une anomalie constitutionnelle ou acquise de l'hémostase peut affecter cette compensation et occasionner une complication thrombotique.

Les oestrogènes exercent une action dose-dépendante sur la fonction hépatique. Ils provoquent une augmentation des facteurs de la coagulation conjointement à une diminution de la PC, la PS et le TFPI ^(20,21,22). A l'inverse, les dérivés progestatifs stimulent l'expression de la PS ^(23,24). A dose équivalente d'oestrogènes, le type de progestatif utilisé a une incidence sur le risque thrombotique. Les effets sont plus prononcés chez les progestatifs de 3^{ème} génération (gestodène ou désogestrel) que ceux de 2^{ème} génération (lévonogestrel). Une résistance plus importante à la PC activée associée à un déficit de la PS plus marqué est observée ^(25,26).

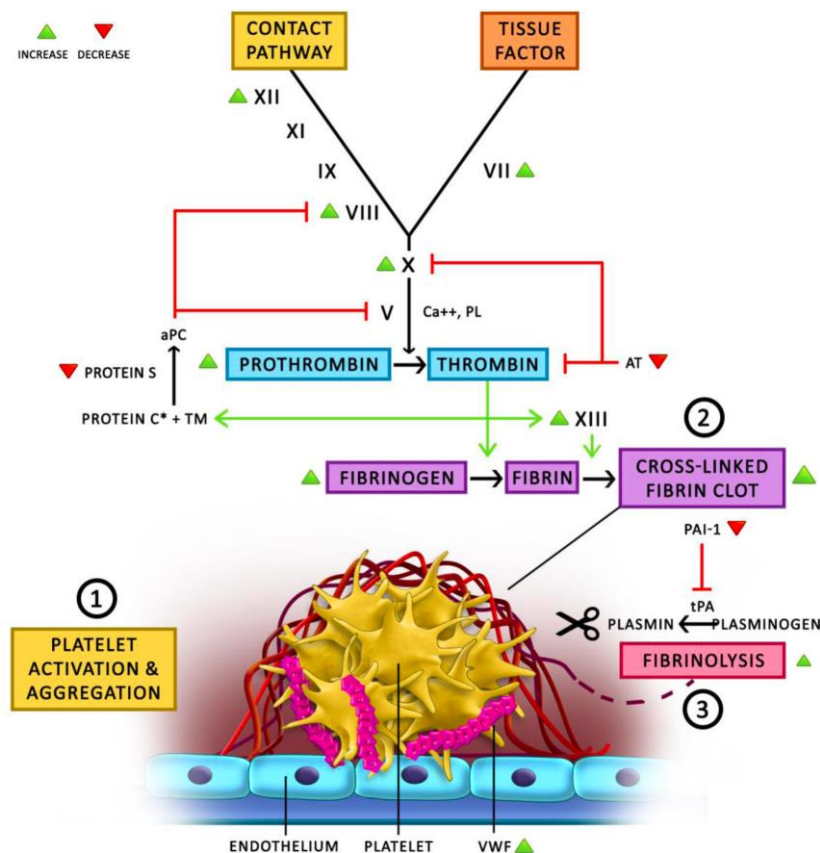


Figure 4C : Effets des oestrogènes sur l'hémostase et la fibrinolyse ⁽²⁷⁾

C/ Contraceptifs oraux et thrombophilie

a) Terrain et situations à risques

La liste n'est pas exhaustive. Les situations à risques comme les antécédents de MTEV, l'immobilisation prolongée (lors de l'alitement ou pendant un voyage), le post-partum, ou encore la chirurgie orthopédique ne seront pas détaillées.

➤ L'âge

Le risque de maladie thromboembolique veineuse croît de manière exponentielle avec l'âge, en particulier chez les patientes ayant plus de 35 ans. Le risque relatif chez les patientes ayant recours à une contraception oestroprogestative (comparé à celui de la population témoin) est de 3,1 [2,2-4,6] avant 30 ans puis augmente à 5,0 [3,8 – 6,5] entre 30 et 40 ans avant d'atteindre 5,8 [4,6-7,3] entre 40 et 50 ans ⁽²⁸⁾.

Le risque d'accident artériel augmente également avec l'âge. Une étude de cohorte a été réalisée au Danemark entre 1995 et 2009. Les risques de développer un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral sont plus importants chez les patientes sous pilules. Ils augmentent également de manière exponentielle avec l'âge : entre 45 et 49 ans, le risque d'avoir un infarctus du myocarde (IDM) est environ 100 fois plus important que celui d'en avoir un entre 15 et 19 ans tandis que le risque de contracter un accident vasculaire cérébral (AVC) est multiplié par 20 entre ces deux tranches d'âge ⁽²⁹⁾.

Âge	AVC (nombre d'événements pour 100 000 individus)	IDM (nombre d'événements pour 100 000 individus)
15-19 ans	3,4	0,4
20-24 ans	5,6	0,7
25-29 ans	10,5	2,2
30-34 ans	15,4	5,0
35-39 ans	23,3	12,2
40-44 ans	39,2	25,4
45-49 ans	64,4	38,2

Tableau 3 : Incidence du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde en fonction de l'âge chez les patientes sous pilules. (29)

➤ Tabagisme

Le tabagisme est la première cause de mortalité cardiovasculaire évitable. Il constitue le 2^{ème} facteur de risque de l'infarctus du myocarde et le premier de l'artériopathie des membres inférieurs. Le tabac est un facteur thrombogène : c'est un inducteur de l'inflammation de la paroi artérielle, il altère la vasomotricité des vaisseaux, il provoque l'activation de l'agrégation plaquettaire, et il favorise l'athérosclérose via la peroxydation du LDL-cholestérol associée à une diminution du HDL-cholestérol. De surcroît, le monoxyde de carbone a une affinité pour l'hémoglobine 230 fois supérieure à celle de l'oxygène et peut entraîner une hypoxie tissulaire, amplifiée par la stimulation adrénergique de la nicotine.

Dans l'étude de cohorte décrite précédemment (29), 582 femmes ont développé un AVC et 193 femmes ont eu un infarctus du myocarde sur les 480 223 personnes qui déclaraient avoir une consommation tabagique. Comparé aux femmes qui ne fumaient pas, les risques relatifs d'AVC et d'infarctus du myocarde sont de 1,57 [1,31-1,87] et 3,62 [2,69-4,87] respectivement.

➤ Obésité

Selon les critères de l'OMS, l'indice de masse corporelle (IMC) est l'indicateur permettant d'évaluer la corpulence d'une personne. Il équivaut au rapport de la masse (en kg) sur la taille au carré (m²). Une personne est considérée en surpoids lorsque son IMC est supérieure à 25 et obèse lorsque celui-ci est supérieur à 30. Lorsque l'IMC est compris entre 30 et 35, il s'agit d'obésité modérée, lorsqu'il est supérieur à 35 d'obésité sévère et lorsqu'il est supérieur à 40 d'obésité morbide. Une étude publiée en 2023 et coordonnée par les chercheurs de l'INSERM et du CHU de Montpellier estime que 23,9% des femmes adultes en France sont en surpoids et que 17,4% sont obèses (30). Le risque de développer une MTEV est multiplié par 1,51 [1,16-1,97] chez les patientes sous pilules en surpoids, par 2,67 [1,72-4,24] en cas d'obésité modérée et par 3,51 [1,97-6,66] en cas d'obésité sévère (31).

➤ Maladies métaboliques

Les maladies métaboliques constituent également un facteur de risque. Le diabète multiplie le risque d'AVC par 2,73 [2,32-3,22] et d'IDM par 4,66 [3,88-5,61] alors que ces risques doublent respectivement chez les patientes sous pilules présentant une hyperlipidémie : 2,11 [1,74-2,56] pour l'AVC et 1,88 [1,46-2,41] pour l'IDM ⁽²⁹⁾. Les contraceptifs oraux exercent une influence sur le métabolisme glucidique et lipidique et accentuent les risques de complications potentielles. Ces modifications sont réversibles suite à l'arrêt du traitement. Néanmoins, les patientes présentant des antécédents personnels et/ou familiaux de thrombose doivent être dépistées lors de l'interrogatoire et suivies afin de limiter le risque de complications vasculaires.

➤ Hypertension artérielle

Les maladies métaboliques et le surpoids favorisent l'hypertension artérielle (HTA) qui est également reconnu comme un facteur de risque : il multiplie le risque d'AVC par 2,32 [2,14-2,50] et d'IDM par 2,17 [1,95-2,42] ⁽²⁹⁾.

➤ Groupe sanguin

Les groupes sanguins sont définis selon le système ABO. Ce système comporte 4 antigènes : l'antigène A, l'antigène B, l'antigène AB et l'antigène A1.

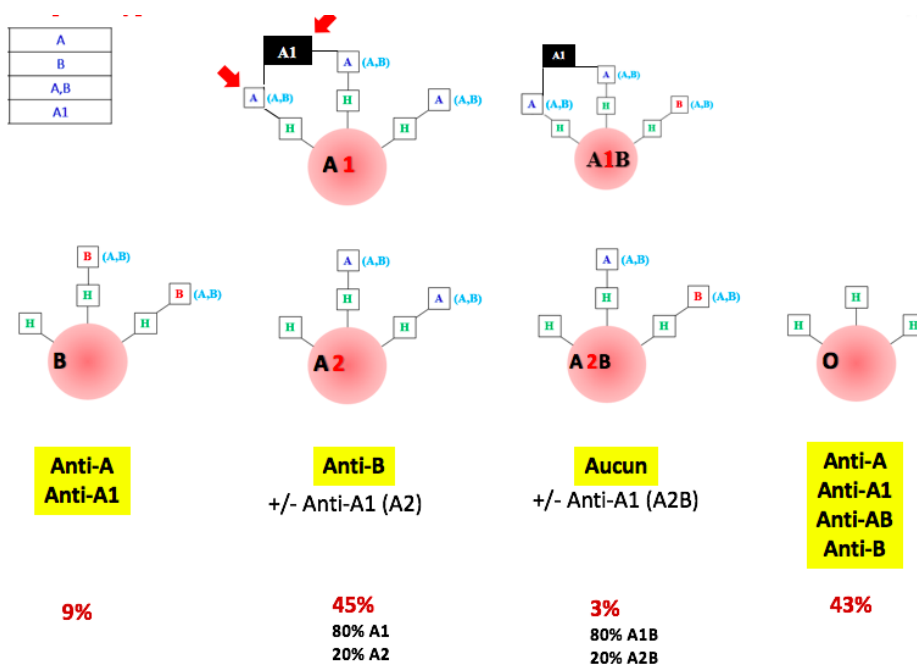


Figure 5 :
Groupes sanguins : les phénotypes courants

Les hématies du groupe A sont définies par l'expression des antigènes A (qui est construit sur le substrat H) et AB ; celles du groupe B par l'expression des antigènes B et AB ; celles du groupe AB expriment à la fois les antigènes A et B ainsi que leurs structures communes AB et celles du groupe O n'expriment aucun de ces antigènes (leurs substrats H reste à nu). Le groupe sanguin A comporte deux types d'hématies : les hématies A1 et A2. Les hématies A1 expriment l'antigène A1, qui entraînent la conversion de tout le substrat H disponible en A. Chez les hématies A2, qui n'expriment pas l'antigène A1, une partie du substrat H n'est pas convertie. Dans la population européenne, 43% sont de groupe sanguin O ; 45% de groupe A ; 9% de groupe B et 3% de groupe AB.

Le phénotype des patientes exerce une influence sur la prévalence des MTVE. Une étude réalisée à Marseille a démontré que les patientes sous pilules, qui n'étaient pas de groupe sanguin O, avaient plus de chance de développer une thromboembolie veineuse. En effet, le risque est divisé par 1,98 [1,57-2,49] chez les patientes de groupe O ⁽³¹⁾.

Groupe sanguin	Patientes sous pilules présentant une thromboembolie veineuse (n=968) (...%)	Population contrôle (n= 874) (...%)
A	545 (57,1%)	418 (48,4%)
B	120 (12,6%)	85 (9,8%)
AB	63 (6,6%)	38 (4,4%)
O	227 (23,8%)	323 (37,4%)
Non O	728 (76,2%)	541 (62,6%)

Tableau 4 : Corrélation entre les thromboses veineuses et le groupe sanguin (résultats extraits de l'étude PILGRIM). ⁽³¹⁾

➤ Détermination de la probabilité de survenue d'une complication cardiovasculaire

L'ensemble de ces facteurs de risque est recensé afin d'estimer le risque cardiovasculaire (RCV). Lors de cette évaluation, le risque global individuel établi à partir de données personnelles les principaux éléments de risque potentialisant la survenue d'une complication. De nombreux outils de calculs ont été développés. En 1960, l'étude de Framingham (Etats-Unis) est à l'origine des premières tables. D'autres échelles de score ont été mises au point afin d'apprécier le RCV, notamment l'association de l'algorithme clinique de BOLAND et des tables de risque SCORE (Belgique), QRISK (Grande Bretagne) ou ASSIGN (Ecosse) et les algorithmes PROCAM (Allemagne) ou PROCAM/GSLA (Suisse).

En prévention primaire, les tables de SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sont utilisées afin de quantifier le RCV en 4 niveaux : faible, modéré, élevé et très élevé. Elles sont adaptées aux populations européennes. L'objectif est de déterminer le risque de RCV fatal à 10 ans en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique, de la concentration en HDL cholestérol et de la pression artérielle systolique.

Cet outil présente plusieurs limites. Le score présente un biais d'exclusion. Il ne s'applique pas :

- aux femmes de moins de 50 ans (et donc les patientes sous pilules entre 15 et 49 ans)
- aux patients diabétiques
- aux insuffisants rénaux chroniques modérés à sévères
- aux patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)
- aux patients hypertendus sévères (PA > 180/110 mmHg)
- aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale

La plupart de ces facteurs classe d'emblée la patiente à un niveau de risque élevé à très élevé.

De surcroît, tous les facteurs de risques pertinents ne sont pas inclus dans ce score (notamment l'IMC et les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires chez les parents du premier degré avant 50 ans).

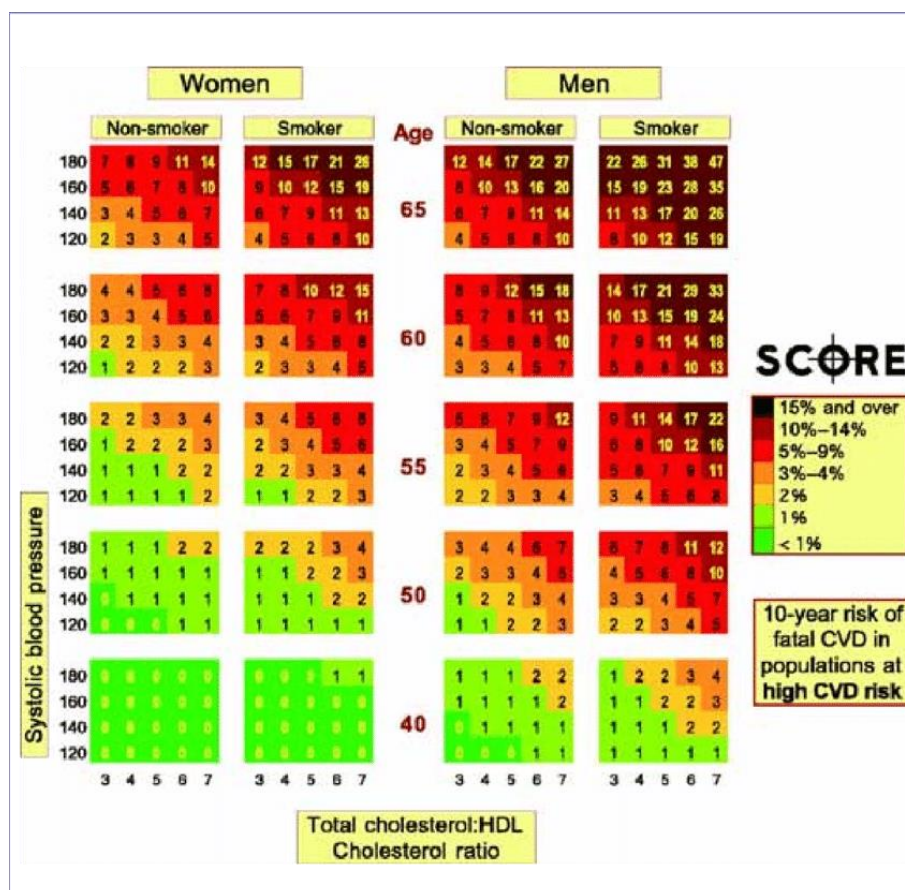


Tableau 5A : Table de SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Très élevé	SCORE $\geq 10\%$
	Insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m ²)
	Maladie CV documentée : antécédents d'IDM, de syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire ou artérielle, AVC, AIT, anévrisme aortique et AOMI (Prévention secondaire)
	Diabètes avec : <ul style="list-style-type: none"> - une complication macro ou micro-vasculaire, dont une protéinurie ; - ou un facteur majeur de risque CV associé (tabagisme, hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie)
Élevé	5 % \leq SCORE < 10 %
	Insuffisance rénale chronique modérée (DFG : 30-59 mL/min/1,73m ²)
	Un facteur majeur de risque CV nettement augmenté, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> - une hyper-cholestérolémie totale > 3,1g/L (8 mmol/L) ; - ou une hypertension artérielle $\geq 180/110$ mm Hg
	Les autres diabètes, à l'exception des individus jeunes avec un diabète de type 1 et sans autres facteurs majeurs de risque CV qui peuvent être considérés comme à risque modéré ou faible
Modéré	1 % \leq SCORE < 5 %
Faible	SCORE < 1 %

Tableau 5B : Classification européenne du risque cardio-vasculaire

b) Thrombophilie acquises

➤ Insuffisance cardiaque

Chez les patientes présentant une insuffisance cardiaque, le risque de thrombose veineuse est augmenté. Il peut se manifester par une embolie pulmonaire ^(32,33) ou encore lors d'une thrombose veineuse profonde ⁽³³⁾. Une étude de cohorte, réalisée entre 2000 et 2015 au Danemark, se base sur une population de 32 330 patients diagnostiqués avec une insuffisance cardiaque. Après 3 ans de suivi, les femmes (représentées par 15 238 patientes, soit 47% de la cohorte) présentent un risque plus élevé de thrombose veineuse que les hommes. Le risque relatif est estimé à 1,34 [1,07-1,67] ⁽³³⁾.

➤ Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique est une néphropathie glomérulaire, qui est définie de façon strictement biologique. Chez l'adulte, le diagnostic est posé en présence d'une hypoprotidémie inférieure à 60 g.L⁻¹ ; d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g.L⁻¹ et d'une protéinurie inférieure à 3g/24h (ou avec un rapport Protéinurie/créatinurie supérieur à 0,2 g.mmol⁻¹). La perte des inhibiteurs de la coagulation (fuite rénale de l'antithrombine, des protéines C et S) ; l'augmentation du fibrinogène, des facteurs V et VII et de l'alpha-2-macroglobuline ; l'hypovolémie efficace (favorisant la stimulation du système rénine angiotensine aldostérone et donc le risque d'HTA) ; la stimulation de la synthèse hépatique des VLDL ou encore la diminution du catabolisme des LDL (favorisant quant à eux le risque athérogènes) sont des complications responsables des thromboses veineuses chez les patientes qui en sont atteintes ⁽³⁴⁾. De nombreux cas dans la littérature ^(35, 36, 37) recensent la survenue d'une thrombose veineuse rénale, d'une thrombose veineuse profonde ou plus rarement d'une thrombose veineuse cérébrale (dont la mortalité est estimée à 10%) chez les patients atteints d'un syndrome néphrotique.

➤ Syndrôme des antiphospholipides (SAPL)

Le SAPL est la plus fréquente des thrombophilies acquises qui associe :

- Des critères cliniques : l'apparition et éventuellement la répétition d'un événement thrombotique artériel (35 à 45% des patients) et/ou une TVP (60 à 70% des patients) qui peuvent être associés à des complications obstétricales (fausses couches spontanées, naissances prématurées avant la 34^{ème} semaine de grossesse..).

- Des critères biologiques : la présence d'anticorps hétérogènes (anticorps anti-cardiolipine IgM et IgG, anti-β2 Glycoprotéine 1 IgM et IgG, anticoagulant circulant de type lupique) à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle.

La prévalence du SAPL primaire est estimée à 0,5% dans la population générale et présente une prédominance féminine (5 fois plus élevée que celle des hommes). Le SAPL secondaire est moins fréquent et est secondaire principalement à un lupus érythémateux systémique. Une étude rétrospective publiée en 2019 ⁽³⁸⁾, évalue la prévalence du SAPL dans une cohorte de patients atteints de maladie thromboembolique veineuse. Une recherche de SAPL est réalisée chez 491 patients âgés entre 18 et 50 ans, traités par AVK pour un premier épisode de MTEV : 44 (soit 9%) d'entre eux présentaient un SAPL.

➤ Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

En France, la prévalence de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est estimée à 1/ 80 000. Il s'agit d'une maladie clonale non maligne associée à un défaut de synthèse de l'ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) et à l'absence de liaison à la protéine ancrée GPI (GPI-AP) dans les membranes plasmiques des cellules hématopoïétiques.

Le déficit en protéines membranaires cellulaires, qui sont des inhibiteurs du système du complément, entraîne une sensibilité anormale des érythrocytes à l'action hémolytique du complément, il existe un déficit :

- en CD55/facteur accélérant la dégradation (DAF)
- en CD59/inhibiteur membranaire de la lyse réactive (MIRL)

L'anémie hémolytique, l'hypoplasie médullaire et la thrombose sont les signes les plus courants de l'HPN.

Chez les patients présentant une HPN, les événements thromboemboliques sont diagnostiqués dans environ 29 % à 44 % des cas. Avant l'introduction du traitement par Eculizumab, ils sont responsables de 22 % à 67 % des décès ⁽³⁹⁾.

➤ Néoplasies myéloprolifératives

Les néoplasies myéloprolifératives constituent également des pathologies favorisant le risque thrombotique et seront traitées ultérieurement.

➤ Thrombopénie induite à l'héparine (TIH) de type 2

La TIH de type 2 est une thrombopénie acquise d'origine auto-immune, transitoire et prothrombotique induite par l'héparine qui provoque la formation d'anticorps IgG dirigés contre des complexes Héparine-Facteur plaquettaire 4. Des études rétrospectives estiment la survenue d'une thrombose chez environ 20 à 64 % des patients atteints de TIH de type 2. Des thromboses nouvelles ou progressives se développent chez environ 19 à 40 % des patients traités par des anticoagulants alternatifs. La mortalité varie selon les études ⁽⁴⁰⁾.

Etude	Type d'étude (nombre total de patients/patients TIH)	Prévalence de la thrombose au moment du diagnostic	Événements de la thrombose artério-veineuse à la présentation	Développement d'une thrombose nouvelle/progressive sous traitement	Amputation	Décès
Warkentin et al, 1996	Rétrospective, monocentrique (127/127)	51%	1:4	76%	NR	20%
Elalamy et al, 2009	Rétrospective, multicentrique (114/49)	59%	1:1	43%	8%	53%
Kuter et al, 2017	Rétrospective, multicentrique (442/355)	20%	NR	3%	3%	22%
Pishko et al, 2019	Rétrospective, monocentrique (310/42)	64%	1:4	NR	NR	26%
Gruel et al, 2020	Rétrospective, multicentrique (144/144)	40%	1:3	4%	4%	6%

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de la thrombose dans la TIH ⁽⁴⁰⁾

➤ Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome clinicobiologique acquis, secondaire à une pathologie sous jacente, caractérisé par une activation généralisée de la coagulation entraînant un dépôt de fibrine dans le système vasculaire, un dysfonctionnement des organes, la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes et une hémorragie potentiellement mortelle.

c) Thrombophilie constitutionnelles

Les thrombophilies constitutionnelles sont principalement les déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéines C et S), le facteur V Leiden (ou résistance à la protéine C activée) et la mutation G20210A du gène de la prothrombine.

➤ Déficit en antithrombine (AT)

L'antithrombine (AT) est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle inhibe préférentiellement les facteurs activés IIa et Xa. Il s'agit d'une protéine plasmatique de synthèse hépatique, codée par le gène *SERPINC1*, dont la concentration se normalise vers un an. Dans les conditions physiologiques, son action est progressive et s'accélère (x 1000) en présence d'héparine (dont elle est le cofacteur). Le déficit héréditaire en AT est de transmission autosomique dominante à pénétrance variable et de répartition égale entre les sexes. Il existe deux types de déficits : quantitatifs (type I) et qualitatifs (type II). Chez les patients présentant des déficits de type I, le niveau et l'activité de l'antigène AT sont également réduits. Dans le déficit en AT de type II, les niveaux d'antigène sont normaux, mais l'AT est dysfonctionnelle et son activité est donc réduite. Les défauts d'AT de type II se différencient en 3 variantes, selon la localisation de la mutation :

- les défauts du site réactif, dans lesquels la liaison de la thrombine à l'AT est altérée : type II RS (reactive site)
- les défauts du site de liaison de l'héparine : type II HBS (heparin binding-site)
- des mutations à effet pléiotrope, modifiant la stabilité de la protéine : type II PE (pléiotropique).

Parmi les thrombophilies constitutionnelles, les déficits en antithrombines sont les plus thrombogènes. Le premier incident thrombotique se produit avant l'âge de 40 ans et 50 % des patients, qui ont un déficit en antithrombine, présentent des manifestations cliniques à l'âge adulte. La prévalence du déficit en antithrombine est estimée à 0,02% dans la population normale. Chez les patients thrombophiles, un déficit en antithrombine est retrouvé dans 0,5 à 4,9 % des cas ⁽⁴¹⁾. Chez les patientes atteintes d'un déficit en antithrombine, la prise de la pilule contraceptive multiplie le risque de thrombose par 12,6 [1,37 ; 115,79] par rapport aux femmes présentant le même déficit ⁽⁴²⁾.

➤ Déficiets en protéines C et S

Les protéines C et S sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, de synthèse hépatique vitamine K dépendante. La protéine C, inactive par protéolyse les cofacteurs Va et VIIIa après avoir été activée par la thrombine et en présence de la thrombomoduline et de la protéine S. En effet, la protéine S agit comme un cofacteur non enzymatique de la protéine C. Elle peut circuler sous forme libre (et constitue ainsi la forme active, soit 40% de la PS totale) ou sous forme liée à la C4 binding protein.

Les patients qui présentent un déficit en protéine C (décrits pour la première fois en 1981) ou un déficit en protéine S (décrit en 1984) présentent des complications thrombotiques. Elles surviennent en général après 30 ans et sont de plus en plus fréquentes. Il peut s'agir de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires, ou plus rarement de thromboses artérielles. Les formes hétérozygotes ont une transmission autosomique dominante tandis que les formes homozygotes sont exceptionnelles et peuvent entraîner un tableau de purpura fulminans néonatal ou un syndrome thrombotique sévère.

Les déficiets en protéine C (codées par le gène *PROC* sur le chromosome 2) ont une prévalence estimée entre 0,2 et 0,4% dans la population générale. Chez les patients thrombophiles, le déficit en protéine C est retrouvé dans 1,4 à 8,6% des cas (3,8% en moyenne) ⁽⁴¹⁾. Plusieurs types de déficiets sont envisageables : les déficiets quantitatifs (type I) et qualitatifs (type II).

Les déficiets en protéine S (codées par le gène *PROSI* sur le chromosome 3) ont une prévalence estimée entre 0,05 et 0,1% dans la population générale. Chez les patients thrombophiles, le déficit en protéine S est retrouvé dans 1,4 à 7,5% des cas (3% en moyenne) ⁽⁴¹⁾. Plusieurs types de déficiets sont possibles : les déficiets quantitatifs (types I et III) et qualitatifs (type II).

L'usage de la contraception oestroprogestative augmente le risque de thrombose veineuse chez les patientes atteintes d'un déficit en protéine C (le risque est multiplié par 6,33 [1,68 ; 23,87]) ou en protéine S (le risque est multiplié ici par 4,88 [1,39 ; 17,10]) ⁽⁴²⁾.

➤ Facteur V Leiden

La mutation Facteur V Leiden désigne un variant faux sens où l'adénine est substituée par une guanine en position 1691, entraînant le changement de l'arginine (qui constitue un site de clivage de la PC) en glutamine en position 506 au niveau de l'exon 10. Cette mutation entraîne une résistance plasmatique du facteur Va à l'action de la PC activée et une inhibition de son rôle de cofacteur. Découverte en 1993, elle est retrouvée chez 20 à 30% des patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de thromboses veineuses récidivantes ou précoces ⁽⁴¹⁾. A l'état hétérozygote, le risque relatif de thrombose veineuse est estimé entre 4 et 8 tandis qu'à l'état homozygote, il est estimé entre 20 et 50 ⁽⁴³⁾. Comparées aux patientes non porteuses de la mutation et ne prenant pas de contraceptifs oraux, les femmes sous pilules ayant le facteur V Leiden présentent un risque accru de thrombose veineuse, qui peut être multiplié par 35 chez les patientes hétérozygotes et par 100 chez les patientes homozygotes ⁽⁴⁴⁾. Chez les patientes diagnostiquées, la prescription de la pilule EP est contre-indiquée. En effet, elle multiplie le risque de thrombose veineuse par 15,62 [8,66-28,15] ⁽⁴²⁾.

De transmission autosomique dominante et de pénétrance variable, il s'agit de la thrombophilie constitutionnelle la plus fréquente en Europe avec une prévalence de 3 à 7% qui suit un gradient décroissant Nord-Sud. La prévalence est plus importante dans le Nord de l'Europe (entre 8 à 15 % en Suède) que le Sud de l'Europe (qui est estimée entre 2 à 4 %) ⁽⁴⁵⁾. Ce variant est estimé présent à 1% en Afrique et à 0,5% en Asie ⁽⁴³⁾.

➤ Variation G20210A du gène de la prothrombine

La variation G20210A est une mutation située dans la région 3'UTR du gène F2 situé sur le chromosome 11 qui provoque une augmentation de la concentration plasmatique de la prothrombine. Chez les patients hétérozygotes, le risque de de thrombose veineuse est augmenté de 3 à 5 fois.

De transmission autosomique dominante et de pénétrance variable, la prévalence est comprise entre 1 et 2 % (avec un gradient croissant Nord-Sud) en Europe et s'élève à 5-7% chez les patients avec des antécédents de thromboses veineuses ⁽⁴³⁾.

En ce qui concerne le risque de thrombose veineuse profonde (TVP), l'odds ratio (OR) est de 5,2 [1,4–19,5] pour les patientes présentant la mutation ⁽⁴⁶⁾. Une étude cas-témoins a été réalisée sur 229 patients atteints de TVP et 246 témoins sains. Une suspicion clinique de thrombophilie a été retenue chez 130 patients sur les 229 cas initiaux (antécédents familiaux de thromboses ou de thrombose récurrente ou premier événement thrombotique survenu avant 45 ans). Parmi les 130 patientes, 17 (soit 13,1 %) étaient porteurs de la variation G20210A du gène de la prothrombine (contre 7 patients parmi les 246 patients témoins soit 2,9%) ⁽⁴⁶⁾.

