



HAL
open science

Impact pronostic de la carence martiale au diagnostic des patients porteurs d'un néoplasme myéloprolifératif chromosome Philadelphie négatif

Caroline Skrzypczak

► **To cite this version:**

Caroline Skrzypczak. Impact pronostic de la carence martiale au diagnostic des patients porteurs d'un néoplasme myéloprolifératif chromosome Philadelphie négatif. *Hématologie*. 2023. dumas-04515184

HAL Id: dumas-04515184

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04515184v1>

Submitted on 21 Mar 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – AMIENS
FACULTÉ DE MÉDECINE
ANNÉE 2023 - THÈSE N°2023 - 176

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Hématologie Clinique

Présentée et Soutenue le Jeudi 26 octobre 2023

Par Caroline SKRZYPCZAK

Née le 08/03/94 à Croix

TITRE DE LA THÈSE :

**Impact pronostic de la carence martiale au diagnostic des patients porteurs
d'un néoplasme myéloprolifératif chromosome Philadelphie négatif**

Le Président du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Les Juges,

Monsieur le Professeur Pierre MOREL

Monsieur le Professeur Loïc GARÇON

Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Etienne PAUBELLE

A mon maître et président du jury,

Monsieur Le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du Pôle « Oncopôle »

J'ai la chance de faire partie des derniers internes à être passée sous votre responsabilité et d'avoir l'honneur que vous soyez encore mon Président de Jury de thèse.

Merci de rendre l'Hématologie aussi passionnante, de nous challenger à chaque moment, et de gentiment nous rappeler où nous devrions dépenser notre énergie.

Merci encore pour tout ce que vous faites pour le service avec les nombreux projets que vous soutenez permettant à Amiens d'être un service stimulant ! Merci également pour la transmission de votre savoir.

Merci pour les nombreux moments passés à discuter de l'avenir, et à faire en sorte, que chacun trouve sa place.

Merci d'avoir boosté ma candidature en inter-chu, grâce à vous ce fut une belle expérience.

Et surtout, merci pour votre patience... à supporter toutes nos doléances !

J'espère avoir la chance, de pouvoir encore en quelque sorte travailler avec vous.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Loïc GARÇON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Hématologie – Transfusion)

Chef du service d'Hématologie Biologique

Chef du service de Génétique Constitutionnelle

Merci d'avoir été si disponible et patient pour les nombreux appels à l'aide dès qu'un de vos patients étaient hospitalisés.

Merci pour votre profonde humanité et votre transmission de savoir.

Vous avoir dans mon jury de thèse est un véritable challenge car après avoir lu de nombreux papiers, je sais que vous êtes l'un des experts de mon sujet, ce qui peut paraître plus qu'intimidant pour moi, mais merci d'avoir accepté de juger mon travail, et même de m'avoir conseillée. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre MOREL

Professeur Associé

(Hématologie – Transfusion)

Chef du Service Hématologie clinique et cellulaire

Merci d'avoir toujours été autant accessible auprès de vos internes : depuis les premiers mardi matin en visite au RDC jusqu'aux sessions de statistique (moi plus que débutante) je n'ai qu'un mot à vous dire : merci pour cette transmission !

Merci de vous rendre disponible à tout moment, que ce soit pour une question sur la prise en charge d'un patient ou bien jusqu'à la BOM des patients Waldenström (et de nous voir paniquer à l'idée de laisser couler l'eau du robinet pour éviter que les tubes ne coagulent).

Merci de m'avoir proposé un beau projet de Master 2, et de rendre la matière agréable.

Et merci surtout de votre profonde gentillesse envers nous.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Etienne PAUBELLE

Praticien Hospitalier

Service d'Hématologie Clinique

Merci d'être venu dans notre service, tu apportes ta bonne humeur, ton savoir que tu partages avec passion aux internes (et pas que de médecine, oui oui Etienne peut vous parler de la théorie de l'hypothèse de la simulation de Boström ou des lunes de Jupiter en pleine correction de manuscrit de thèse) et peut être pas pour le bien de tout le monde dans le service : tu apportes aussi ton humour ! (Je t'embête bien sûr, merci pour cela on rigole beaucoup).

Sérieusement, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant, c'était littéralement un vrai défi pour moi car comme tu le sais les MPNs face aux lymphomes ou à la LA, n'est pas le sujet le plus abordé dans notre internat et encore moins le fer mais j'y ai pris beaucoup de plaisir.

J'espère à avoir fait honneur à ton sujet fétiche, et j'espère que ce n'est pas notre dernier projet ensemble !

Merci pour tout (et merci de m'avoir surtout ouvert ta porte !).

Merci à la Catho en général, qui m'a permis d'être arrivée jusque-là, je sais que j'ai eu beaucoup de chance d'avoir pu étudier là-bas.

Merci à Louisa Oultache et Sabrina Mazingue de nous avoir tous supportés, moi particulièrement que vous savez, pas très organisée avec l'administratif. C'est aussi grâce à vous qu'on garde le moral pendant toutes ces années d'études.

Merci au Pr Charkaluk et Pr Bulckaen pour soutenir tous les étudiants en essayant de les préparer au mieux pour l'internat et nos vies de futurs médecins. Merci surtout pour vos transmissions toujours faites avec bienveillance et passion.

Merci à tous les médecins de St Philibert et de St Vincent, qui ont croisé ma route, car vous avez tous été bienveillants, et je réalise vraiment la chance d'avoir pu faire mes débuts avec vous, vous avez tous été tellement accessibles, humains et bienveillants. Vous avez construit au fur et à mesure l'idée du médecin que j'espère être un jour.

Une petite pensée particulière à l'équipe de neurologie, vous avez presque réussi à me faire changer de bord, mais désolée l'hématologie a été plus qu'une évidence.

Je remercie alors ma première maison, mon premier service où je me suis sentie faire partie de l'équipe (oui je rêve un peu je pense j'étais qu'une externe, mais c'est ce que j'ai ressenti en tout cas), je remercie donc l'équipe d'hématologie de St Vincent. Merci au Pr Rose, au Pr Pascal, au Dr Carpentier et Dr Willaume, c'est grâce à vous qu'aujourd'hui je me lève tous les matins en me disant que je sais, que je fais le métier qui me correspond. Merci pour le partage de votre passion et votre bienveillance. Parce que oui à ce moment-là j'étais qu'une externe parmi d'autres (6 semaines seulement, parmi tous les jours de votre carrière), mais j'ai senti bien plus que ça. Alors merci.

Merci à l'équipe d'hématologie d'Amiens : C'est vous maintenant ma maison, et merci d'avoir été dès le début aussi bienveillant.

Merci au Dr Leduc, qui nous permet de faire une jolie transition dans le monde des grands, merci d'avoir été aussi maternelle avec nous et oui surtout de nous transmettre tant de choses (et pour vos nombreux gâteaux aussi ahah) Notre semestre a été perturbé avec le COVID, mais vous m'avez apporté soutien et moral pour survivre à ses nombreuses gardes aux urgences. (Et merci pour les nombreux dépannages moi qui ne pouvais jamais faire les courses aha, oui nous avons connu à Abbeville les gens qui dévalisaient le papier toilette et le savon). Merci à Berengère, pour ta patience, ta passion, et ton partage (bon j'avoue tout au départ j'avais peur ahah, mais je pense que j'avais surtout peur de te décevoir, mais tu as toujours su être patiente avec moi, et donc merci pour ta bienveillance). J'ai eu la chance de faire partie

de tes derniers internes au CHU, et j'en suis très reconnaissante. Et merci d'apporter du challenge dans nos RCP avec tes patients toujours aussi compliqués !

Merci à Amandine, pour m'avoir pris sous ton aile dès le début, tu as su comment me faire passer le cap de certains gestes qui m'ont été difficiles au départ, merci beaucoup franchement je t'en suis plus que reconnaissante. Merci pour ton humanité et pour le partage de ton sens clinique. Merci également à tous les mots de soutien et réconfort que tu nous envoies au passage dans ta journée, car franchement ça compte, et donc merci pour cette profonde gentillesse.

Merci à Delphine, de nous transmettre ton savoir, ton sens clinique, ta rigueur et surtout de te rendre disponible littéralement dans toutes les situations (oui j'abuse du texto compulsif, désolée aha) Merci de m'avoir proposé un coaching au début pour mes premières consultations je t'en suis très reconnaissante et surtout de m'avoir donné confiance, de nous faire comprendre qu'on peut y arriver (juste avec un regard). Merci de ta gentillesse et ta patience (oui oui surtout que tu as compris je ne travaille pas vite ahah et désolée pour tous les longs week-ends à m'attendre !) (Oui oui Delphine est venue vérifier si je n'étais pas morte dans le bureau du RDC) Et j'oublie, merci de nous faire tant rire avec tes anecdotes !

Merci à Magali, de m'avoir accueillie en plein 6^{ème} semestre aha, on s'est beaucoup ratée pendant mon internat mais merci de ne pas t'être demandé qui je pouvais être, car oui moi, je te connaissais tellement déjà par toutes les anecdotes, de tous les autres internes d'hémo, que j'ai dû à peine me présenter ! Merci d'avoir été toujours disponible, bienveillante et humaine. Merci aussi pour toutes tes nombreuses histoires sur tes patients, j'ai l'impression de les avoir vécus ahah et désolée de te faire finir si tard, tu as compris les internes d'hémo sont très bavardes et on t'entraîne dans nos soirées tardives (au lieu d'écrire nos courriers respectifs).

Merci à Clément, de m'avoir pris également sous son aile et ce dès le COVID aha.

On en a quand même vécu des belles, faire tenir ensemble un service en urologie (oui oui en urologie) de médecine post Covid. Merci de m'avoir tant aidée et de ne pas m'avoir abandonnée. J'ai passé un semestre rempli de rire, de partage de ton savoir et surtout protégée par ta bienveillance. J'ai la chance de t'avoir maintenant à mes côtés dans le service et j'espère avoir la chance de continuer à travailler avec toi. Merci de supporter mes boulettes, mes plaintes, parfois mes larmes.

Merci à Lydia, d'être malheureusement tout à la fois pour moi. Oui je ne te mets pas dans une position facile ahah, je sais que tu n'avais pas signé pour une adoption au départ ! Merci pour ta transmission, ta rigueur, ton calme, ton humanité et ta puissance d'être absolument partout à la fois avec toujours le même sourire ! J'en suis complètement bouche bée à chaque fois, et j'espère, un jour pouvoir marcher dans tes pas, mais franchement tu es un modèle pour nous,

pour toute la génération qui est derrière toi, et j'espère qu'un jour « tes petits bébés » te rendront fière autant que nous le sommes de toi.

Merci à Caro, de m'avoir accueillie un été très chaud pendant ton CCA, en plein milieu de tes consultations et de ta grossesse surtout, c'est grâce à toi que je me suis décidée pour Amiens. Tu sais que je n'aurais pas les mots pour décrire notre relation particulière, mais merci d'avoir été mon mentor, tu m'as clairement façonnée au fil des semestres, on a tellement travaillé ensemble. Merci pour ton aide précieuse sur nos longues journées d'HDJ, merci de ton efficacité à toutes épreuves (je n'ai jamais réussi à t'aider clairement ahah). Merci pour la transmission de ta rigueur, de ton sens clinique. Et merci de rendre mes journées si drôles mais instructives avec toutes tes vignettes cliniques de tes patients (oui oui parfois il y a des imitations).

Et une petite pensée pour mes premiers CCA Deborah et Alexis que je n'oublie pas, merci de m'avoir supportée à mes débuts hésitants, de m'avoir soutenue et accompagnée, et de m'avoir tant appris !

Et Merci à Thomas, pour ta passion, ta gentillesse, ton sourire et ton énergie qui font rêver !
Merci à tout le reste de l'équipe paramédicale d'Amiens, vous êtes clairement notre force, nos psy et nos mamans aussi aha, vous êtes tous tellement humains et on a de la chance car vous vous occupez si bien de nos patients, de nous aussi (alors qu'on change de tête tous les 6 mois) Je ne citerai pas de noms car je n'ai vraiment pas assez de place pour tous vous citer et j'aimerais vraiment citer toute l'équipe donc ça sera un MERCI général !

Merci aux nombreuses équipes qui ont croisé ma route lors des stages hors-spé :

- Merci à Fred, Sophie et Sarah vous avez été parmi les premiers à m'avoir appris beaucoup de choses, rigueur, humanité, mais aussi merci pour tous les midis où vous m'avez accueillie et m'avez fait bien rire !

- Merci à tout le service d'oncologie de Creil de m'avoir accueillie, d'avoir supporté mes plaintes journalières de la SNCF, d'avoir écouté mes péripéties pour rentrer à Amiens tous les soirs... Mais merci d'avoir fait en sorte que je me sente comme chez moi, vous m'avez clairement tous ouvert vos bras, vous m'avez fait tant rire, alors encore merci aux filles ! Merci à Myriam d'avoir toujours été aux petits soins. Et merci bien sûr à l'équipe médicale de votre patience et partage : Candice, Fatima, Sai et Farid et bien sûr au Dr Carola, qui m'a tant entouré de prévenance !

- Merci à tout le service de néphrologie d'Amiens, d'avoir fait en sorte que mon semestre soit un semestre en Or ! On peut le témoigner avec Charlotte et petit Pierre, on ne voulait plus partir ! Merci à l'équipe paramédicale de nous aider, de nous soutenir et nous faire tant rire, les

journées ont été tellement facilitées avec vous ! Merci à Pamela de tous nous subir avec toujours le même sourire et patience (oui tu as compris on déteste l'administratif et écrire nos courriers à temps). Merci à l'équipe Médical : merci au Pr Choukroun de m'avoir accueillie dans ce stage formateur, merci à Caroline, Ophélie, Coralie, Marianne, Claire, Hakim, Najeh, François, Dimitri, et Pierre !

Merci particulièrement à Pauline pour ton sens clinique, ta passion, tes rires et ta bonne humeur, et merci d'avoir toujours été à nos petits soins !

Merci à Maité, d'avoir été Maité ! Tu n'es pas mère que d'un petit garçon crois moi, tu as clairement eu un nombre incalculable d'enfants avec tous ces internes que tu as littéralement portés ! Merci pour ta rigueur, pour ta gentillesse et surtout ta bienveillance !

Et bien sûr merci à Gauthier, tu as été clairement avant tout un ami pour moi, merci de m'avoir supportée, de m'avoir aidée et tant appris à la fois ! Merci pour ton humanité et ta bienveillance, et de m'avoir fait tant rire, mon semestre a été clairement un semestre particulier avec ta rencontre ! J'espère être un jour la collègue que tu appelleras pour tes patients mais aussi pour des cafés en toute amitié !

- Merci à tout le service de réanimation ! Que ce soit l'équipe paramédicale et médicale, merci de m'avoir profondément accompagnée pendant ce semestre, ce n'était pas vraiment mon élément et pourtant vous avez fait en sorte que tous les jours soient faciles pour moi, merci pour votre confiance et votre bienveillance même si j'étais une interne particulière !

Pareil je ne pourrais pas citer toute l'équipe paramédicale, vous êtes trop nombreux mais sachez que si je restais à dormir avec vous dans les fauteuils c'est que je me sentais comme faire partie de votre famille de réa (et peut être aussi parce que j'étais stressée ahah).

Merci au Pr Maizel pour son accessibilité, son humanité, son sens clinique, et pour sa transmission et sa bienveillance !

Merci à Loay (et non merci, non je rigole, j'ai plus trop peur), à Bertrand, Thierry, Yoann et au Pr Slama pour votre transmission et bienveillance.

Merci particulièrement à mes 2 mi-hémato mi-réanimateur, Alexis et Matthieu sans qui ce semestre n'aurait pas été pareil, merci de votre patience à toutes épreuves, de votre sens clinique et de votre profond soutien tout au long du semestre (j'ai clairement passé mon temps dans votre bureau), vous êtes vraiment des fous furieux d'être autant des machines et pourtant si jeunes, je vous admire !

- Merci à tous le service de St louis C6 ! Merci à l'équipe paramédicale d'être juste VOUS ! J'ai passé un semestre incomparable à vos côtés et j'espère un jour tous vous revoir ! Merci au Pr Thieblemont de m'avoir accueillie, d'avoir été aussi accessible et disponible, merci pour

vosre bienveillance et surtout votre transmission tout au long du semestre ! Merci de passer tant de temps aux visites pour revoir les points essentiels et nous transmettre une rigueur !
Merci à Daphnée de m'avoir transmis tant de choses, merci d'avoir essayé de faire de moi une interne meilleure chaque jour, et donc merci pour ta patience !

Merci à Loïc pour ta passion et pour le partage de ton savoir pour qu'on sorte de là comme nourri ! (Nous sommes tes petites plantes aha) Et merci pour ta gentillesse !

Merci à Alexandra et Odno pour votre bienveillance, on ne s'est pas beaucoup vu mais vous avez toujours su m'apporter du soutien ! Merci également au Dr Brice, nous nous sommes juste croisés en RCP, mais merci de nous apporter conseils et challenges !

Et Merci à Roberta d'avoir été là à chaque fois que tout le monde craquait aha, merci pour ton soutien à tout épreuve, tes conseils, ta bienveillance, ton rire et ton sourire, qui nous ont tous tant apportés !

- Et enfin merci au service d'oncobiologie moléculaire ! Merci au Pr Gubler de m'avoir accueillie en catastrophe avec calme et bienveillance ! Merci à Julie d'avoir été si patiente et si gentille avec nous, complètement naïfs de la matière et parfois tant dissipés !

Merci à Camille, de m'avoir transmis tant de choses, et surtout de m'avoir clairement portée pendant tout ce semestre pour que j'arrive enfin à accoucher de ma thèse ! Merci pour tes nombreux conseils et ton soutien, ton écoute et ta patience face à ma désespérance aha !

Merci à l'équipe : Anne, Florine, Laura, Léa, Marion, Théo et Jérôme, pour tous les moments passés avec vous, de nous avoir supportés Quentin et moi clairement vos 2 petits boulets, et merci d'avoir rendu ce semestre si drôle et joyeux ! Merci de nous coacher et de répondre à toutes nos questions sans vous moquer de nous !

Merci à tous les nombreux co-internes qui ont rendu mes semestres, chaque fois si spéciaux :

- A mes premiers co-internes la team AIDE SAU d'Abbeville : j'ai clairement survécu à l'angoisse des gardes grâce à vous, et vous avez rendu ce semestre finalement si drôle (bon c'est parce que j'ai digéré le COVID que je peux dire ça) : Merci à Thomas, Maxime, Nysrine, Mathilde, Marine, Manon, Léa, Emilion, Antoine, et Clémence ! Merci particulièrement à Yacine, tu as été comme mon papa/frère/ami/chat pendant ce semestre isolé de notre famille, tu t'es si bien occupé de nous avec Louis ! On a adoré vivre avec toi et désolée pour nos moments de folies, c'est ça de vivre avec nous !

- A Clément et Rayan, vous m'avez tant apporté ! Vous m'avez aidé à prendre confiance et vous avez été si patient ! Merci de m'avoir supporté tout le semestre, et vous m'avez fait tant rire ! J'ai eu la chance de croiser votre route, j'ai rencontré des machines ! Et oui j'ai eu la chance de me retrouver encore avec toi clément pour la Rea (Hasard ?) et également pour toutes mes gardes (cette fois pas par hasard ahah) ! Même si j'ai l'impression de me marrer chaque seconde passée avec toi, saches que tu m'as appris énormément et je t'en remercie ! Même si j'aurai moins la chance de te croiser dans les couloirs à l'avenir, j'espère te croiser encore au bar !

- A mes co-internes de Nephro : Nesrine, Petit Pierre et Charlotte ! Petit Pierre et Charlotte, avec vous j'ai rencontré des collègues/amis avec une telle intelligence de cœur et de savoir que c'est difficile à imaginer ! Vous avez réussi à créer une ambiance si spéciale ! je vous aime profondément et merci d'être devenus mes amis !

- A la team de réa med, merci d'avoir été si drôle : Ali, Idris, Zineb, et Nico ! Merci à ma sœur de cœur Morgane, je n'aurai pas passé le même semestre sans toi, merci de m'avoir épaulé ce semestre, et d'avoir pris ma défense face à toutes ces brutes ahah (oui Matthieu, Alexis, Clément, Ali, Nico je parle de vous !).

- A mes 2 co-internistes du 2^{ème} et 6^{ème} semestre : Christina et Caro ! Merci pour votre transmission de savoir, rigueur et de votre douceur !

- A mes co-internes de Paris Juju, Mathilde, Martha, et Pierre ! Vous avez été clairement une rencontre exceptionnelle, j'espère vous revoir autant que possible, sans vous, ça n'aurait pas pu être la même chose, vous avez été clairement ma petite famille ! Un petit mot spécial pour

toi Caté, tu as été exceptionnellement forte ce semestre qui vient de s'écouler, j'ai tant d'admiration, j'espère un jour me remplir de tout ton savoir et de ton courage ! Tu passes ta thèse le même jour que moi, j'espère que ça nous portera chance, et que c'est le signe d'un long chemin ensemble, j'espère !

- A Quentin, tout ce que tu me racontes à longueur de journée m'impressionne et me fait tant rire ! Tu as réussi tout au long du semestre à me détendre malgré mon retard considérable pour pondre cette thèse ! Merci d'avoir su me soutenir ! J'espère que c'est le début d'une amitié (et avec Marie aussi bien sûr !).

Merci à l'ensemble de la Team Blood : Hélène, Laura, Vincent, Marion, Louis, Lydiane, Camille et Alphane !

Merci à la Team Blood mais aussi team Touquet : Ornesta et Intissar, vous êtes le mélange entre mes bébés et mes mamans à la fois, c'est indescriptible ! Merci à ce 6^{ème} semestre qui nous a tant rapprochées ! Vous êtes réellement mes petits amours !

Merci à Wissam de me faire tant rire avec toutes tes aventures, je te remercie également du courage que tu fournis chaque jour pour essayer de tenir un minimum ce groupe dans les actualités administratives aha ma pauvre on n'est pas facile à gérer ! Et du courage pour me voir en maillot de bain ! Non mais merci de m'apporter la force pour continuer à y aller !

Merci à Audrey, ma CO-INTERNE, oui c'est toi ma vrai CO-INTERNE, l'unique ! Merci de m'avoir soutenue et ce, dès le début des choix ! J'admire la femme et le médecin que tu es, et j'espère être ta collègue pour notre carrière future, car avec toi, je le sais, ma journée ne peut que bien se passer !

A mes Amis, vous le savez ô combien je vous aime et comme je suis toujours prête à tout pour vous :

- A Clairette, toi qui n'as jamais rendu une journée pareil au lycée, et à la fac ! Toi qui m'as suivi dans mes 400 coups sans avoir peur, ni sans me juger ! Et merci d'être toi !

- A la team de Bilingue, vous êtes tous loin maintenant mais sachez que j'ai grandi avec vous et j'ai rempli mon cœur de souvenirs ! Vous faites partis de pratiquement toutes mes histoires sans fin ! (Bisous spécial à Léa, Théo et Nourry)

- A Matthieu et Martin, mes premiers papas, qui m'ont subie de la 6^{ème} jusqu'en D4... Vous en êtes sorti vivant OK ?!

- A Camille et Ines, qui là clairement, je ne crois pas qu'on ait vécu les 400 coups ensemble, mais plutôt mille ! Mais nous sommes encore vivantes aha ! Merci d'avoir rendu mes années de fac remplies de bonheurs et de folies ! Camille tu m'impressionnes comment tu peux me suivre à des heures improbables en bu comme en soirée, merci d'avoir toujours su prendre soin de moi et de m'épauler ! Ines, je suis fière de la femme que tu es devenue, je suis si heureuse que tu connaisses la réussite pro et amoureuse, tu le mérites !

- A Simon, toi qui es rentré de notre Team select de P1 avec Lili, merci d'avoir été notre ami dans ce moment, tu nous as apportées de l'équilibre mais ne t'inquiète pas, tu t'es bien laissé emporter par notre folie aussi avec Lili ! Merci d'être encore à nos côtés, même si nos retrouvailles ne sont pas aussi souvent qu'on le voudrait !

- A ma Team de D4, sans qui j'aurai coulé d'ennuis et de désespoir... A Nono, Marion, Solène, Audrey, Louis, Paul ! Et bien sûr Juliette, qui me donne confiance et force ! Et j'espère continuer ma route à tes cotés à Amiens. PS : Merci à nos parties de Molki endiablées qui nous ont aidé à évacuer la pression !

- Aux poissons-chattes ! (C'est définitivement devenu notre blase officiel désolée) : Merci à Marine, Ben, Elo, Yo, Damis, Anthony, Alexis, Vato, Cyril et Perinne de me rendre chaque fois remplie un peu plus de joie et de légèreté après vous avoir vus ! J'aime nos moments d'insouciance mais je sais qu'on saura vieillir ensemble à notre façon ! Je vous aime !

- A Eléonore, mon soleil, merci d'être rentrée dans ma vie, tu as su m'adopter et accepter le petit tourbillon que j'ai apporté à Loul, ton meilleur ami ! Tu m'as choisie pour être le témoin de ton amour avec Alexis, mais j'espère être à terme bien plus, d'être le témoin d'une vie passée à vos côtés (avec Louis et Alexis, oui je ne les oublie pas aha).

- A Lisa, ma Lili, tu m'as ouvert ta porte à St-Gilles et depuis on ne se quitte plus, nous avons affronté ensemble toutes les pires situations (pro/perso) et on s'est toujours soutenue, merci d'être ma meilleure amie ! On est loin l'une de l'autre, mais chaque fois que j'ai un coup de

mou, je nous vois dans notre fameuse salle, à notre bureau, plein de courage pour affronter ce calvaire, et c'est comme ça que je me dis : je peux redonner cette énergie, c'est possible ! et j'affronte ainsi chaque étape difficile et ce grâce à toi, parce que tu as été ma force, et elle a été surhumaine ! Je t'aime ! (PS : Mange mon POULET ← c'est notre cri de guerre)

- A Paul, mon meilleur ami, tu me supportes aussi depuis le lycée et tu en gardes sûrement quelques séquelles (non mais moi aussi j'ai perdu des points de vie, OK ?) Merci de m'aimer comme je suis, d'avoir su toujours mettre en valeur mon grain de folie (si si je l'aime mon grain) Nous aussi on est resté vivants, après toutes nos péripéties, peut-être parce qu'on a encore de belles aventures à vivre ! Je t'aime mon Paulo !

A ma famille, qui a créé la femme que je suis devenue :

- A ma mère, dont je suis si fière ! Qui me donne la force nécessaire chaque jour pour continuer ! Et qui est bien sûr mon modèle !

- A mon père, dont je suis la copie conforme (si si tout le monde le dit) Merci de l'amour que tu me donnes et du soutien sans faille ! Et Merci de supporter les caprices de ta fi-fille !

- A Claire, ma maman sœur ! Tu es dans mes premiers souvenirs, et je sais ô combien tu m'aimes et moi aussi ! Tu m'as quittée pour partir vivre loin mais je ne t'en veux pas car je sais que c'est pour la bonne cause, hein Damiens, et mes chéries Camille et Pauline vous êtes bien là-bas dans votre campagne ?!

- A ma tonton, qui m'aime également sans faille et dont moi je suis si fière de lui. Dont je vante ses exploits depuis si jeune !

- A mes cousins : Pierre, Mélanie, Florence et Eric. Mes premiers souvenirs sont avec toi, Pierre, nos tétines partagées y sont peut-être pour quelque chose.

- A ma famille adoptive : j'ai toujours prié pour avoir un petit frère... finalement j'ai gagné 5 membres d'un coup et je vous remercie de la façon dont vous m'aimez, comme l'une d'entre vous, mais sachez que c'est complètement pareil pour moi, merci à Jenny, Pierre, Marine, Sandra et Jamie lee (et bien sûr maintenant Thomas, Ines, Vanessa, Lou-anne, Louise et Tom)

- A ma belle-famille : A Corinne et Guy, qui m'ont vue littéralement débarquer, la majeure partie de leur Week-end dès 2015, à squatter toutes les tables possibles de la maison pour bosser avec louis ! Merci à vous d'avoir su prendre soin de moi dès le départ, je vous en suis reconnaissante !

Merci du fils que vous avez façonné, vous pouvez être fières de lui...

A Charlotte, Edouard, Pauline et Victor, j'ai la chance de vous avoir et je vous aime profondément, hâte de créer notre Famille !

A mon meilleur ami, mon amour, ma vie Louis :

Ma dernière pensée ... toujours pour toi, et j'en suis persuadée qu'un jour ça le sera littéralement, car notre amour rime avec toujours -> non en fait avec infini x infini^{infini} x $\sqrt{\text{infini}}$

Nous sommes arrivés jusqu'à là tous les deux, car notre force c'est d'être ensemble, j'en suis convaincue.

Et merci infiniment d'aimer en retour la personne que je suis.

Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

A.	LISTE DES ABREVIATIONS	25
B.	INTRODUCTION	- 1 -
I.	LES NEOPLASMES MYELOPROLIFERATIFS PHILADELPHIE NEGATIFS	- 1 -
1.	<i>Généralités : Définition, classification, et diagnostic</i>	- 1 -
2.	<i>Physiopathologie des MPNs</i> :	- 2 -
a.	Modèle de Gilliland : mutations de type 1 et 2	- 2 -
b.	Les mutations <i>drivers</i> des MPNs.....	- 4 -
i.	Mutations sur le gène JAK2	- 5 -
ii.	Mutation sur le gène MPL	- 8 -
iii.	Mutations sur le gène CALR	- 9 -
3.	<i>Pronostic des MPNs</i> :.....	- 12 -
4.	<i>Stratégie thérapeutique</i> :	- 14 -
a.	La myélofibrose primitive :	- 14 -
b.	Polyglobulie de Vaquez et Thrombocytémie essentielle	- 15 -
II.	LE FER	- 16 -
1.	<i>Généralités</i>	- 16 -
2.	<i>Métabolisme du fer</i> :	- 18 -
a.	L'absorption dans la lumière intestinale	- 19 -
b.	Distribution	- 19 -
c.	Le stockage et l'utilisation intracellulaire	- 20 -
d.	Élimination.....	- 21 -
3.	<i>La régulation du métabolisme du fer</i>	- 22 -
a.	L'homéostasie intracellulaire :	- 22 -
b.	L'Homéostasie systémique par l'hépcidine	- 25 -
c.	Les différents niveaux d'expression de l'hépcidine	- 27 -
i.	Régulation de l'expression via l'inflammation	- 27 -
ii.	Régulation de l'expression via l'érythropoïèse	- 27 -
iii.	Régulation de l'expression via HIF.....	- 28 -
III.	METABOLISME DU FER ET MPNS	- 31 -
1.	<i>L'interconnexion entre le fer, l'oxygène et l'érythropoïèse</i> :	- 31 -
2.	<i>La dérégulation de l'homéostasie, phénomène multifactorielle dans la PV</i> :.....	- 32 -
IV.	RATIONNEL DE L'ETUDE	- 34 -
C.	METHODES	- 36 -
I.	CONCEPTION DE L'ETUDE.....	- 36 -
II.	LES DONNEES COLLIGÉES.....	- 36 -
III.	ANALYSE MOLECULAIRE	- 38 -
IV.	LA PERIODE DE SUIVI	- 38 -

V.	CRITERES DE JUGEMENT	- 39 -
VI.	ANALYSES STATISTIQUES	- 39 -
D.	RESULTATS.....	- 40 -
I.	CARACTERISTIQUES GLOBALES	- 40 -
II.	DESCRIPTION DES PATIENTS PORTEURS D'UNE POLYGLOBULIE DE VAQUEZ	- 41 -
III.	DESCRIPTION DES PATIENTS PORTEURS D'UNE THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE.....	- 45 -
IV.	SURVENUE DE THROMBOSE AU COURS DU SUIVI	- 46 -
V.	SURVENUE D'EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES AU COURS DU SUIVI	- 48 -
E.	DISCUSSION.....	- 53 -
F.	CONCLUSION	- 62 -
G.	LISTE DES TABLEAUX	- 63 -
H.	LISTE DES FIGURES	- 63 -
I.	BIBLIOGRAPHIE.....	- 64 -
J.	ANNEXES	- 73 -
K.	NOTES.....	- 79 -

A. LISTE DES ABREVIATIONS

ABL : *Tyrosine protein Kinase ABL1* / Protéine tyrosine kinase ABL1

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AKT: Protéine kinase B

ARNm : *Acide Ribonucléique Messager*

ASXL1: *Additional Sex Combs Like 1*

AvWS : *Acquired von Willebrand Syndrome* /Syndrome de von Willebrand acquis

BCR : *Breaking cluster region protein*

BMP : *Bone Morphogenetic Protein* / protéine morphogénétique osseuse

CALR : Calréticuline

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CHIP : *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential* / hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé

COX-1 : cyclo-oxygénase-1 plaquettaire

CSF3R : *Colony stimulating factor 3 receptor* / Recepteur du facteur de stimulation de la protéine 3

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DcytB : cytochrome B réductase duodéal

DMT1 : Divalent Metal Transporter 1

DNMT3A: DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 3A

Ec : Écart type

EPO: Érythropoïétine

EPOR : récepteur de l'érythropoïétine

ERFE : Erythroferrone

ERK1,ERK2 : *Extracellular Signal-Regulated Kinase 1 and 2* / Kinase régulée par les signaux extracellulaires 1 et 2

ESC : Société Européenne de Cardiologie

EZH2: *Enhancer of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit*

Fe : Symbole du Fer

Fe-S : *Cluster fer et soufre*

FPN : ferroportine

HAMP : *Hepcidin Antimicrobial Peptide* / Peptide Antimicrobien Hépcidine

HCP1 : *Haem Carrier Protein 1*

HCT : *Hematopoietic Cell Transplantation* / greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

HFE : *Homeostatic Iron Regulator Protein* / Protéine Régulatrice Homéostatique du Fer

HIF : *Hypoxia-Inducible Factor* / Facteur de transcription inductible à l'hypoxie

HIF2 α : facteur 2 alpha inductible par l'hypoxie

HRE : *Hypoxia Response Element* / Élément de Réponse à l'Hypoxie

IC95 : intervalle de confiance à 95%

IDH1,2 : Isocitrate Dehydrogenase 1,2

IL : Interleukine

IPSET-thrombosis : *International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocytopenia*

IQR : intervalle interquartile

IRE : régions sensibles au fer

IRP : protéines de régulations du fer

JAK : Protéine de la superfamille des Janus kinase

JAK2 : Janus kinase 2

JH2 : Domaine pseudo kinase de JAK2 appelé Homologie Janus 2

JNCCN : *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*

KDEL : Séquence de rétention du réticulum endoplasmique composée d'acides aminés correspondant à une lysine, un aspartate, le glutamate et la leucine (K-D-E-L)

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LDH : Lactate déshydrogénase

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MACE : *Major Adverse Cardiac Events*

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase* / Kinase activée par les mitogènes

MFP : Myélofibrose primitive

MIPSS : *Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System*

MPL : *Myeloproliferative leukemia Virus oncogène* / Oncogène du virus de la leucémie myeloproliférative

MPL/TPOR : récepteur de la thrombopoïétine

MPN : Néoplasme myéloprolifératif

MPN Phi – négatif : Néoplasme myéloprolifératif à chromosome Philadelphie négatif

MPN-NOS : Néoplasme myéloprolifératif inclassable

MPN-SAF TSS : *Myeloproliferatif neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom*

Score / Score Total des Symptômes du Formulaire d'Évaluation des Symptômes de la MPN

mTOR : *Mammalian Target of Rapamycin* /Cible de la rapamycine chez les mammifères
NGS : Next-Generation Sequencing
OMS : Organisme mondial de la santé
OR : odds-ratios
PI3K : *Phosphoinositide 3-kinase* /Kinase de la phosphatidylinositol 3
PML : *Promyelocytic leukemia protein* / Protéine de la leucémie promyélocytaire
PV : Polyglobulie de Vaquez
qPCR : analyse d'amplification en chaîne par polymérase quantitative en temps réel
RAR α : Retinoic acid receptor alpha / Récepteur de l'acide rétinoïde alpha
ROS : *Reactive Oxygen Species* / Espèces Réactives de l'Oxygène
RTf1 /CD71 : Récepteur de la transferrine 1
SFR3B1 : *Splicing Factor 3b Subunit 1* / Facteur d'épissage 3b, sous-unité 1
SMAD : *Mothers Against Decapentaplegic*
SRSF2 : *Serine and Arginine Rich Splicing Factor 2* / Facteur d'épissage riche en sérine et arginine 2
STAT : *signal transducers and activators of transcription* / Tansducteur de signal et activateur de la transcription
STEAP3 : *Six Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 3*
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TE : Thrombocytémie essentielle
TET2 : Tétrahydrobioptérine Methylcytosine Dioxygénase 2
Tf : transferrine circulante
TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta*
TNF α : *Tumor Necrosis Factor Alpha*
U2AF1: *U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1*
UTR : *Untranslated Region* / Région Non Codante
VAF : *Variant Allele Frequency* /Fréquence de l'Allèle Variant
VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire
VGM : Volume Globulaire Moyen.

B. INTRODUCTION

I. Les néoplasmes myéloprolifératifs Philadelphie négatifs

1. Généralités : Définition, classification, et diagnostic

Les néoplasmes myéloprolifératifs (MPN) peuvent être définis comme des proliférations monoclonales de cellules souches hématopoïétiques sans blocage de maturation se traduisant par une accumulation de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes dans diverses combinaisons.

La classification des MPNs a évolué au cours du temps, et a été initialement décrite comme « troubles myéloprolifératifs » (« *myeloproliferative disorders* ») par William Dameshek en 1951.

Dans la dernière classification actualisée en 2022 par l’OMS, les MPNs se composent de : la leucémie myéloïde chronique (LMC) la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE), la myélofibrose primitive (MFP), la leucémie neutrophile chronique, la leucémie chronique à éosinophiles, la leucémie myélomonocytaire juvénile et les MPNs inclassables (MPN-NOS) (1).

Parmi les MPNs, la translocation t(9 ; 22) ou chromosome Philadelphie permet de scinder le groupe de maladie en 2 catégories distinctes, avec la LMC dont la pathogenèse dépend de cette altération cytogénétique, et de l’autre les néoplasmes myéloprolifératifs à chromosome Philadelphie négatif (MPN Phi – négatif) (2).

Parmi les MPNs Phi – négatifs, ce travail va plus particulièrement s’intéresser à la PV, la TE et la MFP.

Cliniquement, les MPNs peuvent être suspectés devant une splénomégalie et les symptômes qui lui sont liés (douleur abdominale et satiété précoce), un cortège de signes microvasculaires, un prurit aquagénique et une asthénie. (3) Ils peuvent également être révélés à la suite d’une complication inaugurale, essentiellement thrombotique (artérielle ou veineuse) ou hémorragique (4).

Le profil des symptômes varie au sein et entre chaque sous-type de MPN (5).

Biologiquement, les MPNs peuvent être évoqués par :

- une érythrocytose fréquemment associée à une thrombocytose et/ou une leucocytose (panmyélose) et à une suppression de la production endogène d'érythropoïétine pour la PV
- une thrombocytose pour la TE
- une anémie avec une hyperleucocytose et ou une thrombocytose, avec une augmentation des LDH pour la MFP.

Toutefois sans s'y restreindre, car ces critères clinico-biologiques ne dessinent pas un phénotype typique de PV, TE ou MFP (6).

Les critères diagnostiques de ces 3 entités reposent actuellement sur l'association d'éléments extra-cliniques : les données du sang périphérique, associées aux résultats moléculaires et aux examens morphologiques de la moelle osseuse (1).

(Tableau supplémentaire 1, 2 et 3 en annexes).

2. *Physiopathologie des MPNs :*

a. Modèle de Gilliland : mutations de type 1 et 2

Dans les années 2000, Gary Gilliland évoqua le modèle de la leucémogénèse en 2 étapes, en introduisant 2 catégories de mutations différentes, nécessaires pour la pathogénèse d'une leucémie aiguë (7).

Les altérations moléculaires de classe I comme BCR-ABL confèrent un avantage en matière de prolifération et de survie, mais n'affectent pas la différenciation hématopoïétique.

La survenue seule de ces mutations chez les progéniteurs myéloïdes est nécessaire et suffisante pour provoquer un phénotype myéloprolifératif.

Les altérations moléculaires de classe II comme PML-RAR α , altèrent principalement la différenciation hématopoïétique (8).

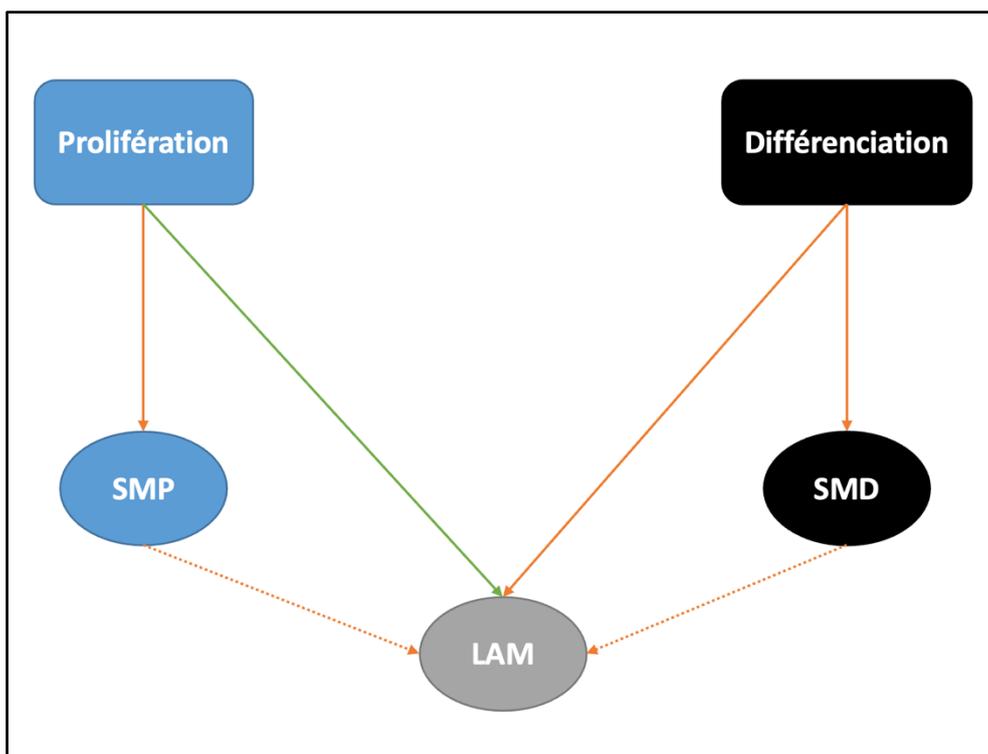


Figure 1. Représentation schématique du modèle de Gilliland

Dans la LMC, les tyrosines kinases constitutivement activées sont nécessaires et suffisantes pour le phénotype myéloprolifératif, mais ne provoquent pas en elles-mêmes une transformation en leucémie aiguë caractérisée par un blocage de différenciation des progéniteurs hématopoïétiques à un stade immature (8).

La progression des MPNs, comme la transformation de la LMC en leucémie aiguë est possible mais semble nécessiter des mutations supplémentaires de classe II selon le modèle de Gilliland (9).

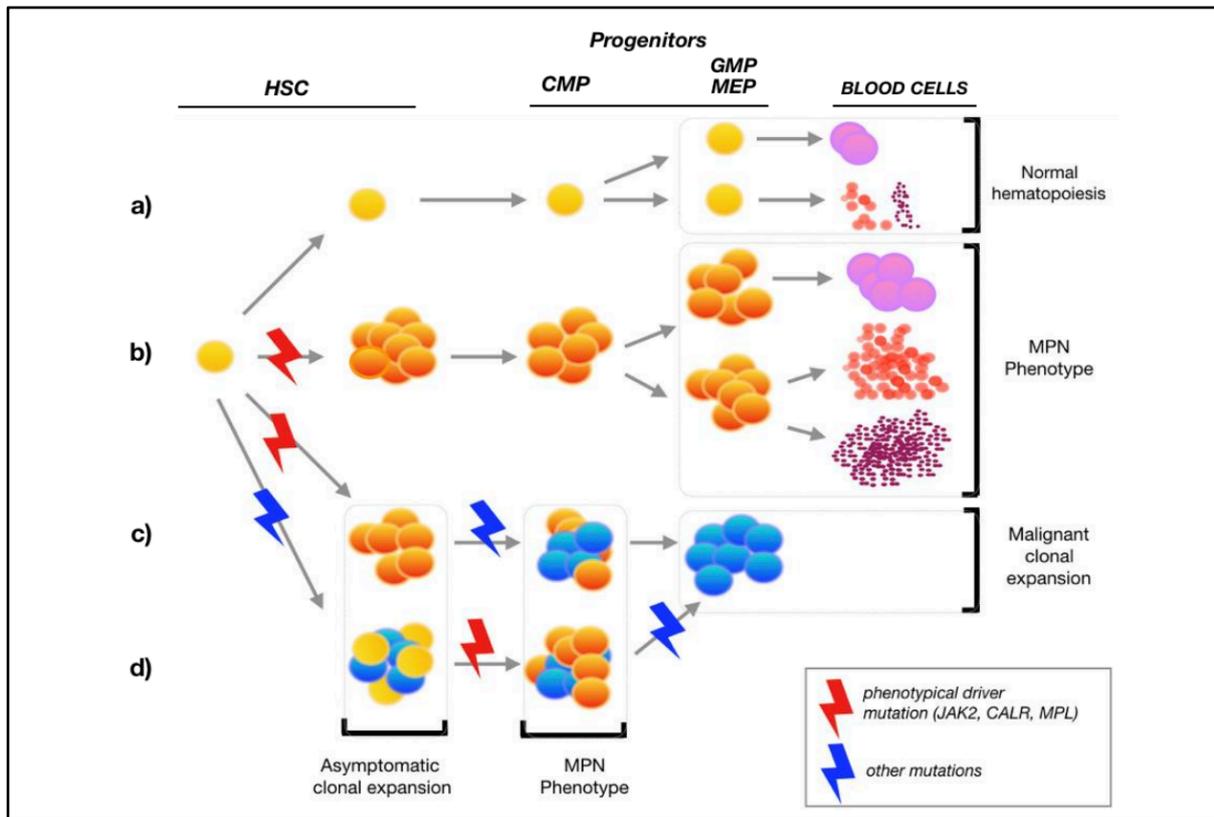


Figure 2. Physiopathologie des MPNs (10)

b. Les mutations *drivers* des MPNs

Physiopathologiquement, une altération moléculaire *driver* dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) est responsable du phénotype myéloprolifératif.

Actuellement, une grande majorité des MPNs présente des mutations au sein de 3 principaux gènes : JAK2, MPL et CALR (11).

La présence d'une mutation dans ces gènes aboutit à une activation aberrante de la voie de signalisation JAK/STAT, responsable d'une activation transcriptionnelle de gènes cibles via STAT (*Signal transducers and activators of transcription*).

Physiologiquement, la fixation d'un ligand, sur son récepteur membranaire cible, permet l'activation des JAK, protéines à activité de tyrosine kinase, par sa propre phosphorylation.

Ensuite, les STATs sont recrutées du fait de la phosphorylation du résidu tyrosine par les JAK. Cette activation permet la dimérisation des STATs et leur migration dans le noyau où elles se fixent aux séquences promotrices des gènes.

Les STATs sont à la fois un transmetteur de message et activateur de transcription (12).

i. Mutations sur le gène JAK2

Quarante ans après la découverte du transcrit de fusion BCR-ABL dans la LMC par Janet Rowley, la mutation JAK2^{V617F} en février 2006 est mise en évidence par l'équipe de William Vainchenker (13).

JAK2^{V617F} est situé au niveau de l'exon 14 du gène JAK2 sur le chromosome 9, entraînant la substitution d'une valine par une phénylalanine sur le codon 617.

Il s'agit d'une mutation notamment retrouvée dans 95% des cas des PV, et 50% des TE/MFP. Elle existe donc au sein des 3 MPNs Phi – négatif classiques (11).

La mutation JAK2^{V617F} est située dans le domaine JH2 (domaine pseudo-kinase de JAK2).

Ce domaine est physiologiquement responsable d'une régulation négative de l'activité kinase de JAK2 (14).

Dès lors, la mutation induit une activité kinase constitutionnelle en l'absence de ligand sur le récepteur, aboutissant à un engagement aberrant des voies de signalisation JAK-STAT, à l'origine de la prolifération érythroïde, mégacaryocytaire et granuleuse via les récepteurs à l'érythropoïétine (EPOR), à la thrombopoïétine (MPL) et au G-CSF (CSF3R).

Par ailleurs, en aval de JAK, les cascades PI3K/Akt/mTOR et ERK1/2 MAPK sont également impliquées (15).

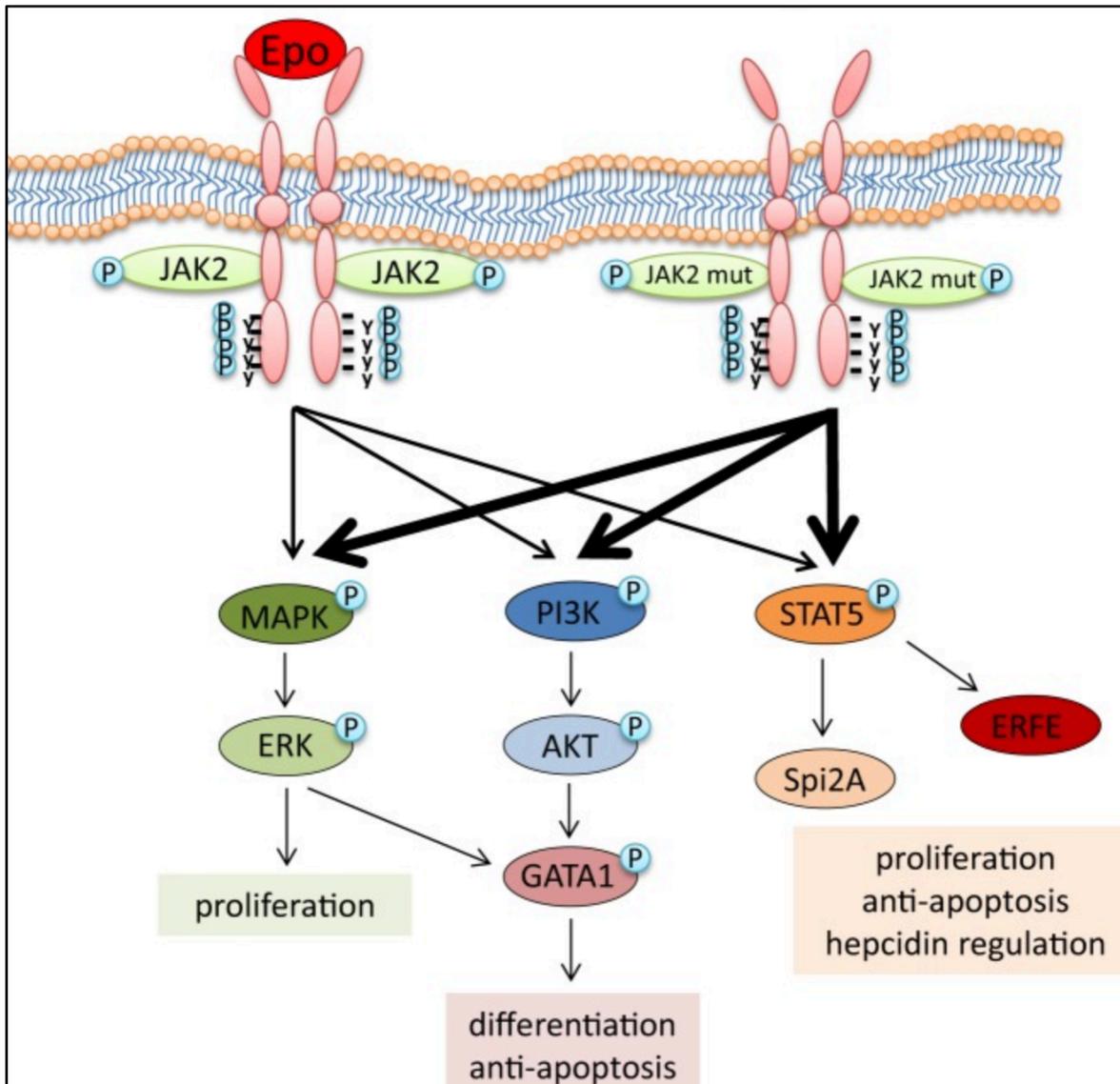


Figure 3. Schéma de la cascade JAK/STAT constitutionnellement activée par la mutation JAK2^{V617F} (16)

Dans 30% des cas la mutation JAK2^{V617F} est homozygote. Cette particularité est spécifique de la PV et de la MFP, par recombinaison mitotique de la partie distale du chromosome 9. Cela explique les valeurs supérieures de la charge allélique de la mutation dans la PV et la MFP en comparaison aux valeurs dans la TE (17).

Il existe ainsi une corrélation entre le niveau d'expression de la mutation JAK2^{V617F} et le phénotype : une faible expression étant associée à un phénotype TE-like et une expression plus élevée à un phénotype PV-like (18).

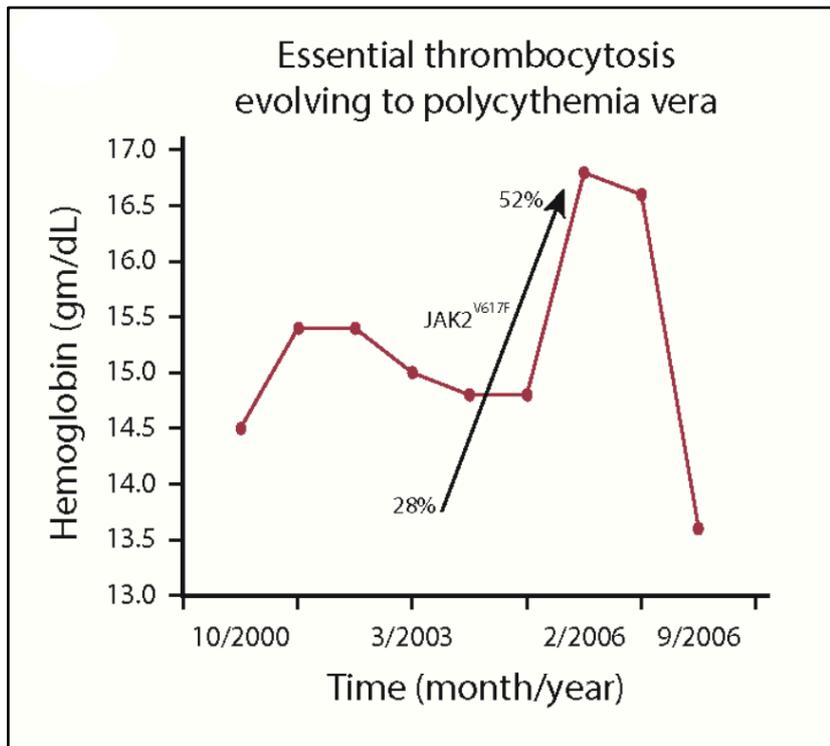


Figure 4. Évolution du phénotype de MPN selon la VAF de JAK2V617F (19)

Certains MPNs Phi – négatifs sont alors dynamiques, sujets à des transformations entre eux en raison de mutations *driver* partagées, faisant du diagnostic des MPNs une entité changeante au cours du temps (19).

En revanche, par son phénotype érythroïde restreint, la mutation de l'exon 12 du gène JAK2 est retrouvée exclusivement dans les PV. Cette mutation est prévalente dans 3% des cas de PV (20).

Par rapport à la mutation V617F, les mutations de l'exon 12 génèrent des niveaux plus élevés de phosphorylation de JAK2, ERK1 et ERK2.

De plus, l'absence de mutation de l'exon 12, chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle, concorde avec le postulat selon lequel de faibles niveaux de signalisation JAK2 favorisent la thrombocytose, tandis qu'une signalisation plus active favorise l'érythrocytose (21).

ii. *Mutation sur le gène MPL*

Par la suite, d'autres mutations ont été découvertes dans ce groupe de MPN Phi – négatif, avec les mutations du gène MPL proto-oncogène qui code pour le récepteur de la thrombopoïétine (TPO ou MPL) situé sur le chromosome 1 (22).

Elles sont principalement localisées au sein de l'exon 10 sur le résidu W515K/L/A/G/S/R.

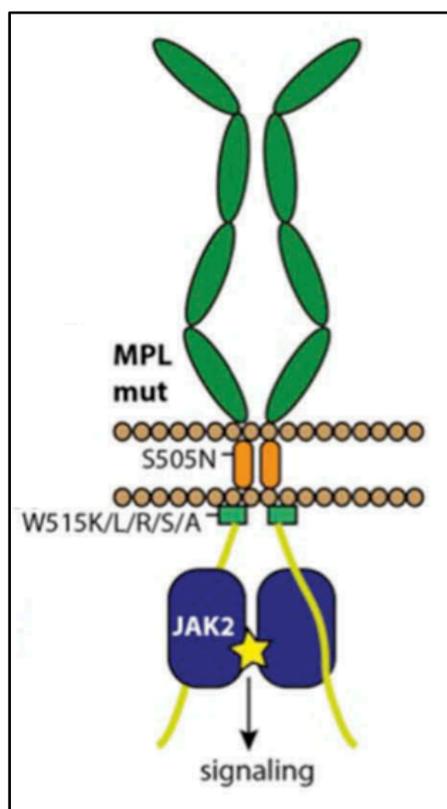


Figure 5. Schéma de la cascade JAK/STAT
constituellement activée par les mutations MPL (23)

Les mutations de MPL induisent une dimérisation stable qui à son tour active JAK2 et la voie de la thrombopoïétine, indépendamment du ligand.