Le risque de thrombose veineuse cérébrale (TVC) est multiplié par 48,533 chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux et qui sont porteuses de la mutation comparée au reste de la population qui ne présente aucun de ces deux facteurs de risque ⁽⁴⁷⁾. Une étude cas-témoins, a recensé 56 patients (41 femmes et 15 hommes) ayant eu une TVC et 184 patients témoins (134 femmes et 50 hommes). Le variant G20210A a été retrouvé chez 29,1% des cas atteints et chez 5,7% des témoins (soit un OR de 7,1 [2,99–16,82]). Chez les 41 femmes ayant développé une TVC ; 53,7 % prenaient des contraceptifs oraux ⁽⁴⁷⁾.

D/ Recommandation actuelles sur la prise en charge thérapeutique et le suivi.

Selon les recommandations de la HAS ⁽⁴⁸⁾, une consultation doit être dédiée lors de la demande d'une méthode contraceptive, quelque soit l'âge de la patiente. Cette consultation permet d'envisager le traitement adéquat et de répondre aux attentes et aux interrogations de la patiente. Les pilules de 1^{ère} et de 2^{ème} génération sont à privilégier en première intention. Le suivi est essentiel et permet de réévaluer la pertinence du contraceptif EP à chaque consultation en fonction des facteurs de risque. Lors de l'interrogatoire, le prescripteur devra recueillir les informations susceptibles de le renseigner sur les éventuels facteurs de risques :

- L'âge, la profession, les habitudes de vie (tabagisme, pratiques sexuelles), les traitements en cours
- Les antécédents gynéco-obstétriques : les méthodes de contraception utilisées jusqu'à là, le nombre d'enfants, les antécédentes de fausses couches et d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), les grossesses extra-utérines, les infections sexuellement transmissibles, les cancers, les pathologies ou les chirurgies utérines, trophoblastiques ou vaginales.

- Les antécédents personnels et familiaux chez les apparentés au premier degré d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels (âge et contexte si possible), de diabète, de dyslipidémie et d'hypertension artérielle.

L'examen clinique comprend un examen général, la détermination de l'IMC (poids et taille) et la mesure de la tension artérielle. L'examen des seins et le frottis du col utérin (à partir de 25 ans) permet le dépistage des cancers et lésions pré-cancéreuses.

Un bilan biologique comportant un dosage du cholestérol total, des triglycérides et une glycémie à jeun est préconisé lors de la prescription d'une contraception oestroprogestative. La recherche systématique de la thrombophilie avant la prescription d'une pilule oestroprogestative n'est pas souhaitable. Dans un communiqué de la HAS ⁽⁴⁹⁾, « les évaluations économiques montrent qu'un dépistage systématique ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de maladies thromboemboliques pour un coût élevé [...]. De plus, un test négatif à la thrombophilie à un moment donné ne garantit pas la non survenue ultérieure de cette maladie car celle-ci pourrait se développer acquise ou de la survenue d'autres facteurs de risque (chirurgie, fracture, traumatisme, cancer, obésité, post-partum, ...) ». Le bilan de thrombophilie (dosage d'AT, protéine C, protéine S, mutation du facteur V Leiden et facteur II G20210A) est prescrit suite à un avis spécialisé et en cas d'antécédents personnels ou familiaux de MTEV.

Toutes les contraceptions oestroprogestatives sont contre-indiquées en cas d'antécédents personnels de MTVE, de thrombophilies biologiques congénitales et de MTEV survenant chez la mère ou la sœur de la patiente accompagnée d'un facteur hormonal ^(50,51). La HAS a publié une fiche mémo (mise à jour en 2019) sur les principales recommandations de prescription chez la femme à risque cardiovasculaire ⁽⁵¹⁾ (cf annexe 2). L'adaptation de la méthode contraceptive en fonction des caractéristiques et des besoins de la patiente est nécessaire afin de limiter le risque de complications thrombotiques.

Actuellement, ces recommandations ne permettent pas de prédire toutes les complications thrombotiques chez les patientes sous pilules. Des recherches sont menées à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille afin de prévenir ce risque. Dans le cadre de l'Etude PILGRIM (Pili Genetic Risk Monitoring), des études cas-témoins ont été menées chez toutes les femmes venues en consultation au Centre d'Exploration des pathologies Hémorragiques et

Thrombotiques (CEHT) à l'Hôpital de la Timone entre 2003 et 2013. L'objectif est de mettre en place un score prédictif de MTEV avant l'instauration d'un traitement contraceptif à partir des facteurs de risques environnementaux et génétiques. La première étude ⁽³⁰⁾, publiée en 2016, inclut 968 cas et 874 témoins (femmes sans antécédents cardiovasculaires adressées pour un bilan de thrombophilie en raison d'antécédents familiaux). Elle intègre les facteurs de risque suivants : le tabagisme, l'obésité (IMC>35), le groupe sanguin non-O, les principales thrombophilies constitutionnelles (comprenant les déficits en protéines C et S et en antithrombine, le facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine), le type de pilule EP et la durée du traitement, et les antécédents personnels et familiaux de MTEV. Le score varie entre 0 et 19. Le risque de MTEV est estimé à partir de 6. A partir des données évaluées, la prédiction de MTEV est estimée à 50%. Ce résultat confirme que la liste n'est pas exhaustive et que d'autres facteurs de risque doivent être identifiés.

En 2022, une étude ⁽⁵²⁾ cherche à mettre en évidence les mutations rares pouvant expliquer les complications chez les patientes ayant eu un score inférieur à 6. Une recherche de variants générés par séquençage NGS (Next Generation Sequencing) a été réalisée chez ces patientes. Cette technique de séquençage à haut débit, apparue en 2005, permet le séquençage massif en parallèle de plusieurs séquences d'ADN. Elle se décompose en plusieurs étapes : préparation des bibliothèques (ou des banques), amplification clonale des fragments des régions cibles, séquençage puis analyse des données. Chez les 90 patientes incluses dans cette étude, 197 variations différentes ont été détectées. Les variations mises en évidence par le séquençage sont multiples. Les variations ponctuelles sont les principales. Parmi elles, il existe les variants faux sens (caractérisés par le changement d'un acide aminé), les variants non sens (associés à un codon stop prématuré) et les variants isosémantiques (l'acide aminé est inchangé). Ces variations ont été interprétées selon les recommandations de 2016 ⁽⁵³⁾ basées sur les critères de l'ACMG. Le variant est classé selon des arguments (qui ont un poids plus ou moins important) en faveur de la pathogénicité ou du caractère bénin. Le variant peut être alors assigné en classe 1 (bénin), classe 2 (probablement bénin), classe 3 (de signification inconnue), classe 4 (probablement pathogène) ou en classe 5 (pathogène).

Plusieurs paramètres entrent en compte :

- L'épidémiologie : la fréquence de ce variant dans la population.
- La nature du variant : variation non-sens, saut d'exon ou utilisation d'un site critique d'épissage qui préserve ou qui induit un décalage du cadre de lecture, perte du codon d'initiation, délétion ou duplication qui préserve ou qui induit un décalage du cadre de lecture, ou encore variant faux sens, localisation dans un hot-spot ou un domaine critique.
- Les données issues de la littérature (notamment les études fonctionnelles *in vitro* ou *in vivo*) et des bases de données (ex : ClinVar ou Leiden Open Variation Database).
- Le phénotype (spécifique ou compatible pour le gène), l'histoire familiale et la coségrégation chez les apparentés atteints.
- Les analyses *in silico* : score Revel, impact sur l'épissage, conservation de la séquence nucléotidique.

Parmi les 197 variations, 41 ont été classées en classe 3 ou plus (dont 37 de signification inconnue). Les variations de signification inconnue sont étudiées afin d'être reclassées par la suite en pathogène ou en bénin. Au total, 6% des patientes présentent un variant potentiellement pathogène identifié au NGS. Cette étude présente des limites. Les patientes incluses dans cette étude ont été sélectionnées sur un score qui est réévalué, qui est fixé à 1% qui est mise à jour régulièrement à partir des nouvelles données incrémentées et le seuil de sensibilité du NGS. De surcroît, le panel comporte 23 gènes (*ABO, F10, F11, F13A1, F13B, F3, F2, F5, F7, F8, F9, FGA, FGB, FGG, KNG1, TFPI, PROC, PROCR, PROS1, SERPINC1, SERPINE1, THDB, VWF*) et est principalement restreint aux gènes des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation.

D'autres mutations peuvent expliquer le phénotype thrombotique de ces patientes.

La mutation faux sens JAK2 V617F : un marqueur diagnostique et un facteur prédictif de thrombose

A/ Généralités sur le gène JAK2

La protéine JAK2 est issue de la famille des Janus Activated Kinase (JAK). Il s'agit d'une protéine membranaire exprimée sur les cellules hématopoïétiques. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'hématopoïèse et de la prolifération des lignées érythrocytaires, mégacaryocytaires et granulocytaires. Les cytokines permettent de réguler l'activité de JAK2 en s'y fixant. Ces facteurs de croissance sont spécifiques d'une lignée :

- L'érythropoïétine (EPO) favorise l'érythropoïèse (production d'hématies circulantes)
- La thrombopoïétine (TPO) stimule la mégacaryocytopoïèse.
- Le Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) active la granulopoïèse.

La protéine JAK2 permet la stabilisation et l'ancrage des récepteurs EPO-R, MPL et G-CSF-R à la surface cellulaire. Elle s'active par autophosphorylation suite à la fixation des cytokines à leurs récepteurs. Les molécules de signalisation sont alors mobilisées. Les voies STATS (Signal Transducers and Activators of Transcription) et MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) régulent la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. La voie PI3K (Phosphatidyl Inositol 3 Kinase) exerce un contrôle sur la survie et la régulation du stress cellulaire.

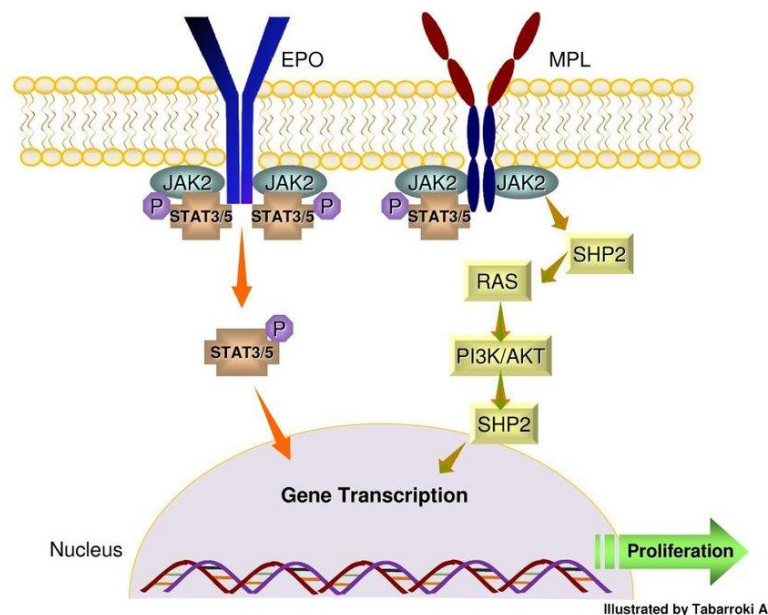


Figure 6 : Récepteur JAK2 signalisation et activation de la voie STAT ⁽⁵⁴⁾

La protéine JAK2, codée par le gène JAK2 présent sur le bras court du chromosome 9, est divisée en plusieurs sous-unités. Parmi celles-ci, le domaine FERM qui constitue un domaine d'interaction avec le récepteur (EPO-R, MPL) ; le domaine JH1 (JAK Homology domain 1) qui est un domaine tyrosine kinase et le domaine JH2 (JAK Homology domain 2) qui est un domaine pseudo-kinase exerçant une activité inhibitrice du JH1.

B/ Physiopathologie de la mutation JAK2 V617F

La mutation faux sens JAK2 V617F est la résultante du changement d'une guanine en thymine, entraînant la substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 au niveau de l'exon 14.

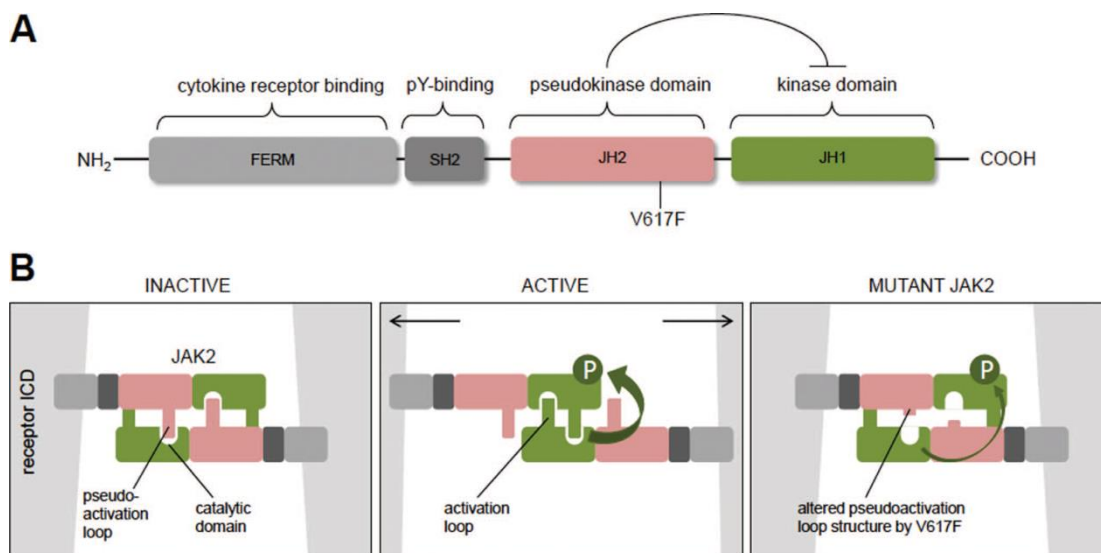


Figure 7 : JAK2 : structure (A) et modèle d'activation (B) ⁽⁵⁵⁾

Découverte en 2005 par Baxter et al. ⁽⁵⁶⁾, cette mutation acquise et clonale induit un blocage de l'activité auto-inhibitrice du domaine JH2 et donc une hyperactivité kinase indépendante de la fixation du ligand sur son récepteur. En effet, elle provoque une activation constitutive des voies de signalisation en aval de JAK2 (JAK/STAT, PI3K et MAPK) ⁽⁵⁷⁾. La prolifération cellulaire n'est plus régulée.

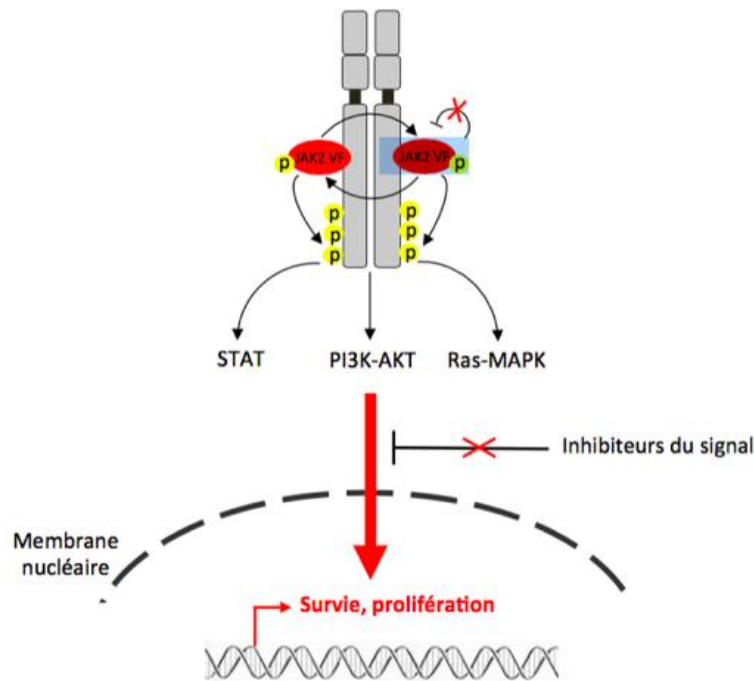


Figure 8 : Impact de la mutation JAK2 V617F sur la survie et la prolifération cellulaire (57).

La famille protéique des STATS joue un rôle majeur dans la survie, la différenciation et la prolifération cellulaire. Elle se compose en 7 membres chez les mammifères : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B et STAT6. L'extrémité N-terminale présente le domaine d'oligomérisation : il entraîne l'interaction avec les autres protéines et la formation des tétramères de STATS. La région C-terminale comprend le domaine de transactivation (TAD) et le résidu tyrosine qui sont phosphorylés par les protéines JAK. Suite à cette phosphorylation, les STATS forment des dimères d'homodimères et d'hétérodimères stables, où ils sont transloqués jusqu'au noyau. Ils se lient à des séquences consensus de régulation spécifique et induisent alors la transcription de différents gènes. Chez les patients porteurs de la mutation JAK2 V617F, les voies STAT3 et STAT5 ont une activité transcriptionnelle accrue associée à une hypersensibilité à l'érythropoïétine et la thrombopoïétine, responsables de la survie prolongée des cellules et de la survenue d'une néoplasie myéloproliférative. La voie de STAT5 a un impact en amont sur la régulation de BCL-X en se fixant sur sa région promotrice et en stimulant son activité transcriptionnelle durant l'érythropoïèse. Elle exerce également une surexpression de la cycline D2 (qui est un régulateur du cycle cellulaire), des PIM (qui ont une action anti-apoptotique), de l'ID1 (qui est une protéine inhibitrice de liaison à l'ADN) et du CDC25A (58).

L'enzyme PI3K est également impliquée dans la survie, la différenciation et la prolifération cellulaire. La sous-unité p85 exerce une action régulatrice tandis que la sous-unité p110 exerce une action catalytique. Chez les patients exprimant la mutation JAK2 V617F, la fixation du ligand et l'activité accrue de STAT5 (qui va former un complexe avec la région p85 et une suractivation leucémogène d'AKT) vont entraîner, par activation constitutive, la surexpression de la voie PI3K-AKT.

Les MAPK (ou la voie RAS/RAF/MEK/ERK) ont un impact sur la prolifération, la différenciation, la survie et la migration cellulaire. Lorsque le récepteur est phosphorylé suite à la fixation des cytokines, une protéine d'amarrage (GRB2) forme avec SOS un complexe. Ce complexe se fixe au récepteur et est phosphorylé. Dès lors, la protéine RAS active en cascade les trois molécules situées en aval : RAF, MEK1/2 et ERK1/2.

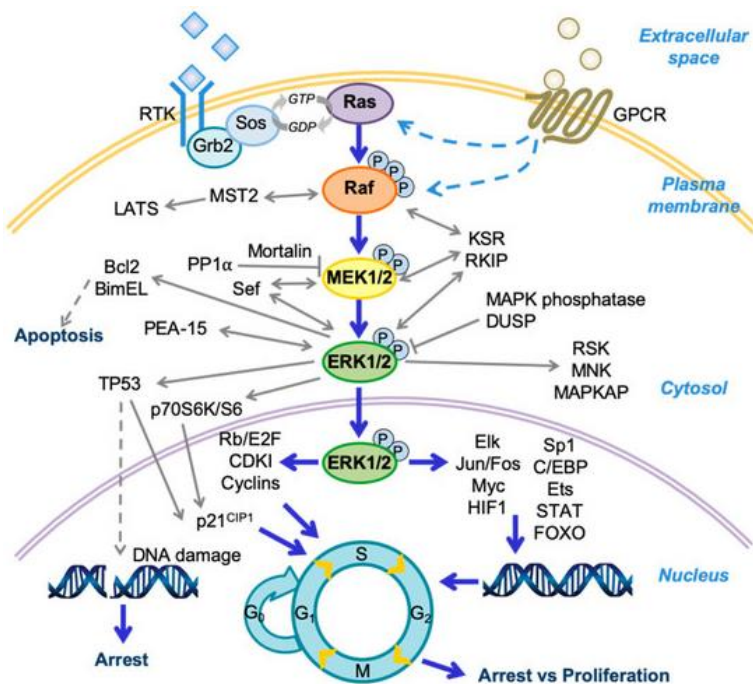


Figure 9 : Schéma de la voie Raf/MEK/Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK) ⁽⁵⁹⁾

C/ Complications et évolution

a) Généralités

La mutation JAK2V617F peut entraîner une prolifération accrue et non régulée des cellules de la lignée myéloïde pouvant provoquer l'apparition de néoplasies myéloprolifératives. Elles désignent un groupe d'hémopathies clonales acquises de la cellule souche hématopoïétique, caractérisées par une production médullaire excessive de cellules myéloïdes sans blocage de maturation. Une nouvelle classification des néoplasies myéloprolifératives a été publiée par l'OMS en 2022 ⁽⁶⁰⁾ (confère figure 11 page suivante).

La mutation JAK2 est recherchée principalement en cas de suspicion de polyglobulie de Vaquez (PV), de Thrombocytemie Essentielle (TE) et de myélofibrose primitive ou secondaire (MF). Les signes cliniques (érythroses faciales ou des extrémités, prurit aquagénique, céphalées, HTA, thromboses artérielles et veineuses de localisation atypiques ou non expliquées, crises érythromyalgiques, splénomégalie) peuvent constituer un point évocateur mais ne sont pas suffisants. Les anomalies de l'hémogramme (polyglobulie, hématicrite élevée, thrombocytose, présence de cellules immatures) constituent des points d'appel à prendre en compte. Les néoplasies myéloprolifératives peuvent entraîner des complications et potentiellement évoluer en leucémies aigües (LA) si elles ne sont pas prises en charge.

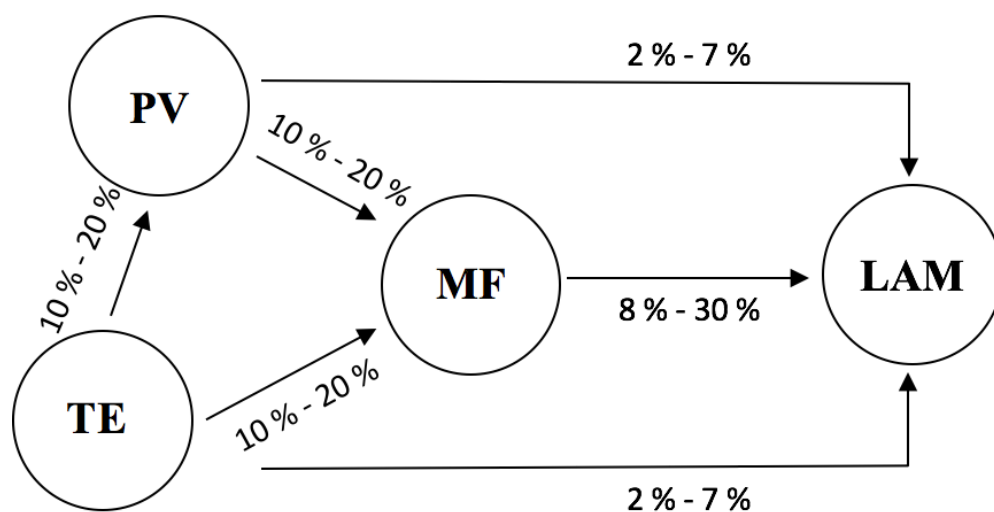


Figure 10 Evolutions des néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives

Figure 11 :

Néoplasies myéloïdes et leucémies aiguës (d'après la classification 2022 de l'OMS) (60)

Néoplasies myéloprolifératives ou lymphoprolifératives avec éosinophilies et gènes de fusion des tyrosines kinases mutés

Néoplasies myéloprolifératives ou lymphoprolifératives avec

- réarrangement du PDGFRA
- réarrangement du PDGFRB
- réarrangement du FGFR1
- réarrangement de JAK2
- réarrangement du FLT3
- présence ETV6 :ABL1

Autres

Mastocytoses

LAM

Proliférations myéloïdes associées à un syndrome de Down

Leucémies lymphoblastiques / Lymphomes B ou T

Tumeurs blastiques des cellules dendritiques plasmocytoïdes

Affections pédiatriques et/ou associées à des mutations germinales

Néoplasies myéloprolifératives

A/ NPM classiques

- LMC**
- NMP classiques non LMC**

Polyglobulie primitive

Thrombocytémie essentielle

Myélofibrose primitive ou secondaire.

B/ NPM atypiques
Leucémie chronique à éosinophiles,
Leucémie chronique à éosinophiles non précisée ailleurs,
NPM inclassables

SMD/NPM

LMMC

Cytopénie(s) clonale(s) avec monocytose de signification indéterminée

Monocytose clonale de signification indéterminée

LMC atypique

SMD/NPM avec thrombocytose et mutation SF3B1 ou avec sidéroblastes en couronne

SMD/NMP non spécifiées ailleurs

Cytopénies clonales précancéreuses/SMD

Cytopénie clonale de signification indéterminée

SMD avec SF3B1 mutée ou délétion 5q ou TP53 mutée

SMD non spécifié ailleurs (sans dysplasie, avec dysplasie unilignée, avec dysplasie multilignée)

SMD/LAM avec TP53 mutée ou mutation génétiques liées à la myélodysplasie ou non spécifiés ailleurs

b) Polyglobulie primitive ou polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez est une néoplasie myéloproliférative caractérisée par l'augmentation du volume globulaire, indépendamment des mécanismes physiologiques de régulation de l'érythropoïèse. De prédominance masculine, l'âge médian est estimé à 60 ans. Elle se décompose en 3 étapes :

- La phase prodromale où l'hémogramme ne présente aucune anomalie (ou une polyglobulie minime) alors que la mutation JAK2 V617F est présente (avec une faible charge allélique en général).
- La phase d'état où le volume globulaire augmente de manière significative. La splénomégalie et la fibrose apparaissent progressivement. La charge allélique est plus élevée que dans la phase précédente.
- La phase tardive où la polyglobulie se complique en myélofibrose secondaire. Elle peut évoluer également en leucémie aigüe.

Le diagnostic peut être fait de manière fortuite suite à un hémogramme présentant des anomalies au niveau de la lignée érythrocytaire ou lors d'un bilan de thrombose (thromboses artérielles des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thromboses veineuses hépatiques, mésentériques et spléniques). Les signes cliniques évocateurs sont retrouvés dans 80% des cas : l'érythrose faciale et des extrémités (dans 80 à 85% des cas), un prurit aquagénique (très évocateur mais inconstant), les signes fonctionnels d'hyperviscosité (céphalées, paresthésies, vertiges, troubles visuels, acouphènes), une splénomégalie, une hépatomégalie ou encore des crises érythromélgiques.

Il faudra par ailleurs exclure les autres diagnostics différentiels :

- hémococoncentration (diurétique, déshydratation, grands brûlés), thalassémie → pseudo-polyglobulie
- tabagisme chronique, insuffisance respiratoire chronique, séjour en altitude, cardiopathies congénitales → polyglobulies compensatrices provoquées par hypoxie tissulaire
- Cancer du rein, fibromes utérins, hépatocarcinome, tumeurs endocrines → polyglobulies d'origine tumorale.

L'analyse du frottis sanguin peut mettre en évidence une polynucléose neutrophile avec une éventuelle basophilie associée à de la myélémie. Des cellules immatures circulantes ne sont pas retrouvées dans le cadre de la polyglobulie primitive.

La moelle est riche. Elle se caractérise par une hyperplasie globale associée à la présence de mégacaryocytes hyperlobulés de grandes tailles et/ou en formation de cluster. La coloration de Pearls ne montre pas de dépôt de fer.

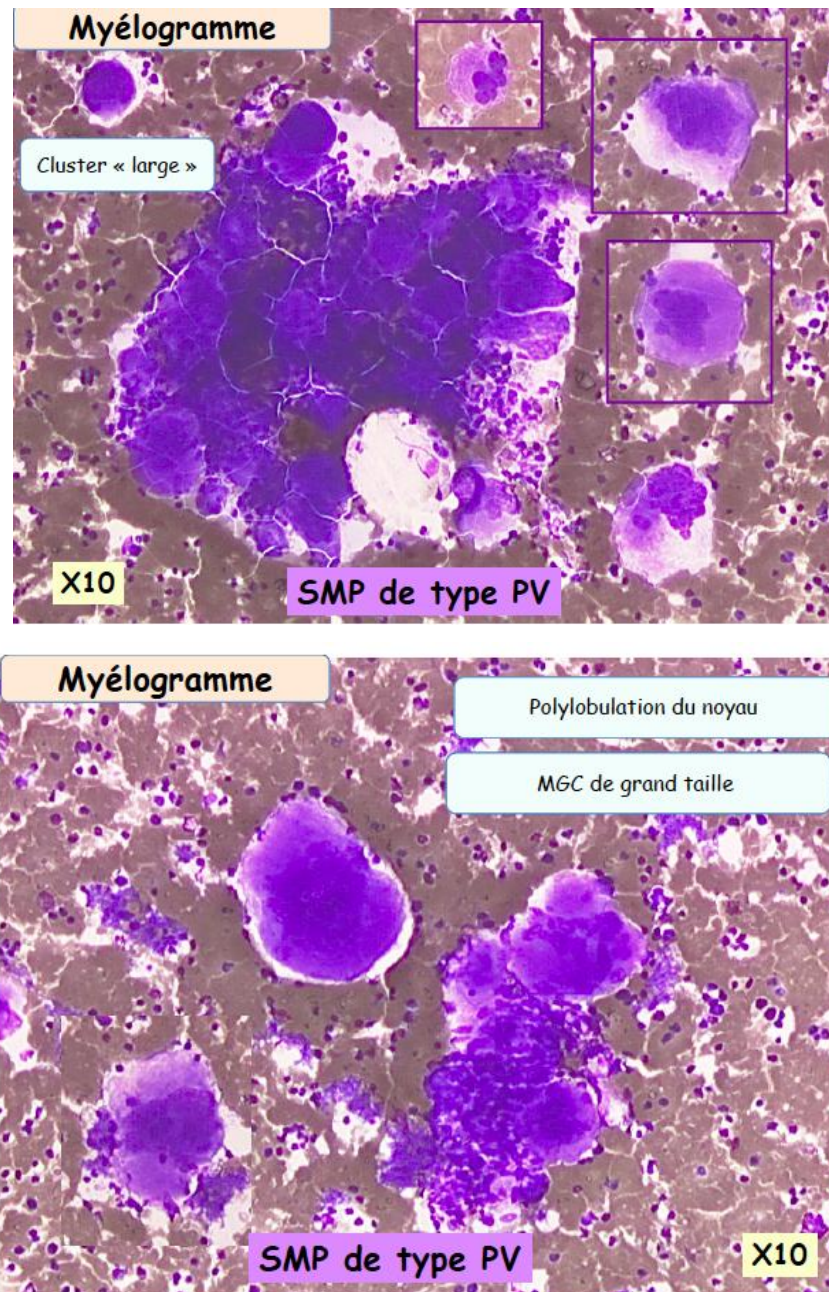


Figure 12 : Myélogrammes de PV (microscope optique, May Grünwald Giemsa (MGG) x 10) ⁽⁶¹⁾

Une biopsie ostéo-médullaire montrerait une hyperplasie des trois lignées (panmyélose), en particulier la lignée érythroïde qui ne présente pas de signes de dysérythropoïèse. A noter également l'absence de signes de dysgranulopoïèse. A faible grossissement (x 10), de nombreux mégacaryocytes matures pléomorphes hyperlobulés sont présents ⁽⁶¹⁾.