La voie de la thrombopoïétine joue un rôle important dans le développement des mégacaryocytes ainsi que dans l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques (24).

Ces mutations contribuent à la prolifération mégacaryocytaire. C'est pourquoi, l'érythrocytose ou la leucocytose ne font classiquement pas partie du phénotype biologique, et les mutants MPL se limitent aux TE (3%) et à la MFP (10%) (25).

iii. *Mutations sur le gène CALR*

Le gène CALR situé sur le chromosome 19 code pour la calréticuline, protéine chaperonne impliquée dans la liaison au calcium (Ca^{2+}), localisée dans le réticulum endoplasmique et en régle l'homéostasie. Les chaperonnes assurent et stabilisent le repliement des protéines nouvellement synthétisées dans l'objectif d'atteindre leur conformation correcte, via la liaison à leurs sites N-glycosylés.

De même, elles jouent un rôle important dans la protection des protéines contre l'agrégation et la dégradation ainsi que dans l'adressage à leur site d'action (26).

Les mutations CALR situées sur l'exon 9 induisent un décalage du cadre de lecture générant une nouvelle séquence peptidique en C-terminal, entraînant la perte du motif de rétention dans le réticulum endoplasmique (KDEL). Les 2 principales mutations sont une délétion de 52 paires de bases ($\text{CALR}^{\text{del52}}$) dit de type 1 et une insertion de 5 paires de bases ($\text{CALR}^{\text{ins5}}$) dit de type 2.

La protéine acquiert la capacité d'activer de manière constitutive, les récepteurs cytokiniques TPOR et CSF3R, qui sont fortement N-glycosylés, et ceci indépendamment de leurs ligands respectifs. L'interaction entre les mutants CALR et TPOR conduit directement à une dimérisation étroite du domaine kinase JAK2 et à son activation.

Il y a également une activation constitutive de CSF3R, mais ne conduisant qu'à une prolifération à court terme. En revanche, EPOR ne peut supporter l'activation de la voie JAK-STAT par les mutants CALR (27).

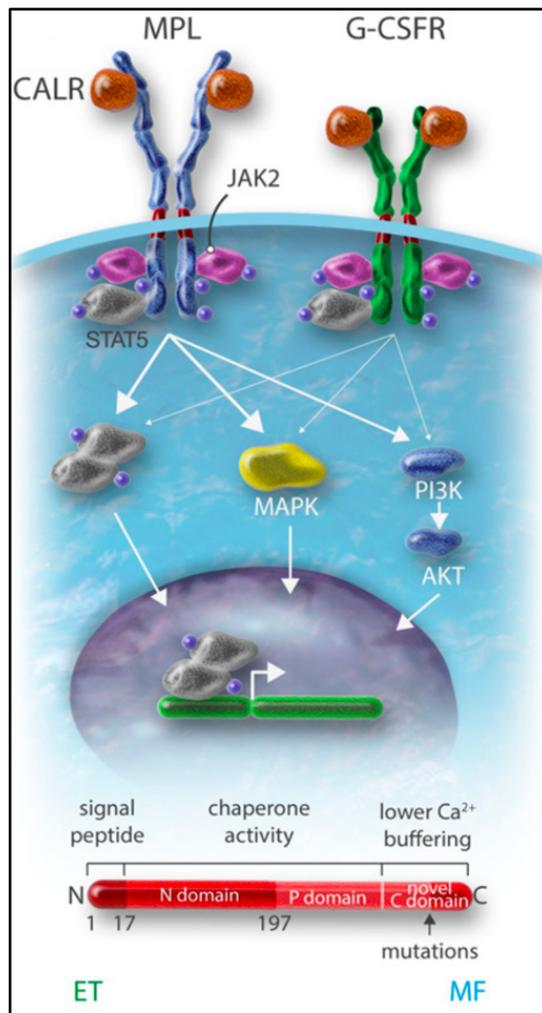


Figure 6. Schéma de la cascade JAK/STAT
constituellement activée par les mutations CALR (11)

Ces mutations sont donc retrouvées dans la MFP (25%) et la TE (20%) (25).

La mutation de type 1 est aussi plus prépondérante dans la MFP que dans la TE.

En effet, la séquence protéique des mutants de type 1 (CALR^{del52}) est davantage modifiée que celle des mutants de type 2 (CALR^{ins5}), entraînant une modification plus importante des flux calciques notamment (28,29).

Par conséquent, CALR^{del52} induit des changements phénotypiques plus importants que CALR^{ins5}, notamment la thrombocytose, la leucocytose, la splénomégalie, l'hypocellularité de la moelle osseuse, l'amplification de la lignée mégacaryocytaire, l'expansion et l'avantage concurrentiel du compartiment des cellules souches hématopoïétiques. De plus l'homozygotie amplifie ces caractéristiques (30).

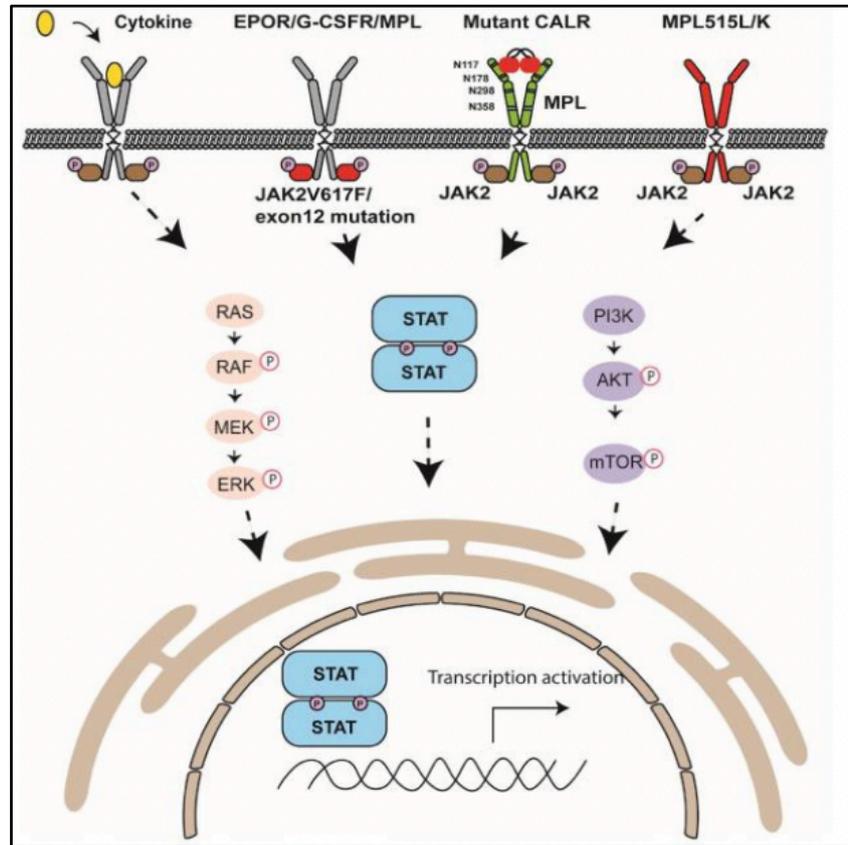


Figure 7. Schéma des différentes mutations drivers responsable des MPNs (31)

En somme, les MPNs mutés CALR et MPL (TE et MFP) présentent une différence phénotypique centrée sur la prolifération des mégacaryocytes, par une signalisation via les voies JAK-STAT/PI3-K-AKT différente de celle induite par $JAK2^{V617F}$, avec une activation constitutive et indépendante du ligand de TpoR (27).

Ainsi classer les MPNs selon les altérations moléculaires semblent apparaître plus adéquate, permettant ainsi une meilleure corrélation de leur présentation clinique plutôt que la classification morphologique conventionnelle (29).

Ces mutations ont permis de diagnostiquer un plus grand nombre de MPNs non LMC. Toutefois, environ 10 à 15 % des TE ou MFP ne présentent aucune mutation sur ces trois gènes, on parle alors de MPNs triples négatifs. Cependant, lors des examens diagnostiques, l'attention portée sur les hotspots des mutations au moyen de techniques ciblées, peut négliger des mutations rares et conclure à tort à une TE ou une MFP triple négative (11).

3. Pronostic des MPNs :

Les MPNs sont des pathologies chroniques, dont le pronostic est sous-tendu à court ou moyen terme par plusieurs paramètres :

D'une part le risque thrombotique lié à l'hyperviscosité sanguine, à la dysfonction des propriétés d'adhésion des leucocytes et des plaquettes, et possiblement à un état pro-inflammatoire. D'autre part, le risque hémorragique lié essentiellement à un syndrome de von Willebrand acquis (*AvWS*).

Par ailleurs à long terme, les PV et TE sont à risque d'évolution vers une myélofibrose secondaire. D'après l'ensemble des méta-analyses, le risque d'évolution à 15 ans vers la myélofibrose secondaire est estimé de 6 à 14% pour la PV et de 4 à 11% pour la TE (32).

Les MPNs sont également à risque d'évolution vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) grévant leur survie, avec des estimations sur 15 ans de 2,1 à 5,3 % pour la TE, de 5,5 à 18,7 % pour la PV et à plus de 20 % pour le MFP (33).

Le risque de cancer non hématologique secondaire et les complications cardio-vasculaires impactent également au pronostic.

En revanche, c'est un groupe de maladies hétérogènes sur le plan pronostic.

Dès lors, des scores se sont développés pour mieux appréhender le devenir des patients.

Le Score pronostique de la MFP, MIPSS70+ version 2.0 (MIPSS70 amélioré par caryotype), a permis toutefois de faire évoluer les scores de la PV et de la TE, en prenant en compte en plus des valeurs clinico-biologiques, les données cytogénétiques et moléculaires (34,35) (Figure supplémentaire 1 en annexes).

Selon ces nouveaux modèles pronostiques MIPSS-ET et MIPSS-PV, les facteurs de risques génétiques indépendants pour la survie globale, dans la TE comprenaient les mutations SF3B1 / SRSF2, et pour la PV la mutation SRSF2 et le caryotype (36).

Ces scores permettent de séparer des groupes de patients dont la survie médiane peut différer significativement de 33,2 ans à 9,4 ans dans la TE et de 25,3 ans à 5,4 ans dans la PV.

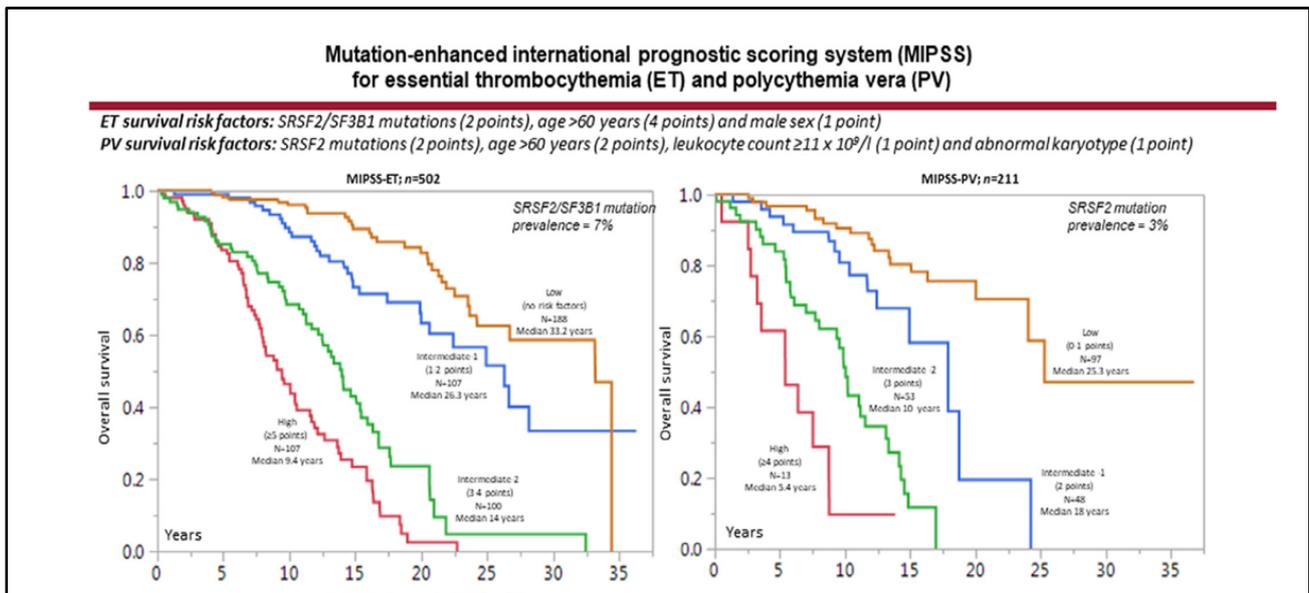


Figure 8. Nouveaux scores pronostiques des MIPSS-PV et MIPSS-TE et leur groupes de risques respectifs (36)

L'hétérogénéité de l'évolution des MPNs est expliquée en partie par la présence d'autres anomalies génétiques (épigénétique, épissage, facteurs de transcription).

Ce sont des mutations beaucoup moins spécifiques des MPNs classiques puisque retrouvées dans d'autres hémopathies malignes.

Elles concernent des régulateurs épigénétiques (TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, DNMT3A) impliqués dans la dominance clonale.

Les mutations d'épissage (SF3B1, SRSF2, U2AF1) sont également retrouvées dans les néoplasmes myélodysplasiques.

EZH2, ASXL1, SRSF2, IDH1/2 sont responsables de la sévérité du phénotype et associés à la transformation de la maladie vers une myélofibrose secondaire ou vers la LAM (11).

La hiérarchie clonale peut être définie et délimitée, en fonction des associations et des séquences d'apparition des lésions génétiques (37).

L'ordre des mutations (mutations de TET2 ou de DNMT3A avant ou après JAK2^{V617F}) peut également interférer sur le phénotype TE ou PV.

Par exemple, la survenue d'une mutation de JAK2 avant celle de TET2 aboutit préférentiellement à un phénotype de PV, en favorisant l'apparition de l'homozygotie de JAK2^{V617F} privilégiant la polycythémie, permettant de maintenir le phénotype PV au cours du temps.

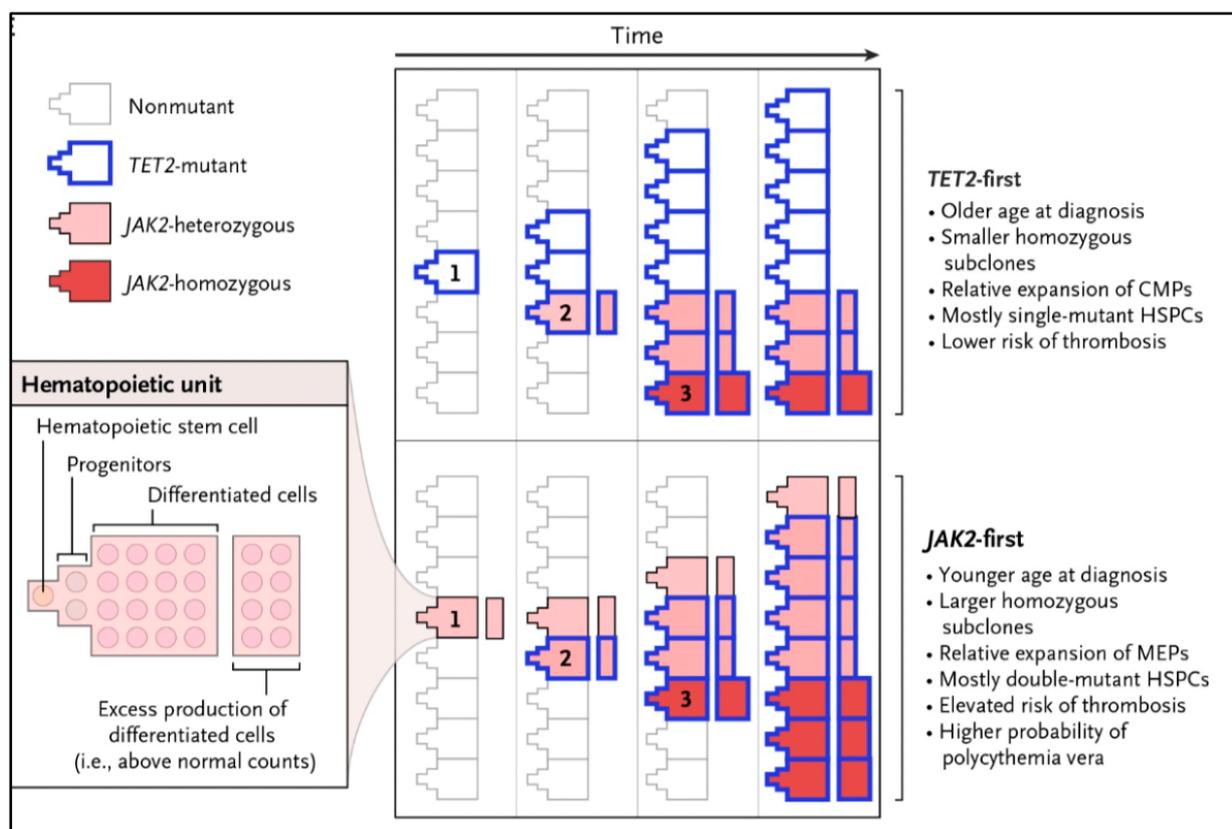


Figure 9. L'ordre mutationnel influence le phénotype MPN (38)

En outre, ces mutations peuvent être retrouvées chez certains patients, en l'absence de caractère pathologique. On parle d'hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé (CHIP), phénomène associé au vieillissement, prédisposant aux complications cardio-vasculaires et faisant le lit de futures hémopathies malignes (39).

4. Stratégie thérapeutique :

a. La myélofibrose primitive :

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HCT) est la seule option de traitement potentiellement curative permettant des rémissions à long terme pour les patients atteints de MFP ou de myélofibrose secondaire.

Cependant, étant donné que l'HCT est associée à un taux significatif de complications et de morbidités liées à la transplantation, le choix de la stratégie thérapeutique est basé sur le risque de transformation ou d'évolution de la maladie, notamment par les scores cités précédemment.

Si les critères d'éligibilité à l'HCT ne sont pas respectés, les options thérapeutiques possibles sont les inhibiteurs de JAK2 (ruxolitinib, fedratinib ou pacritinb) ou l'inscription à un essai clinique.

Pour les MFP de faible risque, asymptomatique, d'après les recommandations du *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (JNCCN), celles-ci doivent être seulement surveillées pour détecter les signes et symptômes de progression de la maladie avec le MPN-SAF TSS (MPN-10).

Si le patient est symptomatique, les options reposent sur le ruxolitinib, le peginterféron α -2a, l'hydroxyurée et l'inscription à un essai clinique (40).

b. Polyglobulie de Vaquez et Thrombocytémie essentielle

La stratégie thérapeutique est basée sur le risque de faire une complication thrombo-hémorragique. L'arsenal thérapeutique est composé principalement de la phlébotomie pour la PV avec un objectif seuil d'un hématocrite $<$ à 45% ou à un traitement cytoréducteur pour la TE ou la PV.

Le risque thrombotique est également stratifié à l'aide plusieurs paramètres tels que l'âge \geq 60 ans, un antécédent de thrombose veineuse ou artérielle et la présence de la mutation JAK2 pour la TE.

Les recommandations actuelles préconisent la prescription d'un antiagrégant en présence de facteurs de risque cardiovasculaire, sauf si la thrombocytose est supérieure à 1 million/ μ l ou alors en présence d'une suspicion de Syndrome de von Willebrand acquis par l'existence d'une activité du cofacteur de la ristocétine $<$ 20-30%, liée au risque hémorragique induit.

Par ailleurs l'utilisation d'un anti-agrégant semble efficace sur les troubles vasomoteurs (microvasculaires).

En l'absence de réponse à la phlébotomie pour la PV, ou devant des facteurs de risques thrombotiques dans la TE, un traitement cytoréducteur de première génération (hydroxyurée) ou un traitement cytoréducteur de nouvelle génération (peginterféron α -2a, inhibiteurs de JAK2) sont proposés (41).

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont basées sur le risque d'événement thrombotique car les traitements cytoréducteurs ne modifient pas le risque d'évolution vers une myélofibrose secondaire ou une LAM.

La phlébotomie est néanmoins pourvoyeuse de carence en fer dans la PV.

Toutefois, avant même l'utilisation de la phlébotomie, 52% des patients PV présentent une carence en fer au diagnostic dont le mécanisme physiopathologique demeure inconnu (42).

II. Le Fer

1. Généralités

Le fer est un oligo-élément, représenté par le symbole Fe, et l'un des éléments les plus couramment trouvés sur Terre.

Sur le plan biologique, le fer joue un rôle crucial dans le fonctionnement de nombreux organismes. Par ses propriétés d'oxydo-réduction de transfert d'électrons, il est un des composants essentiels de diverses enzymes impliquées dans des processus biochimiques vitaux, et apparaît indispensable à la synthèse de l'ADN.

Il est également essentiel à la formation de l'hémoglobine permettant le transport de l'oxygène.

Aussi crucial que soit le fer à la survie cellulaire, il peut aussi être toxique. Il favorise la mort cellulaire par un mécanisme direct appelé la ferroptose.

En effet, via un transfert d'électrons le fer soluble peut réagir avec l'oxygène, et s'engager dans la réaction de Fenton ($\text{Fe}^{2+}(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+}(\text{aq}) + \text{OH}^-(\text{aq}) + \text{HO}\cdot$). Ceci génère un stress oxydatif (ROS) qui attaque et endommage les macromolécules cellulaires (lipides et acides nucléiques) et favorise ainsi la mort cellulaire. À terme ces mécanismes sont à l'origine de lésions pouvant entraîner une fibrose tissulaire et un dysfonctionnement des organes, faisant le lit de l'oncogenèse (43,44).

Le fer est présent dans l'organisme sous deux formes : le fer ferrique (Fe^{3+}), forme insoluble, et le fer ferreux (Fe^{2+}), quant à lui soluble. Sur terre, la forme la plus représentée est le fer ferrique, très peu biodisponible pour les organismes vivants.

Par conséquent, les organismes biologiques ont développé des mécanismes qui conservent le fer et le recyclent en interne (45).

C'est pourquoi un entretien minutieux de son homéostasie est nécessaire. La perturbation de l'homéostasie du fer peut se manifester par un déficit ou un excès corporel total en fer.

De plus, il peut exister une mauvaise distribution du fer entre les différents tissus de l'organisme responsable d'une mauvaise répartition entre les organes, dont certains se verront carencés et d'autres surchargés en fer (45).

Lors des situations d'excès corporel total en fer ou de forte concentration de fer intracellulaire, la génération de radicaux nocif est favorisée.

Il peut remplacer d'autres métaux de transition dans leur liaison aux protéines, entraînant une fonction protéique défectueuse et une enzyme inactive, cela se voit notamment lorsque le fer remplace le manganèse comme cofacteur métallique de la superoxyde dismutase 2 (46).

Toutefois, lors des situations de carence en fer, la génération de radicaux libres ROS est également favorisée (47).

La majorité du fer corporel (~ 60 à 70 %) est utilisé dans l'hémoglobine (48), mais le foie et les muscles sont les autres organes également riches en fer. De plus, 20 à 30 % du fer corporel est stocké dans les hépatocytes et dans les macrophages réticulo-endothéliaux, en grande partie sous forme ferritine. Le fer lié à la transferrine circulante (Tf) représente une petite fraction (~ 3 mg) mais est dynamique et se renouvelle ~ 10 fois par jour (49).

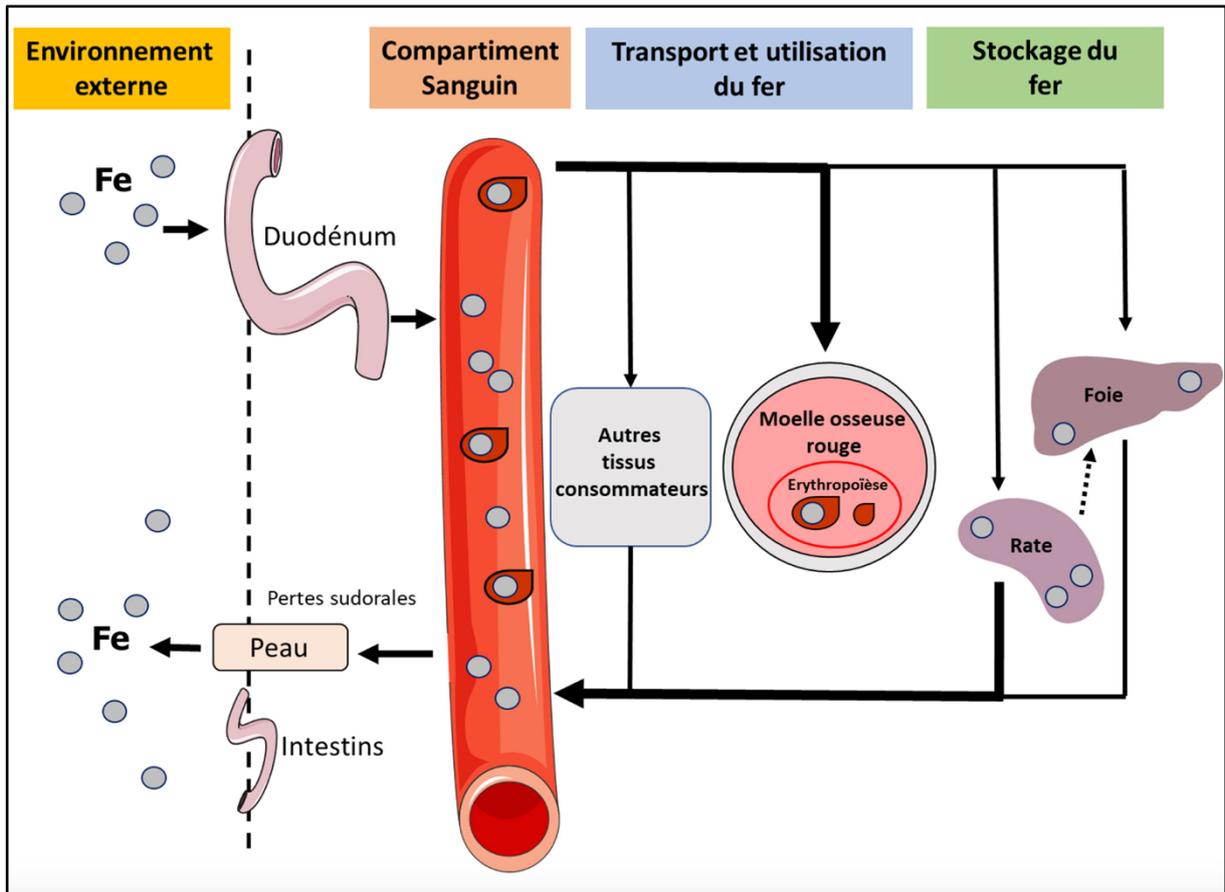


Figure 10. Répartition du fer dans l'organisme (50)

2. Métabolisme du fer :

Le métabolisme du fer dans l'organisme est un processus complexe qui implique plusieurs étapes et axes de régulations.

La caractéristique distinctive dans l'homéostasie du fer entre les organismes uniques et multicellulaires est la nécessité pour ces derniers de transférer le fer des sites d'absorption aux sites d'utilisation et de stockage (51).

a. L'absorption dans la lumière intestinale

L'absorption intestinale se fait à partir des deux formes de fer différentes (43).

Le fer héminique, d'origine animale, est lié à l'hème. Celui-ci est directement intégré sous forme ferreuse par le biais d'un transporteur membranaire spécifique de l'hème à la surface des entérocytes : la *Haem Carrier Protein 1* (HCP1). Le Fe^{2+} sera alors libéré dans le cytosol lors de la dégradation de l'hème via l'hème oxydase.

Le fer héminique ne constitue qu'une petite fraction du fer alimentaire disponible, mais est hautement disponible pour l'absorption.

En effet environ 20% du fer héminique présent dans la lumière intestinale est absorbé (52).

Au contraire, l'absorption du fer non héminique est faible d'environ 5%. Le fer non héminique ou inorganique, d'origine végétale, se trouve principalement sous forme ferrique.

Afin d'être absorbé, une réduction est nécessaire au préalable, en fer ferreux, via le cytochrome B réductase duodénal (DcytB) facilité par un pH acide (53). Ensuite, le fer est absorbé via le transporteur *Divalent Metal Transporter 1* (DMT1), principalement exprimé à la membrane apicale des entérocytes.

Son rôle est le transport des métaux divalents, essentiellement le fer provenant de la lumière intestinale vers les cellules épithéliales. Il est également présent à la surface des cellules rénales, hépatiques et du système nerveux central.

b. Distribution

Le fer est exporté de la cellule via la ferroportine (FPN), protéine transmembranaire présente à la surface des cellules des tissus impliqués dans le stockage ou la distribution du fer (entérocytes, hépatocytes, macrophages...) (51).

Cette protéine est la seule connue capable d'exporter le fer du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire contribuant ainsi à l'augmentation de la sidérémie.

Elle permet ainsi la libération du fer par les macrophages lors de l'érythrophagocytose, la libération du fer stocké dans les hépatocytes et enfin après l'absorption duodénale la libération du fer par les entérocytes (51,54).

Pour être exporté via la FPN, le fer doit subir une réoxydation de Fe^{2+} en Fe^{3+} par la céruloplasmine (55).

Dans le plasma, le fer est très peu présent à l'état libre, puisqu'il est principalement transporté par la transferrine (Tf) ou sidérophiline qui maintient Fe^{3+} dans un état redox-inerte (55).

La Tf lie jusqu'à 2 molécules de fer par molécule et sature ses deux sites de liaison entre 25 et 45% (45).

La Tf se lie ensuite à son récepteur (RTf1 ou CD71), présent à la surface des cellules, permettant ainsi la captation du complexe transferrine-fer par endocytose.

Une fois à l'intérieur de la cellule, le fer est libéré de la transferrine et peut être à nouveau utilisé pour divers processus cellulaires.

La Tf est principalement présente à la surface des cellules des tissus impliqués dans le stockage ou la distribution du fer, tels que les entérocytes, les hépatocytes, les macrophages du système réticulo-endothélial (dont la rate et le foie), et enfin les précurseurs érythroïdes au sein de la moelle osseuse (56).

En résumé, le cycle de la Tf est indispensable pour l'apport de fer aux cellules érythroïdes, et il s'agit du seul donneur de fer physiologique pour l'érythropoïèse (55).

c. Le stockage et l'utilisation intracellulaire

Une fois entré dans la cellule, les atomes de fer peuvent être utilisés immédiatement par la cellule comme pour la création de l'hème dans les précurseurs érythroïdes, la fixation sur des facteurs de transcription, ou sur des protéines contenant des *clusters* Fe-S de la chaîne de transport d'électrons, et enfin interviennent dans la synthèse d'ADN et la croissance cellulaire.

Ou bien, être stockés sous forme de ferritine, protéine intracytoplasmique qui peut contenir plusieurs milliers d'atomes de fer (57).

Afin d'être fonctionnel dans la cellule, le fer doit à nouveau être réduit en Fe^{2+} via le milieu acide de l'endosome (par STEAP3) puis être transporté à travers la membrane endosomale vers le cytosol par le récepteur DMT1.

Ainsi, DMT1 n'est pas seulement responsable de l'absorption du fer alimentaire dans l'intestin, mais constitue également un élément crucial en assurant le transport de Fe^{2+} à travers la membrane endosomale (55).

Bien que toutes les cellules puissent importer, exporter ou stocker du fer, certaines ont des fonctions spécifiques telles que les érythroblastes spécialisés dans l'absorption du fer, les macrophages et les entérocytes dans l'exportation du fer et les hépatocytes dans le stockage du fer (58).

d. Élimination

L'élimination physiologique du fer est limitée à la desquamation du tissu intestinal et aux menstruations.

Le métabolisme du fer opère alors dans un circuit fermé. L'organisme recycle en permanence les atomes de fer, via les macrophages qui phagocytent les cellules sénescents chargées en fer. La majeure partie du fer dans le plasma provient du fer recyclé par les macrophages (59).

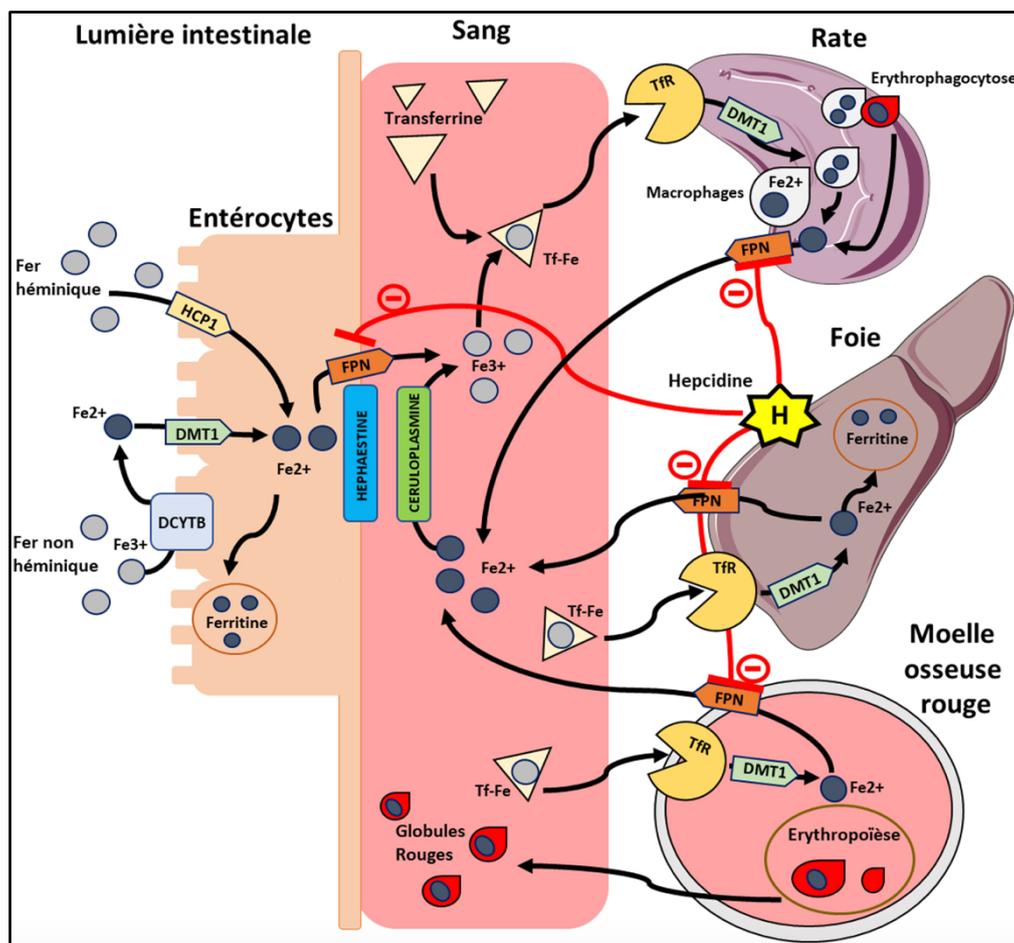


Figure 11. Schéma du parcours du fer dans l'organisme (50)

3. La régulation du métabolisme du fer

Comme décrit précédemment chez les eucaryotes, il n'y a pas de mécanisme physiologique pour éliminer un excès martial.

L'évolution a sélectionné des mécanismes précis de contrôle de l'homéostasie du fer, en ajustant finement la synthèse ou la régulation des protéines impliquées dans l'absorption, le stockage et l'utilisation du fer dans l'organisme.

Le métabolisme du fer est régulé sur 2 niveaux, l'homéostasie systémique et l'homéostasie cellulaire.

La régulation systémique, régit la distribution du fer entre les différents tissus de l'organisme. Elle est contrôlée par l'hepcidine, une hormone peptidique synthétisée par les hépatocytes (60).

Quant au contrôle du niveau de fer intracellulaire, le système de régulation est médié par l'interaction des protéines de régulations du fer (IRP) et les régions sensibles au fer (IRE) situées dans des régions non traduites des ARNm de nombreuses protéines impliquées dans le métabolisme du fer, de l'oxygène et du métabolisme énergétique.

a. L'homéostasie intracellulaire :

Le Système IRE/IRP est un contrôle post transcriptionnel de l'expression de la ferritine, de RTf1, de DMT1, de la FPN, et du facteur 2 alpha inductible par l'hypoxie (HIF-2 α), un facteur de transcription qui orchestre les réponses moléculaires à l'hypoxie, via l'absorption du fer. Ce système a été décrit pour la 1^{ère} fois en 1987, par les équipes du Dr Hentze *et al* (61).

Les IRE sont des segments de 25 à 30 nucléotides en épingle à cheveux (62).

Très conservés entre les espèces, ces motifs sont situés dans les régions 5' ou 3' non traduites (5' ou 3'-UTR) des ARNm codant pour les protéines impliquées dans le métabolisme, le transport et le stockage du fer (63).

Leur interaction est régie par la conformation de l'IRP. Les IRP étant constituées de groupements sulfurés, lorsque le niveau de fer intracellulaire sera bas, la protéine se présentera sous sa forme apoprotéine (c'est-à-dire sans son centre fer-souffre) et pourra se lier aux IRE au niveau de l'ARNm grâce à une conformation adéquate, facilitant cette interaction (63).

Cette liaison réprime la traduction ou prolonge la demi-vie de l'ARNm selon que l'IRP se lie à l'ARNm dans sa région 5'UTR ou 3'UTR respectivement (64).

A contrario, dans les situations de concentrations de fer intracellulaires suffisantes, la présence du *cluster* 4Fe-4S au sein du site actif de l'IRP sera rétablie et permettra d'être utile à des fins enzymatiques au sein du cycle de Krebs, tout en la rendant moins affine pour l'IRE (65).

En somme, le niveau de fer intracellulaire régule l'activité des IRP en modifiant leur affinité pour les IRE présents sur les ARNm des protéines liées au métabolisme du fer.

Lorsque le niveau intracellulaire du fer est bas, l'objectif sera de rétablir une concentration cellulaire suffisante en augmentant son absorption, en diminuant son stockage afin qu'il soit utile pour assurer les fonctions cellulaires, et en diminuant ses trajets vers le milieu extracellulaire au travers de son exportation.

Dans cette situation précise la liaison IRE/IRP est assurée :

- en 3'UTR des ARNm de DMT1 et RTf1 permettant leur stabilisation en les protégeant de la dégradation. L'expression de ces 2 récepteurs est ainsi augmentée, assurant l'augmentation de l'absorption.
- en 5'UTR des ARNm de la ferritine et de la FPN, réprimant leur traduction. L'expression de ces derniers est ainsi diminuée, limitant le stockage et son exportation vers le milieu plasmatique.

A l'inverse, lorsque le niveau intracellulaire du fer est trop augmenté, l'objectif sera de diminuer la concentration cellulaire en fer, au moyen d'une limitation de son absorption, d'un stockage plus intensif ou d'une meilleure répartition du fer dans les tissus en augmentant son exportation.

Dans cette situation, la liaison IRE/IRP est peu affine :

- en 3'UTR des ARNm de DMT1 et RTf1, les exposant cette fois, à être les cibles des endonucléases, diminuant leur traduction. L'expression de ces 2 récepteurs diminue, limitant ainsi l'absorption cellulaire excessive.
- en 5'UTR des ARNm de la ferritine et de la FPN, permettant à nouveau une libre traduction de ces derniers. L'expression de la ferritine et de la FPN augmentent, majorant ainsi le stockage et l'exportation du fer. (57,66)

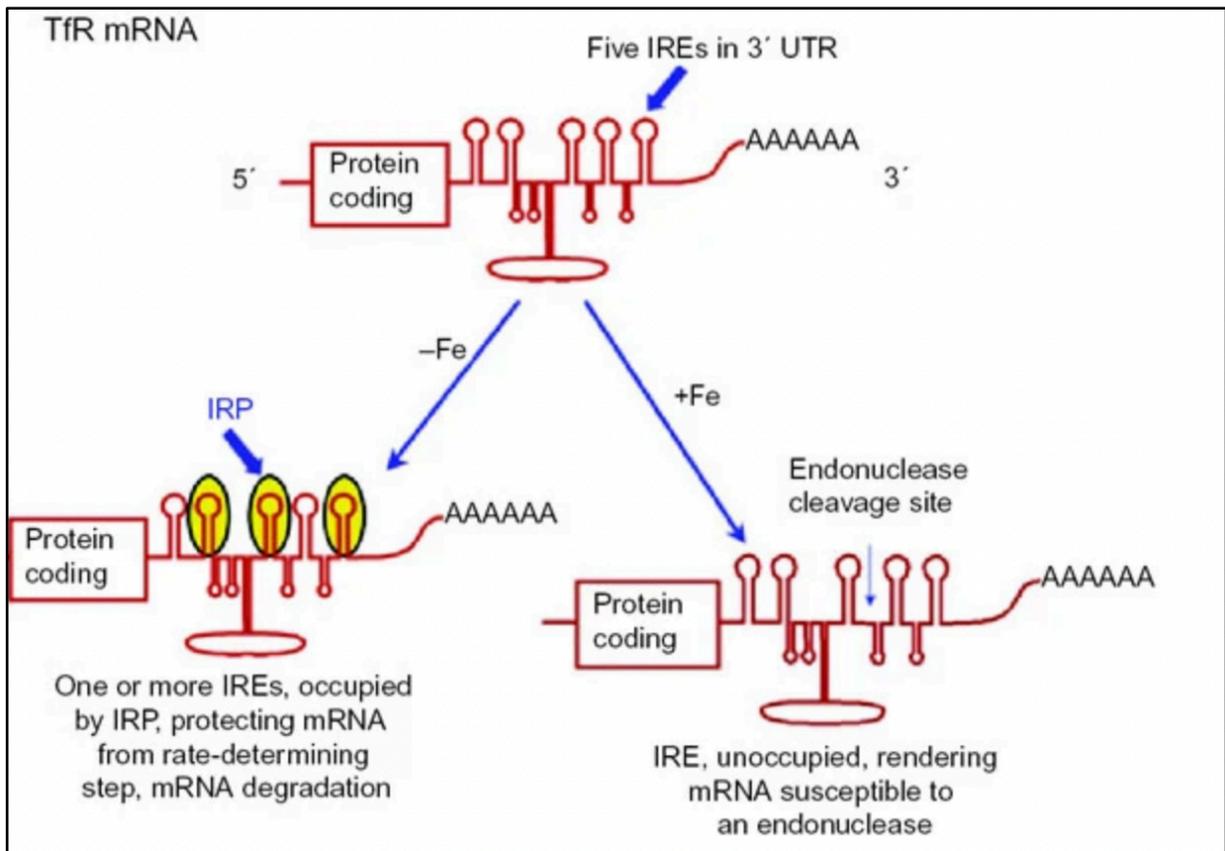


Figure 12. Système IRE/IRP et ARNm de DMT1 et Tf1 (63)

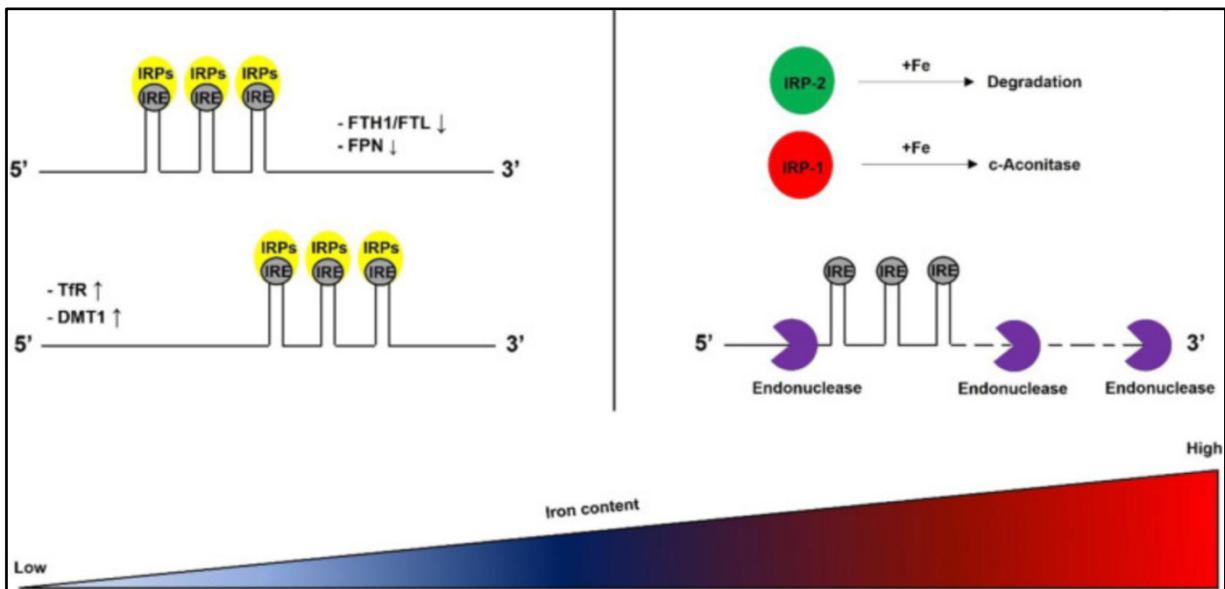


Figure 13. L'homéostasie intracellulaire du fer par le système IRE/IRP (67)

b. L'Homéostasie systémique par l'hepcidine

L'homéostasie systémique implique la régulation de la distribution du fer aux différents tissus ou système dans l'organisme. Cette régulation est médiée par l'hepcidine via la FPN.

Ainsi mis à part la régulation post-transcriptionnelle, la FPN est aussi directement régulée par cette hormone peptidique (45).

La FPN sera la cible de l'hepcidine via 2 principaux mécanismes (68) :

- l'occlusion de sa conformation de récepteur transmembranaire ouvert vers l'extérieur
- son endocytose et sa dégradation par ubiquitination dans le protéasome.

Ainsi, dans des situations où le fer plasmatique est bas, c'est-à-dire une situation d'hyposidérémie, la sécrétion d'hepcidine sera abaissée, voire nulle permettant à la FPN de libérer le fer de la cellule vers le milieu plasmatique afin qu'il soit redistribué et d'assurer le recyclage via les macrophages. Ce phénomène adaptatif est utile lors d'une carence d'apport, lors d'une perte excessive en cas de saignements entraînant à terme une anémie ferriprive, lors d'une augmentation de son utilisation comme l'érythropoïèse intensive ou aussi physiologiquement lors de la grossesse.

Au contraire dans des situations d'excès de fer, la sécrétion d'hepcidine permettra l'occlusion du transporteur et une séquestration du fer, sous forme de réserve au sein de la ferritine.

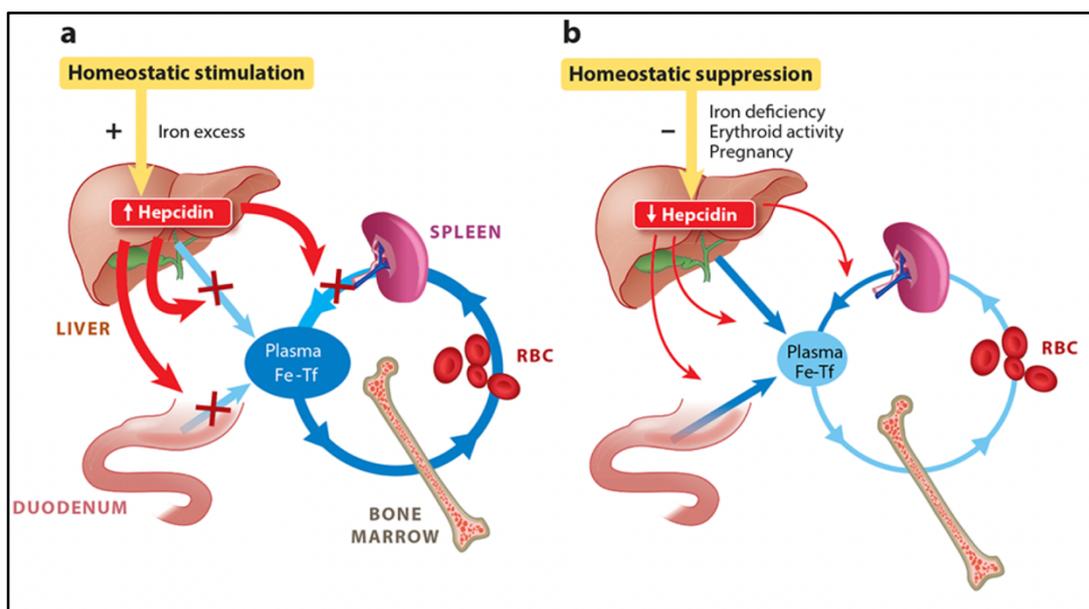


Figure 14. Principe de l'hepcidine sur la distribution du fer (69)

Des données de la littérature ont prouvé que la liaison entre FPN et l'hepcidine était fortement potentialisée en présence de fer (jusqu'à 80 fois plus affine), en raison de l'effet stabilisateur du fer sur le site de liaison de l'hepcidine sur la FPN (68). Ainsi l'hepcidine se fixe sur la FPN en fonction de la quantité de fer présente au sein des différents tissus (68).

Concernant le mécanisme de détection de fer extracellulaire, deux capteurs existent, avec les récepteurs de la transferrine, TFR1 et TFR2, ainsi que la protéine membranaire HFE (qui interagit avec les deux récepteurs).

Ces récepteurs permettent ensuite de moduler la signalisation de la protéine morphogénétique osseuse (BMP), produite par les cellules sinusoidales du foie.

La liaison des ligands BMP aux récepteurs cités précédemment, active la phosphorylation du SMAD 1/5/8 et augmente la transcription du gène HAMP codant pour l'hepcidine (55,69).

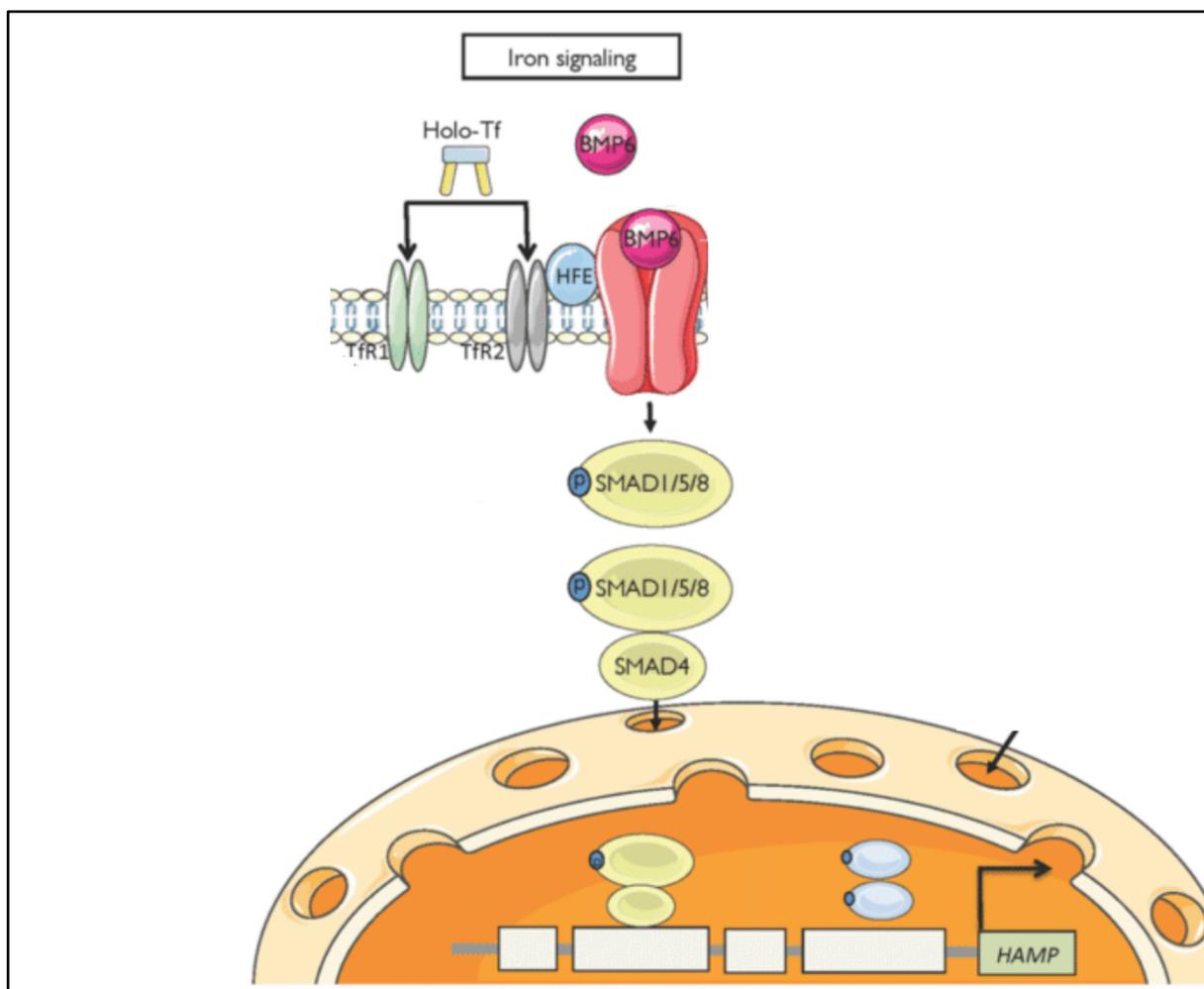


Figure 15. Détection du taux ferrique et niveaux d'expression d'hepcidine (70)

À l'instar des autres hormones, l'hepcidine est rétro-réglée par la substance dont elle contrôle la concentration, le fer (69).

c. Les différents niveaux d'expression de l'hepcidine

La distribution du fer dépend de la régulation de l'exportateur de fer (FPN) via l'hepcidine.

Or cette hormone possède différents niveaux d'expression, dépendant d'autres facteurs que le fer lui-même, tel que les cytokines inflammatoires ou l'expansion de l'érythroïèse.

De plus, l'axe hepcidine-ferroportine croise d'autres systèmes biologiques, tels que l'IRP et les voies sensibles à l'hypoxie (HIF) (71).

Ces différents axes de régulations existent de manière synergique.

i. *Régulation de l'expression via l'inflammation*

En présence d'inflammation, deux voies d'activation de l'expression de l'hepcidine seront impliquées : BMP/SMAD et JAK/STAT3. Afin de rendre le fer peu disponible pour l'agent pathogène, la sécrétion de l'hepcidine sera augmentée responsable d'une hyposidérémie.

L'inflammation augmente le taux sérique d'IL6. Celui-ci se fixera sur son récepteur et activera les enzymes de la voie JAKs (Janus Kinases). Ces enzymes iront ensuite phosphoryler les facteurs de transcription STAT et notamment STAT3.

L'internalisation de STAT3 dans le noyau et sa fixation au niveau du promoteur du gène de l'hepcidine permettra ainsi de réguler l'expression génique favorisant sa production (72).

Ce scénario sera similaire via l'activine B, cytokine appartenant à la superfamille des TGF- β , en présence d'inflammation. Elle augmentera l'expression de l'hepcidine par le biais de la voie des BMP, via la phosphorylation des protéines SMAD 1/5/8, stimulant la transcription d'hepcidine au niveau des hépatocytes (73).

ii. *Régulation de l'expression via l'érythroïèse*

Face à un saignement, une hypoxie, une hémolyse, ou une anémie, la sécrétion d'EPO au niveau rénal sera augmentée puisque toutes ces situations stimulent l'érythroïèse.

L'augmentation de l'EPO, stimule l'érythroferrone (ERFE), facteur érythroïde, codée par le gène *Erfe* et sécrétée par les érythroblastes dans la moelle osseuse chez l'Homme.

ERFE est à la base de l'inhibition de l'hepcidine. En effet elle inhibe la voie BMP/SMAD en se liant à BMP6, qui diminue en retour la phosphorylation des protéines SMAD.

L'ensemble étant responsable de la baisse d'expression de l'hepcidine (74).