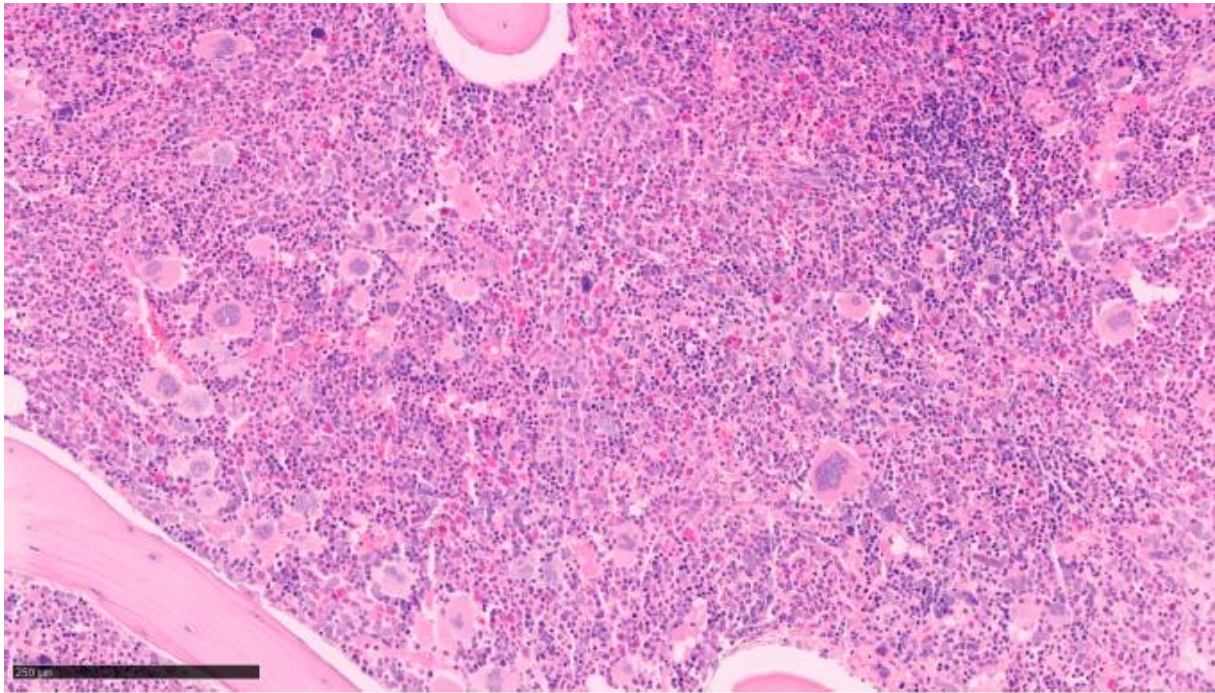


Figure 13 : Biopsie ostéo-médullaire de PV (microscope optique, May Grünwald Giemsa (MGG) x 15) ⁽⁶²⁾

Selon la classification de l'OMS de 2022, le diagnostic de Polyglobulie de Vaquez est posé si les trois critères majeurs ou les deux premiers critères majeurs avec le critère mineur sont réunis. Le diagnostic de myélofibrose secondaire post-PV est établi si tous les critères requis associés à deux critères additionnels sont retenus. ⁽⁶⁰⁾

Il existe des diagnostics complexes où la cytologie et l'analyse moléculaire (charge allélique < 1%) sont négatifs et discordants avec les signes cliniques, qui sont quant à eux en faveur d'une PV ⁽⁶³⁾.

PV	MF post-PV
<p style="text-align: center;"><u>Critères majeurs :</u></p> <p>1- <u>Chez l'homme :</u> Soit Hémoglobine > 16,5 g.dL⁻¹ Soit Hématocrite > 49%</p> <p><u>Chez la femme :</u> Soit Hémoglobine > 16,0 g.dL⁻¹ Soit Hématocrite > 48%</p> <p><u>Chez les deux :</u> Soit Volume globulaire 25% au dessus de la valeur théorique</p> <p>2- Présence de la mutation JAK2 V617F ou de l'exon 12 de JAK2.</p> <p>3- Biopsie ostéo-médullaire comportant une hyperplasie des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), comprenant des mégacaryocytes pléomorphes matures sans atypie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Critère mineur :</u></p> <p>1- Concentration d'érythropoïétine sérique inférieur à la normale</p>	<p style="text-align: center;"><u>Critères requis :</u></p> <p>1- Diagnostic antérieur établi de PV 2- Fibrose de la moelle osseuse de grade 2 ou 3.</p> <p style="text-align: center;"><u>Critères additionnels :</u></p> <p>1- Anémie ou perte de l'efficacité durable d'une phlébotomie (en absence de traitement cytoréducteur) ou traitement cytoréducteur pour érythrocytose.</p> <p>2- Leucoérythroblastose.</p> <p>3- Augmentation de la splénomégalie palpable > à 5 cm par rapport à la ligne de base ou développement d'une splénomégalie nouvellement palpable.</p> <p>4- Développement d'au moins deux signes parmi les signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Perte de poids > 10% en 6 mois ❖ Sueurs nocturnes ❖ Fièvre inexplicée (>37,5°C)

Tableau 7 A : Critères diagnostiques pour Polyglobulie de Vaquez (PV) et de myélofibrose post-PV (MF post-PV) d'après la classification de l'OMS 2022 ⁽⁶⁰⁾

c) Thrombocythémie essentielle

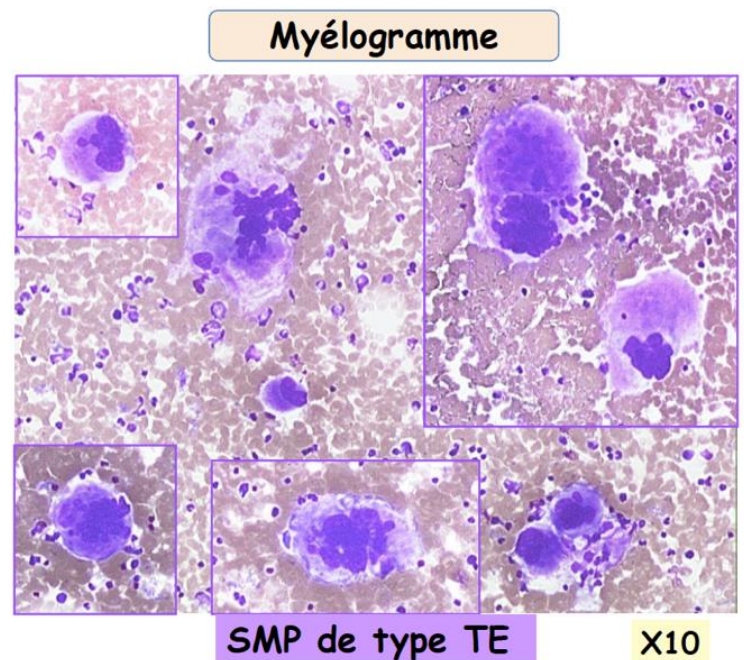
La Thrombocythémie Essentielle est une néoplasie myéloïde qui est caractérisée par une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire. Elle est évoquée lors d'une augmentation isolée et permanente des plaquettes supérieure à 450 G.L^{-1} .

Le diagnostic peut être fait de manière fortuite suite à une thrombocytose isolée excluant toutes les autres étiologies pouvant l'expliquer :

- Carence martiale (infections, cancer, maladies inflammatoires chroniques)
- Syndrome inflammatoire chronique
- Thrombocytose de stress survenant à la suite d'une importante perte hémorragique (accouchement, grands traumatismes, chirurgies ...)
- Asplénisme ou splénectomie
- SMD avec délétion 5q
- SMD/NMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (la recherche de la mutation SF3B1 est préconisée dans ce cas)

L'examen du myélogramme montre une hyperplasie mégacaryocytaire avec présence de mégacaryocytes dystrophiques de grande taille (en « corne de cerf »). À noter l'absence d'anomalie cytologique sur les lignées granulocytaire et érythroblastique.

Figure 14 : Myélogramme de TE (microscope optique, May Grünwald Giemsa (MGG) x 10) ⁽⁶¹⁾



Selon la classification de l'OMS de 2022, le diagnostic de Thrombocythémie essentielle est posé si les trois critères majeurs ou les deux premiers critères majeurs avec le critère mineur sont réunis. Le diagnostic de myélofibrose secondaire post-TE est établi si tous les critères requis associés à deux critères additionnels sont retenus. ⁽⁶⁰⁾

TE	MF post-TE
<p style="text-align: center;"><u>Critères majeurs :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Plaquettes $\geq 450 \text{ G.L}^{-1}$ 2- Biopsie ostéo-médullaire montrant une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire principalement, comportant des mégacaryocytes matures au noyau hyperlobé en forme de corne de cerf, des amas rarement denses, aucune augmentation significative de la granulopoïèse ou de l'érythropoïèse, absence d'augmentation des fibres de réticuline. 3- Absence de critères suffisants en faveur d'une néoplasie myéloïde (LMC, PV, MF ...) 4- Présence d'une mutation JAK2 (JAK2 V617F ou exon 12) ou CALR ou MPL. <p style="text-align: center;"><u>Critère mineur :</u></p> <p>Présence d'un marqueur clonal ou absence de preuve de thrombocytose réactive</p>	<p style="text-align: center;"><u>Critères requis :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic antérieur établie de TE 2. Fibrose de la moelle osseuse de grade 2 ou 3. <p style="text-align: center;"><u>Critères additionnels :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anémie et une diminution $>$ de 2 g.dL⁻¹ par rapport à la concentration d'hémoglobine de base. 2. Leucoérythroblastose. 3. Augmentation de la splénomégalie palpable $>$ à 5 cm par rapport à la ligne de base ou développement d'une splénomégalie nouvellement palpable. 4. Concentration élevée de LDH. 5. Développement d'au moins deux signes parmi les signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Perte de poids $>$ 10% en 6 mois ❖ Sueurs nocturnes ❖ Fièvre inexplicquée ($>37,5^{\circ}\text{C}$)

Tableau 7 B : Critères diagnostiques pour une Thrombocytémie Essentielle (TE) et de myélofibrose post-TE (MF post-TE) d'après la classification de l'OMS 2022 ⁽⁶⁰⁾

d) Myélobiose primitive

La myélobiose primitive est une néoplasie myéloproliférative chronique caractérisée par la présence d'une fibrose médullaire associée à une hématopoïèse extra-médullaire associée à une prolifération myéloïde prédominant sur les lignées mégacaryocytaire et granulocytaire.

Dans 95 % des cas, elle est associée à une splénomégalie et dans la moitié des cas à une hépatomégalie. Les autres signes cliniques fréquemment retrouvés sont la perte de poids, l'asthénie, un état fébrile, les sueurs nocturnes, la dyspnée mais aussi de rares épisodes hémorragiques. Néanmoins, la découverte est fortuite chez 30% des patients.

La myélobiose peut être primitive ou secondaire à une autre pathologie. Les étiologies des myélobioses sont multiples et peuvent constituer un diagnostic différentiel pour la plupart d'entre eux :

- Hémopathies malignes : syndrome myélodysplasique avec myélobiose, lymphome, leucémie à tricholeucocytes, mastocytoses systémiques, LAM-7 (myélobiose aigüe).
- Infiltration médullaire par des cellules métastatiques d'une tumeur solide.
- Infections (VIH et tuberculose notamment), inflammation, pathologies auto-immunes
- Cause toxique

L'analyse de l'hémogramme et du frottis sanguin montre une érythromyélie associée à la présence de dacryocytes (poïkylocytose) très évocatrices. A noter la présence éventuelle de cellules immatures et d'une anisoplaquettose avec présence de macrothombocytes ou de noyau nus de micromégacaryocytes ou de noyau nus de mégacaryocytes.

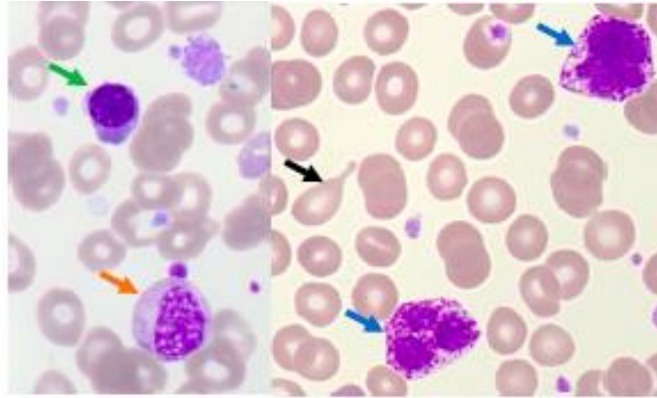


Figure 15A : Signes indirects de myélofibrose sur frottis sanguin. (A gauche)

Leucoérythroblastose avec des érythroblastes polychromatophiles (flèche verte) associée à de la myélémie (flèche orange) (A droite) Dacryocytes (flèche noire) avec un polynucléaire basophile (flèche bleue) (Microscope optique, May Grünwald Giemsa, x50) ⁽⁶²⁾

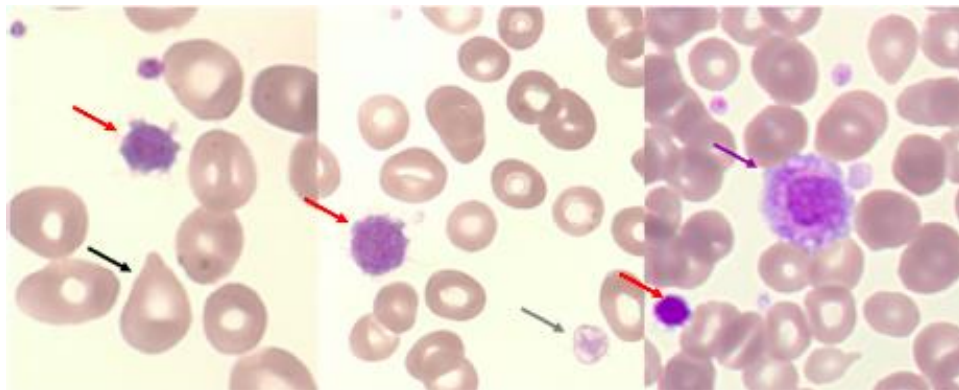


Figure 15B : MFP stade pré-fibrotique au frottis sanguin.

Anisoplaquettose avec présence de macroplaquettes (flèche rouge) et de macroplaquettes dégranulées (flèche verte) associée à la présence de dacryocytes (flèche noire) (Microscope optique, May Grünwald Giemsa, x100) ⁽⁶²⁾

Selon la classification de l’OMS de 2022, le diagnostic de myélofibrose ou de pré-MF est posé lorsque les 3 critères majeurs et au moins un critère mineur est confirmé dans 2 déterminations consécutives. ⁽⁶⁰⁾

MFP Stade précoce/préfibrotique	MFP Stade fibrotique
<p style="text-align: center;"><u>Critères majeurs :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsie de la moelle osseuse montrant une prolifération mégacaryocytaire et atypie cellulaire, fibrose de la moelle osseuse inférieur au grade 2, prolifération granulocytaire et (souvent) diminution de l'érythropoïèse 2. Mutation JAK2, CALR ou MPL ou présence d'un autre marqueur clonal ou absence de fibrose réactive à la réticuline de la moelle osseuse 3. Absence de critères suffisants en faveur d'une néoplasie myéloïde (LMC, PV, MF ...) ou d'un SMD <p style="text-align: center;"><u>Critères mineurs :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anémie non attribuée à une affection comorbide 2. Hyperleucocytose $\geq 11 \times 10^9/L$ 3. Splénomégalie palpable 4. Concentration élevée de LDH 	<p style="text-align: center;"><u>Critères majeurs :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsie de la moelle osseuse montrant une prolifération mégacaryocytaire et atypie cellulaire, fibrose de la moelle osseuse de grade 2 ou 3, prolifération granulocytaire et (souvent) diminution de l'érythropoïèse 2. Mutation JAK2, CALR ou MPL ou présence d'un autre marqueur clonal ou absence de fibrose réactive à la réticuline de la moelle osseuse 3. Absence de critères suffisants en faveur d'une néoplasie myéloïde (LMC, PV, MF ...) ou d'un SMD <p style="text-align: center;"><u>Critères mineurs :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anémie non attribuée à une affection comorbide 2. Hyperleucocytose $\geq 11 \times 10^9/L$ 3. Splénomégalie palpable 4. Concentration élevée de LDH 5. Leucoérythroblastose.

Tableau 7 C : Critères diagnostiques pour une myélofibrose primitive au stade précoce et de myélofibrose primitive au stade fibrotique d'après la classification de l'OMS 2022 (60)

D/ Recommandations actuelles sur la recherche du variant JAK2 V617F

La recherche de la mutation JAK2 V617F est préconisée devant toute thrombose artérielle inexpliquée ou devant une thrombose veineuse de localisation atypique (thrombose d'un sinus cérébral, syndrome de Budd-Chiari).

Elle est également préconisée dans le cadre de la recherche d'une néoplasie myéloproliférative BCR-ABL négative. Elle est présente dans 95% des cas de Polyglobulies primitives, entre 50 et 70% des cas de thrombocytemies essentielles et entre 40 et 50% des cas de myélofibroses primitives ⁽⁶²⁾. Trois autres mutations sont recherchées si la mutation JAK2 V617F n'est pas détectée : la mutation au niveau de l'exon 12 de JAK2, du gène de la calréticuline (CALR) et le gène de la myéloproliférative leucémie (MPL) qui code pour le récepteur de la thrombopoïétine.

Les patients qui ne présentent aucune de ces anomalies moléculaires sont décrits comme triples négatifs : ils sont estimés entre 10 et 15% des cas de thrombocytemie essentielle et entre 5 à 10% des cas de myélofibrose primitive ⁽⁶³⁾. L'analyse de la biopsie ostéo-médullaire et la mise en évidence des mutations additionnelles par NGS permettent d'exclure ou de confirmer l'hypothèse de départ (confère arbres décisionnels figure 16A et figure 16B) ⁽⁶²⁾.

Des patients sont identifiés porteurs de la mutation JAK2 V617F alors qu'ils ne présentent aucun signe clinique ni aucune anomalie au niveau de l'hémogramme. Elle est associée à une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires et de la mortalité ⁽⁶⁴⁾. La classification 2022 de l'OMS a intégré et défini cette nouvelle entité sous le terme d'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) ⁽⁶⁰⁾. Elle décrit un ensemble de mutations somatiques retrouvées dans les cellules hématopoïétiques chez les patients ne présentant aucune hémopathie.

	PV	ET	MFP
Mutations Driver (Fréquences %)			
Activation	JAK2V617F (95 %) JAK2 exon 12 (3 %) MPL (< 1 %) CALR (< 1 %)	JAK2V617F (50-70 %) MPL (3-15 %) CALR (25 %)	JAK2V617F (40-50 %) MPL (3-15 %) CALR (25-30 %)
Mutations additionnelles (Fréquences %)			
Méthylation de l'ADN	TET2 (9-16 %) DNMT3A (1-7 %) IDH1/2 (2 %)	TET2 (4-5 %) DNMT3A (5-10 %) IDH1/2 (3-6 %)	TET2 (7-17 %) DNMT3A (5-10 %) IDH1/2 (3-6 %)
Modification des Histones	ASXL1 (7 %) EZH2 (0-3%)	ASXL1 (4 %) EZH2 (0-3 %)	ASXL1 (18-35 %) EZH2 (6-13 %)
Epissage de l'ARNm	SF3B1 (3-5 %) SRSF2 (0-3 %) U2AF1 (1-2 %) ZRSR2 (0-2%)	SF3B1 (3-5 %) SRSF2 (0-3 %) U2AF1 (1-2 %) ZRSR2 (0-2 %)	SF3B1 (5-7 %) SRSF2 (8-17 %) U2AF1 (5-15 %) ZRSR2 (0-2 %)
Facteurs de transcription	TP53 (1-3 %) IKZF1 (< 3 %) RUNX1 (< 3 %)	TP53 (1-3 %) IKZF1 (< 3 %) RUNX1 (< 3%)	TP53 (4 %) IKZF1 (< 3 %) RUNX1 (<3 %)
Autres voies de signalisation	LNK/SH2B3 (2-10 %) CBL (0-2 %) NRAS, KRAS (0-1 %)	LNK/SH2B3 (3-6 %) CBL (0-2%) NRAS, KRAS (0-1 %)	LNK/SH2B3 (11 %) CBL (0-6 %) NRAS, KRAS (3-15 %)

Tableau 8 : Mutations somatiques et leurs fréquences dans les néoplasies myéloprolifératives ⁽⁶²⁾

Figure 16A : Algorithme diagnostique de la PV (62)

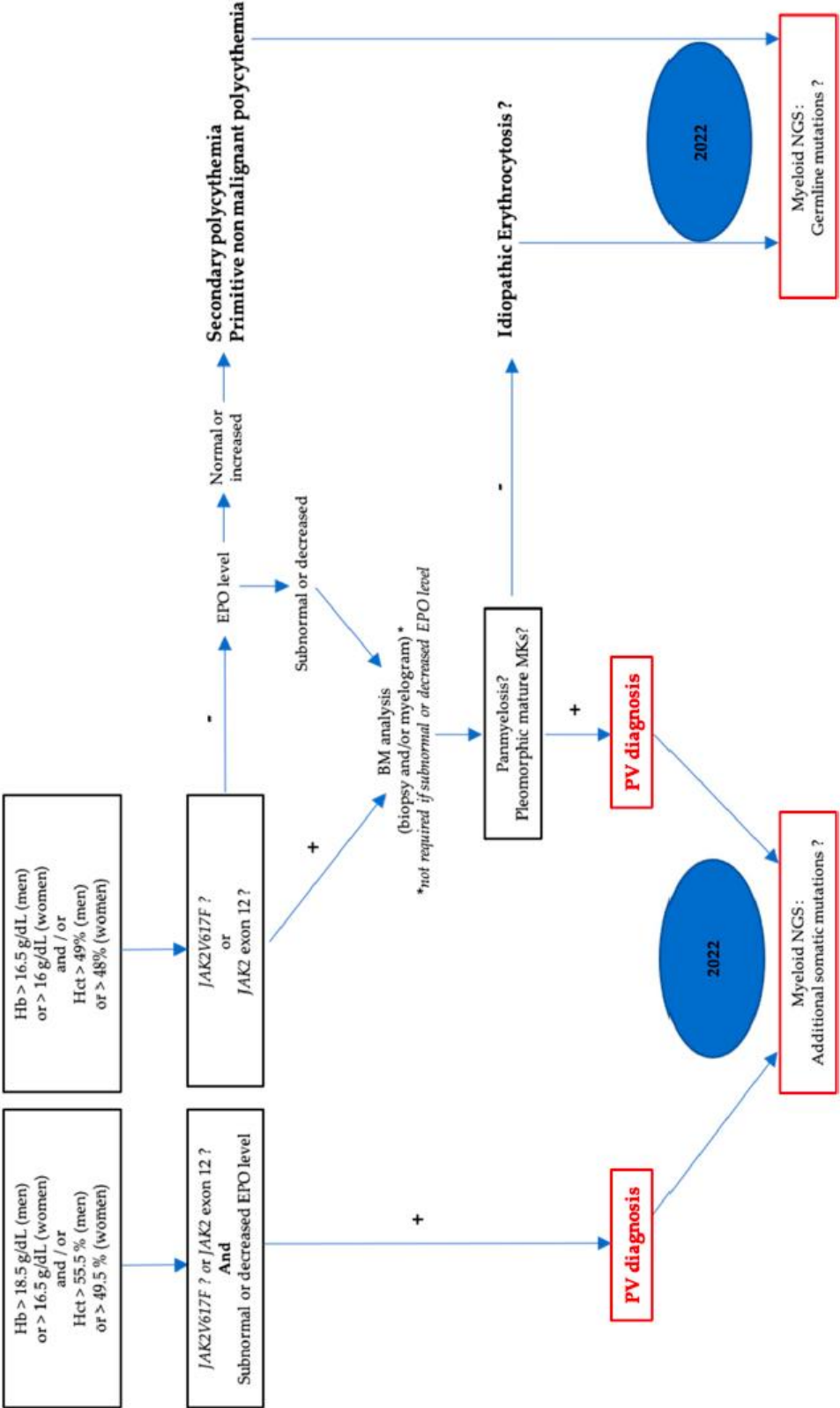
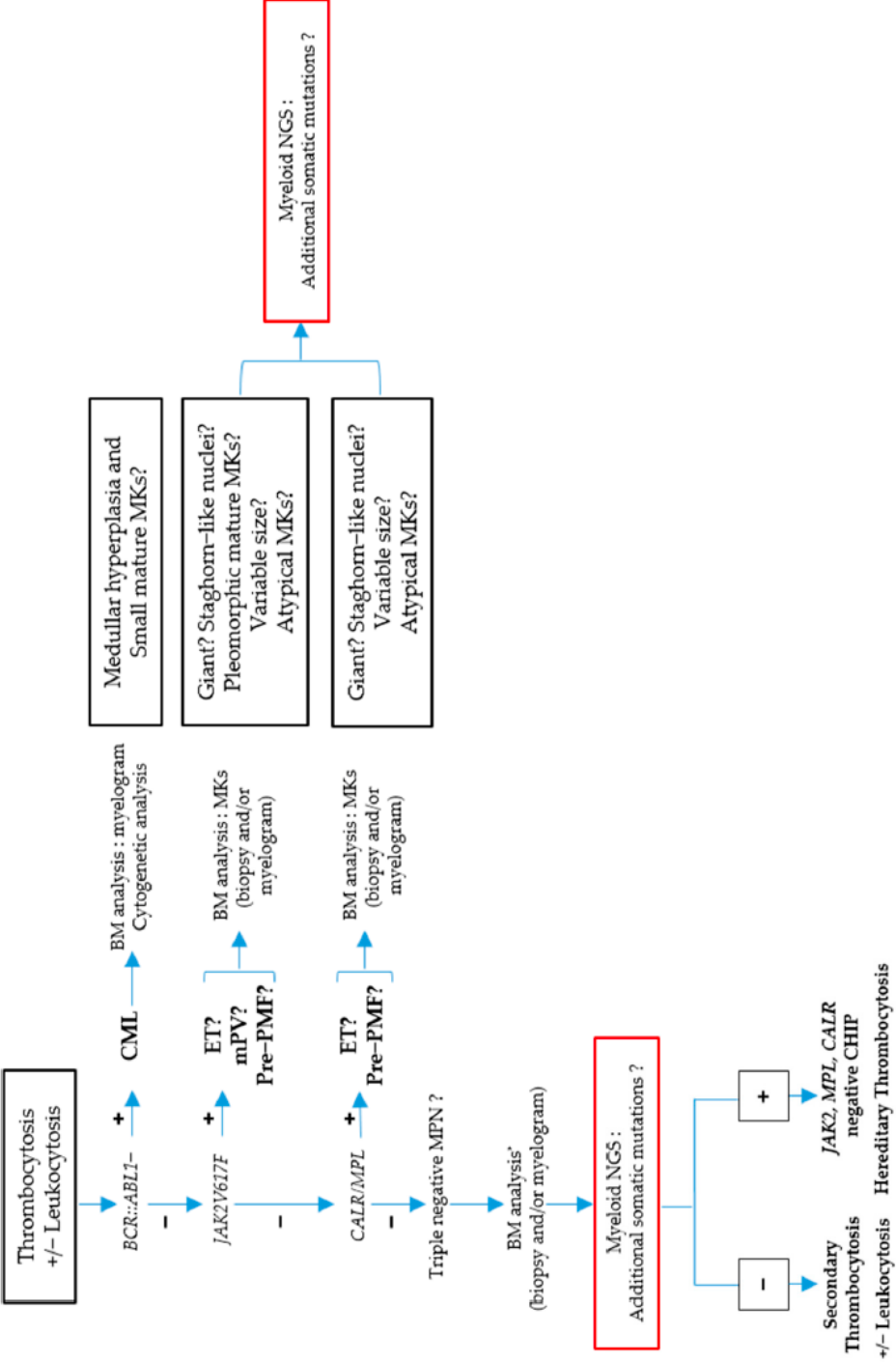


Figure 16 B : Algorithme diagnostique de la LMC, la TE et la pré-MFP (62)



La recherche de la mutation JAK2 V617F n'est pas recommandée dans le cadre des néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL positives. En effet, le transcrite de fusion BCR-ABL et la mutation JAK2V617F sont considérées comme exclusives. Néanmoins, ces deux mutations ont été retrouvés conjointement chez des patients atteints de LMC. Ces cas de doubles mutants semblent remettre en cause cette exclusivité. Cette double mutation serait due à un clone unique exprimant simultanément les deux mutations ^(64,65,66). Cette co-expression serait exclusive à la LMC ⁽⁶⁴⁾ (des cas dans la littérature réfutent cette hypothèse ⁽⁶⁸⁾). D'autres études suggèrent qu'il s'agit de clones indépendants issus de différents précurseurs comportant chacun une mutation exclusive ^(65,69,70,71,72,73). Néanmoins, il se pourrait que ces clones indépendants soient originaires d'un clone ancestral commun.

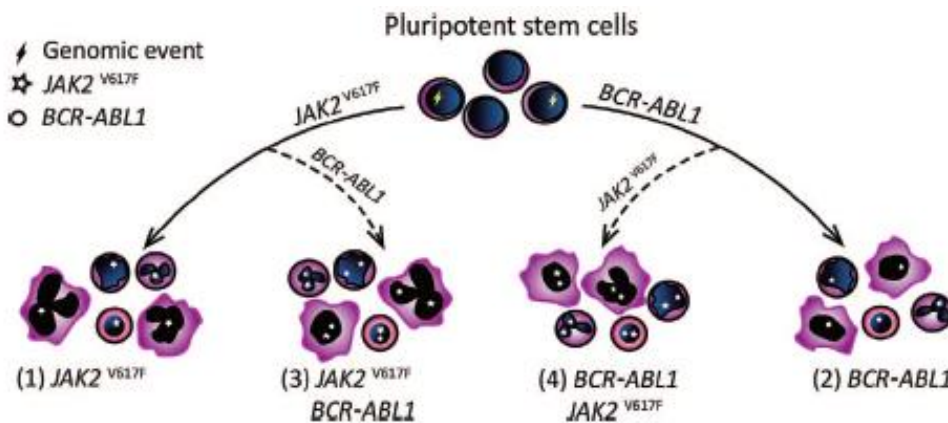


Figure 17 : Evolution clonale des cellules exprimant la co-occurrence JAK2V617F et BCR-ABL ⁽⁷⁴⁾

En somme, la recherche de la mutation JAK2 V617F est indispensable pour lors d'une suspicion d'une néoplasie myéloproliférative BCR-ABL négative. Elles peuvent être recherchées suite à une complication thrombotique de localisation atypique (notamment les thromboses des veines du réseau porte).