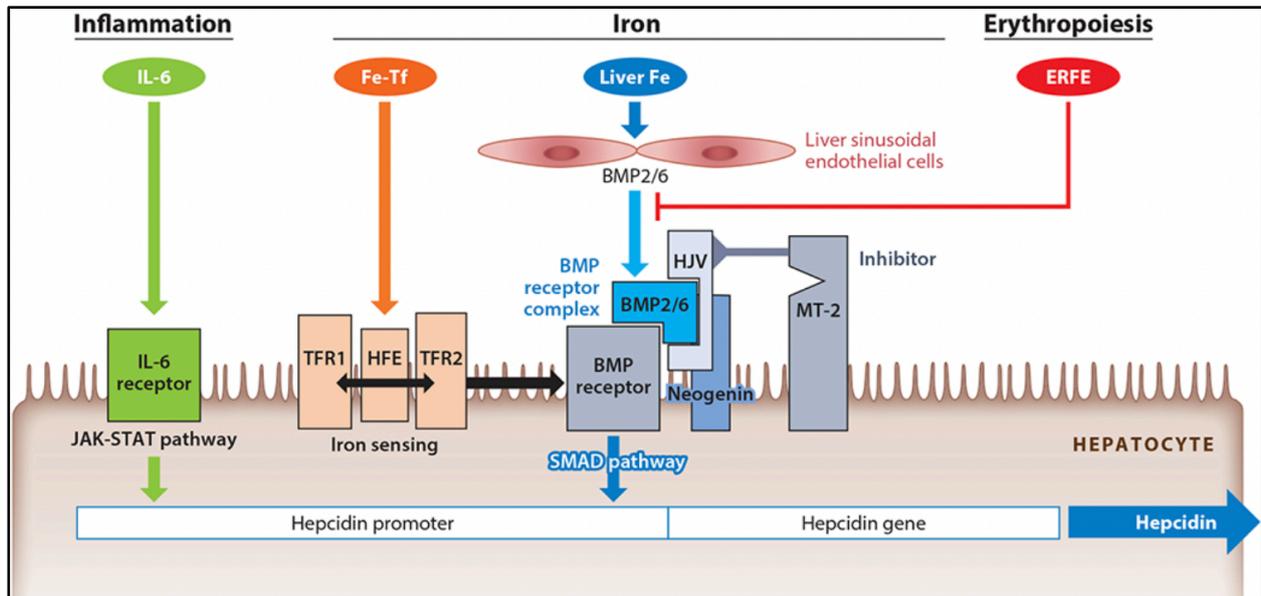


Figure 16. Facteurs influençant le niveau d'expression de l'hepcidine (74)

iii. Régulation de l'expression via HIF

L'organisme s'adapte aux changements de la biodisponibilité de l'oxygène, à l'instar des situations de perturbation de l'homéostasie du fer.

Ce principe est médié par les facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie (HIF1 et HIF2), responsables de la coordination de plusieurs gènes (assurant la stimulation de l'angiogenèse, de l'érythropoïèse et de la glycolyse anaérobie, par exemple) dans l'objectif de compenser la rareté d'oxygène (75).

Afin d'être transcriptionnellement actif, les hétérodimères HIF1 et HIF2 doivent assembler leurs 2 sous-unités : la sous-unité α et la sous-unité β qui elle, est exprimée de manière constitutive. Cela permet dans le noyau d'interagir avec certaines séquences d'ADN spécifiques, appelées éléments de réponse à l'hypoxie (HRE) de leur nombreux gènes cibles afin de favoriser leur expression (76).

HIF- α est dégradé rapidement en condition de normoxie par le système ubiquitine/protéasome, par le biais des propyl-hydroxylases, dont le rôle est l'hydroxylation d'une proline, signal de dégradation. Or, comme souligné précédemment, afin que les propyl-hydroxylases puissent fonctionner, l'oxygène et le fer sont nécessaires. En somme, lors des situations d'hypoxies, les sous unités HIF- α , s'accumulent et sont transloquées vers le noyau où elles se lient aux sous unités β , permettant à HIF d'être actif, de se lier au HRE, et favoriser l'expression des gènes cibles (77).

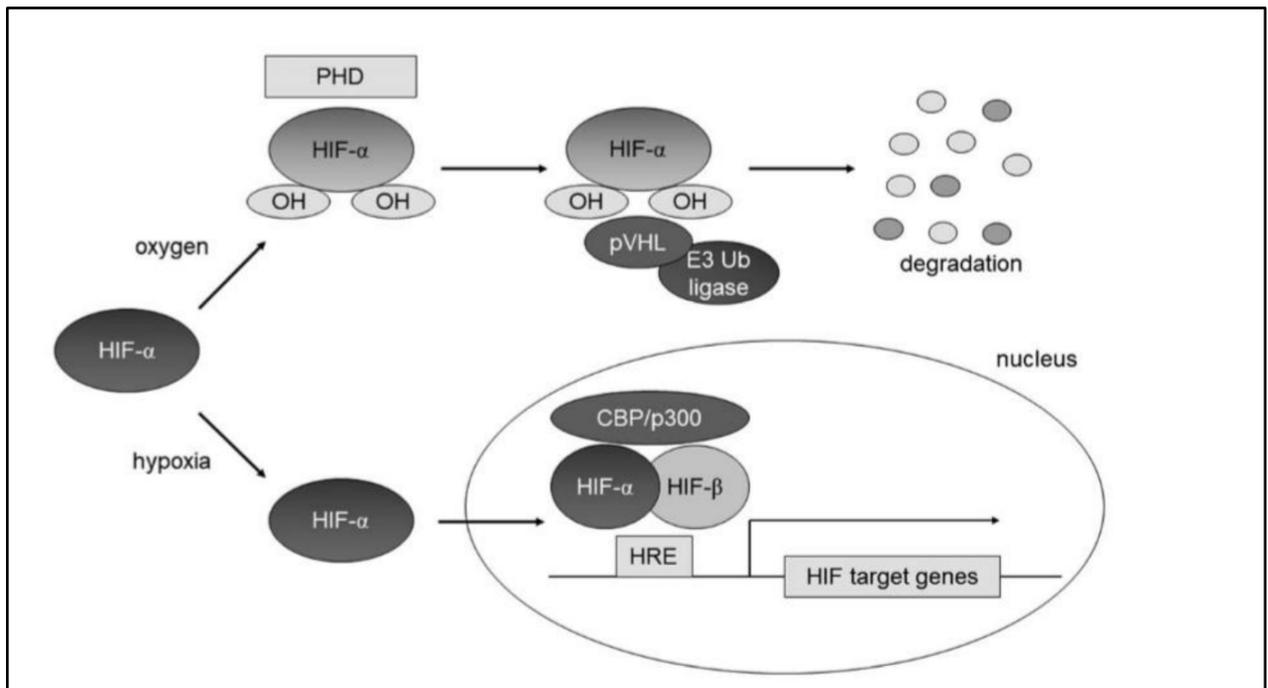


Figure 17. La sous unité HIF- α stabilisé lors de l'hypoxie et augmentation d'expression des gènes cibles (78)

Actuellement trois sous-unités HIF- α sont connues, HIF-1 α , HIF-2 α et HIF-3 α (79).

Bien que HIF-1 et HIF-2 partagent de nombreuses cibles transcriptionnelles, ils ont leur spécificité. La glycolyse anaérobie semble être principalement contrôlée par HIF-1, alors que la synthèse d'EPO et le métabolisme du fer apparaissent comme des processus régulés par HIF-2 tels que DMT1, DcytB, RTf1, la céruléoplasmine etc (80–82).

Les propyl-hydroxylases étant également dépendantes du fer, la déplétion ferrique va diminuer leur activité, et ainsi les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF-1 α et HIF-2 α) apparaissent stabilisés.

En situation de carence martiale, HIF-2 α stabilisé augmentera l'expression de DMT1, DcytB, RTf1, la céruléoplasmine et la FPN (51).

L'axe ferroportine/hepcidine via la stabilisation de HIF-2 α , est ainsi influencé, permettant une absorption duodénale accrue par l'augmentation concomitante de DMT1 et la FPN.

Avec le rétrocontrôle, l'augmentation du fer dans les entérocytes, a pour résultante de diminuer l'expression de DcytB, DMT1 et de la FPN, par la dégradation de HIF-2 α via le protéasome en restaurant l'activité de la propyl-hydroxylase.

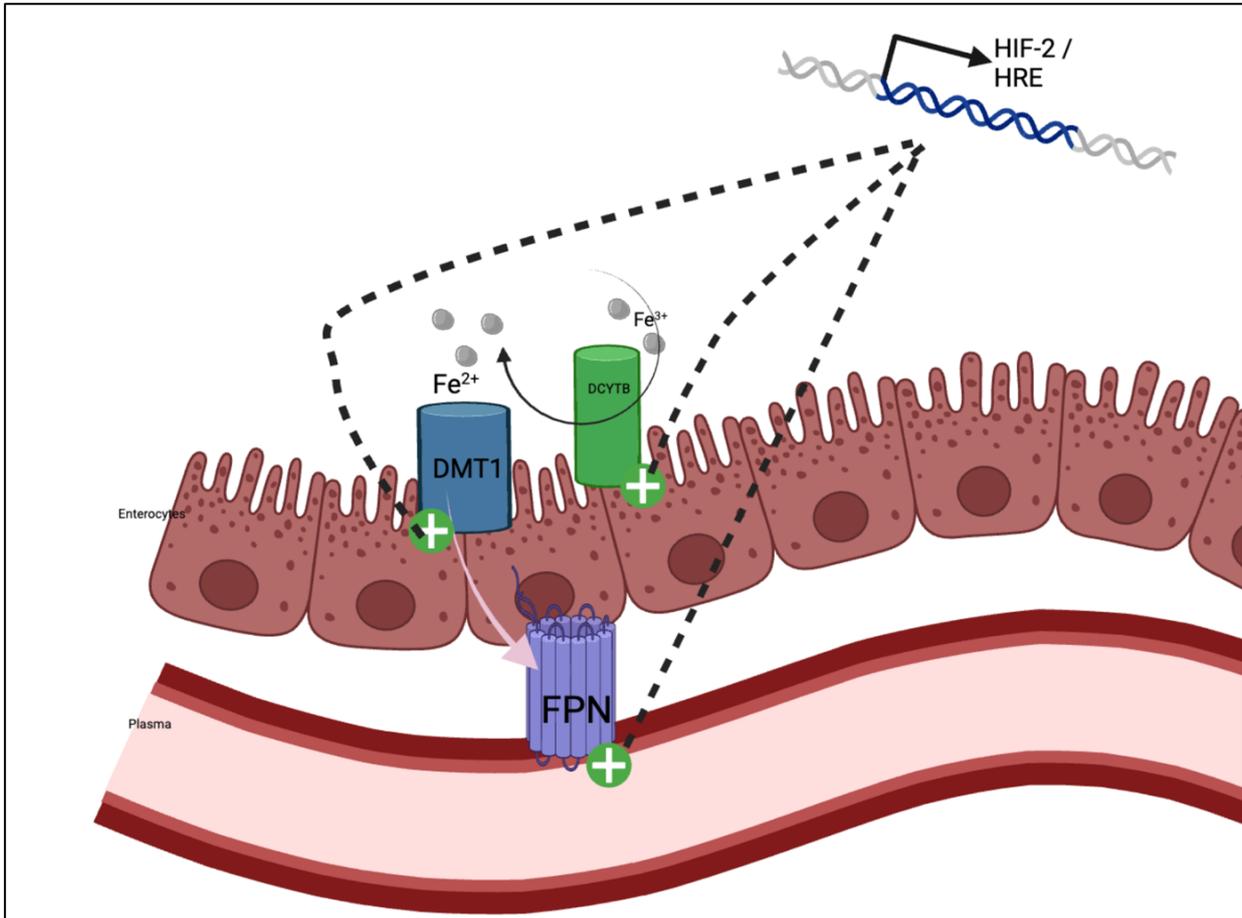


Figure 18. Influence de l'absorption duodénale de l'axe FPN/hepcidine via la stabilisation de HIF2

Ainsi, FPN est régulée par les différents niveaux de concentrations de fer, par l'érythropoïèse, mais aussi la signalisation inflammatoire, médiée par les taux d'expression de l'hepcidine. Son niveau d'expression est quant à lui régulé via HIF-2 (51).

III. Métabolisme du fer et MPNs

1. *L'interconnexion entre le fer, l'oxygène et l'érythropoïèse :*

Le fer et l'érythropoïèse sont interconnectés à plusieurs niveaux et sont régulés réciproquement.

En situation d'hypoxie, la stabilité de HIF-2 α permet l'augmentation de l'expression d'EPO, afin de stimuler l'érythropoïèse pour répondre aux besoins de l'organisme.

Dans le même temps, l'augmentation de l'érythropoïèse augmente les besoins en fer, condition possible via HIF-2 α , de par l'augmentation d'expression de DMT1, DcytB, et FPN assurant ainsi une meilleure absorption, ainsi qu'une meilleure distribution aux différents secteurs cellulaires comme la moelle osseuse via l'augmentation d'expression de RTf1 et de la céruléoplasmine.

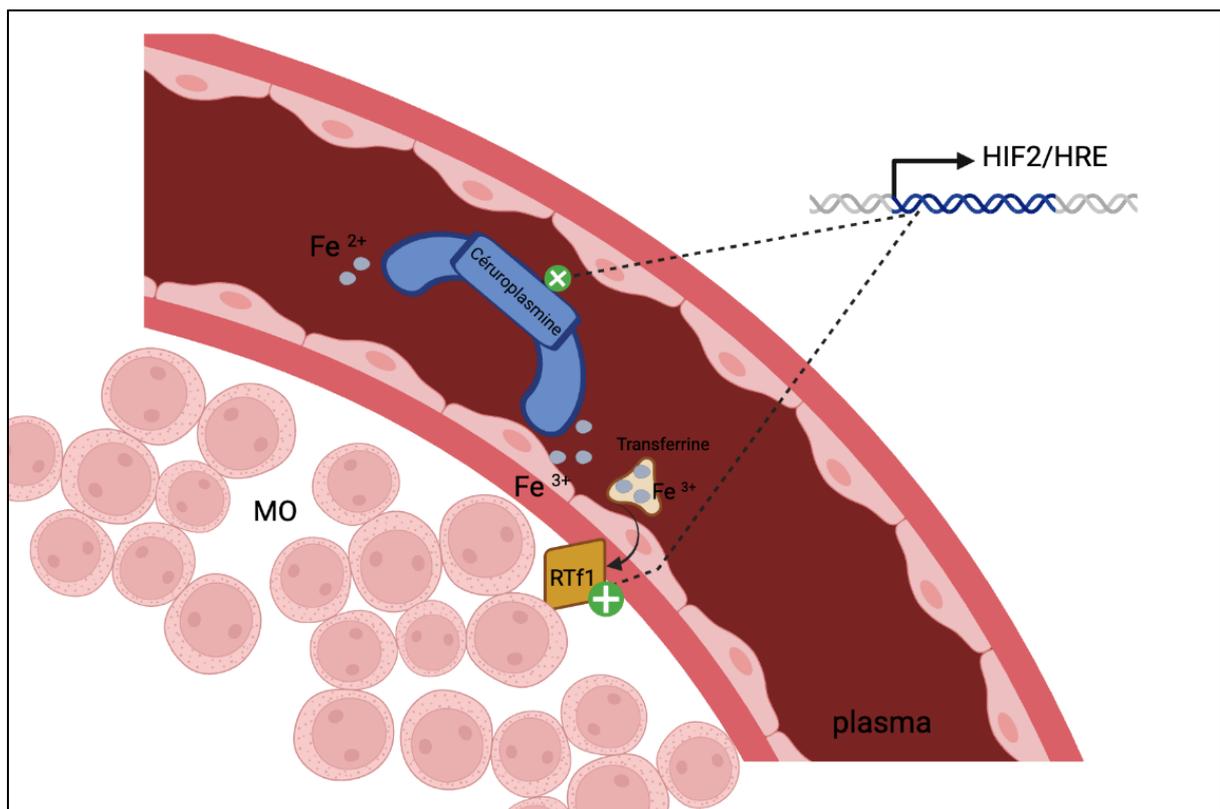


Figure 19. Réponse de HIF2 pour la distribution du fer aux différents secteurs

Parallèlement, une boucle de rétrocontrôle s'enclenche, via un contrôle de la traduction de HIF-2 α médié par le complexe IRP/IRE car l'érythropoïèse ne peut se produire en l'absence de fer.

Les faibles niveaux de fer intracellulaire diminuent la traduction de HIF-2 α , par le biais de la liaison hautement affine entre IRP/IRE située en 5'UTR de l'ARNm de HIF-2 α .

Cela limite donc la production d'EPO, résultant d'un ajustement de l'hypoxie-inductibilité de l'érythropoïèse à la disponibilité du fer.

Le système IRP/IRE apparait comme un régulateur clé de l'érythropoïèse et de l'absorption du fer en contrôlant la traduction de l'ARNm de HIF-2 α (83).

2. La dérégulation de l'homéostasie, phénomène multifactorielle dans la PV :

Or au sein des MPNs, en particulier dans la PV, la prévalence de la carence martiale est importante, jusqu'à 52% des PV au diagnostic, mais également présente au cours de leur évolution (42).

Nos stratégies thérapeutiques, qui visent un seuil d'hématocrite inférieur à 45% afin de diminuer les complications thrombotiques via la phlébotomie, est pourvoyeur de carences en fer.

Pour certains patients, la carence martiale est découverte dès le diagnostic, avant même la réalisation des premières séances de phlébotomie, probablement par l'expansion pathologique de l'érythropoïèse responsable d'un besoin en fer exagéré.

Les moyens de régulation dont dispose l'organisme ne pallient pas ce phénomène et aboutissent à une dysrégulation ferrique (84).

Grâce à de nombreux travaux, la perturbation de l'homéostasie du fer dans la PV est connue pour être intimement liée à l'hepcidine.

Dans les travaux de l'équipe de Benett *et al*, la suppression génétique de l'hepcidine a aggravé le phénotype érythroïde dans un modèle murin atteint de PV.

Il a également été observé une prévalence plus importante de PV, chez les patients porteurs de la mutation HFE C82Y, avec une phénotype érythroïde plus sévère en prédisposant à la carence en hepcidine (85).

Après les études de phase II REVIVE et PACIFIC, une étude de phase III randomisée contre placebo (VERIFY) est en cours pour l'évaluation du rusfertide, analogue de l'hepcidine. Au cours des deux premières études, a été observé une amélioration du phénotype érythroïde, une indépendance à la phlébotomie et une reconstitution des réserves en fer, permettant l'amélioration des symptômes attribués à la carence martiale.

Cela conforte que l'hepcidine soit la pierre angulaire du métabolisme ferrique au sein des PV.

Cependant lorsque le taux d'hepcidine a été mesuré chez les patients PV, il était observé un taux faible, mais anormalement plus élevé que chez les patients indemnes de syndromes myéloprolifératifs carencés en fer, où l'hepcidine est retrouvée à des taux extrêmement bas voir nuls (86).

L'hepcidine est régulée négativement par la carence en fer et par l'augmentation de ERFE résultant normalement tous deux de l'hyperplasie érythroïde dans la PV.

De plus, lorsqu'on a comparé le taux d'hepcidine des patients PV mutés JAK2 contre l'hepcidine des patients présentant une érythrocytose de cause inconnue (JAK2 non muté), il était observé, même en présence de taux faibles d'hepcidine, une carence martiale plus profonde du côté des patients PV JAK2 mutés (16).

Ainsi dans la PV l'absence de guérison de la carence martiale est expliquée par une hepcidine insuffisamment réprimée.

Plusieurs hypothèses sont alors évoquées :

- l'expression ERFE n'est pas suffisante pour supprimer l'hepcidine au degré requis pour permettre la restauration des niveaux de fer. Comparativement dans la thalassémie, l'érythropoïèse étant inefficace, celle-ci a pour conséquence une accumulation plus importante d'érythroblastes, responsable d'une augmentation des concentrations de ERFE comparativement aux patients PV (87).

- l'inflammation associée dans la PV augmente l'hepcidine.

- le taux d'oxygène dans l'intestin est augmenté par l'érythrocytose de la PV, responsable probablement d'une dérégulation du système de réponse à l'hypoxie via HIF empêchant une meilleure absorption du fer par les entérocytes duodénaux, diminuant alors la disponibilité du fer malgré un taux faible d'hepcidine

- Les différences de phénotypes rencontrées entre les souris JAK2^{V617F} et les souris ayant une mutation dans l'exon 12 dont ces dernières présentent une expression plus diminuée de l'hepcidine et une expression accrue ERFE suggère la présence de régions spécifiques de JAK2 pouvant influencer le métabolisme du fer.

- une érythropoïèse aberrante insensible à l'inflammation et à la carence en fer dans la PV, détournant le fer vers la synthèse de l'hémoglobine au détriment des autres besoins cellulaires en fer, par la reconfiguration de la signalisation du récepteur à l'EPO.

Ce concept est inspiré par les modèles d'anémie ferriprives. Les érythroblastes deviennent résistants à l'EPO, malgré un taux d'EPO plus important, il n'est alors pas observé d'hyperplasie érythroblastique avec des taux d'érythroblastes comparables aux patients non carencés en fer.

De même que les patients recevant de l'EPO exogène lors de maladie rénale chronique, la réponse sera observée si le fer est disponible pour l'érythropoïèse. C'est un moyen de maintenir les réserves ferriques restantes pour d'autres fonctions cellulaires vitales (88).

Devant ces nombreuses hypothèses issues de la littérature scientifique récente, les liens entre carence en fer et PV sont encore partiellement inconnus, plusieurs mécanismes sont évoqués et probablement intriqués, résultant de mécanismes multifactoriels.

IV. Rationnel de l'étude

Grâce à l'arrivée probable des analogues de l'hepcidine, l'érythropoïèse sera limitée et restreinte en fer, en l'absence de phlébotomie pour les PV, permettant ainsi une reconstitution des réserves de fer.

Cela permet de suggérer que la dérégulation du métabolisme ferrique via l'hepcidine est centrale dans la pathobiologie de la PV.

De plus, la déprivation martiale favorise la thrombocytose (89) au travers d'un engagement des progéniteurs érythromégacaryocytaires vers la synthèse des plaquettes en régulant à la baisse la voie ERK (90).

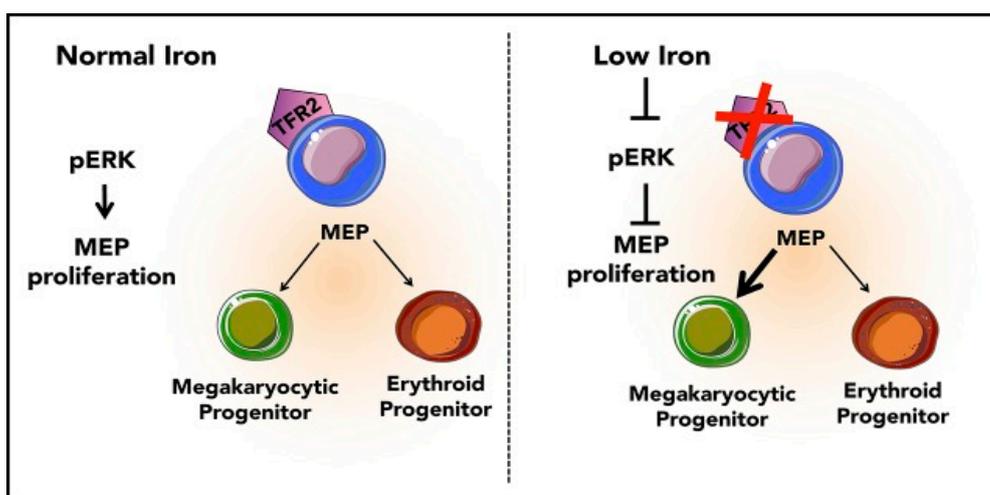


Figure 20. Déviation de l'engagement des progéniteurs érythromégacaryocytaires vers la synthèse des plaquettes

En outre, dans un modèle murin, il a été observé que la thrombocytose associée à la carence martiale favorisait les thromboses (91).

Bien que les complications thrombotiques émaillent l'évolution des MPNs, il n'existe pas, à notre connaissance, de données mettant en évidence un risque accru de thrombose lorsqu'un patient présente à la fois un MPN et une carence martiale.

De plus de nombreux travaux se concentrent sur les événements cardio-vasculaires majeurs ou thrombotiques comme l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire, le syndrome coronarien aigu, l'embolie pulmonaire, la thrombose splachnique, la thrombose veineuse profonde ou enfin la thrombose artérielle périphérique, mais font rarement état des autres complications cardio-vasculaires comme les troubles du rythme ou de la conduction atrio-ventriculaire, ni des hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë (92).

Mon travail de thèse consiste à étudier l'impact pronostic de la carence martiale au diagnostic au sein d'une population atteinte d'un MPN, par l'évaluation du risque d'événements thrombotiques ou d'événements cardio-vasculaires majeurs et non majeurs au cours de leur évolution. Nous avons également étudié les différences phénotypiques et biologiques au sein d'un même sous type de MPN.

C. METHODES

I. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude en vie réelle et multicentrique de patients suivis aux CHU d'Amiens, au CH d'Abbeville, à la Clinique Victor Pauchet, au CH de Compiègne et au CH de Laon. Les patients ont été sélectionnés à partir de l'extraction de données issues des résultats positifs pour les mutations sur les gènes JAK2, CALR et MPL réalisées au laboratoire de biologie moléculaire et génétique du CHU d'Amiens-Picardie.

Cette étude a inclus tous les patients présentant un résultat positif pour au moins une mutation *driver* JAK2, CALR et MPL entre la période de janvier 2015 à novembre 2022 responsable d'un MPN-phi négatif selon les critères diagnostiques de l'OMS, dont le statut du fer au diagnostic est renseigné.

Les critères d'exclusions sont les suivants : l'absence du statut martial au diagnostic, et l'absence de données suffisantes concernant le suivi du patient récoltées lors des consultations de suivi.

Conformément à la législation française sur les études de pratique clinique courante, le protocole d'étude a été approuvé par l'unité de recherche clinique (à l'hôpital universitaire d'Amiens-Picardie) compétente pour les études ne nécessitant pas l'approbation d'un comité d'examen institutionnel. En outre, la base de données de l'étude a été anonymisée.

II. Les données colligées

Les données d'intérêt développées ci-dessous ont été recueillies à partir des informations issues de la base de données contenues dans les dossiers médicaux informatisés jusqu'en août 2023. Six catégories de données ont été définies : les caractéristiques générales des patients, les caractéristiques de leur hémopathie, les paramètres biologiques au diagnostic, les caractéristiques de prise en charge, les caractéristiques de fin de vie et les caractéristiques des événements cardio-vasculaires.

Les données colligées comportaient les paramètres suivants au diagnostic : le sexe, l'âge, l'ECOG, le statut ménopausique, la présence de facteur de risque cardio-vasculaire défini par

la Société Européenne de Cardiologie (ESC) avec le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le syndrome d'apnée du sommeil, le surpoids ou l'obésité, et l'hérédité.

Les données relatives à l'hémopathie reprenaient les paramètres suivants : les symptômes pouvant être attribués au MPN (l'asthénie, les symptômes liés à l'hyperviscosités, les altérations microvasculaires avec l'érythrose, le prurit aquagénique, la survenue d'évènements thrombotiques ou hémorragiques ayant fait suspecter l'hémopathie), les données moléculaires, et les données morphologiques à la biopsie ostéo-médullaire.

Quant aux paramètres biologiques au diagnostic : l'hémogramme, le taux de ferritine, le coefficient de saturation de la sidérophiline et les paramètres inflammatoires avec la CRP ou le fibrinogène ont été recueillis. La carence en fer au diagnostic était définie par une valeur inférieure de ferritine de 20 µg/l chez l'homme, 30 µg/l chez la femme et/ou une valeur du coefficient de saturation de la sidérophiline inférieure à 25%.

Les caractéristiques de la prise en charge enregistrées étaient les suivantes : le type de traitement reçu, le nombre de lignes différentes nécessaires au cours du suivi, les dates de chaque changement de lignes.

Des données concernant l'évolution de la maladie ont également été collectées avec le changement de phénotype de la maladie (PV en TE, TE en PV), l'évolution de l'hémopathie vers une myélofibrose secondaire ou une leucémie aiguë myéloïde, et la date du décès ainsi que son étiologie si elle était connue.

Enfin les caractéristiques des évènements cardio-vasculaires rapportées au cours de la période de suivi étaient les thromboses veineuses et artérielles, les évènements cardiaques rythmiques, les évènements cardiaques indésirables majeurs du critère composite MACE (*Major Adverse Cardiac Events*) avec l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral non mortel, l'infarctus du myocarde non mortel et le décès de cause cardio vasculaire / mort subite cardiaque. La mort subite cardiaque correspond à une mort naturelle inattendue d'origine cardiaque peu après l'apparition des symptômes (généralement dans l'heure) chez une personne sans condition préexistante manifestement mortelle (93).

III. Analyse moléculaire

Les mutations *drivers* ont été identifiées grâce à de l'ADN extrait d'échantillons de sang périphérique par différentes techniques de biologie moléculaire.

La mutation JAK2^{V617F} a été recherchée par une analyse d'amplification en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (qPCR) par le kit ipsogen JAK2 MutaQuant® de Qiagen® sur LightCycler LC 480. C'est un test in vitro quantitatif et le résultat est exprimé en fréquence de variation allélique (VAF) par $\frac{JAK2V617F}{JAK2\ total}$. La VAF représente le pourcentage d'altération de l'ADNct calculé comme le nombre de molécules d'ADN mutées divisé par le nombre total (muté plus sauvage) de fragments d'ADN au niveau de cet allèle.

La mutation CALR a été identifiée par analyse de fragment sur Genetic Analyzer 3500xL Dx à l'aide du logiciel GeneMapper v4.1. L'expression des résultats été rapportée par la présence d'une mutation avec le nombre de paires de bases délétées ou insérées et précisant le caractère pathogénique par la présence d'un décalage du cadre de lecture associé et nécessaire. Pour certains patients, nous avons une estimation de la VAF par le calcul rationalisant la hauteur des différents pics selon la formule :

$$\frac{\text{Hauteur du pic du gène CALR muté}}{\text{Hauteur du pic du gène CALR muté} + \text{Hauteur du pic du gène CALR sauvage}}$$

La mutation MPL a été caractérisée par méthode SNaPshot sur Genetic Analyzer 3500xL, à l'aide du logiciel GeneMapper v4.1, avec une sensibilité analytique de 5% de cellules tumorales.

Ce sont toutes des techniques ciblées, et n'ont identifiées que les mutations *Hot spot*. L'absence de la mutation n'exclut pas la présence d'autres mutations non *Hot spot*, ces tests peuvent donc générer des résultats faux négatifs.

Seuls les résultats positifs ont été sélectionnés pour établir notre recueil de patient.

IV. La période de suivi

La période de suivi s'étendait de la date du diagnostic établi par l'hématologue en consultation à l'aide des critères diagnostiques de l'OMS jusqu'à la date du dernier contact (consultation ou hospitalisation) ou du décès du patient.

V. Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la comparaison du risque thrombotique entre les 2 groupes, MPNs carencés en fer au diagnostic versus MPNs indemnes de carence en fer au diagnostic puis la comparaison entre les 2 groupes du risque cardio-vasculaire. Les critères de jugement secondaires étaient la comparaison des paramètres biologiques entre les 2 groupes au sein de chaque sous type de MPN.

VI. Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été effectuées pour décrire la population dans sa globalité ainsi qu'en fonction du type de mutation *driver* et du type de phénotype de MPN, comparant alors les sujets carencés en fer au diagnostic versus les sujets ne présentant pas de carence en fer au diagnostic.

Les variables continues (âge, valeurs biologiques, etc...) ont été décrites selon leurs moyennes, les écarts-types (ec) et leur intervalle de confiance à 95% [IC95], ainsi que par leurs valeurs médianes et leurs intervalle interquartile (IQR). Elles ont été respectivement comparées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann-Whitney-Wilcoxon, selon le cas.

Les variables qualitatives (binaires, catégorielles ou discrètes) étaient décrites par leurs effectifs et pourcentages calculés sur le nombre de données valables, accompagné d'un test de Fisher pour comparer les deux groupes.

Les courbes et probabilités de survie ont été représentées et calculées selon la méthode de Kaplan-Meier, avec comme critères le décès toutes causes et le suivi jusqu'à l'événement ou la censure, calculés comme étant le délai entre la date de survenue de l'événement et la date du diagnostic. Un test de log-rank était effectué lors de la comparaison des courbes de survie.

Le rapport de risque (HR) avec un intervalle de confiance [IC] à 95% a été calculé à l'aide des modèles de Cox en analyse univariée et multivariée.

Le seuil bilatéral de significativité pour les p-values a été fixé à 5%, impliquant l'estimation d'intervalles de confiance de 95% pour les odds-ratios (OR) et hazard-ratios.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel stata® version 16.

D. RESULTATS

I. Caractéristiques globales

Au total, 301 patients ont été inclus rétrospectivement, parmi lesquels 76 patients (25,3%) étaient atteints de PV, 189 patients de TE (62,8%), 26 patients de MFP (8,6%).

Il y avait également 4 patients découverts au stade de myélofibrose d'emblée secondaire à un MPN (1,3%) et 6 autres ont été classés dans la catégorie MPN-NOS (1,9%). Le **tableau 1** résume les caractéristiques générales des patients.

Sur l'ensemble de la population atteinte de MPNs mutés, 148 patients (49,2%) présentaient une carence martiale au diagnostic (**Tableau 1**).

Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des MPNs au regard de la carence martiale au diagnostic ($p = 0,201$).

59% des patients avec une PV avaient une carence en fer au diagnostic, 47,6% des TE et 36,5% des MFP.

Le sexe ratio était équilibré, 151 femmes pour 150 hommes dans notre population totale.

Il existait une sur représentation féminine pour la carence martiale au diagnostic ($n = 85/151$, 56,3% ; $p = 0,015$).

L'âge médian au moment du diagnostic étaient de 65 [IC95 : 63-67]. Il n'existait pas de différence significative de médiane d'âge entre les patients carencés ou non au moment du diagnostic ($p = 0,159$).

La présence ou non de facteur de risque cardio-vasculaire n'était pas différente entre les patients carencés ou non au diagnostic ($p = 0,892$).

D'un point de vue biologique les marqueurs de l'inflammation n'était pas significativement différents entre les 2 populations ($p = 0,118$).

Sur les 148 patients présentant une carence martiale au diagnostic, seul 28 d'entre eux (19%) ont réalisé l'exploration de cette carence au moment du diagnostic (15 femmes pour 13 hommes).

Parmi les patients explorés, 20 patients présentaient une TE (71%), 2 patients présentaient une MFP (7%), et enfin les 6 derniers présentaient une PV (22%).

Parmi les 28 patients, 27 d'entre eux ont réalisé une FOGD, 24 ont eu une coloscopie et les 3 autres ont eu un colo-scanner à la demande des médecins gastro-entérologues. Un patient n'a

bénéficié ni de FODG, ni de coloscopie ou colo-scanner, celui-ci a réalisé une TDM abdomino-pelvien.

L'examen gynécologique a été réalisé chez 6 patientes (n = 6/15 femmes soit 40%), avec une découverte d'un fibrome utérin pour l'une d'entre elles.

Parmi les 28 patients explorés, 6 causes ont été retrouvées pouvant expliquer également la carence martiale au diagnostic (fibrome, angiodyplasie, gastrite ulcérée, antrite érosive).

Parmi les 6 patients dont une cause a été retrouvée lors des explorations, 3 patients présentaient une TE, 2 présentaient une MFP et 1 présentait une PV.

27 patients ont reçu une supplémentation ferrique au moment du diagnostic, dont 20 patients présentaient une TE, 2 présentaient une MFP et 5 présentaient une PV.

Parmi les 5 patients PV supplémentés au diagnostic, aucun n'a réalisé de phlébotomie au moment du diagnostic et tous ont reçu un traitement cytoréducteur en parallèle de leur supplémentation.

II. Description des patients porteurs d'une Polyglobulie de Vaquez

Parmi les patients présentant une PV (n = 76/301, 25,3%), 44 patients étaient des hommes et 32 des femmes, et il n'y avait pas de différence significative (p = 0,356) de répartition des sexes selon le statut marital au diagnostic (**Tableau 2**).

Les patients étaient d'âge similaire entre les 2 groupes (p = 0,772).

La VAF de JAK2^{V617F} n'était significativement pas différente non plus au regard du bilan marital initial (p = 0,737).

De manière non surprenante, la ferritinémie était significativement diminuée au diagnostic en cas de carence martiale (p < 10⁻³).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative sur les paramètres du taux de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes.

En effet, les plaquettes n'étaient significativement pas plus augmentées dans le groupe des patients carencés (469 G/L [IC95 : 399-539]) contre (415 G/L [IC95 : 342-488] ; p = 0,293), et ce quel que soit la profondeur de l'hypoferritinémie (**Tableau supplémentaire 4 en annexes**). La numération leucocytaire était également similaire entre les deux groupes (p = 0,429).

De plus, l'hémoglobine n'était pas significativement différente au regard du statut marital (p=0,320), voir même présentait une tendance plus haute dans le groupe carencé (17,4 g/dL [IC95 : 16,8-18,1] vs 16,8 g/dL [IC95 : 15,6-18]).

Dans le groupe de patients présentant une carence martiale au diagnostic, le nombre absolu de globules rouges était significativement plus élevé que le groupe ne présentant pas de carence au diagnostic ($p < 10^{-3}$, 6,62 M/ μ l [IC95 : 6,33-6,93] vs. 5,65 M/ μ l [IC95 5,24-6,05]) et de même les patients semblaient présenter une réticulocytose plus importante avec 96 G/L [IC95 : 84-109] vs. 82 G/L [IC95 : 74-90] ; ($p = 0,075$), sans être pour autant significatif.

De plus, comme pour la réticulocytose, l'hématocrite avait une tendance à être augmenté avec 55% [IC95 : 53-57] pour les patients carencés vs 52% [IC95 : 48-55] chez les non carencés ($p=0,10$).

Quant aux indices érythrocytaires, le volume globulaire moyen (VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) étaient significativement abaissés comparativement au groupe ne présentant pas de carence ($p < 10^{-3}$). Cependant, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), présentait une tendance basse mais non significative dans le groupe avec la carence martiale ($p = 0,088$).

De manière intéressante, la concentration en EPO au diagnostic, était significativement plus basse dans le groupe de patients PV présentant une carence en fer, avec une moyenne à 2,2UI/L [IC95 1.8-2.8] vs. 4,9UI/L [IC95 1.4-8.3] ; ($p = 0,030$).

Tableau 1. Caractéristiques globales de la population totale

Caractéristiques au diagnostic		Carence martiale au diagnostic	Absence de carence martiale au diagnostic	Total	P-value
Effectifs n(%)		148 (49.2)	153 (50.8)	301	-
Genre	Homme	63 (42.6)	87 (56.9)	150 (49.8)	0.015
	Femme	85 (57.4)	66 (43.1)	151 (50.2)	
Âge	Médiane, années [IC95]	65 [63-68]	65 [61-67]	65 [63-67]	0,159
	> 60 ans (%)	126 (50,8)	122 (49,2)	248 (82,4)	1,000
Sous type MPN	PV	45 (30.4)	31 (20.3)	76 (25.2)	0.201
	TE	90 (60.8)	99 (64.7)	189 (62.8)	
	MFP	10 (6.8)	16 (10.5)	26 (8.6)	
	Post-PV MFP ou post-TE MFP	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)	
	MPN-NOS	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (2)	
FdR CV	≥ 1 FdR CV*	112 (75.7)	116 (76.8)	228 (76.2)	0.892
	Dyslipidémie	51 (34.6)	39 (25.9)	90 (30.1)	0.130
	HTA	79 (53.4)	72 (47.7)	151 (50.5)	0.356
	Diabète	19 (7.3)	11 (12.8)	30 (10.3)	0.126
	Surpoids / obésité	33 (22.3)	35 (23.2)	68 (22.7)	0.891
	Tabac	36 (24.3)	41 (27.15)	77 (25.7)	0.599

* ≥ 1 FdR CV : Présence d'au moins un facteur de risque cardio-vasculaire recueilli

Tableau 2. Description des patients PV

Caractéristiques au diagnostic		Carence martiale au diagnostic	Absence de carence martiale au diagnostic	Total	P-value
Effectifs, n (%)		45 (59.2)	31 (40.8)	76	-
Genre	Homme	24 (53.3)	20 (64.5)	44	0.356
	Femme	21 (46.7)	11 (35.5)	32	
Âge	Médiane, années [C95]	65 [60-70]	62 [56-68]	64 [60-68]	0,491
	> 60 ans, n (%)	29 (59,2)	20 (40,8)	49 (64,4%)	1,000
Moyenne [IC 95]					
Éléments de la formule sanguine	Nombre de GR (M/ μ L)	6.63 [6.32-6.93]	5.65 [5.24-6.05]	6.24 [5.97-6.50]	< 10 ⁻³
	Hémoglobine (g/dL)	17.42 [16.8-18.05]	16.80 [15.6-18.0]	17.17 [16.6-17.8]	0.320
	Hématocrite (%)	55 [53-57]	52 [48-55]	53 [52-55]	0.100
	VGM (fl)	83 [80-85]	92 [90-94]	87 [85-88]	< 10 ⁻³
	CCMH (%)	31.8 [31.1-32.4]	35.8 [30.0-41.5]	33.4 [31.1-35.6]	0.088
	TCMH (pg)	26.6 [25.6-27.6]	30.3 [29.7-31.0]	28.1 [27.3-28.9]	< 10 ⁻³
	Réticulocytes (g/L)	96.8 [83.8-109.8]	82.2 [74.1—90.2]	90.5 [82.3-98.7]	0.750
	Leucocytes (g/L)	12.2 [10.4-13.9]	11.1 [9.1-13.1]	11.7 [10.5-13.0]	0.428
	Plaquettes (G/L)	469 [400-540]	415 [342-488]	448 [397-498]	0.295
Paramètres biologiques	EPO (UI/L)	2.2 [1.8-2.8]	4.9 [1.4-8.3]	3.0 [1.9-4.2]	0.030
	Ferritine (μ g/L)	26.3 [20.4-32.1]	209.5 [103-316]	99.5 [53.3-146]	< 10 ⁻³
	VAJ JAK2 ^{V617F} (%)	50 [42-58]	48 [39-58]	49 [44-55]	0.737

III. Description des patients porteurs d'une Thrombocytémie essentielle

Parmi les 301 patients, 189 d'entre eux présentaient une TE comme sous type de MPN (**Tableau 3**).

Il y avait, comme attendu, une légère surreprésentation féminine significative (56,6% de femmes, $p = 0,003$). 57% des femmes présentaient une carence martiale au diagnostic contre 35,4% des hommes ($p = 0,003$). L'âge médian entre les 2 groupes était comparable ($p = 0,142$).

Les différentes mutations *drivers* responsable de la TE avaient une répartition également similaire entre le groupe carencé ou non au diagnostic ($p = 0,179$).

De plus les VAF de $JAK2^{V617F}$, de CALR n'était également pas significativement différentes au regard du statut martial initial ($p = 0,651$ et $p = 0,547$ respectivement).

Le score IPSET-Thrombosis n'était pas significativement différent quel que soit le groupe à la fois en valeur ($p = 0,514$) et en catégorie ($p = 0,443$). La plupart des patients toutefois appartenaient au risque élevé avec 65,7% des 189 patients.

Par ailleurs, les patients TE dans le groupe carencé n'avaient pas de baisse significative de l'hémoglobémie au diagnostic, avec un taux à 13,6 g/dL [IC95 13,2-13,9] vs. 13,3 g/dL [IC95 : 12,9-13,7] chez les patients non carencés ($p = 0,333$).

Contre intuitivement, les indices érythrocytaires au diagnostic étaient significativement différents, le nombre absolue de globules rouges ($p = 0,003$), les réticulocytes ($p = 0,010$) étaient significativement plus élevés chez les patients TE présentant une carence martiale. L'Hématocrite semblaient avoir une tendance plus élevé chez les patients carencés sans être significatif ($p = 0,067$). Quant au VGM, comme attendu, celui-ci était significativement plus bas chez les patients carencés ($p = 0,009$).

Cependant et de manière surprenante, la numération plaquettaire ne présentait significativement pas de différence entre les 2 groupes, avec un taux moyen à 794 G/L [IC95 : 730-858] chez les carencés vs. 765 G/L [IC95 : 703-826] chez les autres ($p = 0,51$).

Comme observé dans la PV, pas de différence de la thrombocytose selon la profondeur de l'hypoferritinémie (**Tableau supplémentaire 5 en annexes**).

De même pour la numération leucocytaire, aucune différence significative n'était observée au sein des groupes ($p = 0,336$).

IV. Survenue de thrombose au cours du suivi

Nous disposons de la donnée concernant l'évolution ou non vers une thrombose chez 298 patients. 82 patients soit presque un tiers des patients (27,2%) avaient déjà comme antécédent la survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse dans leur histoire médicale. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes, 46 patients carencés avaient déjà présenté une thrombose vs. 36 patients non carencés au diagnostic de leur MPN ($p = 0,172$).

40 patients ont présenté une thrombose inaugurale permettant d'établir le diagnostic de MPN. Parmi ces 40 patients, 29 d'entre eux présentaient une carence martiale au diagnostic soit 72,5% d'entre eux, ce qui était significativement plus important dans ce groupe ($p < 10^{-3}$).

Au cours du suivi, sur 298 patients, 37 patients ont thrombosé après leur diagnostic de MPN, soit 12,2% de la population totale ($n = 37/298$).

La présence ou non de la carence martiale au diagnostic n'a pas significativement influencé la survenue de thrombose avec 18 événements thrombotiques (12,24%) dans le groupe carencé vs 19 événements thrombotiques dans le groupe non carencé (12,6%) ($p = 1$).

Il n'y a pas de différence significative non plus, du taux d'événements thrombotiques au cours du suivi entre les patients TE ou PV ($p = 0,551$).

Parmi les patients PV, le statut du fer au diagnostic ne montre pas de différence significative dans le taux d'événements thrombotiques au cours du suivi avec 3 événements dans le groupe carencé au diagnostic vs. 5 événements dans l'autre groupe ($p = 0,254$).

Parmi les patients TE, le statut du fer au diagnostic ne montre également pas de différence dans le taux d'événements thrombotiques au cours du suivi (13 événements chez les patients carencés contre 12, $p = 0,672$).

Chez les TE JAK2 ou CALR, la survenue d'événements thrombotiques n'est pas significativement différente chez les patients présentant une carence martiale initiale ou non, avec ($p = 0,538$) et ($p = 1$) chez les TE JAK2 ou CALR respectivement. Toutefois aucun patient TE porteur de la mutation MPL n'a présenté de thrombose au cours du suivi ($n = 0/8$).

De plus l'appartenance à un risque faible, intermédiaire ou élevé du score IPSET-Thrombosis, ne montre de différence significative quant au risque de survenue de thrombose au cours du suivi ($p = 0,9$).

Tableau 3. Caractéristiques des patients TE

Caractéristiques au diagnostic		Carence martiale au diagnostic	Absence de carence martiale au diagnostic	Total	P-value
Effectifs, n (%)		90 (47.6)	99 (52.4)	189	
Genre	Homme	29 (32.2)	53 (53.5)	82 (43.4)	0.003
	Femme	61 (67.8)	46 (46.5)	107 (56.6)	
Âge	Médiane, années [IC95]	64 [62-68]	65 [61-68]	65 [63-67]	0,142
	> 60 ans n, (%)	60 (48,9)	63 (51,2)	123 (65% des patients)	0,760
Mutations	JAK2 ^{V617F}	62 (68.9)	55 (55.6)	117 (61.9)	0.179
	CALR type 1 ou type 2	26 (28.9)	38 (38.4)	64 (33.9)	
	MPL	2 (2.2)	6 (6)	8 (4.2)	
IPSET *	Faible risque	12 (13.6)	17 (17.7)	29 (15.8)	0.443
	Risque intermédiaire	14 (15.9)	20 (20.8)	34 (18.5)	
	Risque élevé	62 (70.5)	59 (61.5)	121 (65.7)	
Moyenne [IC 95]					
Paramètres biologiques	Nombre de GR (M/ μ L)	4.8 [4.7-5.0]	4.5 [4.4-4.7]	4.7 [4.6-4.8]	0.003
	Hémoglobine (g/dL)	13.6 [13.2-13.9]	13.3 [12.9-13.7]	13.4 [13.2-13.7]	0.333
	Hématocrite (%)	42.0 [41.0-43.0]	40.0 [39.0-42.0]	41.0 [40.0-42.0]	0.667
	VGM (fl)	87.0 [86.0-89.0]	90.0 [88.6-92.0]	89.0 [88.0-90.0]	0.009
	Réticulocytes (g/L)	79.2 [72.4-86.1]	66.8 [60.0-73.5]	73.3 [68.4-78.2]	0.010
	Leucocytes (g/L)	10.5 [9.6-11.4]	9.7 [8.2-11.1]	10.1 [9.2-11.0]	0.336
	Plaquettes (G/L)	794.0 [731.0-858.0]	765.0 [703.0-826.0]	779.0 [735.0-823.0]	0.510
	VAF JAK2 ^{V617F} (%)	22.0 [18.0-26.0]	23.0 [19.0-27.0]	22.0 [19.0-25.0]	0.651
	VAF CALR (%)	32.0 [25.0-39.0]	35.0 [30.0-40.0]	34.0 [30.0-38.0]	0.547

*L'analyse du score IPSET n'a pu être réalisé sur 5 patients au total par manque de données sur l'antériorité des thromboses non renseignées. (n = 184/189).

V. Survenue d'événements cardio-vasculaires au cours du suivi

Le nombre d'événements cardio-vasculaires sur un total de 291 patients sur un suivi médian de 50,5 mois était de 75 événements cardio-vasculaires. Avec un sex-ratio significativement différent, les événements cardio-vasculaires ont une incidence plus élevée chez les hommes ($p=0,034$).

Il n'existait pas de différence significative sur le nombre d'événements cardio-vasculaires entre la population carencée et non carencée en prenant en compte l'ensemble de la population (hommes et femmes) avec 43 patients qui ont rencontré un événement cardio-vasculaire sur une population de 146 patients carencés au diagnostic contre 32 patients sur 150 patients non carencés au diagnostic ($p = 0,111$).

Toutefois, les femmes carencées au diagnostic quelque soit leur sous type de MPN présentaient plus d'événements cardio-vasculaires, parmi les 30 événements cardio-vasculaires attribués aux femmes de la population ($n = 30/151, 20\%$), 80% des événements étaient dans le groupe carencées au diagnostic (**Tableau 4**).

Tableau 4. Caractéristiques des patients ayant eu un évènements cardio-vasculaires

Caractéristiques des patients ayant fait un ECV		Carence martiale au diagnostic	Absence de carence martiale au diagnostic	Total	P-value
Effectifs, n (%)		43 (53.3)	32 (42.7)	75/291	0.111
Genre	Homme	19 (42.2)	26 (57.8)	45	1
	Femme	24 (80)	6 (20)	30	0.004
Femme	TE	16 (84.2)	3 (15.8)	19	0.010
	TE JAK2 ^{V617F}	11 (91.7)	1 (8.3)	12	0.045
	TE CALR	5 (71.4)	2 (28.6)	7	0.195

Concernant la survenue d'événements cardio-vasculaires définis par les événements cardiaques indésirables majeurs du critère composite MACE (*Major Adverse Cardiac Events*) avec l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébrale non mortel, l'infarctus du myocarde non mortel et le décès de cause cardio vasculaire / mort subite, mais également un trouble de rythme ou de conduction, nous nous sommes intéressés aux patients atteints de TE compte tenu de leur surreprésentation dans notre cohorte.

Le **tableau 5** compare les patients ayant eu un événement cardio-vasculaire au cours du suivi contre la population naïve d'événement cardio-vasculaire au sein d'un même phénotype MPN, celui de la TE.

Sont survenus des événements cardio-vasculaires chez 47 patients atteints de TE (médiane non atteinte). 28 étaient des hommes contre 19 femmes ($p = 0,011$). 36 patients étaient âgés de plus de 60 ans lors de la survenue du premier événement cardio-vasculaire contre 11 patients de moins de 60 ans ($p = 0,077$). 42 patients avaient au moins un FdR CV ($p = 0,002$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la distribution des mutations chez les patients TE chez qui sont apparus des complications cardio-vasculaires ($p = 0,162$).

Le statut martial initial, n'était pas associé de manière significative avec la survenue de complications cardio-vasculaires chez les hommes (10 hommes carencés présentant un événement contre 18 non carencés, $p = 1,000$).

Cependant, chez les femmes, la carence martiale au diagnostic était significativement surreprésentée dans le groupe de patientes voyant survenir une complication cardio-vasculaire (16 femmes carencées présentant un événement contre 3 non carencées, $p = 0,010$).

Tableau 5. Caractéristiques des patients TE et évènements cardio-vasculaires

Caractéristiques		Évènements CV au cours du suivi	Absence d'évènement CV au cours du suivi	Total	P-value
Effectifs, n (%)		47 (24.8)	142 (75.2)	189	
Genre	Homme	28 (59.6)	54 (38.0)	82	0.011
	Femme	19 (40.4)	88 (62.0)	107	
Âge	≤ 60 ans	87 (83.3)	55 (70.8)	142	0.077
	> 60 ans	36 (29.3)	11(16.7)	47	
Mutations	JAK2 ^{V617F}	30 (63.8)	87 (61.3)	117	0.162
	CALR	13 (27.7)	51 (35.9)	64	
	MPL	4 (8.5)	4 (2.8)	8	
FdR CV	Présence ≥ 1	42 (89.4)	94 (66.2)	136	0.002
	Absence	5 (10.6)	47 (33.1)	52	
Statut fer au diagnostic	Carence martiale	26 (55.3)	64 (45.1)	90	0.242
	Absence de carence martiale	21 (44.7)	78 (54.9)	99	
	Absence de carence martiale	18 (64.3)	35 (64.8)	53	

Sur un modèle de Cox, en analyse univariée, les Hazard ratios d'un âge supérieur à 60 ans, du sexe, de la présence d'au moins un FdR CV se sont révélés significativement supérieurs à 1 (**tableau 6** et figure 20).

Tableau 6. Analyse univarié sur un modèle de Cox, évaluant le risque d'évènements cardio-vasculaires

	Hazard ratio	IC95	P value
Age > 60ans au diagnostic	2,84	[1,37-5,86]	0,005
Sexe Masculin	2,57	[1,38-4,81]	0,003
FdR CV	4,43	[1,7-11,33]	0,002

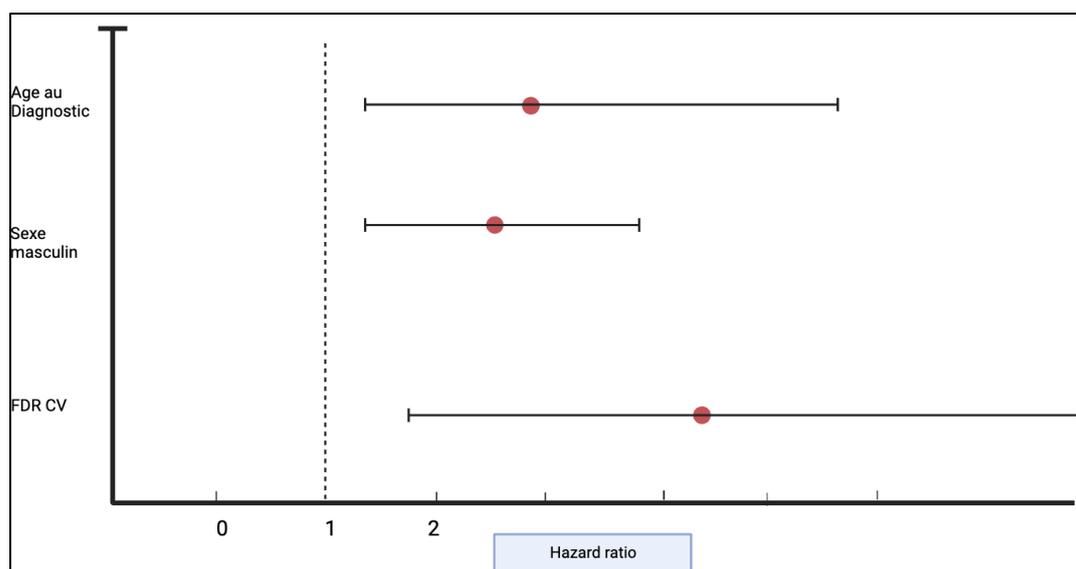


Figure 21. Hazard ratio du risque d'événement cardio-vasculaire en analyse univarié

La carence martiale sur la population totale TE présentait un HR de 1,5 [IC95 0,8-2,8] ; ($p=0,163$), chez les hommes le HR était de 1,5 [IC95 0,6 – 3,3] ; ($p = 0,367$), mais chez les femmes, le HR était de 4,3 [IC95 1,2 – 15,3] ; ($p = 0,025$).

Au regard de ces résultats, nous avons créé une variable composite incluant le sexe masculin et les femmes présentant une carence martiale au diagnostic. Cette nouvelle variable représentant 143 patients (82 hommes et 61 femmes carencées). Cette nouvelle valeur composite avait un HR de 5,9 [IC95 1,8 – 19,2] ; ($p=0,003$).

En analyse multivariée, sur un modèle incluant, l'âge de plus de 60 ans, la présence d'au moins un FdR CV et le sexe masculin ou les femmes carencées, ces trois variables se sont révélées significativement indépendante (**tableau 7**).

Tableau 7. Analyse multivariée sur un modèle de Cox, évaluant le risque d'événement cardio-vasculaire

	Hazard ratio	IC95	P value
Age > 60ans au diagnostic	2,82	[1,30-6,10]	0,008
Sexe Masculin ou Femme carencée au diagnostic	5,82	[1,7-19,06]	0,004
FdR CV	3,95	[1,53-10,20]	0,004

Dès lors, nous proposons un score pronostique simple attribuant un point pour chacune des différentes valeurs sus-citées, allant donc de 0 à 3. 4 patients avaient un score de 0, 28 de 1, 73 de 2 et 84 de 3. La survie sans événement cardio-vasculaire définie comme le temps entre le diagnostic de TE et la survenue de l'événement cardio-vasculaire était significativement diminuée pour les scores élevés ($p < 10^{-3}$).

Seuls les patients présentant un score de 3 atteignent la médiane de survenue d'événements cardio-vasculaires (5,7 ans, IC95 [0,3 -]) (figure 22).