Principales complications vasculaires dues à la mutation JAK2 V617F.

A/ Thromboses veineuses digestives

Parmi les maladies thromboemboliques veineuses, les thromboses veineuses splanchniques (TVS) sont assez rares. Le pronostic et la prise en charge dépendent du site, de la pathologie sous-jacente (un éventuel contexte de cirrhose par exemple) et de l'extension de la thrombose. Elles sont classées selon leur localisation et la manière dont elles se présentent (caractère chronique ou aiguë).

Les thromboses des veines portes, spléniques, mésentériques supérieures et inférieures sont incluses dans la catégorie des thromboses des veines du réseau porte. L'incidence est estimée à 7 cas pour un million d'habitants par an. La plupart des patients est asymptomatique en cas de thrombose aiguë. Dans le cas contraire, elle se manifeste par des douleurs abdominales, un état subfébrile et un syndrome inflammatoire biologique. L'infarctus intestinal est la complication la plus redoutée en cas d'extension à la veine mésentérique supérieure. En cas de cavernome (thrombose porte chronique), les signes observés résultent de l'hypertension portale : les varices oesophagiennes (50% des cas), l'hémorragie digestive (10 à 40% des cas), les anomalies des voies biliaires ou cholangiopathie portale (77% à 100% des cas) sont fréquentes.

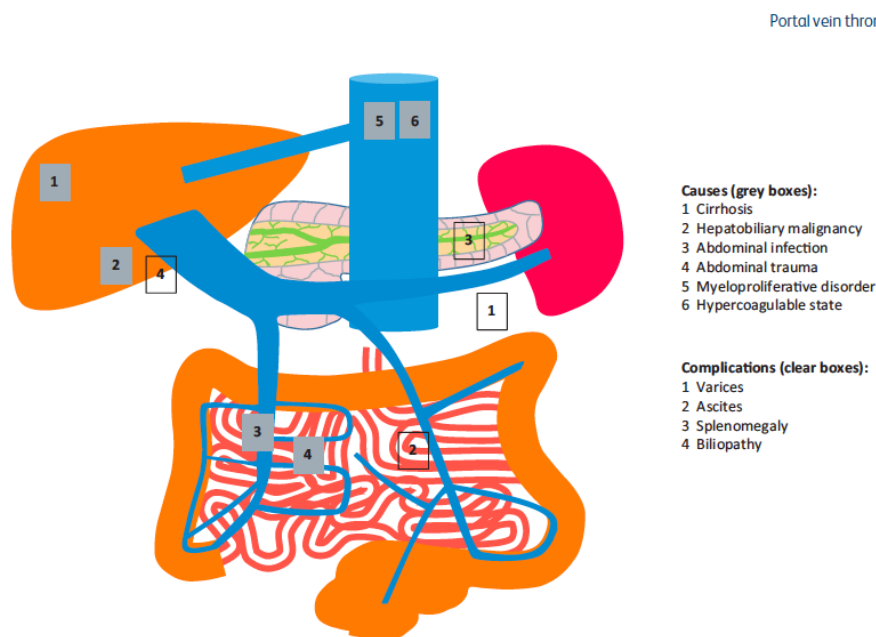


Figure 18 : Causes et complications de la thrombose de la veine porte. (75)

L'échographie Doppler est la technique la plus couramment utilisée pour le diagnostic de thrombose de la veine porte. Il peut être complété par une échographie ou encore un examen tomodensitométrique de l'abdomen. Une confirmation est nécessaire pour rechercher tout signe de cirrhose, une extension dans le mésentérique ou les veines spléniques, une splénomégalie, ou encore des signes de transformation caverneuse. L'examen endoscopique gastro-intestinal est nécessaire pour exclure la présence de varices qui peuvent être dans la muqueuse gastrique ou l'œsophage. L'identification des varices est indispensable pour la prise en charge thérapeutique de patient : le choix d'un anticoagulant doit avoir une balance bénéfico-risque favorable (diminuer le risque thrombotique et limiter le risque d'hémorragiques des varices) ⁽⁷⁵⁾.

Le syndrome de Budd-Chiari (thromboses des veines hépatiques) est provoqué par l'obstruction du drainage veineux hépatique, des veinules hépatiques jusqu'à la partie terminale de la veine cave inférieure. L'incidence est estimée à 0,45 cas par million d'habitants par an. Les douleurs abdominales (50 à 60% des cas), les varices œsophagiennes (60% des cas), l'ascite (80% des cas) sont les signes cliniques les plus fréquents.

La mutation JAK2 V617F est une des étiologies les plus fréquentes des thromboses veineuses splanchniques (41% des cas de Syndrome de Budd-Chiari et 27% des cas de thromboses porto-mésentériques) ⁽⁷⁶⁾. La prise de contraceptif oral est également un facteur de risque non négligeable (74% des cas de Syndrome de Budd-Chiari et 44 % des cas de thromboses porto-mésentériques) ⁽⁷⁶⁾.

De nombreuses études dans la littérature abordent cette prévalence chez les patients atteints de thromboses veineuses splanchniques. L'âge moyen (ou l'âge médian suivant l'étude) est compris entre 40 et 50 ans (or, la tranche d'âge des femmes qui ont recours à la pilule est entre 15 et 49 ans).

Etude	Taille Cohorte	Age moyen	Sexe féminin (%)	Proportion de JAK2 V617F +
Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. <i>Hepatology</i> , 44(6), 1528-1534. Primignani, M., Barosi, G., Bergamaschi, G., Gianelli, U., Fabris, F., Reati, R., ... & Mannucci, P. M. (2006). ⁽⁷⁷⁾	93	38 (13-72)	60,2 % (n=56)	36,5% (n=34)
Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings. <i>Journal of medical genetics</i> , 44(6), 412-416 Colaizzo, D., Amitrano, L., Iannaccone, L., Vergura, P., Cappucci, F., Grandone, E., ... & Margaglione, M. (2007). ⁽⁷⁸⁾	139	47(10-86)	59,7% (n=83)	21,1% (n=27 dont 20 femmes)
The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 5(1), 55-61. Colaizzo, D., Amitrano, L., Tiscia, G. L., Scenna, G., Grandone, E., Guardascione, M. A., ... & Margaglione, M. (2007). ⁽⁷⁹⁾	99	41(10-85)	55,6% (n=55)	17,2% (n=17)
Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd–Chiari syndrome. <i>Gastroenterology</i> , 130(7), 2031-2038. Patel, R. K., Lea, N. C., Heneghan, M. A., Westwood, N. B., Milojkovic, D., Thanigaikumar, M., ... & Mufti, G. J. (2006). ⁽⁸⁰⁾	41	35,5	63,4% (n=26)	58,5% (n=24)
JAK2 mutations across a spectrum of venous thrombosis cases. <i>American journal of clinical pathology</i> , 134(1), 82-85. Shetty, S., Kulkarni, B., Pai, N., Mukundan, P., Kasatkar, P., & Ghosh, K. (2010). ⁽⁸¹⁾	321 dont : - 137 BCS - 78 PVT	43 (2-69)	31,8% (n=102)	BCS : 8,8% (n=12) PVT : 5% (n=4)
JAK2 V617F mutation in patients with catastrophic intra-abdominal thromboses. <i>American journal of clinical pathology</i> , 127(5), 736-743. McMahon, C., Abu-Elmagd, K., Bontempo, F. A., Kant, J. A., & Swerdlow, S. H. (2007). ⁽⁸²⁾	42	45	54,7% (n=23)	17% (n=7 dont 6 femmes)

Etude	Taille Cohorte	Age moyen	Sexe féminin (%)	Proportion de JAK2 V617F
JAK2V617F mutation in patients with portal vein thrombosis. <i>Digestive diseases and sciences</i> , 53, 2778-2783. Bayraktar, Y., Harmanci, O., Büyükasik, Y., Shorbagi, A. I., Sungur, A. H., Boylu, C. A., ... & Balkanci, F. (2008). ⁽⁸³⁾	25	44,9 (24-73)	64% (n=16)	24% (n=6 dont 4 femmes)
The JAK2 46/1 haplotype in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. <i>Blood, The Journal of the American Society of Hematology</i> , 117(15), 3968-3973. Smalberg, J. H., Koehler, E., Murad, S. D., Plessier, A., Seijo, S., Trebicka, J., ... & European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). (2011). ⁽⁸⁴⁾	199 dont : - 107 BCS - 92 PVT	BCS : 38,1 (28-51) PVT : 49,8 (42-57)	55,8 % (n=111)	BCS : 34% (n=32) PVT : 20% (n=22)
JAK2 mutation : an aid in the diagnosis of occult myeloproliferative neoplasms in patients with major intraabdominal vein thrombosis and normal blood counts. <i>Isr Med Assoc J</i> , 15(11), 698-700. Sarid, N., Eshel, R., Rahamim, E., Carmiel, M., Kirgner, I., Shpringer, M., ... & Herishanu, Y. (2013). ⁽⁸⁵⁾	22	44,7	63,3% (n=14)	41% (n=9)
Janus kinase-2 mutation associated portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP</i> , 22(1), 267. Rabie, H., Othman, W., Elsabaawy, D. M., Elshemy, E. E., Abdelmageed, N., Khalaf, F. A., & Bedair, H. M. (2021). ⁽⁸⁶⁾	100	58,3 (33-68)	16% (n=64)	28% (n=28 dont 4 femmes)

Tableau 9 : Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patients présentant une thrombose du système porte dans la littérature

Des cas de femmes jeunes porteuses de la mutation JAK2 V617F ont été décrits dans la littérature.

Dans le case report de Naveen Pemmaraju et al.⁽⁸⁷⁾, une femme de 38 ans consulte pour des douleurs abdominales épigastriques associées à des ballonnements. Un examen tomodensitométrique de l'abdomen et du bassin montre un aspect hétérogène du foie ainsi qu'une hypertrophie du lobe caudé, de l'ascite et une masse kystique dans l'ovaire droit. La patiente subit une ovariectomie et une biopsie hépatique qui ne montrent aucun signe de malignité, mais mettent en évidence un Syndrome de Budd-Chiari. Un bilan de thrombophilie est réalisé (recherche d'anticoagulants circulants, marqueurs biologiques du SAPL, Facteur V Leiden, mutation G20210A, dosage des protéines C et S et de l'antithrombine). Les résultats sont négatifs. Le bilan sanguin comporte une hémoglobine de 11,0 g.dL⁻¹ et une numération plaquettaire 252 G.L⁻¹. Une recherche de la mutation JAK2 V617F est réalisée et le résultat est positif avec une charge allélique de 36%. Une Thrombocytémie Essentielle sera diagnostiquée ultérieurement.

Dans le case report de Pedersen et al.⁽⁸⁸⁾, une femme de 22 ans sans antécédent médical présente des nausées et des vomissements ainsi qu'un abdomen distendu : une échographie au chevet confirme la présence d'ascite. L'examen clinique montre une tachycardie associée à un ictère. Le bilan biologique présente une hémoglobine à 162 g.L⁻¹ et une numération plaquettaire à 534 G.L⁻¹. L'examen du liquide d'ascite est en faveur d'une péritonite bactérienne spontanée. Une phlébographie hépatique confirme le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari. Une biopsie hépatique montre une congestion centrolobulaire marquée avec une dégénérescence hépatocellulaire ainsi qu'une fibrose de la veine centrale. Le bilan d'auto-immunité, virologique et de biochimie métabolique est négatif. La mutation JAK2 V617F est présente lors d'une recherche en biologie moléculaire. Sa présence associée à une hémoglobine élevée évoque une Polyglobulie primitive. La patiente est mise alors sous Enoxaparine avant de switcher vers la Warfarine.

Dans le case report de Foucar et al. ⁽⁸⁹⁾, une femme de 27 ans présente une ascite et des douleurs abdominales diffuses. Elle est fumeuse, asthmatique, souffre d'obésité, prend des contraceptifs oraux et a accouché récemment d'un enfant en bonne santé. Une échographie du quadrant supérieur droit met en évidence une thrombose de la veine hépatique. Le résultat est confirmé par l'IRM de l'abdomen. Une biopsie ostéo-médullaire et un bilan biologique sont réalisées. La biopsie ne montre aucune anomalie. Le bilan sanguin est le suivant :

Laboratory Test	Patient's Value	Reference Range/Value
White blood cell count, × 10 ³ /μL	10.2	3.5-10.5
Hemoglobin, g/dL	13.5	11.6-15.4
Platelet count, × 10 ³ /μL	385	140-390
Alanine transaminase, U/L	99	0-52
Aspartate transaminase, U/L	74	0-39
Total bilirubin, mg/dL	1.3	0-1.0
Alkaline phosphatase, U/L	174	34-104
Factor V Leiden mutation	Negative	Negative
Prothrombin gene mutation	Negative	Negative
Protein C, activity, %	39	84-148
Protein S, activity, %	73	63-143
Antithrombin, activity, %	71	92-156
Lupus anticoagulant	Negative	Negative
Anticardiolipin IgG, GPL/mL	3.7	<15
Anticardiolipin IgM, MPL/mL	6.1	<12.5
β ₂ -glycoprotein IgG, IgM, IgA, U/mL	<9	<9
JAK2 mutation	Positive for JAK2 V617F	No mutation present
CD55/CD59 expression	On RBCs and neutrophils	On RBC cell membranes
BCR-ABL1 translocation	Negative	Negative
Bone marrow biopsy	Normocellular ^a	

Tableau 10 : Case report JAK2 V617F mutation testing in patients presenting with hepatic and portal vein thrombosis. *JAMA*, 317(21), 2228-2229. Foucar, C. E., & Stein, B. L. (2017). ⁽⁸⁹⁾

La recherche de JAK2 V617F est positive. Les résultats de l'hémogramme sont normaux. Selon la classification 2016 de l'OMS, la patiente ne présente pas les critères requis pour une néoplasie myéloproliférative spécifique : le diagnostic de néoplasie myéloproliférative inclassable a été retenu. Si la mutation JAK2V617F est retenue comme un facteur de risque thrombotique, la patiente présentait un ensemble de facteurs favorisant la survenue de la thrombose (notamment le tabagisme, l'obésité, l'accouchement récent ou encore la pilule oestroprogestative).

La prévalence de la mutation JAK2V617F incite à adopter un dépistage systématique lors d'un syndrome de Budd-Chiari et chez les patients atteints de thromboses des veines portes. D'autres facteurs de risque peuvent être recherchés et nécessitent une démarche adéquate. ⁽⁹⁰⁾

Condition	Prevalence		Recommended work-up
	BCS	PVT	
Myeloproliferative neoplasm	30-57%	21-25%	Systematic genetic testing of the V617F mutation of the JAK2 gene in all patients. If negative: - Genetic testing of the CALR gene if platelet count $\geq 200 \times 10^3/L$ and/or spleen length ≥ 16 cm - Discuss next-generation sequencing - Discuss bone marrow biopsy
JAK2 V617F	28-45%	15-21%	
CALR mutation	1-3%	1-2%	
Inherited thrombophilic disorders			Genetic testing for prothrombin G202101A and Factor V Leiden mutations Protein S activity Protein C activity Antithrombin activity <i>Protein S, C and antithrombin activities should be assessed in the absence of VKAs. Cautious interpretation of impaired liver function</i>
G20210A prothrombin gene mutation	12%	5%	
Factor V Leiden mutation	4%	8%	
Antithrombin deficiency	3%	5%	
Protein C deficiency	2%	1%	
Protein S deficiency	2%	2%	
Acquired thrombophilic disorders			Lupus anticoagulant, anti-cardiolipin, and anti-beta2 glycoprotein 1 antibody testing <i>Repeat testing after 12 weeks in case of positive testing</i> Flow cytometry analysis No specific testing, clinical diagnosis <i>Suspect Behcet's disease if: male sex, Mediterranean origin IVC stenosis, genital/oral ulcers, deep vein thrombosis in other sites, arterial thrombosis</i>
Antiphospholipid antibody syndrome	5%	5%	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Behcet's disease	10% 1-2%	0-0.5% Uncommon	
Coeliac disease	1.4%	0.7%	Anti-transglutaminase antibody +/- duodenal biopsies
Other systemic factors			Search clinical and/or laboratory features CMV IgM and CMV PCR (blood)
Auto-immune disease			
Inflammatory bowel disease			
Vasculitis			
Sarcoidosis			
Connective tissue disease			
CMV disease			
Hormonal factors	~30%	~20%	Clinical context
Oral contraceptive or pregnancy			<i>Search for introduction/modification of oral contraception within 6 months before diagnosis</i>
Local factors	0-3%	20 %	CT scan Colonoscopy
Pancreatitis			
Diverticulitis			
Cholecystitis			
Appendicitis			
Intra-abdominal surgery			
Hydatid cyst			
No identified factor	10-29%	15-40%	

BCS, Budd-Chiari syndrome; CMV, cytomegalovirus; IVC, inferior vena cava; PVT, portal vein thrombosis; VKAs, vitamin K antagonists.

Tableau 11 : Prévalence des facteurs de risque du syndrome de Budd-Chiari (BCS) et thrombose de la veine porte (PVT) en l'absence de maladie hépatique sous-jacente, bilan diagnostique proposé et prise en charge spécifique ⁽⁹⁰⁾

B/ Thromboses veineuses cérébrales

La thrombose veineuse cérébrale est responsable de 2% des accidents vasculaires cérébraux. Elle est provoquée par l'occlusion d'une veine corticale ou d'un sinus veineux cérébral. Elle peut être spontanée ou provoquée (traumatisme crânien, état prothrombotique, ou méningite aiguë). Elle peut entraîner une hypertension intracrânienne, des infarctus et des hémorragies cérébrales (mis en évidence par l'examen du parenchyme cérébral).

. Le diagnostic repose sur une triade caractéristique :

- Un déficit neurologique focal d'apparition aiguë ou subaiguë
- Des céphalées favorisées par l'hypertension intracrânienne
- Des crises comitiales focales ou généralisées.

L'IRM ou l'imagerie scanner est indispensable pour confirmer le diagnostic. La recherche de la mutation JAK2 V617F présente un intérêt chez les patients atteints de TVC, même en l'absence de néoplasies myéloprolifératives ou en présence d'autres facteurs de risques à cause du risque de récurrence et de la prévalence notable de JAK2 V617F.

Dans l'étude prospective de Lamy et al ⁽⁹¹⁾, 7 patients sur 125 (ayant eu une TVC confirmée radiologiquement) ont été diagnostiqués porteurs de la mutation (soit 5,6%). Parmi eux, 2 patients ont de nouveau présenté 4 événements thromboemboliques veineux au cours d'une période de suivi moyen de 59 mois. Comparé au reste de la population, l'âge moyen ⁽⁹¹⁾, la numération plaquettaire ^(91,92) et le risque d'avoir une hémorragie intracérébrale ⁽⁹³⁾ sont plus élevés chez les patients mutés JAK2 (qui ne présentaient aucun signe manifeste de NMP). D'autres études de cohorte confirment la prévalence plus importante de JAK2 V617F chez les patients ayant eu une TVC par rapport au reste de la population.

Etude	Taille Cohorte	Age moyen	Sexe féminin (%)	Proportion de JAK2 V617F
-------	----------------	-----------	------------------	--------------------------

JAK2 mutations across a spectrum of venous thrombosis cases. <i>American journal of clinical pathology</i> , 134(1), 82-85. Shetty, S., Kulkarni, B., Pai, N., Mukundan, P., Kasatkar, P., & Ghosh, K. (2010). ⁽⁸¹⁾	321 patients dont 70 TVC	43 (2-69)	31,8% (n=102)	TVC : 2 % (n=3)
The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 10(6), 998-1003. Passamonti, S. M., Biguzzi, E., Cazzola, M., Franchi, F., Gianniello, F., Bucciarelli, P., ... & Martinelli, I. (2012). ⁽⁹⁴⁾	152	35(16-79)	73,7% (n=112 dont 76 à prendre la pilule)	6,6% (n=10 comportant 5 femmes dont 2 sous pilule)
Venous thrombotic recurrence after cerebral venous thrombosis: a long-term follow-up study. <i>Stroke</i> , 48(2), 321-326. Palazzo, P., Agius, P., Ingrand, P., Ciron, J., Lamy, M., Berthomet, A., ... & Neau, J. P. (2017). ⁽⁹⁵⁾	187	45	67% (n =126)	9 % (n=11)
Characteristics of patients with cerebral sinus venous thrombosis and JAK2 V617F mutation. <i>Acta Neurologica Belgica</i> , 1-5. Simaan, N., Molad, J., Honig, A., Filioglo, A., Shbat, F., Auriel, E., ... & Peretz, S. (2022). ⁽⁹³⁾	n = 404	?	?	6,5% (n=26)

Tableau 12 : Prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les patients présentant une thrombose veineuse cérébrale dans la littérature

La proportion des femmes sous pilule et porteuses de la mutation JAK2 V617F qui ont eu une TVC n'est pas estimée dans la littérature. Des cas isolés de femmes entre 30 et 50 ans y ont été décrits ^(96,97,98). La plupart d'entre elles étaient considérées comme ayant une TVC idiopathique avant le diagnostic de néoplasie myéloproliférative ⁽⁹⁶⁾. Dans l'étude de Chen and al. ⁽⁹⁷⁾, une patiente de 34 ans présentait des signes cliniques (céphalées et vomissements) orientant vers les symptômes de la grossesse (suite à un test de grossesse positif). Elle perd connaissance six jours plus tard. Une thrombose des sinus veineux cérébraux est diagnostiquée. L'hémogramme montre une thrombocytose (593 G.L^{-1}) associée à la présence de la mutation de JAK2 V627F compatibles avec une thrombocytémie essentielle : un avortement a été pratiqué.

Si la prévalence de JAK2 V617F chez les patients ayant eu une TVC reste inférieure à celle de la thrombose veineuse splanchnique, elle reste associée classiquement au cas de néoplasies myéloprolifératives. L'exploration des anomalies quantitatives de l'hémogramme lors du diagnostic et pendant le suivi est indispensable. Une étude est menée au département d'Hématologie au CHU de Xuanwu à Pékin entre août 2018 et août 2020 ⁽⁹⁹⁾ chez les patients atteints de thrombose des sinus veineux cérébraux et présentant une thrombocytose de cause inconnue (avec une numération plaquettaire supérieure à 300 G.L^{-1}). La prévalence de la mutation JAK2 V617 est de 47,8%.

Néanmoins, l'absence d'anomalie quantitative de la numération sanguine n'exclue pas la présence de la mutation. Les études divergent quant à l'intérêt de rechercher JAK2 V617F chez les patients ayant une TVC en absence de néoplasie myéloproliférative. Selon l'étude de Koopman and al. ⁽¹⁰⁰⁾, la fréquence de la mutation JAK2 V617F chez les patients serait très faible et comparable à celle de la population générale. A contrario, l'étude de De Stephafo and al. ⁽¹⁰¹⁾ montre que chez 41 patients présentant une TVC sans syndrome myéloprolifératif manifeste, la mutation est présente chez 4,8% d'entre eux.

C/ Thromboses veineuses des membres inférieurs et embolies pulmonaires

Les thromboses veineuses des membres inférieurs correspondent à la formation d'un thrombus au niveau superficiel (notamment veines saphènes) ou profond (il s'agit de veines de plus gros calibre qui sont situées à proximité des artères et du système musculaire). La gravité varie suivant la localisation du caillot. En cas de phlébite (thrombose veineuse profonde), la complication la plus redoutée est l'embolie pulmonaire, qui peut mettre en jeu le pronostic vital : la mortalité est estimée à 6% lors de la phase aiguë et à 26% en un an. Quant à la paraphlébite (ou thrombose veineuse superficielle), le risque d'embolie pulmonaire est minime. Toutefois, elle peut entraîner des complications dermatologiques locales ou se compliquer en thrombose veineuse profonde.

La douleur, la présence d'œdème et les rougeurs au niveau de la jambe ou du mollet sont les principaux symptômes. L'incidence des phlébites est estimée entre 50 000 et 100 000 cas/an tandis que 250 000 cas/an des paraphlébites sont recensés en France ⁽¹⁰²⁾.

La fréquence de JAK2 V617F chez les patients présentant des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ne semble pas significativement supérieure à celle de la population générale ⁽¹⁰³⁾. Dans l'étude de Mandy and al. ⁽¹⁰³⁾, la mutation a été observée chez 2,3% des patients sur une cohorte de 178 patients ayant eu une thrombose veineuse du membre inférieur (contre 0,5% dans la population témoin). La présence de JAK2 V617F augmenterait le risque de thrombose profonde des membres inférieurs par 4,5. Après un suivi de 68,5 mois, aucun patient n'a développé une néoplasie myéloproliférative.

	DNA sample ID									
	6578 (DVT)		21484 (DVT)		25287 (DVT)		33266 (DVT)		26660 (control)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Age (years)	40	46	69	76	43	49	85	89	64	70
Sex (M/F)	F		M		M		F		F	
Hb (g/dL)	14.2	14.3	12.7	13.9	16.3	16.1	15.0	13.7	14.8	14.7
Ht (L/L)	NA	0.42	0.39	0.41	NA	0.46	0.43	0.43	0.44	0.43
WBC (10E9/L)	9.4	9.3	9.6	4.3	5.5	6.8	7.7	10.3	6.7	7.8
Plt (10E9/L)	294	259	172	182	277	215	305	372	233	223
JAK2V617F (%)	+ (NQ)	+ (NQ)	+ (NQ)	+ (NQ)	+ (NQ)	Neg	+ (0.87)	+ (0.95)	+ (NQ)	Neg
Follow-up (months)	69		85		67		47		69	
Status	Alive		Alive		Alive		Alive		Alive	

NA not available, NQ not quantifiable

Tableau 13 : Caractéristiques et paramètres hématologiques des patients JAK2 positifs issus de l'étude de Mandy and al ⁽¹⁰³⁾

D/ Syndrome coronarien aigu

Les syndromes coronariens aigus (SCA) sont la conséquence de l'obstruction brutale d'une artère coronaire provoquant un angor instable ou un infarctus du myocarde (IDM) selon la localisation et l'étendue de l'obstruction. L'expression clinique des syndromes coronariens aigus est très hétérogène. Une douleur thoracique parfois associée à un essoufflement et à de l'asthénie doit faire évoquer ce diagnostic. L'électrocardiogramme est indispensable et permet de définir la présence ou l'absence du sus-décalage persistant du segment ST. En cas de SCA sans sus-décalage persistant du segment ST, la cinétique de la troponine permet de poser le diagnostic d'IDM sans sus-décalage persistant du segment ST (augmentation de la troponine) ou d'angor instable (la troponine reste stable). La troponine qui est un biomarqueur de nécrose myocardique permet de confirmer le diagnostic et d'estimer la surface nécrosée mais n'informe pas le mécanisme sous-jacent. C'est un complexe constitué des sous-unités I, C et T. Les isoformes TnI et TnT sont cardiospécifiques. Leurs élévations dynamiques au dessus du 99^e percentile des individus sains (supérieure à 14 ng/L) avec une cinétique élevée (telle que $\Delta 1h \geq 5$ ng/L ou $\Delta 2h > 7$ ng/L ou $\Delta 3h > 10$ ng/L) associées à une présentation clinique caractéristique évoque un IDM. L'IDM avec sus-décalage persistant du segment ST présente une incidence entre 43 et 144 pour 100 000 habitants par an. Les SCA sont plus fréquents chez la femme après 75 ans mais 4 fois plus fréquents chez les hommes avant 60 ans.

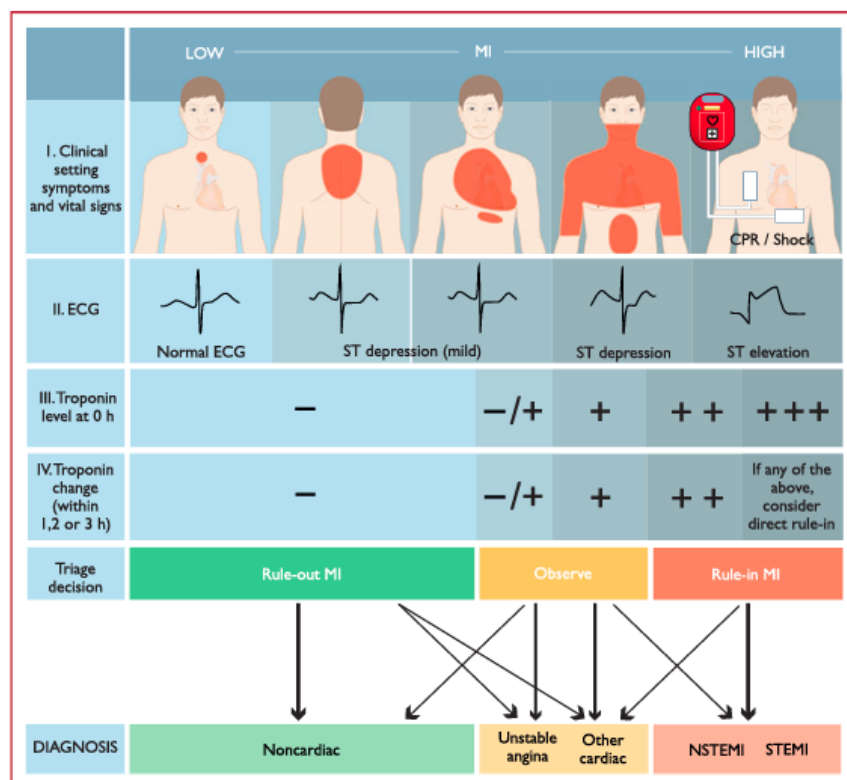


Figure 19 :
Algorithme
diagnostique selon
les recommandations
de l'ESC 2020 (104)

Des cas rapportées
dans la littérature

décrivent des patients entre 40 et 50 ans pour lesquels la mutation JAK2 V617F est positive alors qu'un SCA a été diagnostiqué ^(105;106).

En l'absence de signes cliniques en faveur d'une coronaropathie, les patients asymptomatiques atteints de TE ou présentant une PV ont des dysfonctions microvasculaires coronaires. Ce constat est la cause responsable de la hausse des complications cardiovasculaires par rapport au reste de la population ⁽¹⁰⁷⁾.

L'absence d'anomalie quantitative de l'hémogramme n'exclut pas la présence de la mutation. Les patients pour lesquels le diagnostic d'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) a été posé présentent plus de risque de développer des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses. La présence de la mutation JAK2 V617F multiplie par 12,1 le risque de développer un SCA chez les patients atteints de CHIP ⁽⁶⁴⁾.

E/ Accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires d'origine artérielle

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont définis par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal. Il s'agit dans 80% des cas d'ischémies cérébrales artérielles. Elles peuvent être transitoires (accident ischémique transitoire) ou constituées (infarctus cérébraux). L'accident ischémique transitoire (AIT) est provoqué par une ischémie focale ou rétinienne. Les symptômes cliniques durent moins d'une heure mais constitue un signal d'alerte d'une récurrence ischémique sur le court terme. Suite à la survenue d'un AIT, le risque d'AVC est maximal pendant 48 heures et reste très élevé pendant les trois premiers mois.