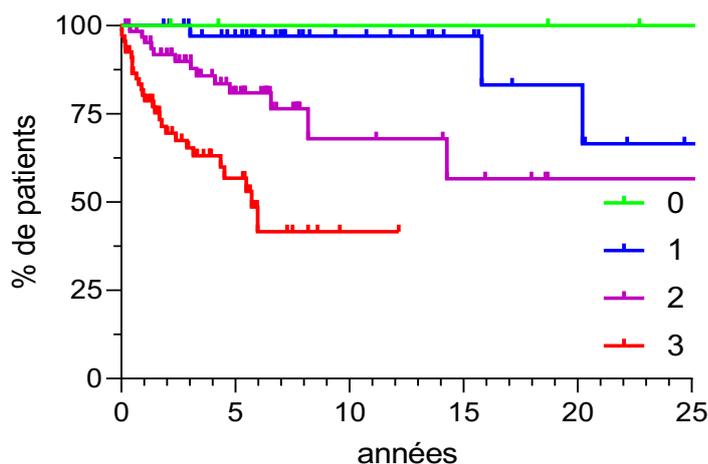


Figure 22. Survie sans événement cardio-vasculaire selon un nouveau score pronostique simple

Au regard du faible nombre de patientes présentant un score de 0, nous proposons de catégoriser les différents groupes entre favorable (score de 0 et 1), intermédiaire (score 2) et défavorable (score 3). Cette séparation permettant de discriminer les patients TE selon le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire en trois groupes, dont 44 patients favorables, 67 intermédiaires et 67 défavorables correspondant à un risque de subir un événement cardio-vasculaire de 3%, 15% et 42% respectivement. Cette catégorisation s'est révélée significative ($p < 10^{-3}$) (figure 23).

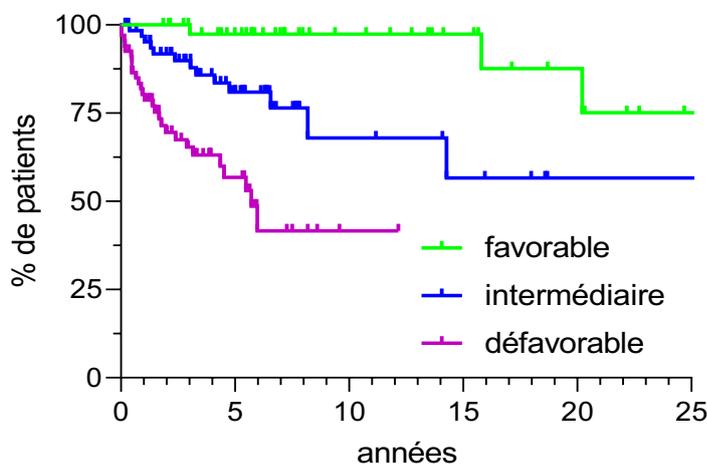


Figure 23. Survie sans événement cardio-vasculaire selon trois groupes de risque d'après un nouveau score catégoriel

E. DISCUSSION

Dans notre étude rétrospective portant sur 301 patients porteur d'un MPN avec une mutation *driver* comme JAK2, CALR et MPL, un total de 59% des patients PV présentaient une carence martiale au diagnostic, proche des chiffres cités dans la littérature (94).

L'étiologie exacte de cette carence martiale dans la PV demeure encore non complètement élucidée.

La diminution du fer circulant et l'augmentation des taux d'érythroferrone (ERFE), qui résultent de l'hyperplasie érythroïde de la PV, devraient aboutir à une réduction de la synthèse d'hepcidine et permettre de rétablir les réserves en fer de l'organisme. L'hypothèse étiologique de l'absence de reconstitution des stocks en fer pourrait donc être liée à une répression insuffisante de l'hepcidine (86). JAK2 pourrait être mis en cause avec des régions spécifiques influençant le métabolisme du fer par des changements dans la signalisation des récepteurs de l'érythropoïétine (16).

Or dans notre cohorte, la carence martiale est également présente dans d'autres sous-types de MPN : près de la moitié des patients TE (47,8%) et un tiers des patients MFP (36%) indépendamment du statut mutationnel responsable du MPN.

Ainsi l'hypothèse de la causalité de la mutations JAK2^{V617F} ne pourrait que partiellement expliquer des perturbations du métabolisme martial (16).

A ce jour, nous ne disposons que de peu ou pas de données concernant la prévalence de la carence martiale dans les autres sous-types de MPN.

La mise en cause de l'inflammation chronique des patients porteurs de MPN est plausible pour expliquer que l'hepcidine soit insuffisamment réprimée.

Cependant au sein de notre cohorte, il n'y a pas de différence significative des paramètres inflammatoires entre les patients présentant une carence martiale initiale ou non remettant en cause cette hypothèse.

Toutefois, l'étude des paramètres inflammatoires a été très limitée avec seulement à notre disposition des bilans couramment effectués lors de la première consultation tels que la mesure du taux de CRP et/ou du fibrinogène.

Des études s'intéressent notamment à d'autres marqueurs inflammatoires, tels que la sécrétion d'IL-6, d'IL-1 β , d'interleukine-8 (IL-8), d'interleukine-11 (IL-11), d'interleukine-17 (IL-17), le TNF α , et le facteur de croissance transformant β (TGF β), l'ensemble étant décrit comme accru dans les MPNs (95).

Dernièrement, une étude a analysé ces cytokines via une sous-unité commune du récepteur GP130 (pour IL11 et IL6) augmentée chez les patients porteurs de MPNs, et pourrait donc être à l'origine de l'augmentation de l'hepcidine. Leur hypothèse serait que ce phénomène ait pour but de priver la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse afin d'améliorer le phénotype de la PV (85).

Ainsi, des dosages de l'hepcidine au diagnostic des MPNs permettrait d'approfondir la compréhension mécanistique de la carence martiale chez ces patients.

Nous nous attendions à observer une anémie dans la TE ou à une tendance d'hémoglobinémie plus basse chez les patients PV dans le groupe carencé.

Or il n'a pas été observé de différence significative du taux d'hémoglobine entre les 2 groupes de patients TE ($p = 0,166$), voire même une tendance plus élevée chez les patients PV carencés en fer au diagnostic avec 17.42 g/dL [IC95 : 16.8-18.05] pour les patients présentant la carence martiale initiale contre 16.80 g/dL [IC95 : 15.6-18.0].

La carence martiale pourrait masquer les PV ou écarter le diagnostic des TE initialement avec l'incrimination de la carence martiale comme seule responsable de la thrombocytose limitant la poursuite des investigations hématologiques.

En conséquence la découverte du MPN pourrait être plus tardive et donc peut être réalisée à un stade plus avancé, se présentant avec davantage de prolifération, pouvant expliquer, contre intuitivement, cette tendance observée d'hémoglobinémie et d'hématocrite plus élevés dans le groupe carencé.

La généralisation de la réalisation du NGS avec panel centré sur les altérations moléculaires cibles des patients MPNs au diagnostic, pourrait permettre, en cas d'augmentation du nombre d'altérations moléculaires chez les patients carencés de corroborer cette hypothèse (96).

Au sein de notre cohorte rétrospective, cette donnée au diagnostic était peu disponible, cependant présente au cours du suivi puisque les pratiques ont évolué.

Les traitements mimétiques de l'hepcidine en cours d'étude, sembleraient améliorer le phénotype érythroïde des patients, donnant à la carence martiale un rôle « protecteur » en privant la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse.

Cependant cet « effet protecteur » serait peut-être à l'origine du retard diagnostic, c'est-à-dire responsable d'une découverte de la maladie à un stade plus avancé.

En revanche au sein de notre cohorte, le retard diagnostic n'a pas influencé la survie globale, ni même influencé le nombre de progressions vers une myélofibrose secondaire ou une transformation en leucémie aiguë ; en effet, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le groupe carencé et le groupe non carencé ($p = 0,49$ pour l'étude de la survie globale et $p = 0,151$ pour les évolutions) (Figure supplémentaire 2 en annexes).

Si toutefois nous n'avons pas observé d'anémie chez ces patients carencés, nous avons observé, avec une différence significative, un nombre absolu de globules rouges plus important dans le groupe de patients carencés PV et TE, ainsi qu'une TCMH et un volume globulaire moyen diminués.

Comme dans les pathologies de l'hémoglobine – telles que les thalassémies – l'impossibilité de charger correctement en hémoglobine le globule rouge, aboutirait alors à une mitose de plus, responsable d'une augmentation du nombre de globules rouges, et de leur volume amoindri mais, cependant, moins chargés en hémoglobine.

De plus, nous avons étudié l'influence de la carence martiale sur l'EPO chez des patients porteurs de MPNs.

A notre connaissance, nous ne disposons que de peu de données étudiant l'EPO des patients carencés en fer porteurs d'un MPN.

Le taux d'EPO était significativement plus bas chez les patients carencés en fer.

Toutefois lors des situations d'anémie ferriprive, l'EPO est normalement augmentée.

Et lorsque HIF-2 α est stabilisé, il augmente la transcription de plusieurs gènes en réponse à l'hypoxie, comme L'EPO, DMT1, DcytB, et la FPN.

Parallèlement, la traduction de HIF-2 α est réprimée par la liaison IRP/IRE en 5'UTR de son ARNm, lorsque les niveaux de fer diminuent.

Anderson *et al* ont mis en évidence que la régulation translationnelle de la synthèse de HIF-2 α inductible par l'hypoxie par la liaison IRP/IRE est essentielle au contrôle du nombre d'érythrocytes (97).

Ainsi, dans notre cohorte, l'absence d'anémie pourrait expliquer l'absence d'hypoxie tissulaire, donc de réponse médiée par HIF-2 α , aboutissant à l'absence d'élévation du taux d'EPO et d'augmentation de l'expression à la surface des cellules duodénales de DMT1, ne permettant pas ainsi une absorption accrue de fer comme lors des carences (16).

De plus, ERFE responsable de l'augmentation de l'EPO, réprime également l'hepcidine.

Ainsi et puisque le postulat considère l'hepcidine comme insuffisamment réprimée dans les MPNs, nous pouvons supposer que les patients avec un taux d'EPO plus bas, auraient, comparativement aux autres patients avec un taux d'EPO plus élevé, une hepcidine encore moins réprimée et ainsi responsable de la carence martiale observée.

Nous avons ainsi entrepris cette étude afin d'analyser le lien possible entre une carence en fer et une tendance aux événements thrombotiques, chez des patients suivis pour un syndrome myéloprolifératif, lui-même associé à des événements thrombotiques à court terme, et dont la prévalence de la carence martiale est connue notamment dans les PV.

Une précédente étude a d'ailleurs mis en avant que la nécessité d'une phlébotomie répétée (>3/an) sous traitement par hydroxyurée identifiait un sous-ensemble de patients présentant un risque plus élevé de thrombose (98).

L'étiologie de ce lien n'est pas établie. Dans cette population plus proliférative, le risque accru de thrombose peut être expliqué par une inflammation plus importante. Toutefois, ces patients bénéficiant de phlébotomies répétées sont exposés à la survenue d'une carence martiale dont nous supposons un lien de causalité avec le risque de thrombose.

En effet plusieurs études, notamment chez des modèles murins ont établi un lien entre carence en fer et événements thrombotiques (91).

La thrombocytose associée à la carence martiale avait été incriminée à plusieurs reprises comme étant la cause de l'événement thrombotique (99) mais aussi à contrario à des troubles de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire. Une étude avait utilisé un test dynamique avec le PFA-100 pour mesurer l'adhésion et l'agrégation des plaquettes de patients carencés en fer, et 60 % ne se sont pas obstrués, et ceux qui se sont effectivement obstrués ont également mis plus de temps à le faire que les plaquettes provenant d'échantillons non carencés en fer. Ce test avait été choisi car il mesure l'adhésion et l'agrégation des plaquettes sous l'influence du cisaillement, c'est-à-dire la force exercée sur les plaquettes lorsque le sang circule à travers les vaisseaux sanguins. Il avait alors évoqué un défaut du facteur de Willbrand, ce qui s'avère être connu chez certains patients porteurs d'un MPN.

Toutefois lors d'essais avec des test statiques (avec comme agoniste soit le collagène ou le fibrinogène), ce phénomène n'était pas décrit, et aucune différence significative n'avait été observée entre les groupe d'échantillons carencés ou non carencés en fer (91).

De plus nous savons que le taux de la thrombocytose dans les MPNs n'est pas associé aux évènements thrombotiques, et n'est pas non plus un critère d'introduction de traitement anti-agrégant.

La fonction plaquettaire dans notre étude n'a pas été étudiée, cependant il n'y avait pas de différence significative entre la thrombocytose des patients PV, ni la thrombocytose des patients TE, présentant une carence en fer ou non au diagnostic.

Et ce, quel que soit la profondeur de la carence, c'est-à-dire quel que soit la profondeur de l'hypoferritinémie (**Tableau supplémentaire 4 et 5 en annexes**). Contrairement à ce qui été évoqué dans l'étude de A. Holbro *et al*, où les résultats dépendaient des niveaux de ferritine, chez des patients indemnes de MPNs (100).

La thrombocytose dans la carence martiale serait induite par une polyploïdie dans les lignées cellulaires mégacaryocytaires (101) liée à un engagement du progéniteur commun érythro-mégacaryocytaire vers la synthèse des plaquettes, du fait d'une régulation négative de la voie ERK (90).

Nous n'avons donc pas retrouvé de différence significative de la numération plaquettaire entre les 2 groupes, ni de différence sur le nombre d'évènements thrombotiques au cours du suivi des patients.

Toutefois, dans 13% des cas, le diagnostic de MPN était suspecté devant un évènement thrombotique inaugural (40 évènements thrombotiques inauguraux/301) et ce, de manière plus fréquente chez les patients carencés en fer (29 évènements sur 40).

Le retard diagnostique, supposé chez les patients carencés en fer, serait responsable d'une maladie plus avancée et ainsi plus proliférative, expliquant alors un taux d'évènement thrombotique plus important chez ces patients, par un niveau inflammatoire sans doute plus élevé, connu pour être une étiologie thrombotique artérielle et veineuse.

Nous avons hypothésé que la profondeur de la carence en fer définie par la ferritinémie pourrait être associée avec des différences sur la numération plaquettaire, cependant, les données ne sont pas significatives (**Tableau supplémentaire 4 et 5 en annexes**).

Ainsi, la carence en fer, quel que soit sa profondeur, dans les MPNs, n'est pas associée à une déviation de l'hématopoïèse vers la thrombopoïèse. Des études ont également montré que la carence en fer entraîne une diminution de la prolifération des mégacaryocytes et une augmentation de la ploïdie par un mécanisme indépendant de la thrombopoïétine, éventuellement dépendant de HIF-2 et du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (101,102).

De nouveau, l'absence d'hypoxie et d'activation de HIF pourrait en partie expliquer l'absence de l'aggravation de la thrombocytose chez les patients atteints de MPN avec une carence en fer.

Nous avons également voulu étudier le nombre d'événements cardio-vasculaires au cours du suivi des patients porteurs de MPNs, en étudiant le statut ferrique au diagnostic.

L'étude portant sur le nombre de thrombose en fonction du statut ferrique n'a pas montré de différence significative.

Mais nous avons également recueilli d'autres événements cardio-vasculaires majeurs comme le décès de cause cardio-vasculaire, et les événements cardio-vasculaires non majeurs comme les troubles du rythme ou de conduction et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë.

Des études récentes ont montré l'intérêt de corriger la carence en fer même en l'absence d'anémie chez les insuffisants cardiaques car associé à un meilleur pronostic (103,104).

Le fer joue un rôle dans les fonctions contractiles et son absence est aussi pourvoyeuse de stress oxydatif.

Ce phénomène peut, probablement, être à l'origine d'événements cardio-vasculaires. La carence en fer est notamment plus prévalente dans plusieurs pathologies cardiaques telles que la fibrillation atriale même si toutefois les études portant sur sa correction dans d'autres situations que l'insuffisance cardiaque n'ont pas démontré de bénéfice (105).

Nous avons observé dans notre cohorte que la présence d'une carence en fer au diagnostic chez les femmes atteintes de TE était un facteur de risque d'événements cardio-vasculaires.

Nous avons pu établir un score pronostique, classant les patients au diagnostic en 3 groupes distincts : favorable, intermédiaire et élevé.

Chaque groupe était associé à un risque d'événements cardio-vasculaires proportionnel : 2% pour le risque favorable, 23% pour le risque intermédiaire et 75% dans le groupe élevé.

A noter que le score IPSET-Thrombosis dans notre cohorte n'a pas réussi à prédire ces événements cardio-vasculaires.

Jaiswal *et al* (106) ont mis en évidence que l'hématopoïèse clonale avec notamment des mutations de DNMT3A, TET2, ASXL1 et JAK2 était associée à un risque doublé de coronaropathie. Ceci n'a pas été retrouvé dans notre cohorte, cependant les données d'hématopoïèse clonale n'étaient disponibles que pour peu de patients au diagnostic. De plus, le surrisque cardiovasculaire conféré par des mutations de DNMT3A, de TET2 et d'ASXL1 dans les MPNs demeure sujet à la controverse (107).

Ainsi, les surrisques liés au MPN pourraient écraser celui de l'hématopoïèse clonale. Concernant, JAK2, la mutation de ce gène n'a pas été retrouvée comme facteur de risque d'événement cardio-vasculaire ou de coronaropathie dans notre cohorte. Son rôle pro-thrombotique a été mis en évidence sur de larges séries de 891 patients (108) et 576 patients (109). Un effectif insuffisant se traduisant par un manque de puissance pourrait expliquer l'absence de lien statistique entre une mutation de JAK2 et les événements cardio-vasculaires dans notre cohorte.

Par ailleurs, au sein de notre cohorte, nous n'avons pas pu revalider le score de IPSET-Thrombosis pour prédire les événements thrombotiques non plus.

Une de nos propositions sur ce phénomène peut être que la prise en compte de ce score par le praticien, en adaptant sa stratégie thérapeutique, gomme l'évolution naturelle des patients.

Cela permet de cibler une population à risque et de modifier nos habitudes.

Actuellement, le concept d'utilisation de l'aspirine en 2 prises par jour est préconisé pour les patients à risque d'événement thrombotique, s'il ne présente pas de contre-indication comme la suspicion de maladie de Willbrand associée. Le but de ce concept repose sur l'augmentation du renouvellement ou de la production plaquettaire qui compromet la durabilité sur 24 heures de l'inhibition par l'aspirine de la cyclo-oxygénase-1 plaquettaire (COX-1) (110).

Donc une femme TE, sans antécédent de thrombose et sans mutation JAK2, n'ayant que le critère d'âge > 60 ans ou que le critère présence de facteurs de risque cardio-vasculaires, n'aurait de l'aspirine qu'en une seule prise par jour.

La présence de ces 2 derniers critères étant nécessaire à ce jour pour se voir proposer l'aspirine en 2 prise par jour.

Notre proposition serait de s'inspirer de cet algorithme pour tous les événements cardio-vasculaires. En rajoutant la variable carence martiale au diagnostic, et proposer, à une population à risque une stratégie thérapeutique avec une aspirine à double dose, pour réduire cette fois-ci le risque d'événement cardio-vasculaire.

Au sein de notre cohorte, 7 patientes sont ainsi reclassées d'un score faible (Équivalent IPSET) vers un score intermédiaire (score d'évènements cardio-vasculaires).

Parmi les limites de cette étude, nous pouvons souligner son caractère rétrospectif connu pour être à l'origine de perte d'informations.

De plus notre cohorte a été sélectionnée sur le fait d'être porteur d'une mutation *driver*, et ainsi nous ne pouvons pas généraliser nos propos à l'ensemble des patients porteurs de MPN, notamment les patients triples négatifs.

Concernant le risque cardio-vasculaire chez les femmes TE avec carence martiale initiale, il faudra valider ces observations au sein d'une cohorte externe, mais également étudier ce risque observé pour les patientes TE triples négatives.

La survie sans leucémie n'était pas affectée par le statut mutationnel dans la TE, toutefois moins d'évènements thrombotiques sont observés dans la population TE triple négatif comparé au TE JAK2 (111).

Nous avons également étudié le statut du fer au diagnostic, mais nous n'avons pas de renseignement quant à l'évolution de celui-ci par manque de données et par manque de la vérification du statut du fer au cours du suivi d'un patient porteur d'un MPNs par le médecin référent. Sur 301 patients, nous avons un point sur leur statut ferrique au cours de leur évolution pour 112 d'entre eux soit uniquement 37% de la population, avec 72 patients carencés au diagnostic et 40 patients non carencés au diagnostic.

Devant l'impact de la carence martiale au diagnostic chez les femmes TE, il sera probablement intéressant de valider ces observations avec le statut du fer pendant le suivi. Et probablement surveiller ce paramètre plus souvent, et, comme les paramètres biologiques face à cette carence sont peu modifiés, de le contrôler à titre systématique, en prévention des évènements notamment cardio-vasculaires.

Les perspectives que nous proposons en réponse aux observations faites au sein de notre cohorte sont :

- face à une thrombocytose isolée, dite « réactionnelle » à une carence en fer, sans étiologie évidente, il serait intéressant, en plus des investigations gastro-entérologiques ou gynécologiques à la recherche d'un saignement occulte, d'évoquer une TE en recherchant les mutations *driver*.
- étudier l'impact pronostique de la carence martiale au cours du suivi des patients MPNs.
- poursuivre nos investigations en comparant les NGS au diagnostic des patients MPNs carencés contre non carencés.
- valider le score de risque d'événements cardio-vasculaires chez les femmes TE au sein d'une cohorte externe.
- après validation au sein d'une cohorte externe, étudier l'efficacité d'une bi anti-agrégation pour les patientes ayant un risque intermédiaire ou élevé sur le risque d'événements cardio-vasculaires.
- étudier si le taux d'événements cardio-vasculaires chez les femmes diminue lors des traitements par analogue de l'hepcidine.
- parmi les patients en cours d'investigation de phase 3 du rusfertide, s'il y avait des patients plutôt TE, d'étudier si la prise de l'analogue de l'hepcidine est bénéfique et de regarder si le taux d'événements cardio-vasculaires diminue chez les femmes.
- de poursuivre les investigations sur les causes de dérégulation de l'hepcidine, avec notamment le dosage de l'hepcidine chez tous les MPNs carencés au diagnostic (PV, TE et MFP) avec l'espoir à terme de pouvoir la moduler directement (visant HIF ou ERFE), sans l'aide des traitements analogues d'hepcidine.

F. Conclusion

Au terme de ce travail, nous avons observé que la carence martiale au diagnostic n'influence pas le risque de faire un thrombose artérielle ou veineuse dans l'évolution des patients porteurs d'un MPN muté, toutefois la présence de la carence martiale initiale chez les femmes TE semble être associée à un risque d'événements cardio-vasculaires plus important.

Nous avons proposé un score simple évaluant le risque d'événements cardio-vasculaires, comportant 3 variables (sexe masculin ou femme avec carence martiale au diagnostic ; âge > 60ans ; la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires), discriminant 3 groupes de risque.

Le phénotype érythroïde des patients n'était pas significativement différent chez les patients carencés en comparaison aux patients non carencés, et au même titre nous n'avons pas observé de différence entre l'ampleur de la thrombocytose des patients carencés au diagnostic en comparaison de ceux non carencés.

A notre connaissance, notre étude est l'une des premières étudiant la prévalence de la carence martiale au diagnostic au sein d'autres MPNs que la PV.

Ces observations doivent être validées au sein d'une cohorte externe, ainsi que dans une population MPN comportant des patients dits triples négatifs.

G. LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES GLOBALES DE LA POPULATION TOTALE.....	- 43 -
TABLEAU 2. DESCRIPTION DES PATIENTS PV	- 44 -
TABLEAU 3. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TE	- 47 -
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT EU UN EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES	- 48 -
TABLEAU 5. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TE ET EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES	- 50 -
TABLEAU 6. ANALYSE UNIVARIE SUR UN MODELE DE COX, EVALUANT LE RISQUE D'ÉVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES	- 50 -
TABLEAU 7. ANALYSE MULTIVARIEE SUR UN MODELE DE COX, EVALUANT LE RISQUE D'ÉVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE	- 51 -

H. LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MODELE DE GILLILAND	- 3 -
FIGURE 2. PHYSIOPATHOLOGIE DES MPNS	- 4 -
FIGURE 3. SCHEMA DE LA CASCADE JAK/STAT CONSTITUTIONNELLEMENT ACTIVEE PAR LA MUTATION JAK2V617F	- 6 -
FIGURE 4. ÉVOLUTION DU PHENOTYPE DE MPN SELON LA VAF DE JAK2V617F	- 7 -
FIGURE 5. SCHEMA DE LA CASCADE JAK/STAT CONSTITUTIONNELLEMENT ACTIVEE PAR LES MUTATIONS MPL.....	- 8 -
FIGURE 6. SCHEMA DE LA CASCADE JAK/STAT CONSTITUTIONNELLEMENT ACTIVEE PAR LES MUTATIONS CALR.....	- 10 -
FIGURE 7. SCHEMA DES DIFFERENTES MUTATIONS <i>DRIVERS</i> RESPONSABLE DES MPNS.....	- 11 -
FIGURE 8. NOUVEAUX SCORES PRONOSTIQUES DES MIPSS-PV ET MIPSS-TE ET LEUR GROUPES DE RISQUES RESPECTIFS	- 13 -
FIGURE 9. L'ORDRE MUTATIONNEL INFLUENCE LE PHENOTYPE MPN	- 14 -
FIGURE 10. REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME	- 18 -
FIGURE 11. SCHEMA DU PARCOURS DU FER DANS L'ORGANISME.....	- 21 -
FIGURE 12. SYSTEME IRE/IRP ET ARNM DE DMT1 ET RTF1	- 24 -
FIGURE 13. L'HOMÉOSTASIE INTRACELLULAIRE DU FER PAR LE SYSTEME IRE/IRP	- 24 -
FIGURE 14. PRINCIPE DE L'HEPCIDINE SUR LA DISTRIBUTION DU FER	- 25 -
FIGURE 15. DETECTION DU TAUX FERRIQUE ET NIVEAUX D'EXPRESSION D'HEPCIDINE	- 26 -
FIGURE 16. FACTEURS INFLUENÇANT LE NIVEAU D'EXPRESSION DE L'HEPCIDINE	- 28 -
FIGURE 17. LA SOUS UNITE HIF-A STABILISE LORS DE L'HYPOXIE ET AUGMENTATION D'EXPRESSION DES GENES CIBLES.....	- 29 -
FIGURE 18. INFLUENCE DE L'ABSORPTION DUODENALE DE L'AXE FPN/HEPCIDINE VIA LA STABILISATION DE HIF2	- 30 -
FIGURE 19. REPOSE DE HIF2 POUR LA DISTRIBUTION DU FER AUX DIFFERENTS SECTEURS	- 31 -
FIGURE 20. DEVIATION DE L'ENGAGEMENT DES PROGENITEURS ERYTHROMEGACARYOCYTAIRES VERS LA SYNTHÈSE DES PLAQUETTES.....	- 34 -
FIGURE 21. HAZARD RATIO DU RISQUE D'ÉVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE EN ANALYSE UNIVARIE	- 51 -
FIGURE 22. SURVIE SANS EVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE SELON UN NOUVEAU SCORE PRONOSTIQUE SIMPLE	- 52 -
FIGURE 23. SURVIE SANS EVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE SELON TROIS GROUPES DE RISQUE D'APRES UN NOUVEAU SCORE CATEGORIEL.....	- 52 -

I. BIBLIOGRAPHIE

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
2. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev*. juill 2020;42:100706.
3. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol*. 20 nov 2012;30(33):4098-103.
4. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 5 mars 2016;9:18.
5. Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 16 déc 2021;10(12):3551.
6. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 9 févr 2017;129(6):680-92.
7. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 1 sept 2002;100(5):1532-42.
8. Gilliland DG. Hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol*. juill 2001;8(4):189-91.
9. Lasho TL, Mudireddy M, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, Szuber N, et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 27 févr 2018;2(4):370-80.
10. Gai V, Secreto C, Freilone R, Pregno P. Philadelphia-Negative MPN: A Molecular Journey, from Hematopoietic Stem Cell to Clinical Features. *Med Kaunas Lith*. 30 sept 2021;57(10):1043.
11. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 9 févr 2017;129(6):667-79.
12. Watanabe S, Arai K i. Roles of the JAK-STAT system in signal transduction via cytokine receptors. *Curr Opin Genet Dev*. oct 1996;6(5):587-96.
13. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique

- clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 28 avr 2005;434(7037):1144-8.
14. Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol*. mai 2000;20(10):3387-95.
 15. Ugo V, Marzac C, Teyssandier I, Larbret F, Lécluse Y, Debili N, et al. Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin-independent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Exp Hematol*. févr 2004;32(2):179-87.
 16. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia*. oct 2018;32(10):2105-16.
 17. Kralovics R, Guan Y, Prechal JT. Acquired uniparental disomy of chromosome 9p is a frequent stem cell defect in polycythemia vera. *Exp Hematol*. mars 2002;30(3):229-36.
 18. Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, Looser R, Dirnhofer S, Schwaller J, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 15 avr 2008;111(8):3931-40.
 19. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 25 juill 2019;134(4):341-52.
 20. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. sept 2007;21(9):1960-3.
 21. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 1 févr 2007;356(5):459-68.
 22. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. juill 2006;3(7):e270.
 23. Vainchenker W, Plo I, Marty C, Varghese LN, Constantinescu SN. The role of the thrombopoietin receptor MPL in myeloproliferative neoplasms: recent findings and potential therapeutic applications. *Expert Rev Hematol*. juin 2019;12(6):437-48.
 24. Guglielmelli P, Calabresi L. The MPL mutation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;365:163-78.
 25. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. janv 2021;96(1):145-62.
 26. Ba M, Paillat M, Tronche N, Vigneron-Bouquet A, Latifi A. [Role of chaperons in bacterial adaptive mechanisms]. *Med Sci MS*. mars 2021;37(3):293-7.

27. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, Nivarthi H, Albu RI, Marty C, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood*. 10 mars 2016;127(10):1325-35.
28. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, Di Buduo CA, Milanesi C, Cavalloni C, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. févr 2016;30(2):431-8.
29. Luo W, Yu Z. Calreticulin (CALR) mutation in myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Stem Cell Investig*. 2015;2:16.
30. Benlabiod C, Cacemiro M da C, Nédélec A, Edmond V, Muller D, Rameau P, et al. Calreticulin del52 and ins5 knock-in mice recapitulate different myeloproliferative phenotypes observed in patients with MPN. *Nat Commun*. 28 sept 2020;11(1):4886.
31. Jia R, Kralovics R. Progress in elucidation of molecular pathophysiology of myeloproliferative neoplasms and its application to therapeutic decisions. *Int J Hematol*. févr 2020;111(2):182-91.
32. Tefferi A, Saeed L, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A, Gangat N. Application of current prognostic models for primary myelofibrosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. déc 2017;31(12):2851-2.
33. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 13 nov 2015;5(11):e366.
34. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1769-70.
35. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, Gangat N, Begna KH, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia*. mai 2018;32(5):1189-99.
36. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. déc 2020;95(12):1599-613.
37. Anderson K, Lutz C, van Delft FW, Bateman CM, Guo Y, Colman SM, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature*. 20 janv 2011;469(7330):356-61.
38. Kent DG, Ortmann CA, Green AR. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 7 mai 2015;372(19):1865-6.

39. Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 30 juin 2021;14(1):103.
40. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. sept 2022;20(9):1033-62.
41. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Neumann HAM, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. déc 2006;17(8):528-44.
42. Liu D, Xu Z, Zhang P, Qin T, Li B, Qu S, et al. Iron deficiency in JAK2 exon12 and JAK2-V617F mutated polycythemia vera. *Blood Cancer J*. 17 sept 2021;11(9):154.
43. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 janv 2005;202(2):199-211.
44. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. déc 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S.
45. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 17 juin 2021;22(12):6493.
46. Naranuntarat A, Jensen LT, Pazicni S, Penner-Hahn JE, Culotta VC. The interaction of mitochondrial iron with manganese superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 21 août 2009;284(34):22633-40.
47. Basak T, Kanwar RK. Iron imbalance in cancer: Intersection of deficiency and overload. *Cancer Med*. oct 2022;11(20):3837-53.
48. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 23 déc 1999;341(26):1986-95.
49. Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2002;15(2):399-409.
50. Métabolisme du fer : impact de l'hypoactivité et mécanismes sous-jacents - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000799602100002X?via%3Dihub>
51. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochim Biophys Acta*. sept 2012;1823(9):1426-33.
52. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, Gros P. Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood*. 15 juin 1999;93(12):4406-17.

53. Asard H, Barbaro R, Trost P, Bérczi A. Cytochromes b561: ascorbate-mediated transmembrane electron transport. *Antioxid Redox Signal*. 20 sept 2013;19(9):1026-35.
54. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. mars 2005;1(3):191-200.
55. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 15 mars 2011;434(3):365-81.
56. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today*. 15 févr 2005;10(4):267-73.
57. Wilkinson N, Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. *Front Pharmacol*. 2014;5:176.
58. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-72.
59. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 30 avr 2004;117(3):285-97.
60. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. oct 2013;93(4):1721-41.
61. Hentze MW, Caughman SW, Rouault TA, Barriocanal JG, Dancis A, Harford JB, et al. Identification of the iron-responsive element for the translational regulation of human ferritin mRNA. *Science*. 11 déc 1987;238(4833):1570-3.
62. Piccinelli P, Samuelsson T. Evolution of the iron-responsive element. *RNA N Y N*. juill 2007;13(7):952-66.
63. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol*. août 2006;2(8):406-14.
64. Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell*. 15 janv 1993;72(1):19-28.
65. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci*. mars 2004;1012:1-13.
66. Casey JL, Koeller DM, Ramin VC, Klausner RD, Harford JB. Iron regulation of transferrin receptor mRNA levels requires iron-responsive elements and a rapid turnover determinant in the 3' untranslated region of the mRNA. *EMBO J*. 1 déc 1989;8(12):3693-9.
67. Lee J, Hyun DH. The Interplay between Intracellular Iron Homeostasis and Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Antioxid Basel Switz*. 12 avr 2023;12(4):918.
68. Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, Powers AS, Gonen S, Schneider S, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature*. oct 2020;586(7831):807-11.

69. Nemeth E, Ganz T. Heparin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med.* 27 janv 2023;74:261-77.
70. Sebastiani G, Wilkinson N, Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Heparin/Ferroportin Axis. *Front Pharmacol.* 2016;7:160.
71. Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab.* févr 2009;9(2):152-64.
72. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 1 avr 2003;101(7):2461-3.
73. Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, Bertrand J, Ganz T, Roth MP, et al. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide heparin through Smad1/5/8 signaling. *Blood.* 12 juill 2012;120(2):431-9.
74. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, et al. Erythroferrone inhibits the induction of heparin by BMP6. *Blood.* 4 oct 2018;132(14):1473-7.
75. Anderson ER, Xue X, Shah YM. Intestinal hypoxia-inducible factor-2alpha (HIF-2alpha) is critical for efficient erythropoiesis. *J Biol Chem.* 3 juin 2011;286(22):19533-40.
76. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mai 1993;90(9):4304-8.
77. Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J Biol Chem.* 5 sept 1997;272(36):22642-7.
78. Hasegawa S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* sept 2018;27(5):331.
79. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* janv 2013;27(1):41-53.
80. Scortegagna M, Ding K, Zhang Q, Oktay Y, Bennett MJ, Bennett M, et al. HIF-2alpha regulates murine hematopoietic development in an erythropoietin-dependent manner. *Blood.* 15 avr 2005;105(8):3133-40.
81. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 20 août 1999;274(34):24142-6.
82. Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Fox PL. Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. *J Biol Chem.* 14 juill 2000;275(28):21048-54.

83. Sanchez M, Galy B, Muckenthaler MU, Hentze MW. Iron-regulatory proteins limit hypoxia-inducible factor-2alpha expression in iron deficiency. *Nat Struct Mol Biol.* mai 2007;14(5):420-6.
84. Girelli D, Busti F. Manipulating hepcidin in polycythemia vera. *Blood.* 29 juin 2023;141(26):3132-4.
85. Bennett C, Jackson VE, Pettikiriarachchi A, Hayman T, Schaeper U, Moir-Meyer G, et al. Iron homeostasis governs erythroid phenotype in polycythemia vera. *Blood.* 29 juin 2023;141(26):3199-214.
86. Tarkun P, Mehtap O, Atesoğlu EB, Geduk A, Musul MM, Hacıhanefioglu A. Serum hepcidin and growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* sept 2013;91(3):228-35.
87. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* juill 2014;46(7):678-84.
88. Khalil S, Delehanty L, Grado S, Holy M, White Z, Freeman K, et al. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *J Exp Med.* 5 févr 2018;215(2):661-79.
89. Deray G, Lejonc JL, Galacteros F. Thrombocytosis as a Feature of Iron-Deficiency Therapeutic Correction. *Arch Intern Med.* 1 févr 1984;144(2):414-5.
90. Xavier-Ferruccio J, Scanlon V, Li X, Zhang PX, Lozovatsky L, Ayala-Lopez N, et al. Low iron promotes megakaryocytic commitment of megakaryocytic-erythroid progenitors in humans and mice. *Blood.* 31 oct 2019;134(18):1547-57.
91. Jimenez K, Leitner F, Leitner A, Scharbert G, Schwabl P, Kramer AM, et al. Iron deficiency-induced thrombocytosis increases thrombotic tendency in rats. *Haematologica.* 2021;106(3):782-94.
92. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 3 janv 2013;368(1):22-33.
93. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 24 nov 1998;98(21):2334-51.
94. Randrianarisoa RMF, Ramanandafy H, Mania A, Monjanel H, Trouillier S. Prevalence and diagnostic performance of iron deficiency in polycythemia. *Hematol Amst Neth.* déc 2023;28(1):2204621.
95. Braun LM, Zeiser R. Immunotherapy in Myeloproliferative Diseases. *Cells.* 26 juin 2020;9(6):1559.

96. Palumbo GA, Stella S, Pennisi MS, Piroso C, Fermo E, Fabris S, et al. The Role of New Technologies in Myeloproliferative Neoplasms. *Front Oncol.* 2019;9:321.
97. Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI, Deck KM, Schmidt PJ, Galy B, et al. The IRP1-HIF-2 α axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell Metab.* 5 févr 2013;17(2):282-90.
98. Alvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda JC, Ramírez MJ, Martínez-López J, et al. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica.* janv 2017;102(1):103-9.
99. Alberio L. Do we need antiplatelet therapy in thrombocytosis? Pro. Diagnostic and pathophysiologic considerations for a treatment choice. *Hamostaseologie.* 7 nov 2016;36(4):227-40.
100. Holbro A, Volken T, Buser A, Sigle JP, Halter JP, Passweg JR, et al. Iron deficiency and thrombocytosis. *Vox Sang.* janv 2017;112(1):87-92.
101. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Surman L, Schmid W, et al. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *Am J Hematol.* mai 2014;89(5):524-9.
102. Jimenez K, Khare V, Evstatiev R, Kulnigg-Dabsch S, Jambrich M, Strobl H, et al. Increased expression of HIF2 α during iron deficiency-associated megakaryocytic differentiation. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2015;13(6):1113-27.
103. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* juill 2016;18(7):786-95.
104. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* janv 2018;20(1):125-33.
105. Keskin M, Ural D, Altay S, Argan O, Börklü EB, Kozan Ö. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir.* mars 2018;46(2):103-10.
106. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):111-21.
107. Leiva O, Hobbs G, Ravid K, Libby P. Cardiovascular Disease in Myeloproliferative Neoplasms: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology.* juin 2022;4(2):166-82.

108. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2 juin 2011;117(22):5857-9.
109. Guglielmelli P, Loscocco GG, Mannarelli C, Rossi E, Mannelli F, Ramundo F, et al. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. *Blood Cancer J*. 11 déc 2021;11(12):199.
110. Rocca B, Tosetto A, Betti S, Soldati D, Petrucci G, Rossi E, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood*. 9 juill 2020;136(2):171-82.
111. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 16 oct 2014;124(16):2507-13; quiz 2615.

J. ANNEXES

Tableau supplémentaire 1. Critères diagnostiques de la polyglobulie vraie (PV) et de la myélofibrose post-polycytémique (MF post-PV)

Critères majeurs PV	1. Concentration d'hémoglobine élevée ou hématocrite élevée ou augmentation de la masse de globules rouges ^a	Critères requis MF post PV	1. Diagnostic antérieur établi de PV
	2. Biopsie de la moelle osseuse montrant une hypercellularité ajustée à l'âge avec une prolifération de trois lignées (panmyélose), y compris des érythroïdes, des granulocytes proéminents et une augmentation des mégacaryocytes pléomorphes et matures sans atypies. b ¹		2. Fibrose médullaire de grade 2 ou 3
	3. Présence de mutation JAK2 V617F ou JAK2 exon 12 ^a		
Critère mineur PV	Taux d'érythropoïétine sérique inférieur à la normale	Critères supplémentaires MF post PV	1. Anémie (c'est-à-dire inférieure à la plage de référence compte tenu de l'âge, du sexe et de l'altitude) ou perte durable de la nécessité d'une phlébotomie (en l'absence de traitement cytoréducteur) ou d'un traitement cytoréducteur pour l'érythrocytose
			2. Leucoérythroblastose
			3. Augmentation de la splénomégalie palpable > 5 cm par rapport à la valeur initiale ou développement d'une splénomégalie nouvellement palpable
			4. Développement de 2 (ou des 3) des symptômes constitutionnels suivants : perte de poids > 10 % en 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexplicée (> 37,5°C)

Le diagnostic de PV nécessite soit les trois critères majeurs, soit les deux premiers critères majeurs plus le critère mineur. Le diagnostic de MF post-PV est établi par tous les critères requis et au moins deux critères supplémentaires .a) Seuils diagnostiques : hémoglobine : >16,5 g/dL chez l'homme et >16,0 g/dL chez la femme, hématocrite : >49 % chez l'homme et >48 % chez la femme, masse érythrocytaire : >25 % au-dessus de la valeur moyenne normale prédite .b) Une biopsie de la moelle osseuse peut ne pas être nécessaire chez les patients présentant une érythrocytose absolue soutenue (concentrations d'hémoglobine > 18,5 g/dL chez l'homme ou > 16,5 g/dL chez la femme et valeurs d'hématocrite > 55,5 % chez l'homme ou > 49,5 % chez la femme.) et la présence d'une mutation JAK2 V617F ou JAK2 exon 12. Cependant, la MF initiale (présente chez jusqu'à 20 % des patients) ne peut être détectée que par la BM, et cette découverte peut prédire une progression plus rapide

vers une myélofibrose manifeste (myélofibrose post-PV). c) Il est recommandé d'utiliser des tests très sensibles pour JAK2 V617F (niveau de sensibilité <1 %) et CALR et MPL (niveau de sensibilité 1 % à 3 %) ; dans les cas négatifs, envisagez de rechercher des mutations non canoniques ou JAK2 .

Tableau supplémentaire 2. Critères diagnostiques de la myélofibrose primitive (MFP)

PMF, stade précoce/préfibrotique (pré-PMF)	PMF, stade fibrotique manifeste
<p>Critères majeurs</p> <p>1. Biopsie de la moelle osseuse montrant une prolifération mégacaryocytaire et des atypies, * un grade de fibrose médullaire < 2, une augmentation de la cellulose de la BM ajustée en fonction de l'âge, une prolifération granulocytaire et (souvent) une diminution de l'érythropoïèse</p> <p>2. Mutation JAK2, CALR ou MPL † ou présence de un autre marqueur clonal ‡ ou absence de fibrose réactive de la réticuline médullaire §</p> <p>3. Les critères diagnostiques de la LMC BCR::ABL1 positive, du PV, de l'ET, des syndromes myélodysplasiques ou d'autres néoplasmes myéloïdes ne sont pas remplis.</p>	<p>Critères majeurs</p> <p>1. Biopsie de la moelle osseuse montrant une prolifération mégacaryocytaire et des atypies, * accompagnées d'une fibrose de réticuline et/ou de collagène de grades 2 ou 3</p> <p>2. Mutation JAK2, CALR ou MPL † ou présence d'un autre marqueur clonal ‡ ou absence de myélofibrose réactive §</p> <p>3 Les critères diagnostiques de la LMC ET, PV, BCR::ABL1 - positive, du syndrome myélodysplasique ou d'autres néoplasmes myéloïdes ne sont pas remplis .</p>
<p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie non attribuée à une comorbidité • Leucocytose $\geq 11 \times 10^9 /L$ • Splénomégalie palpable • Taux de lactate déshydrogénase supérieur à la plage de référence 	<p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie non attribuée à une comorbidité • Leucocytose $\geq 11 \times 10^9 /L$ • Splénomégalie palpable • Taux de lactate déshydrogénase supérieur à la plage de référence • Leucoérythroblastose
<p>Le diagnostic de pré-PMF ou de PMF manifeste nécessite les 3 critères majeurs et au moins 1 critère mineur confirmés par 2 déterminations consécutives.</p>	

^a La morphologie des mégacaryocytes dans les pré-PMF et les PMF manifestes démontre généralement un degré d'atypie plus élevé que dans tout autre sous-type de MPN ; Les caractéristiques distinctives des mégacaryocytes comprennent des mégacaryocytes petits à géants avec une prévalence de défauts de maturation sévères (noyaux nuageux, hypolobulés et hyperchromatiques) et la présence de grands amas denses anormaux (principalement > 6 mégacaryocytes strictement adjacents).

^b Il est recommandé d'utiliser des tests très sensibles pour JAK2 V617F (niveau de sensibilité <1 %) et CALR et MPL (niveau de sensibilité 1 % à 3 %). Dans les cas négatifs, envisagez de rechercher des mutations non canoniques de JAK2 et MPL .

^c Évalué par des techniques cytogénétiques ou NGS sensibles ; la détection de mutations associées aux néoplasmes myéloïdes (par exemple, mutations ASXL1 / IDH1 / IDH2 / SF3B1 / SRSF2 / TET2) conforte la nature clonale de la maladie.

^d Fibrose minime de la réticuline (grade 1) secondaire à une infection, une maladie auto-immune ou d'autres maladies inflammatoires chroniques, une leucémie à tricholeucocytes ou un autre néoplasme lymphoïde, une tumeur maligne métastatique ou une myélopathie toxique (chronique).

^e La monocytose peut être présente au moment du diagnostic ou se développer au cours d'une FMP ; dans ces cas, des antécédents de MPN excluent la CMML, alors qu'une fréquence allélique variable plus élevée pour les mutations pilotes associées au MPN conforte le diagnostic de PMF avec monocytose plutôt que de CMML

Tableau supplémentaire 3. Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle (TE) et de la myélofibrose post-TE (MF post-TE)

ET	MF post-ET
<p>Critères majeurs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Numération plaquettaire $\geq 450 \times 10^9 /L$ 2. Biopsie de la moelle osseuse montrant une prolifération principalement de la lignée mégacaryocytaire, avec un nombre accru de mégacaryocytes hypertrophiés et matures avec des noyaux hyperlobulés en forme de corne de cerf, des amas rarement denses * ; pas d'augmentation significative ni de déplacement vers la gauche de la granulopoïèse ou de l'érythroïèse des neutrophiles ; aucune fibrose BM pertinente † 3. Les critères diagnostiques pour <i>BCR::ABL1</i> -positifs pour la LMC, la PV, la PMF ou d'autres néoplasmes myéloïdes ne sont pas remplis 4. Mutation <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> ‡ <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'un marqueur clonal § ou absence de signe de thrombocytose réactive 	<p>Critères requis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic antérieur établi d'ET 2. Fibrose médullaire de grade 2 ou 3 <p>Critères supplémentaires</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anémie (c'est-à-dire inférieure à la plage de référence compte tenu des considérations d'âge, de sexe et d'altitude) et diminution > 2 g/dL par rapport à la ligne de base concentration d'hémoglobine 2. Leucoérythroblastose 3. Augmentation de la splénomégalie palpable > 5 cm par rapport à la valeur initiale ou développement d'une splénomégalie nouvellement palpable 4. Taux de LDH élevé au-dessus de la plage de référence 5. Développement de 2 (ou des 3) des symptômes constitutionnels suivants : $>10\%$ de perte de poids en 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée ($>37,5^\circ C$)
<p>Le diagnostic d'ET nécessite soit tous les critères majeurs, soit les 3 premiers critères majeurs plus les critères mineurs</p>	<p>Le diagnostic de MF post-ET est établi par tous les critères requis et au moins 2 critères supplémentaires</p>

^a Il est recommandé d'utiliser des tests très sensibles pour *JAK2 V617F* (niveau de sensibilité $<1\%$) et *CALR* et *MPL* (niveau de sensibilité 1% à 3%). Dans les cas négatifs, envisagez de rechercher des mutations non canoniques de *JAK2* et *MPL*.

^b Trois mégacaryocytes ou plus adjacents sans autres cellules BM entre les deux ; dans la plupart de ces rares amas, ≤ 6 mégacaryocytes peuvent être observés, l'augmentation des gros amas (> 6 cellules) accompagnée d'une prolifération granulocytaire est une caractéristique morphologique du pré-PMF (voir Tableau 2 [1](#)).

^c Très rarement, une augmentation mineure des fibres de réticuline peut survenir lors du diagnostic initial (grade 1). [9](#), [10](#)

^d Évalué par des techniques cytogénétiques ou NGS sensible

MPN 10 **CALCULEZ VOTRE SCORE**

Nom : _____

Date : _____

Remplissez le formulaire pour évaluer l'intensité de vos symptômes.

Symptôme : de 1 à 10; 0 = absence de symptôme; 10 = pire situation imaginable

Notez votre fatigue (lassitude, épuisement) en encerclant le chiffre qui correspond au PIRE niveau de fatigue ressenti au cours des 24 dernières heures.

Fatigue										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Encercler le chiffre qui correspond à l'intensité de chacun des symptômes au cours de la dernière semaine.

Estomac plein rapidement (satiété précoce)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Inconfort abdominal										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Inactivité										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Problèmes de concentration apparus depuis le diagnostic										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Sueurs nocturnes										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Démangeaisons (prurit)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Douleurs aux os (diffuse, ni articulaire ni arthritique)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Fièvre (>37,8 °C ou 100 °F)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Perte de poids non intentionnelle au cours des 6 derniers mois										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENCE DE SYMPTÔME)						(PIRE SITUATION IMAGINABLE)				

Pour brosser un portrait général clair de votre état, vous pouvez additionner toutes les sections afin de calculer votre score symptomatique total.

Total :

Figure supplémentaire 1. Questionnaire MPN 10

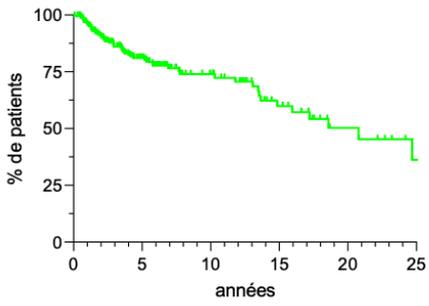
Tableau supplémentaire 4. Influence du taux de l'hypoferritinémie sur la numération plaquettaire dans la PV

Taux de ferritine ($\mu\text{g/L}$)	Moyenne de la numération plaquettaire	IC95
25-30	498	296-699
25-20	479	309-649
20-15	495	200-790
15-10	478	417-538
10-5	419	359-479

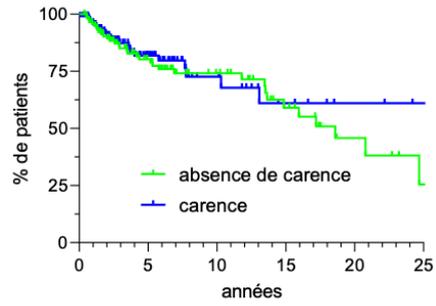
Tableau supplémentaire 5. Influence du taux de l'hypoferritinémie sur la numération plaquettaire dans la TE

Taux de ferritine ($\mu\text{g/L}$)	Moyenne de la numération plaquettaire	IC95
25-30	753	548-958
25-20	1340	572-2108
20-15	858	595-1122
15-10	950	725-1174
10-5	757	712-802

A.



B.



C.

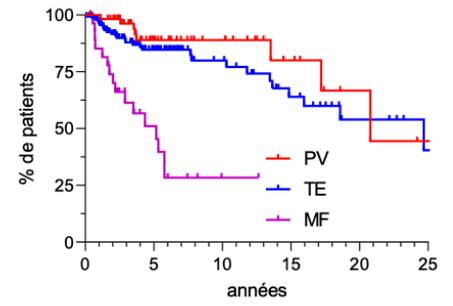


Figure supplémentaire 2. Courbes de survie globale

- A. Survie globale de l'ensemble de la population
- B. Survie globale selon la présence d'une carence martiale au diagnostic
- C. Survie globale selon le sous-type de MPN

Impact pronostic de la carence martiale au diagnostic des patients porteurs d'un néoplasme myéloprolifératif chromosome Philadelphie négatif

Contexte : La carence martiale résultante d'une dérégulation ferrique est prépondérante dans la polyglobulie de vaquez (PV), mais sa prévalence est peu étudiée au sein des autres néoplasmes myéloprolifératifs chromosome Philadelphie négatifs (MPN-Ph négatif), hémopathies caractérisées par des proliférations monoclonales de cellules souches hématopoïétiques sans blocage de maturation, dont leur pronostic à court terme est grevé par le risque thrombotique et cardio-vasculaire.

Objectifs : Étudier l'impact pronostic de la carence martiale au diagnostic des patients porteurs d'un MPN muté sur le risque thrombotique et cardio-vasculaire (CV) au cours de leur suivi.

Méthode : Sélection des patients après étude de leurs échantillons d'ADN retrouvant une mutation *driver* JAK2^{V617F}, CALR et MPL permettant le diagnostic d'un MPN-Ph négatif au CHU Amiens-Picardie, dont le statut martial au diagnostic était connu.

Résultats : 301 patients ont été sélectionnés, 148 patients présentaient une carence martiale initiale et 153 patients en étaient indemnes au diagnostic. Parmi lesquels 76 patients (25,3%) étaient atteints de PV, 189 patients (62,8%) de thrombocytémie essentielle (TE), 26 patients (8,6%) de myélofibrose primitive (MFP). 59% des patients avec une PV avaient une carence en fer au diagnostic, 47,6% pour les TE et 36,5% pour les MFP. Pas de différence significative sur le risque thrombotique entre les 2 groupes avec 37 événements au total sur une suivi médian de 50 mois ($p=1$) avec 18 événements pour les patients carencés contre 19 événements pour le 2^{ème} groupe. Pas de différence significative sur les risque CV en étudiant l'ensemble de la population ($p=0,111$). Toutefois, il semblerait que la présence de la carence martiale au diagnostic chez les femmes TE serait associée à un risque CV ($p=0,010$). En intégrant cette variable au sein d'un nouveau score évaluant le risque CV des patients porteurs d'un MPN, nous discriminons 3 groupes significativement différents ($p < 10^{-3}$), allant d'un risque faible, intermédiaire et élevé de subir un événement CV au cours du suivi.

Conclusions : La présence de la carence martiale au diagnostic pour les patientes atteintes d'une TE semble être associée à un risque d'événements cardio-vasculaires plus important. Une validation externe est nécessaire pour confirmer ce résultat. Notre étude est la première étudiant la prévalence de la carence martiale au diagnostic au sein d'autres MPNs que la PV.

Mots clés : Néoplasme myéloprolifératif, carence martiale au diagnostic, risque d'événements cardio-vasculaires, nouveau score de risque CV.

Prognostic impact of iron deficiency on the diagnosis of patients with Philadelphia negative chromosome myeloproliferative neoplasm

Background: Iron deficiency resulting from iron deregulation is predominant in Vera Polyglobulia (PV). This fact has been little studied in other myeloproliferative neoplasms chromosome Philadelphia negative (MPN-Ph negative). These hemopathies are characterized by monoclonal proliferation of hematopoietic stem cells without maturation blockage, whose short-term prognosis is burdened by thrombotic and cardiovascular risk.

Objectives: To study the prognostic impact of iron deficiency at the diagnosis of patients with a mutated MPN on thrombotic and cardiovascular (CV) risk during their follow-up.

Method: Selection of patients after study of their DNA samples finding a JAK2^{V617F}, CALR and MPL *driver* mutation allowing the diagnosis of an MPN-Ph negative at the Amiens-Picardie University Hospital, whose iron status at diagnosis was known.

Results: 301 patients were selected; 148 patients presented with initial iron deficiency and 153 patients were free at diagnosis. Among which 76 patients (25.3%) were affected by PV, 189 patients (62.8%) by essential thrombocythemia (TE), 26 patients (8.6%) by primary myelofibrosis (PMF). 59% of patients with PV had an iron deficiency at diagnosis, 47.6% for ET and 36.5% for PMF. No significant difference in thrombotic risk between the 2 groups with 37 events in total over a median follow-up of 50 months ($p=1$) with 18 events for deficient patients compared to 19 events for the second group. No significant difference in CV risk by studying the entire population ($p=0.111$). However, it seems that the presence of iron deficiency at diagnosis in ET women would be associated with a CV risk ($p=0.010$). By integrating this variable into a new score assessing the CV risk of patients with an MPN, we discriminate 3 significantly different groups ($p < 10^{-3}$), ranging from a low, intermediate, and high risk of experiencing a CV event during follow-up.

Conclusions: The presence of iron deficiency at diagnosis for patients with ET appears to be associated with an increased risk of cardiovascular events. External validation is required to confirm this result. Our study is the first to explore the prevalence of iron deficiency at diagnosis in MPNs other than PV.

Keywords: Myeloproliferative neoplasm, iron deficiency at diagnosis, risk of cardiovascular events, new CV risk score.