Une étude publiée en 2022 ⁽¹⁰⁸⁾ a évalué le risque de thrombose artérielle chez les patients mutés JAK2V617F ayant une charge allélique supérieure ou égale à 1%. Une analyse a été réalisée sur 5220 patients (appariés à 1 047 258 personnes selon l'âge, le sexe, l'hypertension, le diabète et la fibrillation auriculaire). Il a été montré que les patients âgés entre 34 et 54 ans, ayant la mutation JAK2V617F (avec une charge allélique supérieure ou égale à 1%), avaient 8 fois plus de risque d'avoir des antécédents d'AIT ou d'AVC non liés à l'hypertension, au diabète ou à la fibrillation auriculaire.

Le mécanisme de la mutation JAK2 V617F responsable des complications thrombotiques est complexe et multifactoriel et semble être à l'origine d'anomalies quantitatives mais aussi qualitatives, qui favorisent l'état d'hypercoagulabilité.

Corrélation entre la thrombose et la mutation JAK2 V617F dans la population générale

A/ Thrombose chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives

Le risque de thrombose est fréquent, le mécanisme physiopathologique est assez complexe : plusieurs facteurs de risque y contribuent.

a) Facteurs de risque

Les néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives peuvent entraîner des thromboses artérielles et veineuses. Elles représentent la première cause de morbidité et de mortalité dans les néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives. Les thromboses artérielles sont les plus fréquentes : elles surviennent dans 70% des cas chez les patients présentant une polyglobulie primitive ⁽¹⁰⁹⁾. Plusieurs facteurs de risques peuvent s'ajouter, notamment l'âge (supérieur à 60 ans), les facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, tabagisme, HTA, hypercholestérolémie...) et les antécédents de thrombose.

Des études ont été réalisées pour mettre en évidence l'influence de la charge allélique chez les patients atteints de NMP. Les résultats semblent hétérogènes : certaines ne montrent aucune différence significative entre la charge allélique de JAK2 V617F (avec un seuil de 50%) et la survenue de thromboses au diagnostic dans les PV et les TE tandis que d'autres concluent le contraire ^(110,111,112,113). Un article publié en 2023 ⁽¹¹⁴⁾ mentionne chez les patients ayant une polyglobulie de Vaquez mutée JAK2 V617F une corrélation entre une charge allélique supérieure à 50% et :

- Un taux de leucocytes plus élevé
- Un nombre augmenté de polynucléaires neutrophiles
- Une hématicrite plus élevée
- Un taux de plaquettes diminué
- Une diminution de l'EPO
- Un risque de MTEV multiplié par 2,97

Une étude, réalisée au sein de l'APHM en 2019 ⁽¹¹⁵⁾ a démontré chez les patients atteints de NMP une augmentation du risque de récurrence avec une charge allélique égale ou supérieure à 25%. La mutation JAK2 V617F est plus fréquente que les mutations du récepteur de la thrombopoïétine (MPL) et de la calréticuline (CALR). De surcroît, le risque thrombotique y

est accru : l'incidence de thrombose cumulative est estimée à 21% pour les patients mutés JAK2 ; 11% pour CALR muté et 9,3% pour MPL muté ⁽¹⁰⁹⁾.

b) Mécanisme physiopathologique ^(109 ;116)

La physiopathologie de la thrombose est multifactorielle, plusieurs acteurs sont impactés par la mutation JAK2V617F : les globules rouges, les plaquettes, les leucocytes, les cellules endothéliales et les facteurs plasmatiques.

b1) Les globules rouges

Au niveau de la lignée érythrocytaire, l'hématocrite est augmentée. Les conséquences rhéologiques sont hétérogènes selon la localisation. Au niveau du territoire veineux, cela entraîne une hyperviscosité, un ralentissement du flux sanguin et donc une hypoxie des cellules endothéliales. Au niveau du territoire artériel, le débit du flux sanguin contribue à une interaction accrue entre les cellules endothéliales et les plaquettes qui provoque l'augmentation de l'activation plaquettaire. La paroi artérielle est plus épaisse que la paroi veineuse. Les forces des cisaillements provoquées par l'interaction entre les plaquettes circulantes et l'endothélium y sont plus importantes. Une étude suggère que les déformations successives (dus aux forces de cisaillement exercées) réduisent la stabilité de la membrane des hématies et conduisent à la génération de microvésicules associée à une exposition accrue des phospholipides phosphatidylsérine pro-coagulants chargés négativement. Ces microvésicules contiennent de la myéloperoxydase qui stimule le stress oxydatif des cellules endothéliales et le tonus vasculaire artériel. Les microvésicules dérivées des hématies peuvent également augmenter la génération de thrombine et l'activation plaquettaire. Ceci expliquerait la prédominance des complications thrombotiques artérielles sur les complications thrombotiques veineuses dans les néoplasies myéloprolifératives.

Les hématies ont également une capacité d'adhérence augmentée avec une expression accrue de la Lu/BCAM (erythroid Lutheran/ Basal cell-adhesion molecule) qui interagit avec la laminine des cellules endothéliales.

b2) Les plaquettes

Contrairement à l'hématocrite, la thrombocytose ne contribue pas de manière significative à la viscosité du sang total. Dans les NMP, elle n'est pas associée à un risque de thrombose

accrue. Par ailleurs, une thrombocytose supérieure à 1500 G.L^{-1} peut favoriser au contraire le risque hémorragique chez les patients atteints de NMP (en partie lié à un syndrome de von Willebrand acquis de type 2).

La mutation JAK2V617F provoque l'amplification de l'expression du facteur tissulaire, de la P-sélectine (CD62p) et de phosphatidylsérine à la surface des plaquettes ainsi que la formation d'agrégats leuco-plaquettaires circulants. Il a été également démontré que les glycoprotéines GPIb, GPIIb/IIIa et GPVI sont altérées ou diminuées. Une augmentation de la glycoprotéine GPIV ainsi qu'une perte des récepteurs de la prostaglandine D2 associées à des anomalies du récepteur de la thrombopoïétine ont été décrites.

Les marqueurs plasmatiques d'activation plaquettaire (Facteur plaquettaire 4, thromboxane A2, P-sélectine soluble, ligand du CD40, béta-thromboglobuline) ont une concentration accrue dans la circulation. Un taux de plaquettes immatures ou réticulées plus élevé est observé. Ces altérations stimulent l'hémostase primaire et la coagulation.

b3) Les leucocytes

L'hyperleucocytose est associée à un risque accru de thrombose. Dans l'étude ECLAP (réalisée sur 1638 patients présentant une polyglobulie primitive), les patients avec un taux de leucocytes supérieur à 15 G.L^{-1} avaient un risque de thrombose significativement plus élevé que ceux qui avaient un taux de leucocytes inférieur à 10 G.L^{-1} . Parallèlement, l'étude de Carobbio et al montre chez les patients présentant une thrombocytémie essentielle que le risque de thrombose est multiplié par 2,3 chez les patients ayant un taux de leucocytes supérieur à $8,7 \text{ G.L}^{-1}$.

Les marqueurs d'activation CD11, CD14 et phosphatase alcaline leucocytaire ; la phosphatidylsérine à la surface des polynucléaires neutrophiles ainsi que le facteur tissulaire à la surface des polynucléaires neutrophiles et des monocytes sont surexprimés. Les concentrations en myéloperoxydase et en élastase neutrophiles sont augmentées. Les neutrophil extracellular traps (NET) sont sécrétés par les polynucléaires neutrophiles et stimulent l'activation plaquettaire, l'activation du facteur XII et l'inhibition du TFPI.

Des modèles murins ont mis en évidence une production accrue de cytokines pro-inflammatoire par les macrophages, favorisant l'athérosclérose. Chez les personnes atteintes de NMP, une douzaine de cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-2Ra, IL-6, IL-8, IL-11, IFN, TNF- α , TGF- β , VEGF, PDGF and MIP-1) sont corrélés à la progression leucémique. De plus, le TNF- α , l' IFN- γ et d'autres cytokines pro-inflammatoires favorisent l'expression de la protéine d'adhésion VCAM-1, un ligand des intégrines β 1/ β 2 sur les leucocytes. D'après des études réalisées sur des modèles murins, les intégrines β 1/ β 2 sont également surexprimés à la surface des polynucléaires neutrophiles, permettant l'augmentation de l'adhérence aux cellules endothéliales de la paroi vasculaire (et donc du risque de thrombose).

b4) Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales circulantes, le facteur von Willebrand et les taux circulants de thromboduline sont augmentés suite à l'activation du compartiment endothélial. Le taux d'héparanase (responsable de la dissociation du TFPI) est augmenté : l'activité pro-coagulante du facteur tissulaire est accrue. La surexpression de la P-sélectine à la surface des cellules endothéliales renforcent leurs propriétés pro-adhérentes et pro-thrombotiques.

b5) Les facteurs plasmatiques

Les facteurs plasmatiques tels que les D-dimères, les complexes thrombine-antithrombine (TAT), les fragments F1 et F2 du fibrinogène sont augmentés et constituent le reflet d'une activation de la coagulation. Une concentration diminuée des protéines C et S associée à un phénotype de résistance à la protéine S sont observées.

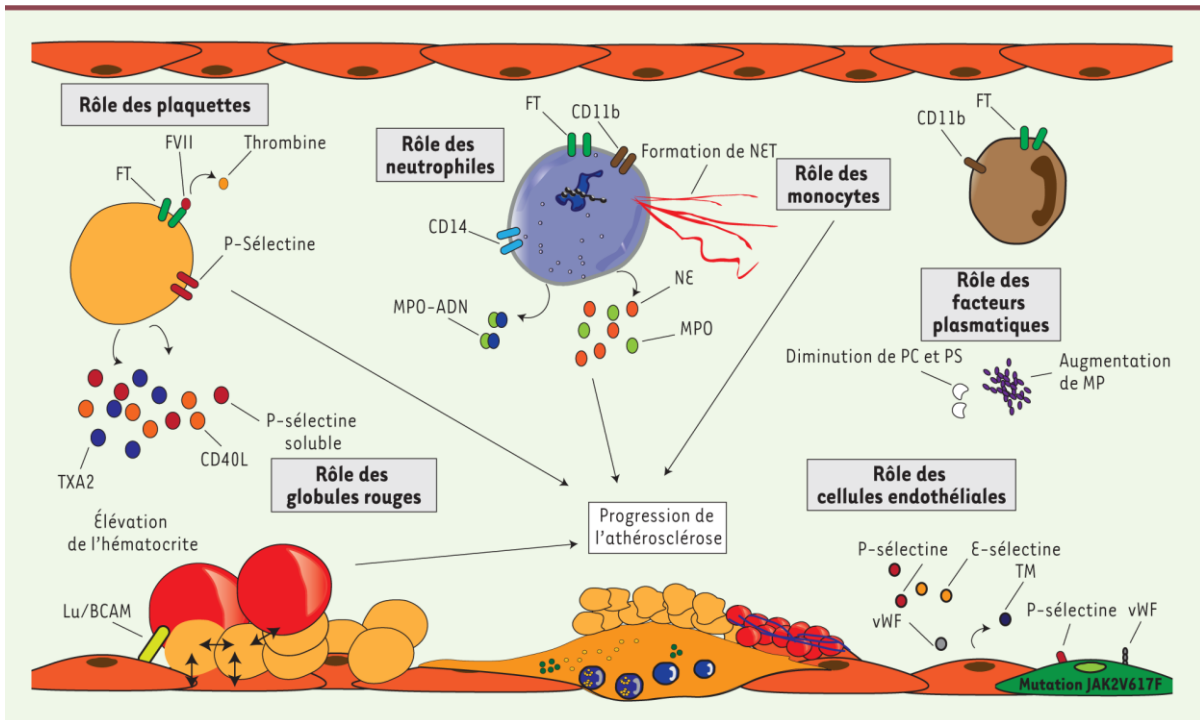


Figure 20 : Physiopathologie de la thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives ⁽¹⁰⁹⁾

c) Prise en charge thérapeutique

Selon la HAS, « les saignées associées à un traitement antiagrégant plaquettaire sont le traitement d'urgence lors de la découverte de la maladie (de Vaquez) pour abaisser rapidement le taux d'hématocrite. Elles ont une action immédiate sur le risque thrombotique en réduisant la viscosité sanguine. Le maintien des saignées au long cours est contraignant et elles ne sont pas considérées comme un traitement de fond. »

L'hydroxyurée ⁽¹¹⁶⁾ est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase qui est utilisé en première ligne dans les NMP. Le mécanisme expliquant la réduction du risque thrombotique reste à ce jour inconnu. Des modèles murins ont montré que l'hydroxyurée réduit l'expression de la P-sélectine dans les cellules endothéliales microvasculaires. De plus, l'hydroxyurée est associée à une production accrue d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales et à une amélioration du tonus et de la fonction vasculaire.

Les inhibiteurs sélectifs des enzymes JAK1/JAK2 inhibent la voie JAK-STAT en ciblant le site de liaison à l'ATP avec une sélectivité variable pour chaque kinase JAK. Actuellement, le Ruxolitinib est le traitement de première intention dans la PV et la MF réfractaire ou en cas

d'intolérance à l'hydroxyurée. Des méta-analyses ont démontré une réduction minime des événements thrombotique suite à l'usage du Ruxolitinib ⁽¹¹⁶⁾. Par ailleurs, une étude a montré une réduction de l'expression du facteur tissulaire ⁽¹¹⁷⁾.

Le Ropoginterferon est une forme monopégylée d'interféron à tolérance améliorée qui a démontré une meilleure réponse moléculaire et hématologique que l'utilisation de l'hydroxyurée chez les patients atteint de PV. Il est actuellement recommandé en première intention aux Etats-Unis dans la PV.

	Phlebotomy	Hydroxyurea	Ruxolitinib	Ropoginterferon
Quantity Comments	+ Rapid reduction of red cells and blood volume	++ Control of WBC, RBC, and platelets	+++ Control of WBC, RBC, and platelets. Most reliable hematocrit control	+++ Control of WBC, RBC, and platelets, sustained with molecular responses
Quality Comments	- Reinforces iron deficiency, activates HIF ^{42,46}	- Selection stress on bone marrow HSC ⁶⁵	+ Reduced intracellular signaling ⁴⁷	+ Targets and extinguishes JAK2 ^{V617F} -positive HSC ⁶⁶
Clonal suppression Comments	- VAF increases ~1% per year ⁶¹	- Transient reduction in first year, then rebounds VAF increases ~1% per year ^{60,67}	+ Mild to moderate, but highly variable VAF reduction ^{3,68,69}	+++ Consistent reduction in VAF VAF decreases ~1% per month over 36 months ^{60,61,70,71}

EMH, extramedullary hematopoiesis; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Tableau 14 : Effets des traitements sur les cellules mutées JAK2 V617F ⁽¹¹⁴⁾

B/ Thrombose chez les patients, porteurs de la mutation JAK2 V617F non atteints de néoplasies myéloprolifératives.

Des études ont été menées sur la prévalence de la mutation JAK2 V617F au sein de la population générale. Elle est estimée entre 0,1 et 0,2%. Une recherche de la mutation par PCR quantitative en temps réel a été réalisée sur 49 488 personnes issues de la population danoise : 63 patients était porteurs de la mutation. Parmi les 63 patients, un diagnostique de NMP a été posé pour 30 d'entre eux (5 TE, 17 PV, 1 MF primaire et 1 LAM). Quatre ans plus tard, un bilan de contrôle est effectué pour 48 patients porteurs de la mutation (durant cette période, 11 patients sont décédés et 4 ont été perdus de vue).

Dix-huit patients sur 26 avaient développé une NMP entre les deux études (15 TE, 2 PV et une MF primitive). Ces résultats confirment l'existence d'une phase de latence entre l'acquisition de la mutation et l'apparition de la NMP ainsi que l'intérêt de réaliser un suivi chez les patients mutés JAK2. Tous les patients atteints de NMP avaient une charge allélique supérieure à 2%. Néanmoins, une charge allélique inférieure à 2% n'exclut pas un suivi avec un hémogramme complet et une recherche de la mutation. Entre les deux études, la charge allélique avait augmenté de 0,55% par an en moyenne chez les 18 patients (et de 0,31% par an en excluant la personne dont la charge allélique avait quadruplé entre l'examen de la population générale et le réexamen). De plus, la pertinence de ce seuil est à réévaluer car les manifestations phénotypiques peuvent varier d'un individu à l'autre et le test utilisé n'est pas standardisé internationalement. Enfin, la population ayant participé à l'étude était d'origine caucasienne : les résultats ne s'appliquent pas forcément à d'autres groupes ethniques.

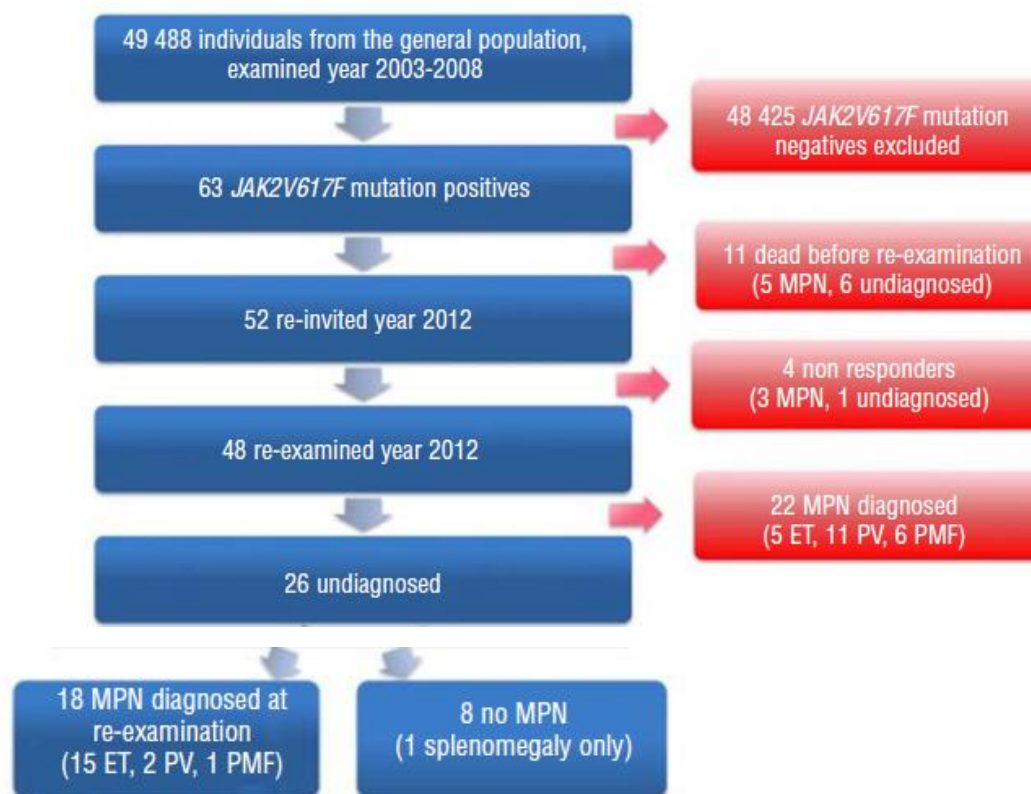


Figure 21A : Organigramme de la population étudiée (Nielsen, C., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G., Kofoed, K. F., & Birgens, H. S. (2014)) ⁽¹¹⁹⁾

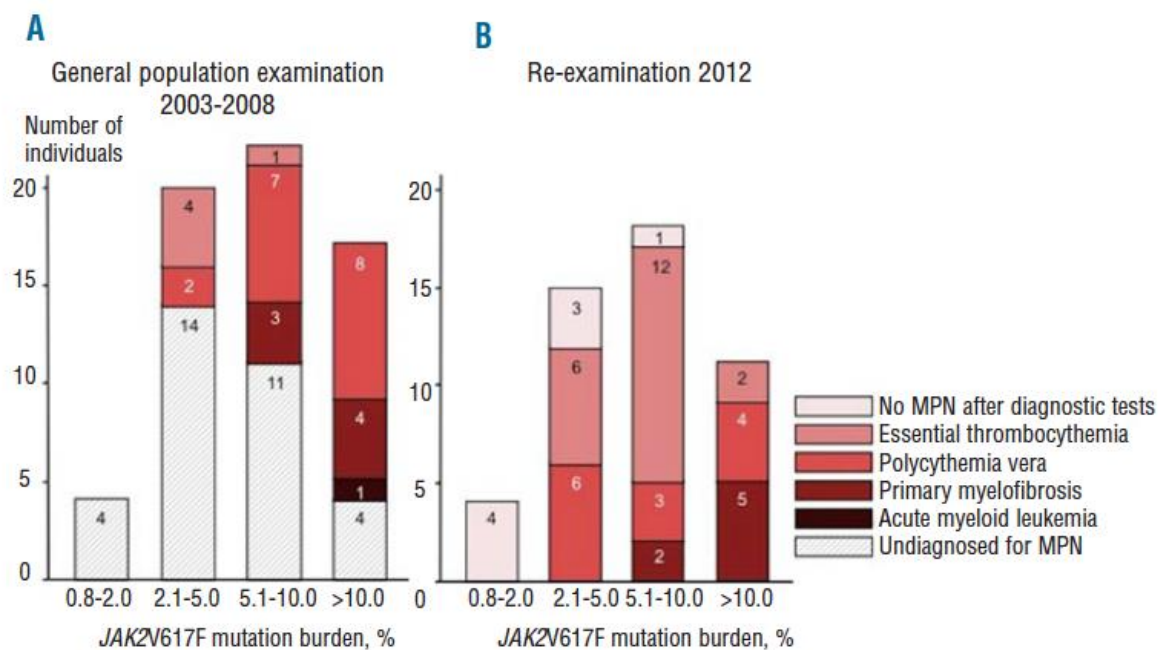


Figure 21B : Charge allélique chez les patients mutés JAK2 V617F entre l'examen de la population générale et lors du réexamen (Nielsen, C., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G., Kofoed, K. F., & Birgens, H. S. (2014) ⁽¹¹⁹⁾

Une étude similaire a été menée en Chine ⁽¹²⁰⁾. La prévalence de la mutation n'est pas significativement différente de celle de l'étude précédente. Sur les 3935 patients testés, 37 avaient la mutation JAK2 V617F (soit environ 0,1%). Hormis un patient qui présentait probablement une PV, tous les autres patients n'avaient pas les critères requis en faveur d'une NMP. L'âge moyen est de 55,6 ans et est nettement supérieur à la moyenne du reste de l'échantillon. Les taux de globules blancs et de plaquettes sont également significativement plus élevés.

Une autre étude ⁽¹²¹⁾, publiée en 2019, a été réalisée sur la population danoise à partir de donneurs de sang (à vérifier). Cette fois-ci, la mutation a été recherchée par Droplet Digitale PCR. Sur les 19 958 patients éligibles, 613 sont diagnostiqués JAKV617F positifs (soit une prévalence de 3,1%) et 32 CALR mutés (soit 0,16%). La sensibilité de la technique a un impact significatif sur la prévalence (qui est ici trente fois plus élevée que celle estimée par la PCR quantitative en temps réel). Sur les 645 patients présentant l'une des deux mutations, 16 avaient une NMP.

Si la présence de la mutation n'est pas toujours associée à une NMP, elle permettrait de prédire une éventuelle apparition. Des articles ^(122,123) dans la littérature mentionnent une co-mutation favorisant l'apparition de la NMP : l'haplotype 46/1 (GGCC). Il résulte d'un ensemble de variations génétiques réparties sur le chromosome 9p.24.1 (rs3780367, rs10974944, rs12343867 et rs1159782). Il précède la survenue de la mutation JAK2 V617F dont le risque d'apparition est 2 à 3 fois plus élevé. Sa présence est liée à 3 à 4 fois plus de risques de développer une NMP et est responsable de 50% des cas de NMP attribuables à un facteur héréditaire. L'étude de Hermouet and al ⁽¹²³⁾, suggère que l'haplotype 46/1 peut inclure des séquences d'ADN introniques répétitives qui faciliteraient la recombinaison de l'ADN et la surexpression du gène JAK2 situé sur l'allèle recombiné. Cela entraînerait une stimulation excessive de la myélopoïèse : le processus mitotique est accéléré et le risque d'erreur de réplication de l'ADN est augmenté. Ces altérations peuvent survenir chez les gènes de la myélopoïèse tels que JAK2, MPL, TET2, ASXL1, LNK, CBL et EZH2.

L'absence de critères en faveur d'une NMP n'exclut pas le risque d'être porteur de la mutation JAK2. Cependant, la recherche de cette mutation ne peut être systématique au vu de sa fréquence (0,1-0,2%) dans la population générale. Dès lors, quels sont les cas où la recherche de JAK2V617F chez les patients avec une numération sanguine normale est préconisée ?

Les antécédents de MTEV sont une piste à explorer. Chez les patients mutés JAK2 V617F avec une charge allélique supérieure ou égale à 1%, l'odds ratio pour la TVP et/ou l'embolie pulmonaire est de 2,8 [1,1 ; 7,0] pour les patients sans-NMP et de 6,0 [1,3 ; 28] pour les patients NMP par rapport aux individus non mutés ⁽¹²¹⁾. D'après une étude publiée en 2011 ⁽¹²⁴⁾, il est recommandé de rechercher la mutation JAK2 V617F dans un contexte de thrombose veineuse splanchnique. En revanche, le dépistage présenterait peu d'intérêt chez les patients ayant eu une thrombose artérielle ou une thrombose veineuse aux sites habituels. La pertinence de sa recherche systématique en cas de thrombose veineuse cérébrale reste à démontrer. Une étude est actuellement en cours à l'APHM.

En 2020, une étude rétrospective monocentrique réalisée à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille a évalué la proportion des patients mutés JAK2 V617F ayant une numération formule sanguine normale. Entre 2010 et 2020, 67 sur 910 patients porteurs de la

mutation avaient un hémogramme normal (soit 7,3%). Parmi eux, 40 ont développé une thrombose.

Depuis 2022, une étude prospective est menée sur la prévalence de JAK2 chez les patients ayant thrombosé à l'APHM. Sur les 1074 patients testés provenant du CEHT, 52 patients sont mutés JAK2 V617F (soit 4,8%) dont 26 avec une numération formule sanguine normale.

C/ Recherche de la mutation JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule : un choix pertinent ?

Le communiqué de l'ANSM ⁽¹²⁵⁾ mentionne que : « chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol) sans facteur de risque thromboembolique connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux allait d'environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) à 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Ces accidents sont d'évolution fatale dans 1 à 2 % des cas. »

La prévalence de la mutation JAK2 V617F chez cette population a été peu exploré dans la littérature.

Une étude publiée en 2008 ⁽¹²⁶⁾ a évalué la fréquence de la mutation sur un échantillon de 71 patientes sous pilule dont :

- 55 Thromboses Veineuses Profondes
- 7 Thromboses Veineuses Cérébrales
- 9 Thromboses veineuses mésentériques

Les résultats sont mentionnés dans le tableau suivant :

	Taille échantillon	Âge médian (en années)	Durée observation (en années)	Nombre de patientes JAK2 V617F +	Fréquence JAK2 V617F + (%)
Thromboses Veineuses Profondes	55	31[16 ; 44]	3 [1 ; 10]	N=0	0%
Thromboses Veineuses Cérébrales	7	34[18 ; 38]	2[1 ; 8]	N=0	0%
Thromboses veineuses mésentériques	9	35[23 ; 44]	5[2 ; 11]	N=2	22,2%

Tableau 15 : Etude rétrospective à l'hôpital Cardarelli et à l'hôpital IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" sur la prévalence de JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule entre Janvier 1998 et Décembre 2006 ⁽¹²⁶⁾

Selon les résultats obtenus, une thrombose veineuse mésentérique chez une femme sous pilule doit faire rechercher la mutation JAK2 V617F et pourrait le premier signe d'une néoplasie myéloproliférative en phase de latence qui nécessite un suivi accru chez ces patientes.

Cependant, le recul nécessaire pour déterminer l'intérêt de la recherche systématique chez les femmes sous pilule est actuellement insuffisant.

Partie II : Travail expérimental

Introduction

La prise de contraceptifs oraux oestroprogestatifs est associée à de nombreuses complications, notamment les accidents thrombotiques artériels et veineux. Elles sont rares mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital avec un risque de mortalité élevé suite à une embolie pulmonaire. D'autres facteurs de risque peuvent potentialiser le risque thrombotiques (thrombophilies biologiques, tabagisme, maladies métaboliques, obésité...).

Par ailleurs, la découverte de la mutation JAK2V617F (recherchée normalement dans un contexte de néoplasie myéloproliférative) chez des patients ne présentant aucune anomalie biologique soulèvent des interrogations sur la physiopathologie des néoplasies myéloprolifératives, la prise en charge thérapeutique mais aussi sur l'intérêt de rechercher cette mutation chez les patients qui ont présenté des thromboses qui ne soient pas liées aux anomalies quantitatives de l'hémogramme.

Si le clone muté n'entraîne aucune anomalie sur les paramètres de la numération sanguine, il exerce néanmoins des répercussions sur le plan clinique. Elles se manifestent principalement au niveau veineux sur des territoires atypiques (principalement splanchniques et cérébraux). Elles auraient lieu une dizaine d'années avant l'apparition d'anomalies biologiques et le diagnostic de néoplasies myéloprolifératives. La précocité de la survenue de ces événements thrombotiques semble indiquer l'existence d'une phase de latence et pourrait constituer un argument en faveur d'un dépistage chez des patients ayant eu une thrombose atypique, quel que soit l'âge du patient.

Plusieurs populations cibles pourraient bénéficier d'un dépistage de la mutation JAK2 V617F dans un cadre prédéfini. Actuellement, les recommandations ne justifient son intérêt que dans la recherche de néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives ou en cas de survenue de thrombose veineuse de localisation atypique. Les complications seraient également liées à des anomalies qualitatives : des études confortent cette hypothèse en mettant en évidence une corrélation entre la présence de JAK2 et un état procoagulant favorisant la thrombose.

Une étude est actuellement menée au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille chez les femmes ayant thrombosé sous pilule. L'étude PILGRIM a pour objectif d'identifier les déterminants génétiques et environnementaux de risque de MTEV chez les femmes en âge de procréer. La finalité de cette étude est d'établir un score prédictif chez les patientes avant l'instauration d'une contraception orale oestroprogestative.

La mutation JAK2 V617F constitue t'elle un facteur de risque thrombotique notable chez les patientes sous pilules ? Est t'il nécessaire de réaliser un dépistage systématique chez les patientes avec des antécédents personnels et familiaux de MTEV, avant de prescrire la pilule ?

La recherche de cette mutation dans cette population et l'évaluation de sa prévalence permettrait d'affirmer la pertinence du dépistage dans ce cas précis.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique sur 106 patientes issues de l'étude PILGRIM. Elles ont consulté au CEHT à l'Hôpital de la Timone à cause d'un épisode de MTEV survenu sous pilule oestroprogestative entre 2018 et 2020. Les patientes ayant des antécédents de néoplasie ne sont pas incluses dans cette étude.

L'objectif principal est de détecter une éventuelle mutation V617F du gène JAK2 afin d'évaluer sa prévalence chez les femmes ayant thrombosé sous pilule par rapport au reste de la population. La méthode standard est la PCR quantitative en temps réel : il s'agit d'un test quantitatif in vitro permettant de détecter et de quantifier précisément l'allèle JAK2 V617F/G1849T à partir d'ADN génomique extrait d'échantillons de sang de patientes ayant thrombosé sous pilule. L'absence de la mutation JAK2 V617F/G1849T n'exclut pas la présence d'autres mutations JAK2. Le test peut reporter des résultats faux négatifs en cas de mutations additionnelles localisées sur les nucléotides 88504 à 88622 (réf.NCBI : NT_008413).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer chez les patientes ayant la mutation JAK2 V617F :

- les autres facteurs de risques thrombotiques (l'âge, la présence ou l'absence d'une thrombophilie associée, la génération de la pilule utilisée, les données de la numération sanguine)
- les données cliniques (le site de la thrombose)
- l'absence ou non de récurrence.

Matériel

Hotte biocap PCR RNA/DNA, Centrifugeuse à plaques, Robots EVO75 et Appareil PCR quantitative temps réel.

Réactifs

❖ **Mix amorces et sondes ALBU et JAK2V617F**

Des aliquotes de 100 microlitres contenant les amorces et sondes spécifiques des gènes albumine et JAK2V617F sont préparés au sein du laboratoire. Ils sont stockés à -20°C.

❖ **Les calibrants**

Les calibrants sont préparés au sein du laboratoire. Ce sont des gammes de plasmides contenant la séquence d'intérêt à amplifier :

- Calibrant plasmide ALBUMINE (10^{+5} , 10^{+4} et 10^{+3} copies).
- Calibrant plasmide JAK2 V617F (10^{+5} , 10^{+3} , 10^{+2} et 10 copies).

Ils sont également stockés à -20°C.

❖ **Contrôle qualité interne (CIQ)**

Les contrôles (CTL) qualités internes sont produits au sein du laboratoire :

- CTL HAUT : ADN de la lignée positive HEL dilué dans la lignée négative HL60 (environ 100% d'allèles mutés).
- CTL BAS : ADN de la lignée positive HEL dilué dans la lignée négative HL60 (environ 0,3% d'allèles mutés).
- CTL NEG : ADN de cellules mononuclées de sang périphérique issus d'un individu sain (0% d'allèle muté).

Ils sont stockés à +4°C.

Nature et prélèvements

L'ADN est recueilli par extraction des cellules leucocytaires à partir de sang total. Les échantillons contenant les ARNs ont stockés et conservés au CRB (Centre de Recherche Biologique) à -80°C.

Principe de la méthode

L'ARN contenu dans les échantillons est quantifié par spectrophotométrie. L'absorbance, mesurée à 260 nm, permet de calculer la concentration des acides nucléiques. Les échantillons ayant une concentration inférieure à $2,5 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ sont exclus du reste de l'analyse. Certains prélèvements sont par ailleurs également exclus à cause de leur taux de contamination protéique.

Une reverse transcription est réalisée afin d'obtenir de l'ADN complémentaire (ADNc) à partir d'ARN (la quantité initiale doit être comprise entre 500 et 1000 ng). Un mix réactionnel contenant du tampon Firts Strand Buffer 1X, un mix d'hexamère aléatoire à une concentration prédéfinie, de dithiothreitol d'enzyme RNase inhibitrice, d'un mélange de désoxynucléotides dXTP et de la quantité d'ARN initiale est incubé dans un thermocycleur.

La reverse transcription a lieu selon un cycle précis : 10 minutes à 25°C , 50 minutes à 37°C puis 15 minutes à 70°C . Il faut également inclure les témoins. Il existe trois types de témoins : le témoin positif, le témoin négatif de mutation et le témoin négatif de contamination.

Le témoin positif (TP) a été construit à partir d'échantillons d'ARN de patients détectés JAK2 V617F positif fort sur l'ADN. Les 5 échantillons sélectionnés ont des ratios de mutation JAK2 V617F par rapport au gène contrôle Albumine allant de 91,14 à 56,19%. En fonction de la quantité d'ARN stockée, différents volumes ont été utilisés, ce qui a permis de créer un pool positif avec en théorie un ratio de positivité de 76,11% sur l'ADN.

Le témoin négatif de mutation (TNM) est constitué d'un pool d'ARN de patients négatifs pour JAK2 V617F avec une quantité de matériel génétique suffisant. Il est utilisé comme témoin d'amplification du gène de contrôle ABL et comme témoin négatif de spécificité pour la qPCR JAK2 V617F.

Un témoin négatif de contamination (TNC) a également été mis en place. Il s'agit d'un échantillon d'eau qui va subir l'ensemble des manipulations subit par les échantillons.

Après avoir réalisé la reverse transcription, une dilution des deux amorces et de la sonde dans de l'eau stérile est réalisée afin d'obtenir un mix spécifique de chaque PCR. Pour la PCR

ciblant le gène JAK2, la concentration finale de l'amorce sens (Forward) était de 12 µM, de l'amorce anti-sens (Reverse) de 6 µM, et de la sonde de 4 µM.

ANALYSE	Mode opératoire de l'analyse	SEQUENCES			Concentration Finale	Nombre de bases / Marquage
Quantification du gène JAK2 V617F	22ANAP06M151	FW	JAK2V617F FW	AGCTTTCTCACAAAGCATTGGTT	600nM	23
		RV	JAK2V617F RV	GTTTACTACTCTCGTCCACAAAA	300nM	27
		Pr	JAK2V617F P	AATTATGGAGTATGTTTCTG	200nM	5'FAM – 3'MGB

FW: Amorce Forward (Sens) - RV: Amorce Reverse (Antisens) - Pr: Probe (Sonde)

Préparation du mélange d'amorces & sonde concentré 20X pour la PCR quantitative jak2 V617F

Réactifs	Concentration Initiale	Concentration Finale	Volume pour 100µL	Volume pour 500µL
JAK2V617F FW	100 µM	6 µM	12 µl	60 µl
JAK2V617F RV	100 µM	6 µM	6 µl	30 µl
JAK2V617F P	100 µM	4 µM	4 µl	20 µl
EAU			78 µL	390 µL

Figure 22 : Concentrations des amorces sens et anti-sens et de la sonde utilisées lors de la quantification de la mutation JAK2 V617F

Pour la qPCR ciblant le gène de contrôle ABL, la concentration finale de chaque amorce est de 6 µM et la concentration de la sonde était de 4 µM. La qPCR est réalisée dans une plaque de 96 puits grâce à un thermocycler (Agilent Mx3000P QPCR System). Le programme qui a été utilisé est 2 min à 50°C puis 10 min à 95°C et 45 cycles de 30 sec à 95°C et 1 min à 60°C. La fluorescence est mesurée à la fin de chaque cycle soit toutes les 90 secondes à 516 nm.

La PCR quantitative du gène d'intérêt JAK2 comportant la mutation V617F/G1849T est réalisée simultanément à une PCR quantitative du gène de contrôle albumine (c'est le contrôle interne qui est indispensable pour s'assurer de la qualité du prélèvement).

Lecture des tests et interprétations

La courbe standard de calibrateur de plasmide permet d'obtenir le nombre de copies JAK2V617F et celui de l'Albumine : il s'agit du principe de la quantification absolue. Le nombre de cibles présentes dans l'échantillon d'ADN est quantifié par une courbe standard. Elle est générée par l'amplification d'une série d'échantillon standard dont le nombre de copie des séquences cibles (le plasmide Albumine et le plasmide JAK2V617F) sont connus.

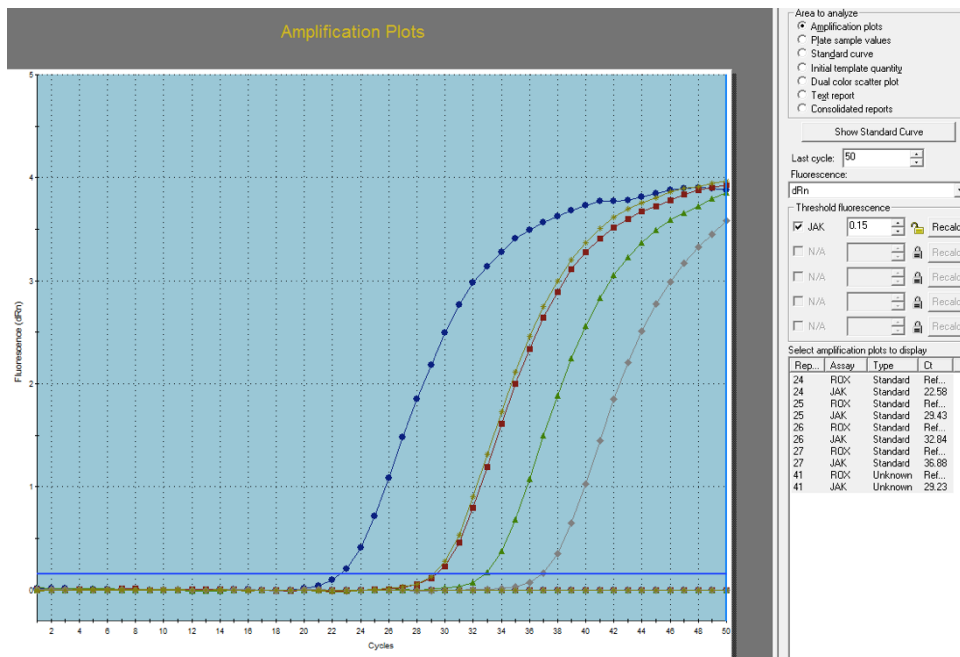


Figure 23A :
Représentation de la courbe standard de qPCR

Il existe une relation linéaire entre la Ct et la quantité initiale (nombre de copies). Elle est déterminée à partir d'une courbe standard de log10 (figure 23B), qui se formule dès lors de la façon suivante :

$$Y = aX + b$$

Y : Valeur de Ct

X : log(nombre de copies)

A : Pente de la courbe

b : Valeur de Ct pour une copie du gène amplifié (intercept)

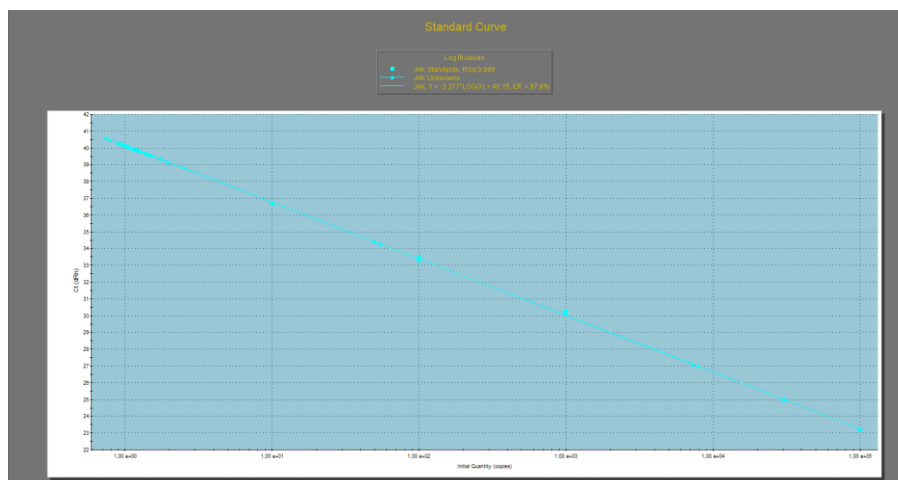


Figure 23B :
Représentation de la courbe standard du log10 de la concentration de la cible.

Les écarts types de Ct entre duplicats des

points de gamme doivent être inférieurs à 0,25 Ct pour être validés. Pour la valeur de 10 copies de plasmide contenant la séquence du gène JAK2V617F, un écart type de 0,5 CT est toléré.

Les contrôles qualités internes doivent être validés.

Les données des patients sont analysées selon les règles suivantes :

- Les résultats de la qPCR sont exprimés sous forme de ratio entre le nombre de copies d'ADN et le nombre de copies de gène de contrôle afin de corriger les variations de quantité/qualité d'ADN. La quantité d'albumine doit être égale ou supérieure à 10 000 copies, ce qui montre une bonne qualité de l'ADN.
- Il existe une amplification non spécifique qui est provoquée par la forte présence de l'ADNg sauvage JAK2 non muté. Le patient est considéré comme porteur de la mutation JAK2V617F s'il existe une courbe d'amplification JAK2V617F plus précoce que celle observée pour le contrôle interne négatif ou pour le point de gamme 10 copies.
- Les courbes d'amplification ne doivent pas montrer la présence d'inhibiteur de PCR. Pour cela, il est nécessaire que la diminution de la fluorescence au plateau de la PCR soit d'au moins trois fois par rapport à la valeur de la fluorescence au plateau maximale attendue ou une valeur de PCR tardive.

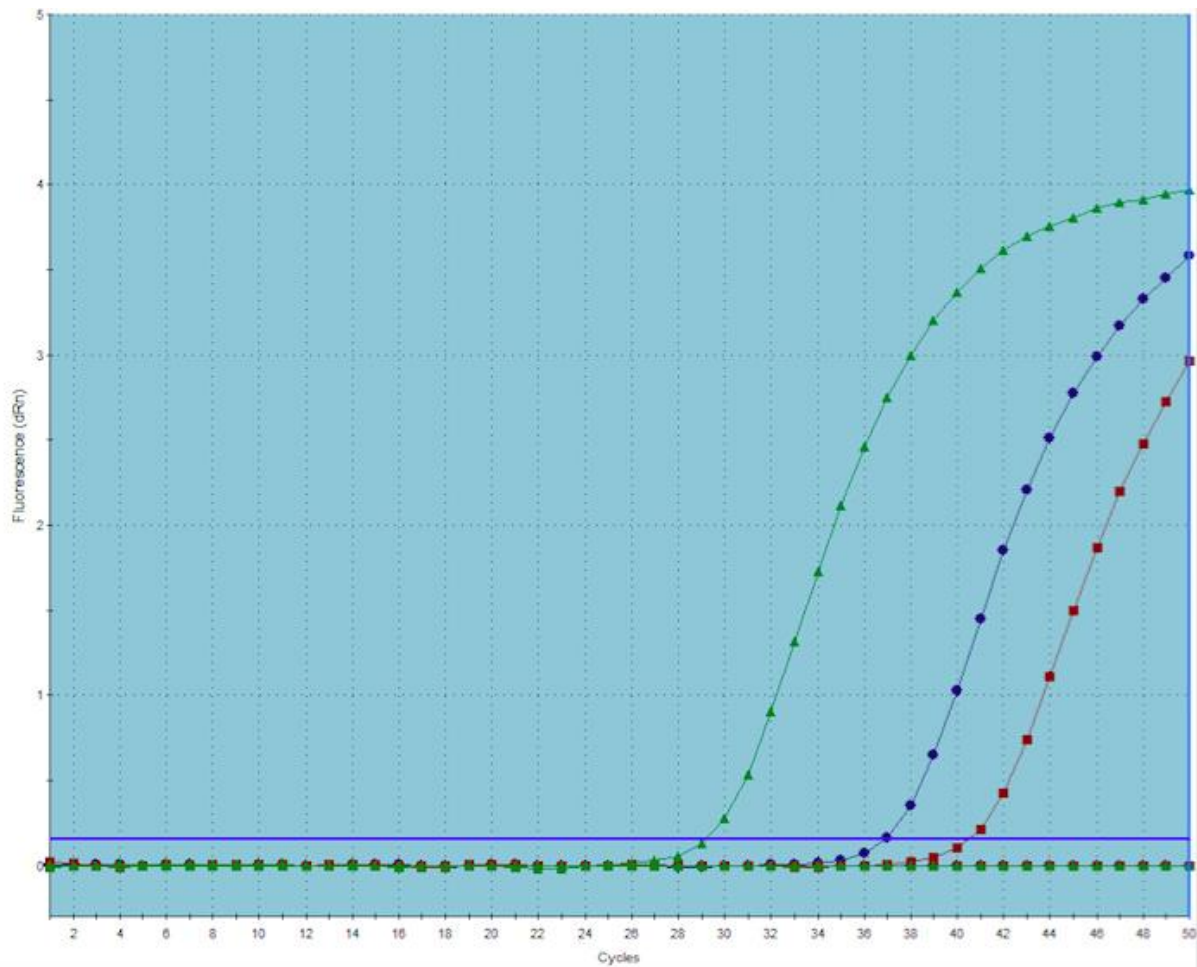
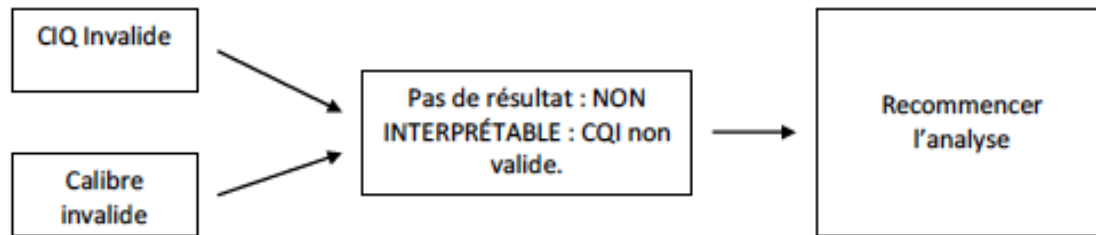


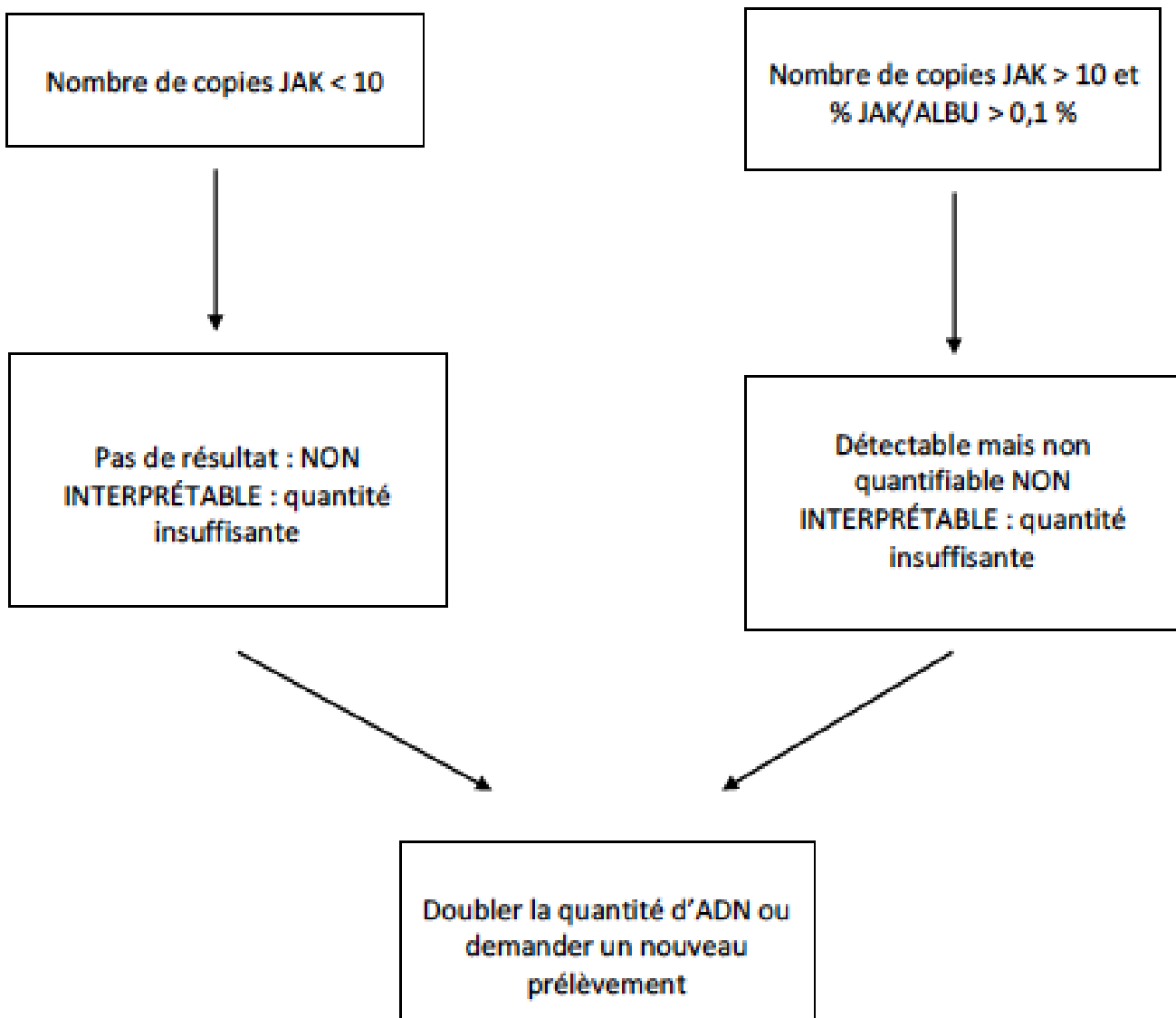
Figure 24 : Représentation des courbes contrôles associées à un JAK2 V617F positif

Dans le cas présent, la courbe rouge représente la courbe du négatif à 0% de charge allélique. La courbe bleue représente le point le plus bas de la courbe du calibrant plasmide JAK2V617F (0,1% d'allèles mutés soit 10 copies). La courbe verte représente un cas porteur de la mutation JAK2 V617F. Pour que le patient soit déclaré JAK2 V617F positif, le nombre de copies doit être supérieur à 10 copies. Entre 0 et 10 copies, le résultat est douteux et doit être reconstrôler : il faut alors doubler la quantité d'ADN. Entre 10 et 40 copies, le patient est considéré comme faiblement positif.

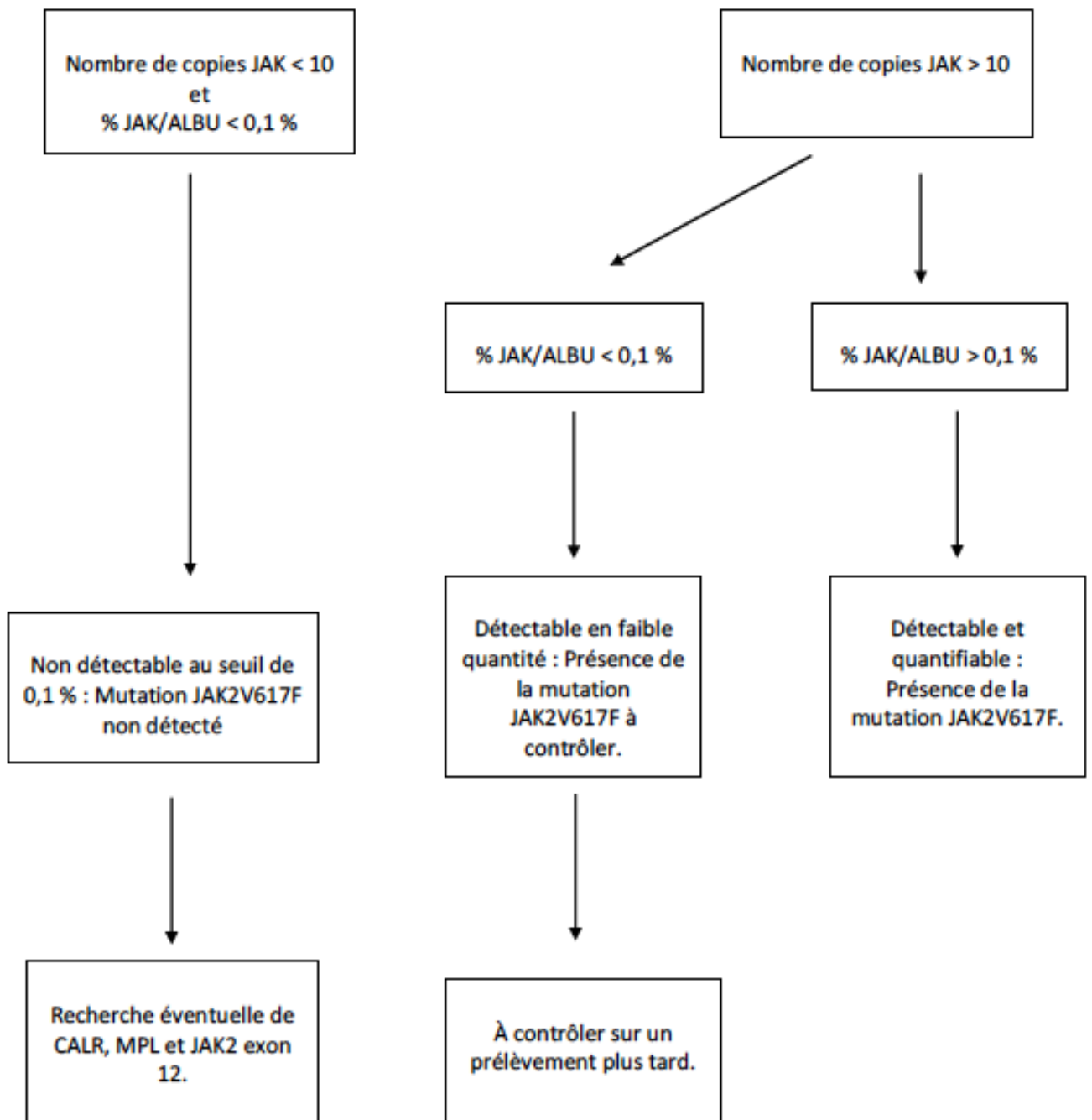
Cas n°1 :



Cas n°2 : Nombre de copies ALBU < 10 000



Cas n°3 : Nombre de copies ALBU > 10 000



Figures 25 A, B et C : Arbres décisionnels sur l'interprétation des résultats JAK2 V617F

Résultats

Sur les 117 patientes, 11 patientes ont été exclues à cause de la quantité d'ADN qui était insuffisante. Sur les 106 patientes explorées, 4 sont porteuses de la mutation JAK2 V617F (soit 3,8%).

En considérant un risque alpha égal à 5%, l'âge moyen des femmes ayant la mutation JAK2 V617F (46,5 ans) est statistiquement supérieur à celui du reste de la cohorte (34,5 ans).

La charge allélique varie de manière hétérogène :

- 2 patientes ont une charge au dessus du seuil limite de positivité (0,1%) qui a été recontrôlée.
- une patiente ayant une charge allélique de 0,5%.
- une patiente ayant une charge allélique de 17,7%.

Ces 4 patientes sont connues pour un antécédent de thrombose veineuse profonde ; 2 d'entre elles ont eu une embolie pulmonaire ; une seule patiente a présenté une récurrence qui a eu lieu 12 ans après l'incident thrombotique et aucune d'entre elles ne présentaient d'anomalie au niveau de l'hémogramme.

Le bilan de thrombophilie est négatif pour deux d'entre elles, une est porteuse de la mutation Facteur V Leiden hétérozygote et une autre le Facteur II muté hétérozygote.

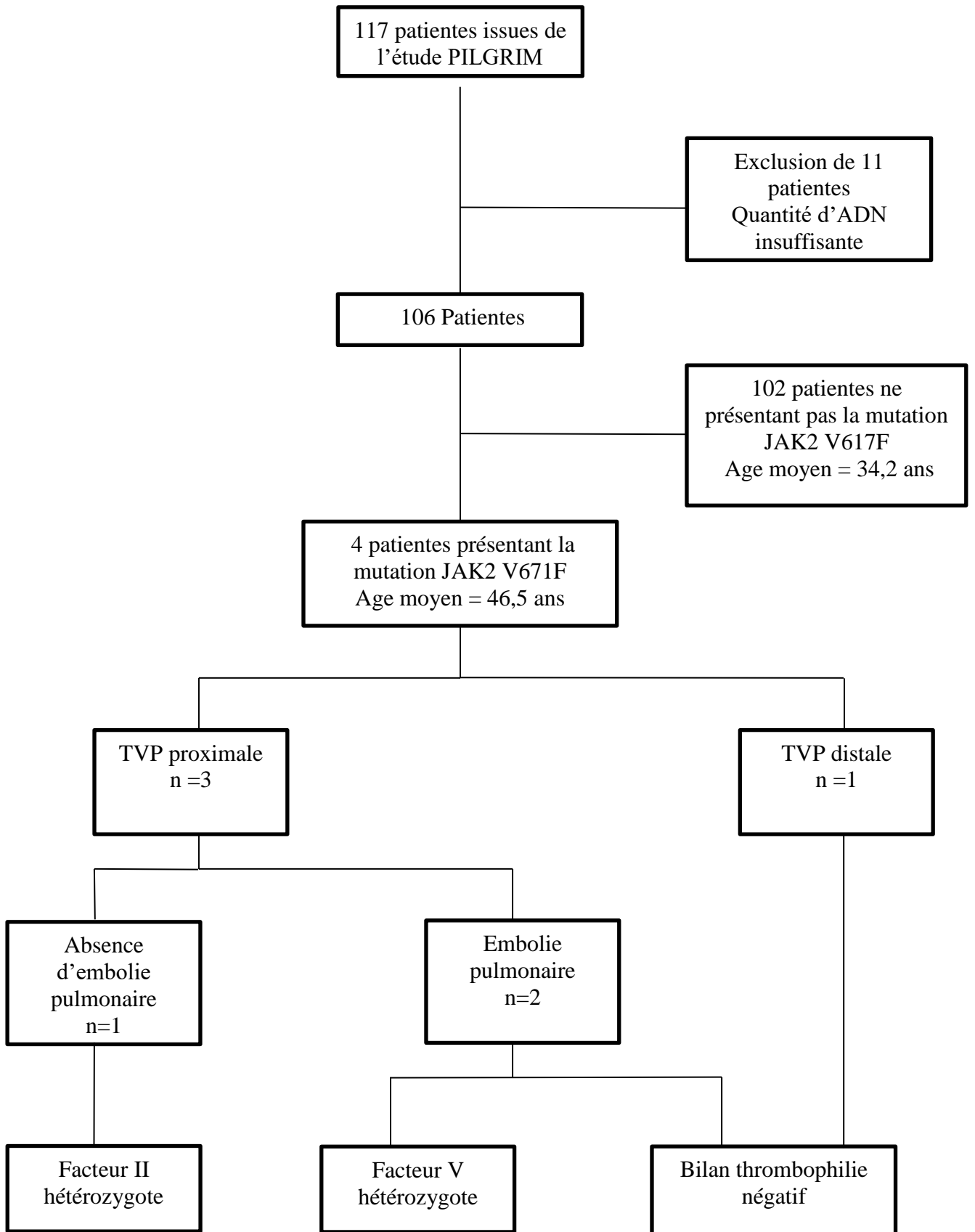


Figure 26 : Résultats de l'étude

Patient		1	2	3	4
Age		36	48	55	47
Numération	Hémoglobine	135	138	145	126
Formule	Hématocrite	40	42	42	40
sanguine au	Plaquettes	335	355	269	187
diagnostic	Leucocytes	5,4	7,2	8,0	4,1
Numération	Hémoglobine		151	149	
Formule	Hématocrite		46	44	
sanguine de	Plaquettes		369	214 (+ amas)	
contrôle	Leucocytes		X	X	
Thrombose		TVP distale en 2006	TVP proximale + Embolie pulmonaire bilatérale en 2017	TVP proximale + Embolie pulmonaire en 1997	TVP proximale en 1997
Contexte		Plâtre entorse de cheville	Non provoqué	Non provoqué	Appendicite
Récidive		Oui en 2018	Non	Non	Non
Bilan de thrombophilie		Négatif	Négatif	FVL HTZ	FIIL HTZ
Charge allélique		0,5%	0,1%	17,7%	0,1%

Tableau 16 : Caractéristiques des patientes porteuses de la mutation JAK2 V617F

Age en années, Hémoglobine en g/L, Hématocrite en %, Plaquettes et Leucocytes en G/L,

FVL HTZ : Facteur V Leiden, FIIL HTZ : Facteur II muté hétérozygote

Discussion

La proportion de JAK2 V617F des femmes ayant thrombosé sous pilule semble être significativement supérieure à celle de la population générale (0,1-0,2%)^(119,120). Sur les 106 patientes explorées, 4 sont porteuses de la mutation JAK2 V617F (soit 3,8%). Le risque d'être porteur de la mutation est 19 à 38 fois plus important chez les femmes ayant thrombosé sous-pilule. Le seuil de sensibilité est à prendre en compte. Le dépistage par qPCR d'une charge allélique inférieure à 1% (test commercial) dans le cadre d'une numération formule sanguine normale ne présente pas une sensibilité optimale. Dans le cadre de cette étude, le seuil est fixé à 0,1%. En cas de doute sur la positivité de JAK2 V617F, l'analyse est relancée en doublant cette fois-ci la quantité d'albumine et un éventuel prélèvement de contrôle peut être demandé. Cette étude présente des limites. La taille réduite de l'échantillon et l'absence de suivi chez un nombre non négligeable de patientes limitent la puissance du test. Il pourrait y avoir également un biais de sélection quant au choix des sujets : les patientes sélectionnées pourraient présenter d'autres facteurs de risques susceptibles de favoriser des complications thrombotiques (tabagisme, inflammation chronique, maladies métaboliques...). D'autre part, la génération du contraceptif n'a pas été précisée dans cette étude. Il faudrait recruter plus de patientes et constituer une population témoin afin d'établir une comparaison avec les méthodes utilisées. Il serait également préférable d'établir un suivi chez ces patientes et surveiller notamment l'apparition ou la persistance de récurrences. La thrombose peut être le signe annonciateur d'une néoplasie myéloproliférative ou survenir dans le suivi chez une patiente connue. Dans les résultats obtenus, une femme de 55 ans, est porteuse de la mutation avec une charge allélique de 17,7% alors que l'hémogramme ne présente aucune valeur anormale. Elle est connue pour avoir eu une thrombose veineuse profonde associée une embolie pulmonaire à 34 ans. Si la recherche de JAK2 V617F était impossible en 1997, il n'est pas improbable que la patiente était positive lors de la survenue de l'incident thrombotique. La recherche de la mutation est également conseillée en cas de thrombose veineuse profonde récurrente chez les sujets de plus de 50 ans⁽¹²⁷⁾. Sur les 4 patientes JAK2 V617F positives recensées dans cette étude, une d'entre elles a présenté une récurrence 12 ans après la survenue du premier incident thrombotique.

La prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule est comparable à celle des patients ayant consulté au CEHT pour un antécédent de thrombose (respectivement 3,8% et 4,8%). D'autres articles dans la littérature confirment ces résultats chez les patientes ayant développé une complication thrombotique. Une étude publiée en 2017 estime la prévalence chez les patients présentant une thrombose avec aucun autre critère en faveur d'une NMP à 2,36% ⁽¹²⁸⁾. Par ailleurs, une autre étude rétrospective ⁽¹²⁹⁾ a évalué la fréquence de JAK2 V617 chez 472 patients connus pour des thromboses récurrentes, de localisation atypique et/ou associées à un hémogramme anormal : 49 sont porteurs de la mutation (soit 10,4%).

La recherche de JAK2 V617F ne peut pas être exclue chez les patientes présentant une thrombophilie constitutionnelle ou une numération formule sanguine sans anomalie (elle confirme les données de l'étude du CEHT pour laquelle 26 patients sur 52 avaient un hémogramme normal). Dans l'étude Levraut ⁽¹²⁸⁾, le syndrome des antiphospholipides et la mutation homozygote du facteur V Leiden étaient présentes chez 2 patients sur 3 JAK2 V617F +. Le case report de Velarde Felix ⁽¹³⁰⁾, relate un cas de co-occurrence des mutations JAK2 V617F, Facteur V Leiden (hétérozygote) et G20210A du gène de la prothombine (homozygote) chez une femme de 48 ans connue pour un syndrome de Budd-Chiari. Dans l'étude de Janjetovic ⁽¹²⁹⁾, publiée en 2020, la prévalence du syndrome des antiphospholipides est significativement plus élevée chez les patients porteurs de la mutation JAK2 comparés à ceux qui ne le sont pas (22,4% versus 8,4%). Chez les patients ayant la mutation JAK2 V617F et une thrombophilie héréditaire, le risque relatif est de 3,56 [2,41 ; 7,34] comparé aux patients n'ayant aucun de ces deux facteurs de risque ⁽¹³⁰⁾.

La recherche de JAK2 V617F ne semble pas pertinente avant 30 ans. Chez les patientes atteints de NMP, le risque est accru chez les patientes de plus de 60 ans, en cas d'antécédents de thrombose, de facteurs de risque cardiovasculaire, d'une hémocrite supérieure à 45% ou en cas de présence de la mutation JAK2 V617F. L'âge de survenue médian des néoplasies myéloprolifératives est entre 60 et 70 ans (65 ans pour le diagnostic de PV, 68 ans pour la TE et 70 ans pour la MF primitive). L'âge moyen des patientes JAK2 V617F + de l'étude est de 46,5 ans. Un incident thrombotique survenu chez une femme sous pilule avant 30 ans et avec un hémogramme normal incite à réaliser un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène, D-Dimères) et à rechercher les anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticorps anti-β2-glycoprotéines I, anticorps anti-cardiolipines), les éventuels facteurs de risque

associées (obésité, maladies métaboliques, tabagisme, hypertension artérielle...), ainsi que les antécédents familiaux pouvant évoquer une thrombophilie héréditaire (déficit en antithrombine, en protéines C et S, facteur V Leiden ou la mutation G20 210A du gène de la prothrombine). En cas d'anomalies retrouvée lors de l'analyse de l'hémogramme et du frottis sanguin, l'exclusion des autres diagnostics différentiels est indispensable.

La mutation MPL est un facteur de risque thrombotique. La mutation CALR prédispose à la thrombose qu'en cas de délétion (aucun risque lors d'une mutation par insertion) : le risque est moindre par rapport à celui de la mutation JAK2 V617F. La mutation JAK2 exon 12 n'est pas un facteur de risque de thrombose.

Les thromboses veineuses mésentériques et splanchniques ne sont pas les seules indications pour la recherche de JAK2 V617F. La prévalence de la mutation est estimée entre 28 et 45% chez les patients atteints d'un syndrome de Budd-Chiari et entre 21 et 25% chez les patientes ayant une thrombose de la veine porte ⁽⁹⁰⁾. Dans l'étude rétrospective réalisée, les 4 patientes JAK2 mutées sont toutes atteintes de thromboses veineuses proximales. L'embolie pulmonaire, survenue chez deux d'entre elles constitue également un point d'appel. D'un point de vue épidémiologique, l'embolie pulmonaire est la troisième cause de décès après les cancers et les maladies cardiovasculaires. Dans 70% des cas, elle survient après une TVP. Chez les patients ayant une TVP proximale, 50% ont également une embolie pulmonaire.

Le mécanisme de la thrombose chez les femmes JAK2 V617F + sous pilule est complexe et n'est pas décrit dans la littérature. L'âge moyen du premier rapport est de 17 ans et 60,4% des femmes entre 15 et 19 ans ayant des rapports sexuels prennent la pilule ⁽²⁾. Entre 15 et 49 ans, le recours à cette méthode est estimé à 36,5% ⁽²⁾. L'acquisition ultérieure de la mutation JAK2 V617F favorise le risque de thrombose qui est déjà accru en cas de prise de contraceptifs oestroprogestatifs. En effet, les oestrogènes potentialisent la synthèse hépatique des facteurs VII, VIII, X et II et du fibrinogène mais aussi une diminution de la PC, la PS et la TFPI. De surcroît, la mutation JAK2 V617F stimule également l'activation de la coagulation avec une augmentation des fragments F1 et F2 du fibrinogène et de l'héparanase qui entraîne la dissociation du TFPI. Elle entraîne également une diminution des protéines C et S. Cette action conjointe des deux facteurs (la prise de la pilule et JAK2 muté) sur le fibrinogène, les protéines C et S et la TFPI peut être responsable de la formation d'un caillot et donc de la survenue d'une thrombose chez les patientes ayant un hémogramme normal. Par ailleurs, si la

mutation JAK2 est responsable d'anomalies quantitatives (mise en évidence principalement lors du diagnostic d'une NMP), elle entraîne au même titre des anomalies qualitatives sur les lignées érythrocytaires, plaquettaires et leucocytaires.

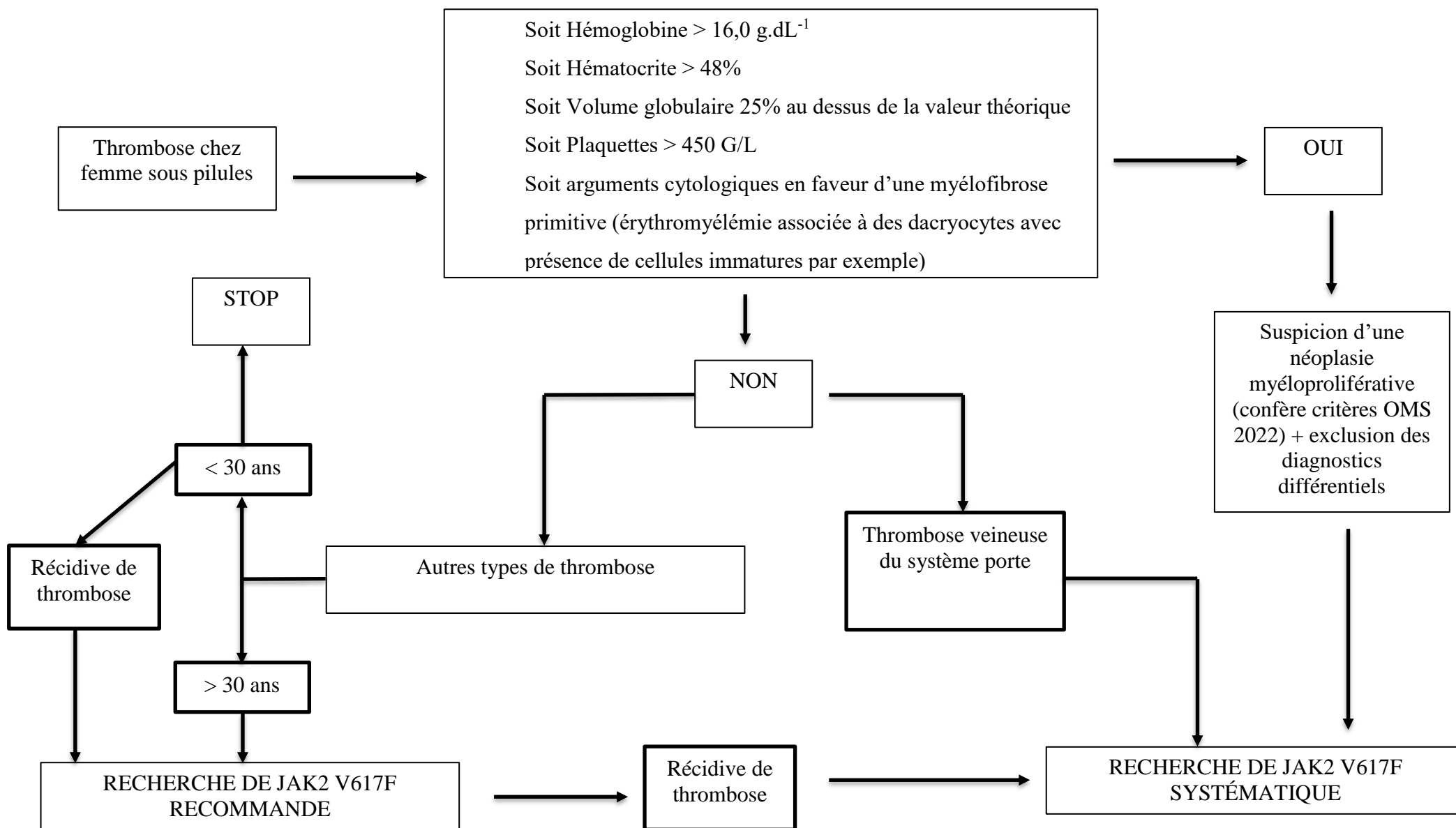
Dans le cadre de la prévention et de la prise en charge thérapeutique, beaucoup de questions demeurent en suspens. La survenue de la mutation reste inexplicée. Aucun facteur de risque exogène (tabagisme ? alcool ? produits radioactifs ? rayons UV ? cause iatrogène ?) n'est décrit dans la littérature. Pour y parvenir, une étude épidémiologique serait nécessaire. Une meilleure compréhension du mécanisme permettrait de réduire l'incidence de l'apparition de la mutation. Les patientes seraient soumises à une surveillance accrue. De plus, en cas d'apparition de la mutation, aucune recommandation concernant le traitement n'a été préconisée dans ce type de situation. Quel est le traitement étiologique recommandé chez les femmes ayant thrombosé sous pilules ? Qu'en est t'il du traitement symptomatique ? Doivent-elles avoir prendre un anti-plaquettaire (aspirine à 75 mg) associée éventuellement à des saignées en première intention (comme en cas de TE ou de PV de bas grade) ? Quoi qu'il en soit, la présence de JAK2 V617F devrait proscrire l'usage d'une contraception oestroprogestative (quelle que soit la nature de la thrombose). D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagés. En ce qui concerne le traitement et le suivi de la thrombose, la responsabilité incombe au clinicien, au pharmacien et au biologiste qui doivent s'assurer de l'optimisation de la prise en charge thérapeutique de la patient. La concertation entre les différents professionnels de santé est indispensable. L'éducation thérapeutique des patientes leur permettrait de comprendre l'intérêt du suivi biologique (NFS ; bilan de coagulation ; ionogramme ; bilan hépatique, rénal, cardiaque et lipidique, évolution de la charge allélique de JAK2), de reconnaître les facteurs de risques thrombotiques ainsi que de connaître la conduite à tenir en cas de récurrence. De plus, ces patientes à risque peuvent bénéficier d'un Plan Pharmaceutique Personnalisé suite à un bilan de médication qui contribuerait à l'accès à un traitement optimal et adapté à chacune.

Les microARN sont une piste à explorer. Ce sont des petits ARN non-codants, transcrits principalement par l'ARN polymérase II, essentiels à la régulation de l'expression protéique de la cellule. Ils ne représentent que 1 à 3% du génome humain alors qu'ils régulent entre 30% et 60% des ARN messagers. Certains microARN ont un potentiel oncogénique ou suppresseur de tumeurs. Des analyses *in silico* permettent à partir de la séquence de fixation d'un microARN de déterminer les cibles potentielles de ces microARN : la séquence du

microARN d'intérêt est comparé à avec les séquences de références issues des bases de données. Un score de prédiction est établi en fonction de la spécificité de l'interaction microARN-ARN messager. L'analyse protéomique permet de confirmer l'identification d'un ARNm cible d'un microARN par la surexpression ou la sous-expression artificielle d'un microARN induites dans le protéome. Dans l'étude de Benati publiée en 2015 ⁽¹³²⁾, il a été montré que « l'expression de miR-143 chez les patients MPN était 2,97 fois plus élevée que chez les témoins. Chez les patients atteints de MPN, une corrélation positive statistiquement significative a été observée entre la charge allélique de la mutation JAK2 V617F et les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, ainsi qu'entre les niveaux d'expression de miR-143 et la numération plaquettaire ».

D'autres mutations somatiques clonales peuvent potentialiser le risque de MTEV des contraceptifs oraux. La co-occurrence de variants pathogènes à JAK2 V617F n'est pas exclue et pourrait expliquer l'hétérogénéité des tableaux cliniques. Ces variants peuvent être retrouvés lors de l'exploration des gènes de l'hématopoïèse et peuvent avoir un impact sur les régulateurs épigénétiques (TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, EZH2, DNMT3A), les régulateurs d'épissage (SF3B1, SRSF2, U2AF1) ou encore les facteurs transcriptionnels (TP53, RUNX1 et ETV6). La recherche de ces variants par des techniques comme les micropuces à ADN et le NGS (Next Generation Sequencing) permettraient d'affirmer ou d'exclure cette hypothèse.

Figure 27 : Algorithme diagnostique pour la recherche de la mutation JAK2 V617F chez les femmes sous pilule.



Conclusion

Au terme de cette étude rétrospective et malgré ses limites déjà soulignées, il apparaît que :

- la proportion de JAK2 V617F des femmes ayant thrombosé sous pilule semble être significativement supérieure à celle de la population générale (0,1-0,2%).
- la prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule est comparable à celle des patients ayant consulté au CEHT pour un antécédent de thrombose (respectivement 3,8% et 4,8%).
- la recherche de JAK2 V617F ne semble pas pertinente avant 30 ans.
- les thromboses veineuses mésentériques et splanchniques ne sont pas les seules indications pour la recherche de JAK2 V617F.
- la recherche de JAK2 V617F ne peut pas être exclue chez les patientes présentant une thrombophilie constitutionnelle ou une numération formule sanguine sans anomalie

Annexes

Annexe 1 : Résultats de l'étude

Patients	Concentration (ng.µL ⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2323	333,0	24,1	0,1	18 140	39,1	0,3	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2324	254,0	23,8	0,0	22 270	39,1	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2326	203,0	24,2	0,0	17 630	39,4	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2330	289,0	24,4	0,1	14 720	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2331	292,0	24,7	0,0	12 250	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2332	255,0	24,4	0,1	14 700	39,3	0,0	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2334	205,0	25,0	0,1	10 180	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2335	308,0	24,3	0,0	16 380	33,7	0,1	81	0,49%	PRESENCE DE LA MUTATION JAK2 V617F
P2338	274,0	24,1	0,1	18 150	39,6	0,0	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2325	722,0	20,0	0,2	354 900	38,1	0,7	4	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2327	136,0	23,0	0,0	45 700	38,6	0,2	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2328	145,0	23,7	0,0	29 720	39,1	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2329	346,0	23,3	0,2	38 040	38,7	0,0	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2337	153,0	24,3	0,1	26 030	39,1	0,1	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2344	168,0	24,7	0,1	20 190	39,4	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Patients	Concentration (ng.µL⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2429	292,0	26,1	2,3	12 400	39,3	0,2	2	0,02%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2343	180,0	25,1	0,3	15 630	40,2	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2349	547,0	23,7	0,0	39 910	38,4	0,2	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2345	327,0	24,5	0,7	24 930	39,8	0,1	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2348	235,0	25,0	1,2	18 490	39,2	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2346	259,0	24,7	0,5	20 140	39,6	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2347	180,0	25,4	0,9	13 250	39,8	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2352	125,0	25,1	0,1	15 740	39,9	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2351	85,0	23,8	0,6	38 770	39,3	0,1	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2353	301,0	24,1	0,1	17 631	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2359	242,0	23,2	0,7	33 058	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2361	304,0	23,8	0,7	21 791	39,6	0,0	0	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2360	167,0	23,5	0,2	27 678	39,5	0,1	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2364	414,0	24,0	0,3	19 534	39,2	0,5	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2363	203,0	22,3	1,1	62 409	37,6	2,1	6	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Patients	Concentration (ng,µL ⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2367	174,0	22,6	1,1	51 191	39,5	0,5	2	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2366	161,0	24,8	0,0	10 928	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2369	277,0	23,0	0,3	39 485	38,5	0,2	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2372	356,0	24,5	0,2	13 692	28,5	0,1	2422	17,69%	PRESENCE DE LA MUTATION JAK2 V617F
P2373	258,0	23,6	0,3	26 027	39,5	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2376	377,0	23,1	0,9	35 639	38,7	0,1	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2378	223,0	24,1	0,8	17 631	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2379	421,0	24,2	0,9	16 580	39,7	0,1	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2382	340,0	23,5	0,1	26 748	39,5	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2384	350,0	24,8	0,1	11 231	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2385	175,0	24,8	0,6	11 622	39,5	0,5	2	0,02%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2386	46,0	24,5	0,2	13 599	40,0	0,1	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2390	167,0	23,6	0,4	24 642	39,7	0,1	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2391	478,0	24,5	0,4	14 072	39,8	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2393	425,0	24,2	0,4	17 392	39,6	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Patients	Concentration (ng,µL⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2396	62,0	24,8	0,0	11 231	40,9	0,5	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2397	298,0	23,4	0,6	29 034	39,8	0,3	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2398	227,0	22,9	0,6	41 420	39,1	0,0	2	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2399	141,0	23,4	0,6	29 233	39,6	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2400	194,0	22,7	0,6	47 161	38,9	0,1	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2401	182,0	24,1	0,5	17 631	39,5	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2405	183,0	23,5	0,9	26 566	40,1	0,0	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2406	519,0	22,0	0,1	77 133	38,6	0,1	3	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2408	97,0	23,7	0,4	24 308	39,2	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2409	324,0	24,3	0,8	16 132	39,4	0,4	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2410	147,0	23,9	0,2	20 491	39,5	0,3	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2407	183,0	24,4	0,4	14 462	40,1	0,3	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2354	223,0	24,7	0,5	12 447	39,5	0,5	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2355	212,0	24,5	0,2	14 272	39,3	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2362	222,0	24,0	0,7	19 684	39,5	1,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Patients	Concentration (ng.µL⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2380	311,0	24,6	0,3	12 619	39,4	0,1	2	0,02%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
H004	326,0	24,9	0,5	10 782	39,4	0,0	2	0,02%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2404	190,0	24,5	0,2	13 698	40,1	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2430	127,0	24,2	0,4	17 167	39,7	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2413	229,0	23,9	0,0	20 791	39,5	0,0	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2412	446,0	23,8	0,1	22 725	39,6	0,0	6	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2414	193,0	24,1	0,1	18 636	37,7	0,1	2	0,03%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2418	423,0	23,1	1,1	36 185	39,8	0,7	2	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2420	310,0	23,8	0,1	22 570	39,1	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2417	116,0	24,6	0,1	13 238	40,4	0,3	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2416	58,0	24,5	0,0	13 605	41,4	0,1	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2421	234,0	23,8	0,0	23 038	40,4	0,3	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2419	163,0	23,8	0,1	22 264	40,0	0,7	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2423	307,0	24,1	0,1	18 764	41,4	0,8	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2425	102,0	24,1	0,1	18 009	40,3	0,7	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Patients	Concentration (ng.µL ⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2411	238,0	23,7	0,2	24 168	39,9	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2426	60,0	24,2	0,2	16 704	39,9	0,2	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2333	136,0	24,0	0,4	19 401	40,1	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2339	353,0	24,7	0,1	12 359	38,7	1,0	0	0,03%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2340	291,0	23,8	0,2	21 643	35,7	0,1	21	0,10%	PRESENCE DE LA MUTATION JAK2 V617F
P2336	77,0	24,9	0,0	10 562	41,1	0,0	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2341	277,0	23,7	0,1	24 475	39,1	0,4	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2342	99,0	24,6	0,0	12 965	40,0	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2358	115,0	23,8	0,1	21 495	39,5	0,2	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2370	155,0	23,4	0,2	28 251	39,5	0,3	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2374	630,0	23,7	0,1	23 173	39,2	0,7	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2375	128,0	23,7	0,1	23 332	39,6	0,3	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2368	247,0	24,8	0,1	11 232	40,0	0,0	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2381	178,0	23,5	0,2	28 059	35,4	0,3	29	0,09%	PRESENCE DE LA MUTATION JAK2 V617F
P2388	257,0	24,2	0,0	16 580	39,7	0,3	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Patients	Concentration (ng.µL⁻¹)	Albumine Moy Ct	Albumine Sd Ct	Albumine Moy Sq	JAK2 V617F Moy Ct	JAK2 V617F Sd Ct	JAK2 V617F Moy Sq	Ratio	Conclusion
P2392	322,0	24,0	0,1	19 803	41,0	1,6	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2395	261,0	23,8	0,0	22 091	39,6	0,5	2	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2403	197,0	24,3	0,1	16 023	39,8	0,1	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2422	241,0	23,4	0,7	28 873	45,0	No Ct	0	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2424	157,0	23,8	0,2	22 725	39,9	0,0	1	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2427	185,0	23,6	0,1	25 009	40,3	1,7	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2432	462,0	22,0	0,1	78 924	40,1	2,1	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2415	153,0	22,9	0,1	41 207	40,1	1,3	1	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2439	179,0	23,1	0,1	35 208	38,4	0,5	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2433	110,0	22,8	0,0	45 040	38,3	0,5	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2437	259,0	22,7	0,4	46 607	38,5	0,2	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2435	424,0	22,1	0,1	73 705	38,4	0,1	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2436	263,0	22,5	0,1	55 300	38,8	0,6	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2434	98,0	22,5	0,0	55 679	38,6	0,2	3	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2438	342,0	22,2	0,0	68 363	38,6	0,2	3	0,00%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE
P2440	226,0	22,3	0,4	61 696	38,5	0,2	4	0,01%	MUTATION JAK2 NON DETECTEE

Annexe 2 : extrait des recommandations de la HAS : Contraception chez la femme à risque cardiovasculaires

Critères d'éligibilité selon les situations à risque cardiovasculaire

Généralités





La fiche mémo est fondée sur les **critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives** établis par l'Organisation mondiale de la santé.

Les niveaux d'éligibilité exprimés par des catégories (1 à 4) sont remplacés par des codes couleurs (vert à rouge) pour une meilleure lisibilité (voir ci-après).

Les critères d'éligibilité sont définis pour l'instauration d'une méthode contraceptive. Si la situation médicale survient alors que la femme est déjà sous contraception la catégorie d'une méthode peut être différente. Elle est alors indiquée entre parenthèses.

Si nécessaire, **les particularités liées au contexte français** (fiche mémo HAS, recommandations françaises les plus récentes, avis du groupe de lecture, données réglementaires) sont rapportées en annexe de la fiche. Cette situation est signalée par un astérisque*.

Niveaux d'éligibilité



















	Méthode utilisable sans aucune restriction d'utilisation, suivi normal (catégorie 1, OMS)
	Les avantages de la méthode contraceptive sont généralement supérieurs aux inconvénients. Méthode utilisable de manière générale avec un suivi plus attentif qu'en règle normale (catégorie 2, OMS)
	Les risques théoriques ou avérés l'emportent sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode. Méthode non recommandée de manière générale, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable ; elle nécessite un suivi rigoureux (catégorie 3, OMS)
	L'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable. Méthode à ne pas utiliser (catégorie 4, OMS)

Abréviations






Méthodes estroprogestatives : contraception orale combinée (COC), anneau intravaginal (AIV), pilule microprogestative (PMP).

Dispositifs utérins implantables au cuivre (DIU-Cu) ou au lévonorgestrel (DIU-LNG).

Thrombose veineuse profonde (TVP)/embolie pulmonaire(EP)




Antécédent documenté TVP/EP		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives* (PMP, implant), DIU-LNG
		Méthodes progestatives* (progestatif injectable)
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) [avec ou sans risque derécidive]
TVP/EP aiguë		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives* (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG*
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
TVP/EP et traitement par anticoagulants		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable*, implant), DIU-LNG
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Antécédents familiaux (1er degré)*		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV)
Chirurgie majeure sans immobilisation prolongée		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV)
Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Chirurgie mineure sans immobilisation		Toutes methods

Thrombose veineuse superficielle

Varice		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV), méthodes progestatives (PMP, injection progestatif, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
Thrombophlébite superficielle		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG, DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV)
Antécédent de TVS ou TVS spontanée sur veine saine		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG, DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV)





Facteurs héréditaires de risque de thrombose

Facteur V Leiden, F II20210A ou déficit en protéine C ou S, antithrombine*

	DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
	Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable*, implant), DIU-LNG
	Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)





Cardiopathie ischémique (antécédent ou actuelle)

Cardiopathie ischémique (antécédent ou actuelle)

	DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
	PMP* (si déjà sous contraception, catégorie 3), implant progestatif* (si déjà sous contraception, catégorie 3), DIU-LNG* (si déjà sous contraception, catégorie 3)
	Progestatif injectable*
	Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)



Accident vasculaire cérébral

Antécédents*




	DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
	PMP* (si déjà sous contraception, catégorie 3), implant progestatif (si déjà sous contraception, catégorie 3), DIU-LNG*
	Progestatif injectable*
	Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)

Valvulopathies cardiaques*










Sans complication

	Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG, DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
	Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)











Avec complication (hypertension artérielle pulmonaire, fibrillation atriale, antécédents d'endocardite bactérienne)

	Méthodes progestatives pures, méthodes barrières (sauf diaphragme etc), méthodes naturelles
	DIU-Cu et DIU-LNG (antibiothérapie préventive pour insertion), diaphragme, cape
	Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)









Céphalées

Céphalées non migraineuses (légères ou sévères)		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV), méthodes progestatives (PMP, injection progestatif, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
Migraines, sans aura, femme < 35 ans		PMP (si déjà sous contraception, catégorie 2), DIU-Cu, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) (si déjà sous contraception, catégorie 3), méthodes progestatives (progestatif injectable, implant), DIU-LNG
Migraines, sans aura, femme ≥ 35 ans		PMP (si déjà sous contraception, catégorie 2), DIU-Cu, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes progestatives (progestatif injectable, implant), DIU-LNG,
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) (si déjà sous contraception, catégorie 4)
Migraines avec aura		DIU-Cu, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant) (si déjà sous contraception, catégorie 3), DIU-LNG* (si déjà sous contraception, catégorie 3)
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)






Lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome des anticorps antiphospholipides

Anticorps antiphospholipides*		DIU-Cu, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes progestatives* (PMP, injection progestatif, implant), DIU-LNG*
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Thrombocytopénie grave		Méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes progestatives (PMP, implant progestatifs), DIU-LNG
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV), progestatif injectable (si déjà sous contraception, catégorie 2), DIU -Cu (si déjà sous contraception, catégorie 2)
Traitement immunosuppresseur		Méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV), méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu (si déjà sous contraception, catégorie 1), DIU-LNG
Aucun des facteurs ci-dessus		DIU-Cu, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV), méthodes progestatives (PMP, implant progestatifs, progestatif injectable), DIU-LNG



Hypertension artérielle (HTA)

HTA bien contrôlée et mesurable ou HTA élevée (systolique 140- 159 ou diastolique 90-99 mmHg)		Méthodes progestatives (PMP, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
		Progestatif injectable
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
HTA élevée (systolique \geq 160 ou diastolique \geq 100 mmHg) ou pathologie vasculaire		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives (PMP*, implant*), DIU-LNG*
		Progestatif injectable
Antécédent d'HTA gravidique (quand la tension artérielle mesurée est normale)		Méthodes progestatives (PMP, injection progestatif, implant), DIU-LNG, DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)

Tabac



Âge < 35 ans		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Âge \geq 35 ans		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV) si < 15 cigarettes/jour
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) si \geq 15 cigarettes/jour

Hyperlipidémies sévères







Avérées		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV) (selon type, gravité et autres facteurs de risque, passage en catégorie 3), méthodes progestatives* (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG

Obésité

IMC \geq 30 kg/m²




	PMP, implant progestatif*, DIU-LNG, DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
	Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV), injection PI, injection progestatif* à AMPR (dès 1 ^{res} règles à < 18 ans, avec IMC \geq 30 kg/m ²)

Diabète*

Antécédents diabète gestationnel		Toutes methods
Sans complication vasculaire (type 1 ou 2)		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV), méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG
Néphropathie, rétinopathie, neuropathie		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
Autres complications vasculaires		PMP, implant progestatif, DIU-LNG
Diabète > 20 ans d'évolution		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) (selon gravité, passage en catégorie 4), progestatif injectable

Facteurs de risque multiples cardiovasculaires

Diabète, tabac, âge, HTA, etc.

	DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
	PMP, implant progestatif, DIU-LNG
	Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) (selon les associations de facteurs, passage en catégorie 4), progestatif injectable*

* Les particularités liées au contexte français (fiche mémo HAS, recommandations françaises les plus récentes, avis du groupe de lecture, données réglementaires) sont rapportées en [annexe](#) de la fiche.

Bibliographie

1. Kantorová V, Wheldon MC, Ueffing P, Dasgupta ANZ (2020) Estimating progress towards meeting femmes's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study. PLoS Med
2. Rahib, D., Le Guen, M., & Lydié, N. (2017). Baromètre santé 2016. Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. Santé publique France, 1-8.
3. Rosendaal, F. R., Vlieg, A. V. H., Tanis, B. C., & Helmerhorst, F. M. (2003). Estrogens, progestogens and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(7), 1371-1380.
4. Henzl, M. R., & Edwards, J. A. (2000). Pharmacology of progestins : 17alpha-hydroxyprogesterone derivatives and progestins of the first and second generation. *Progestins and antiprogestins in clinical practice*, 101-132.
5. Site du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français: <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/297-schema-general-d-une-ovulation>
6. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981 ; 305:612-8.
7. WHO Scientific Group. (1998). Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *WHO technical report series*, 877, 1-87.
8. Martinelli, I., Maino, A., Abbattista, M., Bucciarelli, P., Passamonti, S. M., Artoni, A., ... & Peyvandi, F. (2016). Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thrombosis research*, 141, 153-157.
9. van Hylckama Vlieg, A., Helmerhorst, F. M., Vandenbroucke, J. P., Doggen, C. J. M., & Rosendaal, F. R. (2009). The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Bmj*, 339.
10. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, *et al.* Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cont Trprod. Health Care* 2012 ; 17 : 7-29.
11. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 Feb ; 27(1): 25-34.
12. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013 ; 347 : f5298.

13. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, *et al.* Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar; 3 : CD01081.
14. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, *et al.* A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynecol Obstet* 2018 ; 1–8
15. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018 ; May; 165 : 68–78.
16. Site HAS - Réévaluation des contraceptifs oraux de troisième génération (annexe commune) - juin 2012 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf
17. Sandset, P. M. (2013). Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thrombosis research, 131*, S4-S7.
18. Middeldorp, S., Meijers, J. C., van den Ende, A. E., van Enk, A., Bouma, B. N., Tans, G., ... & Büller, H. R. (2000). Effects on coagulation of levonorgestrel-and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thrombosis and haemostasis, 84*(07), 4-8.
19. Tans, G., Curvers, J., Middeldorp, S., Thomassen, M. C. L., Meijers, J. C., Prins, M. H., ... & Rosing, J. (2000). A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thrombosis and haemostasis, 84*(07), 15-21.
20. Bladbjerg, E. M., Skouby, S. O., Andersen, L. F., & Jespersen, J. (2002). Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and tissue factor pathway inhibitor. *Human Reproduction, 17*(12), 3235-3241.
21. Ali, H. O., Stavik, B., Dørum, E., Iversen, N., Sandset, P. M., & Skretting, G. (2014). Oestrogen induced downregulation of TFPI expression is mediated by ER α . *Thrombosis research, 134*(1), 138-143.
22. Suzuki, A., Sanda, N., Miyawaki, Y., Fujimori, Y., Yamada, T., Takagi, A., ... & Kojima, T. (2010). Down-regulation of PROS1 gene expression by 17 β -estradiol via estrogen receptor α (ER α)-Sp1 interaction recruiting receptor-interacting protein 140 and the corepressor-HDAC3 complex. *Journal of Biological Chemistry, 285*(18), 13444-13453.

23. Hughes, Q., Watson, M., Cole, V., Sayer, M., Baker, R., & Staton, J. (2007). Upregulation of protein S by progestins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(11), 2243-2249.
24. Kozuka, T., Tamura, S., Kawamura, N., Nakata, Y., Hasebe, R., Makiyama, A., ... & Kojima, T. (2016). Progestin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells. *Thrombosis Research*, 145, 40-45.
25. Kemmeren, J. M., Algra, A., Meijers, J. C., Tans, G., Bouma, B. N., Curvers, J., ... & Grobbee, D. E. (2004). Effect of second-and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor VLeiden mutation: a randomized trial. *Blood*, 103(3), 927-933.
26. Alhenc-Gelas, M., Plu-Bureau, G., Guillonnet, S., Kirzin, J. M., Aiach, M., Ochat, N., & Scarabin, P. Y. (2004). Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2(9), 1594-1600.
27. Abou-Ismaïl, M. Y., Sridhar, D. C., & Nayak, L. (2020). Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review. *Thrombosis research*, 192, 40-51
28. van Hyleckama Vlieg, A., Helmerhorst, F. M., Vandenbroucke, J. P., Doggen, C. J. M., & Rosendaal, F. R. (2009). The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Bmj*, 339.
29. Lidegaard, Ø., Løkkegaard, E., Jensen, A., Skovlund, C. W., & Keiding, N. (2012). Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*, 366, 2257-2266.
30. Fontbonne, A., Currie, A., Tounian, P., Picot, M. C., Foulatier, O., Nedelcu, M., & Nocca, D. (2023). Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the “Ligue Contre l’Obésité”. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 925.
31. Suchon, P., Al Frouh, F., Henneuse, A., Ibrahim, M., Brunet, D., Barthet, M. C., ... & Morange, P. E. (2016). Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. *Thrombosis and haemostasis*, 115(01), 135-142.
32. Haskins, I. N., Amdur, R., Sarani, B., & Vaziri, K. (2015). Congestive heart failure is a risk factor for venous thromboembolism in bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 11(5), 1140-1145
33. Melgaard, L., Nielsen, P. B., Overvad, T. F., Skjøth, F., Lip, G. Y., & Larsen, T. B. (2019). Sex differences in risk of incident venous thromboembolism in heart failure patients. *Clinical Research in Cardiology*, 108, 101-109.

34. Sharp W, Olivero JJ. Venous Thrombosis in Nephrotic Syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2018 Jul-Sep;14(3):237-238. doi: 10.14797/mdcj-14-3-237. PMID: 30410657; PMCID: PMC6217559
35. Nakayama T, Mitsuno R, Torimitsu T, Yoshimoto N, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H. Difficulty in managing nephrotic syndrome-associated cerebral venous thrombosis. *CEN Case Rep.* 2021 Feb;10(1):132-138. doi: 10.1007/s13730-020-00520-7. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32949376; PMCID: PMC7829304.
36. Sasaki Y, Shimabukuro A, Isegawa T, Tamori Y, Koshiishi T, Yonaha H. Renal vein thrombosis associated with oral contraception and smoking: a case report from Japan, with literature review. *CEN Case Rep.* 2014 May;3(1):100-105. doi: 10.1007/s13730-013-0095-9. Epub 2013 Sep 4. PMID: 28509252; PMCID: PMC5413680.
37. Revythis A, Boussios S, Ganesh V, Sarkar R. Case of cerebral venous thrombosis on a patient with background of nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep.* 2022 Mar 2;15(3):e248329. doi: 10.1136/bcr-2021-248329. PMID: 35236700; PMCID: PMC8895991.
38. Miranda, S., Le Gal, G., Rodger, M., & Delluc, A. (2019). Prévalence du syndrome des antiphospholipides dans une cohorte consécutive de patients atteints de maladie thromboembolique veineuse. Cohorte prospective canadienne. *La Revue de Médecine Interne*, 40, A85.
39. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121: 4985-4996.
40. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Focus on Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Jan;41(1):141-152. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315445. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33267665; PMCID: PMC7769912.
41. Jude, B., SUSEN, S., ZAWADZKI, C., & TRILLOT, N. (2016). Les thrombophilies constitutionnelles. Laboratoire d'hématologie, CHRU, Lille.
42. Wu, O., Robertson, L., Langhorne, P., Twaddle, S., Lowe, G. D., Clark, P., ... & Greer, I. A. (2005). Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Thrombosis and haemostasis*, 94(07), 17-25.
43. Nicolas Duployez, *Hématologie – Prépa Pharma (De Boeck Supérieur)*, 3ème édition (2020).
44. Le Pecq-Gentil B, Sitbon O, Abecassis L, Virally J, Ammar J, Mathieu M. Facteurs de

- risque de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Presse Médicale*. 1998;27(16):779
45. Franchini, M.; Lippi, G. Factor V Leiden and Hemophilia. *Thromb. Res.* 2010, 125 (2), 119–123.
 46. Aznar J, Vaya A, Estelles A, Mira Y, Segui R, Villa P, Ferrando F, Falco C, Corella D, Espana F. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85: 1271–6.
 47. Tufano A, Guida A, Coppola A, Nardo A, Di Capua M, Quintavalle G, Di Minno MN, Cerbone AM, Di Minno G. Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1(Suppl 1):s337-42. doi: 10.2450/2013.0196-12. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23399370; PMCID: PMC3934282.
 48. de Santé, H. A. (2013). Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Fiche mémo. Saint-Denis: HAS.
 49. Site HAS : Première prescription d'un contraceptif œstroprogestatif : prendre en compte les facteurs de risque plutôt que dépister systématiquement la thrombophilie - Mis en ligne le 25 sept. 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1764076/fr/premiere-prescription-d-un-contraceptif-oestroprogestatif-prendre-en-compte-les-facteurs-de-risque-plutot-que-depister-systematiquement-la-thrombophilie
 50. Plu-Bureau, G., Raccach-Tebeka, B., & Maitrot-Mantelet, L. (2013). Contraception chez la femme à risque vasculaire. *La Revue du praticien. Médecine générale*, (907), 638-643.
 51. Mémo, H. F. (2013). Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire.
 52. Clara Bernard. Approche panel en NGS pour identifier des facteurs de risque génétiques de thrombose veineuse sous pilule œstroprogestative Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03846621
 53. Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS (version 1) – d'après la classification ACMG (American College of Medical Genetic) : <http://anddi-rares.org/assets/files/recommandations-ngs-diag-2018.pdf>
 54. Tabarroki, A., & Tiu, R. V. (2014). Molecular genetics of myelofibrosis and its associated disease phenotypes. *Translational medicine@ UniSa*, 8, 53.
 55. Chen, E., & Mullally, A. (2014). How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms?. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2014(1), 268-276.

56. Baxter, E. J., Scott, L. M., Campbell, P. J., East, C., Fourouclas, N., Swanton, S., ... & Green, A. R. (2005). Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet*, 365(9464), 1054-1061.
57. Pasquier, F. (2015). *Identification et fonction de nouvelles mutations des récepteurs à la thrombopoïétine et à l'érythropoïétine dans les néoplasmes myéloprolifératifs et les érythrocytoses* (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COMUE)).
58. Mosca, M. (2018). *Etude du mécanisme d'action de l'interféron alpha dans les néoplasmes myéloprolifératifs classiques* (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COMUE)).
59. Wu, P. K., Becker, A., & Park, J. I. (2020). Growth inhibitory signaling of the Raf/MEK/ERK pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5436.
60. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. P., Borowitz, M. J., Calvo, K. R., Kvasnicka, H. M., ... & Tefferi, A. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 140(11), 1200-1228.
61. https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/b01-murati-syndromes_myeloproliферatifs.pdf
62. Combaluzier, S., Quessada, J., Abbou, N., Arcani, R., Tichadou, A., Gabert, J., ... & Berda-Haddad, Y. (2023). Cytological diagnosis of classic myeloproliferative neoplasms at the age of molecular biology. *Cells*, 12(6), 946.
63. Forestier N. Recherche de déterminants biologiques de thrombose dans les syndromes myéloprolifératifs. :87.
64. Jaiswal, S., Natarajan, P., Silver, A. J., Gibson, C. J., Bick, A. G., Shvartz, E., ... & Ebert, B. L. (2017). Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 111-121.
65. Hassan, A., Dogara, L. G., Babadoko, A. A., Awwalu, S., & Mamman, A. I. (2015). Coexistence of JAK2 and BCR-ABL mutation in patient with myeloproliferative neoplasm. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*, 56(1), 74.
66. Campiotti, L., Appio, L., Solbiati, F., Ageno, W., & Venco, A. (2009). JAK2-V617F mutation and Philadelphia positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*, 11(33), e212-e213.
67. Hussein, K., Bock, O., Seegers, A., Flasshove, M., Henneke, F., Buesche, G., & Kreipe, H. H. (2007). Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic

- myeloproliferative disease with coexisting BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. *Blood*, *109*(9), 4106-4107.
68. Jallades, L., Hayette, S., Tigaud, I., Johnston, A., Coiffier, B., Magaud, J. P., & Ffrench, M. (2008). Emergence of therapy-unrelated CML on a background of BCR-ABL-negative JAK2V617F-positive chronic idiopathic myelofibrosis. *Leukemia research*, *32*(10), 1608-1610.
69. Campiotti, L., Appio, L., Solbiati, F., Ageno, W., & Venco, A. (2009). JAK2-V617F mutation and Philadelphia positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*, *11*(33), e212-e213
70. Zhou, A., Knoche, E. M., Engle, E. K., Fisher, D. A. C., & Oh, S. T. (2015). Concomitant JAK2 V617F-positive polycythemia vera and BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia treated with ruxolitinib and dasatinib. *Blood cancer journal*, *5*(10), e351-e351.
71. Bee, P. C., Gan, G. G., Nadarajan, V. S., Latiff, N. A., & Menaka, N. (2010). A man with concomitant polycythaemia vera and chronic myeloid leukemia: the dynamics of the two disorders. *International journal of hematology*, *91*(1), 136-139.
72. Ursuleac, I., Colita, A. C., Adam, T., Jordan, C., Ilea, A., & Coriu, D. (2013). The concomitant occurrence of JAK2V617F mutation and BCR/ABL transcript with phenotypic expression—an overlapping myeloproliferative disorder or two distinct diseases?-case report. *Journal of Medicine and Life*, *6*(1), 34.
73. Ali, E. A. H., Al-Akiki, S., & Yassin, M. A. (2021). A Case Report of BCR-ABL-JAK2-Positive Chronic Myeloid Leukemia with Complete Hematological and Major Molecular Response to Dasatinib. *Case Reports in Oncology*, *14*(1), 690-694.
74. Zhao, Y., Reddi, D., McCracken, J., Iranzad, N., Rehder, C., Neff, J., & Wang, E. (2022). Sequential Development of JAK2 V617F Mutation and BCR-ABL1 Fusion in Individual Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Linear Clonal Evolution or Parallel Clonal Competition?. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, *146*(6), 710-717.
75. Harris, M., & Thachil, J. (2017). Portal vein thrombosis—a primer for the general physician. *Clinical Medicine*, *17*(3), 212
76. https://www.researchgate.net/publication/322199382_Splanchnic_vein_thrombosis
77. Primignani, M., Barosi, G., Bergamaschi, G., Gianelli, U., Fabris, F., Reati, R., ... & Mannucci, P. M. (2006). Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic

- myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology*, 44(6), 1528-1534.
78. Colaizzo, D., Amitrano, L., Iannaccone, L., Vergura, P., Cappucci, F., Grandone, E., ... & Margaglione, M. (2007). Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings. *Journal of medical genetics*, 44(6), 412-416
79. Colaizzo, D., Amitrano, L., Tiscia, G. L., Scenna, G., Grandone, E., Guardascione, M. A., ... & Margaglione, M. (2007). The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(1), 55-61.
80. Patel, R. K., Lea, N. C., Heneghan, M. A., Westwood, N. B., Milojkovic, D., Thanigaikumar, M., ... & Mufti, G. J. (2006). Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd–Chiari syndrome. *Gastroenterology*, 130(7), 2031-2038.
81. Shetty, S., Kulkarni, B., Pai, N., Mukundan, P., Kasatkar, P., & Ghosh, K. (2010). JAK2 mutations across a spectrum of venous thrombosis cases. *American journal of clinical pathology*, 134(1), 82-85.
82. McMahon, C., Abu-Elmagd, K., Bontempo, F. A., Kant, J. A., & Swerdlow, S. H. (2007). JAK2 V617F mutation in patients with catastrophic intra-abdominal thromboses. *American journal of clinical pathology*, 127(5), 736-743
83. Bayraktar, Y., Harmanci, O., Büyükasik, Y., Shorbagi, A. I., Sungur, A. H., Boylu, C. A., ... & Balkanci, F. (2008). JAK2V617F mutation in patients with portal vein thrombosis. *Digestive diseases and sciences*, 53, 2778-2783.
84. Smalberg, J. H., Koehler, E., Murad, S. D., Plessier, A., Seijo, S., Trebicka, J., ... & European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). (2011). The JAK2 46/1 haplotype in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(15), 3968-3973
85. Sarid, N., Eshel, R., Rahamim, E., Carmiel, M., Kirgner, I., Shpringer, M., ... & Herishanu, Y. (2013). JAK2 mutation: an aid in the diagnosis of occult myeloproliferative neoplasms in patients with major intraabdominal vein thrombosis and normal blood counts. *Isr Med Assoc J*, 15(11), 698-700.
86. Rabie, H., Othman, W., Elsabaawy, D. M., Elshemy, E. E., Abdelmageed, N., Khalaf, F. A., & Bedair, H. M. (2021). Janus kinase-2 mutation associated portal vein thrombosis

- complicating liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(1), 267.
87. Pemmaraju, N., Hamilton, J. P., Cameron, A. M., Sisson, S., & Moliterno, A. R. (2012). Abdominal venous thrombosis presenting in myeloproliferative neoplasm with JAK2 V617F mutation: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 6, 1-4.
88. Pedersen, M. R., Molloy, P., Wood, D., & Seetharam, A. (2016). Direct intrahepatic portocaval shunt for treatment of portal thrombosis and Budd-Chiari syndrome. *Annals of hepatology*, 15(1), 127-130.
89. Foucar, C. E., & Stein, B. L. (2017). JAK2 V617F mutation testing in patients presenting with hepatic and portal vein thrombosis. *JAMA*, 317(21), 2228-2229.
90. Elkrief, L., Payancé, A., Plessier, A., d'Alteroche, L., Ronot, M., Paradis, V., ... & Rautou, P. E. (2023). Management of splanchnic vein thrombosis. *JHEP Reports*, 100667.
91. Lamy, M., Palazzo, P., Agius, P., Chomel, J. C., Ciron, J., Berthomet, A., ... & Neau, J. P. (2017). Should we screen for janus kinase 2 V617F mutation in cerebral venous thrombosis?. *Cerebrovascular Diseases*, 44(3-4), 97-104.
92. Ma, Q. (2020). Frequency and characteristics of the JAK2 V617F mutation in 23 cerebral venous sinus thrombosis patients with thrombocytosis. *Journal of International Medical Research*, 48(12), 0300060520977729.
93. Simaan, N., Molad, J., Honig, A., Filioglo, A., Shbat, F., Auriel, E., ... & Peretz, S. (2022). Characteristics of patients with cerebral sinus venous thrombosis and JAK2 V617F mutation. *Acta Neurologica Belgica*, 1-5.
94. Passamonti, S. M., Biguzzi, E., Cazzola, M., Franchi, F., Gianniello, F., Bucciarelli, P., ... & Martinelli, I. (2012). The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(6), 998-1003.
95. Palazzo, P., Agius, P., Ingrand, P., Ciron, J., Lamy, M., Berthomet, A., ... & Neau, J. P. (2017). Venous thrombotic recurrence after cerebral venous thrombosis: a long-term follow-up study. *Stroke*, 48(2), 321-326.
96. Kumar, R., Vinny, P. W., Nair, V. G., & Jakku, R. (2022). Comprehensive Thrombophilia Evaluation in Cerebral Venous Thrombosis: A Single Center Cross Sectional Study. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 38(3), 522-528
97. Chen, W. B., & Wang, X. L. (2018). Cerebral venous sinus thrombosis as the first manifestation of JAK2V617F-positive essential thrombocythemia. *Chinese Medical Journal*, 131(06), 748-750.

98. Jin, C., Pu, J., Zhou, Z., Chen, X., Wu, J., & Zhang, B. (2020). Rapidly progressive cognitive impairment: An unusual presentation of cerebral venous thrombosis caused by JAK2 V617F-positive primary myelofibrosis: A case report. *Medicine*, 99(34).
99. Ma, Q. (2020). Frequency and characteristics of the JAK2 V617F mutation in 23 cerebral venous sinus thrombosis patients with thrombocytosis. *Journal of International Medical Research*, 48(12), 0300060520977729.
100. Koopman, K., Mulder, A. B., De Keyser, J., Luijckx, G. J., & Van Der Meer, J. (2009). JAK2-V617F mutation in cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(6), 1039-1040.
101. De Stefano, V., Fiorini, A., Rossi, E., Za, T., Farina, G., Chiusolo, P., ... & Leone, G. (2007). Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(4), 708-714.
102. Site de l'Inserm : Thrombose veineuse (Phlébite) Traiter dès l'insuffisance veineuse (2021) <https://www.inserm.fr/dossier/thrombose-veineuse-phlebite/>
103. Lauw, M. N., Bus, E. W., van Wulfften Palthe, A. F., Coppens, M., Homburg, C. H., Middeldorp, S., ... & Biemond, B. J. (2012). Relevance of the JAK2V617F mutation in patients with deep vein thrombosis of the leg. *Annals of hematology*, 91, 103-107.
104. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7 avr 2021;42(14):1289-367.
105. Oktaviono, Y. H., Hutomo, S. A., & Al-Farabi, M. J. (2020). No-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention in a patient with polycythemia vera: A case report. *Medicine*, 99(9).
106. Lata, K., Madiraju, N., & Levitt, L. (2010). JAK2 mutations and coronary ischemia. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 396-397.
107. Vianello, F., Cella, G., Osto, E., Ballin, A., Famoso, G., Tellatin, S., ... & Tona, F. (2015). Coronary microvascular dysfunction due to essential thrombocythemia and polycythemia vera: the missing piece in the puzzle of their increased cardiovascular risk?. *American Journal of Hematology*, 90(2), 109-113.
108. Shapira Cohen T, Chodick G, Steinberg DM, Grossman E, Shohat M, Salomon O. JAK2V617F Is a Risk Factor for TIA/Stroke in Young Patients. *Thromb Haemost*. 2022 Aug;122(8):1333-1340. doi: 10.1055/s-0042-1743470. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288888.

109. Guy, A., & James, C. (2019). La thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives-Influence de la mutation JAK2V617F. *médecine/sciences*, 35(8-9), 651-658.
110. Tefferi, A., Lasho, T. L., Schwager, S. M., Strand, J. S., Elliott, M., Mesa, R., ... & Gilliland, D. G. (2006). The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 106(3), 631-635.
111. Passamonti, F., Rumi, E., Pietra, D., Elena, C., Boveri, E., Arcaini, L., ... & Cazzola, M. (2010). A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*, 24(9), 1574-1579.
112. Zhao, S., Zhang, X., Xu, Y., Feng, Y., Sheng, W., Cen, J., ... & Han, Y. (2016). Impact of JAK2V617F mutation burden on disease phenotype in Chinese patients with JAK2V617F-positive polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET). *International journal of medical sciences*, 13(1), 85.
113. Horvat, I., Boban, A., Zadro, R., Antolic, M. R., Serventi-Seiwerth, R., Roncevic, P., ... & Labar, B. (2019). Influence of blood count, cardiovascular risks, inherited thrombophilia, and JAK2 V617F burden allele on type of thrombosis in patients with Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 19(1), 53-63.
114. Moliterno, A. R., Kaizer, H., & Reeves, B. N. (2023). JAK2 V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 141(16), 1934-1942.
115. Renevier, P. (2019). Les complications thrombotiques dans les néoplasies myéloprolifératives: influence de la charge allélique JAK2 V617F.
116. Reeves, B. N., & Beckman, J. D. (2021). Novel pathophysiological mechanisms of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Current hematologic malignancy reports*, 16, 304-313.
117. Keohane, C., McLornan, D. P., Sanchez, K., Connor, C., Radia, D., & Harrison, C. N. (2015). The effects of JAK inhibitor therapy upon novel markers of thrombosis In myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 100(9), e348.
118. Nielsen, C., Birgens, H. S., Nordestgaard, B. G., & Bojesen, S. E. (2013). Diagnostic value of JAK 2 V 617 F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *British journal of haematology*, 160(1), 70-79.

119. Nielsen, C., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G., Kofoed, K. F., & Birgens, H. S. (2014). JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *haematologica*, 99(9), 1448.
120. Xu X, Zhang Q, Luo J, Xing S, Li Q, Krantz SB, Fu X, Zhao ZJ. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):339-42. doi: 10.1182/blood-2006-03-009472. Epub 2006 Aug 31. PMID: 16946305; PMCID: PMC1785080.
121. Cordua, S., Kjaer, L., Skov, V., Pallisgaard, N., Hasselbalch, H. C., & Ellervik, C. (2019). Prevalence and phenotypes of JAK2 V617F and calreticulin mutations in a Danish general population. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 134(5), 469-479.
122. Paes, J., Silva, G. A., Tarragô, A. M., & Mourão, L. P. D. S. (2022). The contribution of JAK2 46/1 haplotype in the predisposition to myeloproliferative neoplasms. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12582.
123. Hermouet, S., & Vilaine, M. (2011). The JAK2 46/1 haplotype: a marker of inappropriate myelomonocytic response to cytokine stimulation, leading to increased risk of inflammation, myeloid neoplasm, and impaired defense against infection?. *Haematologica*, 96(11), 1575.
124. Xavier, S. G., Gadelha, T., Rezende, S. M., Zalcborg, I. R., & Spector, N. (2011). JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen?. *International Journal of Laboratory Hematology*, 33(2), 117-124.
125. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242129.htm>
126. Grandone, E., Colaizzo, D., Tiscia, G. L., Vergura, P., Chinni, E., Iannaccone, L., ... & Margaglione, M. (2008). Venous thrombosis in oral contraceptive users and the presence of the JAK2 V617F mutation. *Thrombosis and haemostasis*, 99(03), 640-642.
127. Konopacki, J., Carmoi, T., Lecoules, S., Sekkach, Y., Peter, A. L., Billhot, M., & Algayres, J. P. (2010). La recherche de la mutation JAK2 peut-elle être utile dans le bilan étiologique d'une maladie thromboembolique récidivante?. *La Revue de médecine interne*, 31(7), e1-e3.
128. Levraut, M., Queyrel, V., Drappier, C., Fuzibet, J. G., Raynaud, S., Legros, L., & Martis, N. (2017). Intérêt de la recherche de la mutation V617F JAK2 chez les patients présentant une thrombose. Étude descriptive. *La Revue de Médecine Interne*, 38, A51.

129. Janjetovic, S., Beckmann, L., Holstein, K., Rolling, C., Thiele, B., Schafhausen, P., ... & Voigtlaender, M. (2021). Prevalence of definite antiphospholipid syndrome in carriers of the JAK2V617F mutation. *Thrombosis Research*, 198, 55-61.
130. Velarde-Félix, J. S., Sanchez-Zazueta, J., Gonzalez-Ibarra, F. P., González-Valdez, J. A., Salcido-Gómez, B., Gallardo-Angulo, E., & Murillo-Llanes, J. (2014). Budd-Chiari syndrome in a patient with JAK-2 V617F and factor V G1691A mutations. *The West Indian Medical Journal*, 63(5), 528.
131. Tevet, M., Ionescu, R., Dragan, C., & Lupu, A. R. (2015). Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with myeloproliferative disorders. *Maedica*, 10(1), 27.
132. Benati, M., Montagnana, M., Danese, E., De Matteis, G., Veneri, D., Paviati, E., & Guidi, G. C. (2015). Role of JAK2 V617F mutation and aberrant expression of microRNA-143 in myeloproliferative neoplasms. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(7), 1005-1011.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Introduction : La mutation faux sens JAK2 V617F est la résultante du changement d'une guanine en thymine, entraînant la substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 au niveau de l'exon 14. Plusieurs populations cibles pourraient bénéficier d'un dépistage de la mutation JAK2 V617F dans un cadre prédéfini. Actuellement, les recommandations ne

justifient son intérêt que dans la recherche de néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives ou en cas de survenue de thrombose veineuse de localisation atypique. La mutation JAK2 V617F constitue t'elle un facteur de risque thrombotique notable chez les patientes sous pilules ? Est t'il nécessaire de réaliser un dépistage systématique chez les patientes avec des antécédents personnels et familiaux de MTEV, avant de prescrire la pilule ?

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique sur 106 patientes issues de l'étude PILGRIM. Elles ont consulté au CEHT à l'Hôpital de la Timone à cause d'un épisode de MTEV survenu sous pilule oestroprogestative entre 2018 et 2020. Les patientes ayant des antécédents de néoplasie ne sont pas incluses dans cette étude. La méthode standard est la PCR quantitative en temps réel.

Résultats : Sur les 117 patientes, 11 patientes ont été exclues à cause de la quantité d'ADN qui était insuffisante. Sur les 106 patientes explorées, 4 sont porteuses de la mutation JAK2 V617F (soit 3,8%).

Discussion : La proportion de JAK2 V617F des femmes ayant thrombosé sous pilule semble être significativement supérieure à celle de la population générale (0,1-0,2%). La prévalence de la mutation JAK2 V617F chez les femmes ayant thrombosé sous pilule est comparable à celle des patients ayant consulté au CEHT pour un antécédent de thrombose (respectivement 3,8% et 4,8%). La recherche de JAK2 V617F ne semble pas pertinente avant 30 ans. Les thromboses veineuses mésentériques et splanchniques ne sont pas les seules indications pour la recherche de JAK2 V617F. La recherche de JAK2 V617F ne peut pas être exclue chez les patientes présentant une thrombophilie constitutionnelle ou une numération formule sanguine sans anomalie). Une étude de cohorte prospective, de plus grande taille est préconisée.

Mots clés : thrombose, MTEV, pilule, contraception, JAK2 V617F, hémogramme normal, néoplasie myéloproliférative.