

# THROMBOSES ET NEOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES : MÉCANISMES ET PRÉVENTION

*Z. Tazi Mezalek*

*Service Médecine Interne / Hématologie Clinique*

*Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina*

*Rabat - Maroc*



# Les néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives

## CLASSIFICATION OMS 2016

### THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

#### WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification

##### Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*<sup>+</sup>

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

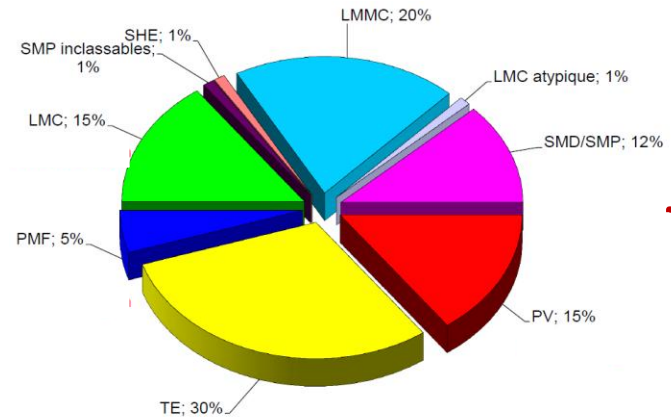
PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

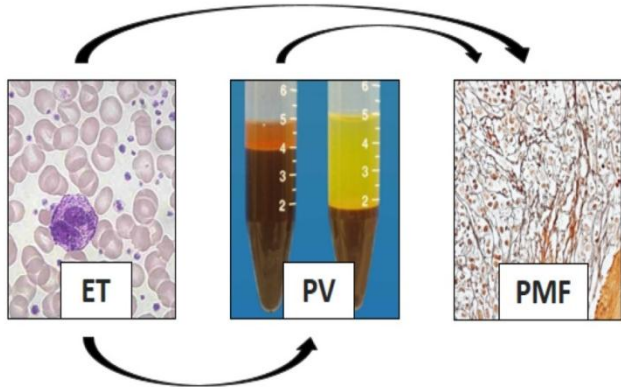
MPN, unclassifiable

Mastocytosis



**NMP Phi- : 50%**

# Les néoplasies myéloprolifératives Phi- Reconnaitre un continuum ?



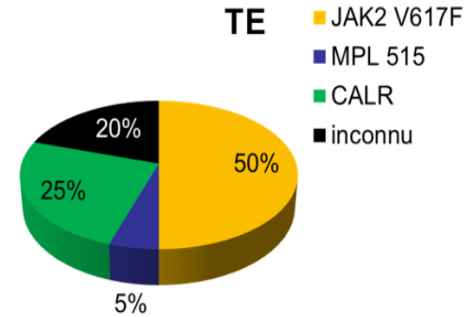
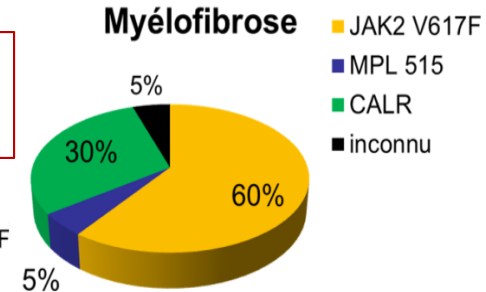
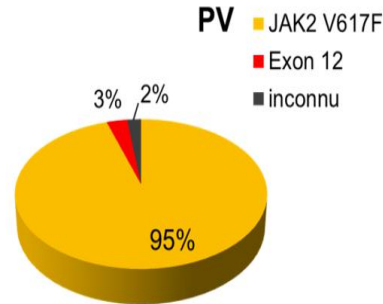
1951



William Dameshek

*"...we find it difficult to draw any clear-cut dividing lines; in fact, so many "transition forms" exist that one may with equal reasonableness call a single condition by at least two different terms."*

n > 900 cas de NMP-Phi-  
une mutation est présente  
dans 90% des



# Critères diagnostiques révisés : OMS 2016

	PV	TE	MF
Critères majeurs : A	<p><b>1. Hb &gt; 16,5 g/dL chez l'H, Hb &gt; 16 g/dL chez la F</b> ou Ht &gt; 49 % (H), &gt; 48 % (F) ou augmentation de la MST (&gt;25% de la valeur théorique)</p> <p><b>2. Biopsie médullaire : hypercellularité touchant les trois lignées</b> avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe</p> <p><b>3. Présence de la mutation JAK2V617F ou de JAK2 exon 12</b></p>	<p><b>1. Plaquettes &gt; 450 x 10<sup>9</sup>/L</b></p> <p><b>2. Biopsie médullaire avec prolifération surtout de la lignée mégacaryocytaire avec</b> une augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Augmentation de la richesse médullaire, prolifération de la réticulinque (grade 1)</p> <p><b>3. Absence des critères diagnostiques de LMC BCR-ABL1+ ; PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde</b></p> <p><b>4. Mutation des gènes</b></p>	<p><b>MF-préMF</b></p> <p><b>1. Biopsie médullaire : prolifération mégacaryocytaire avec atypies, avec fibrose réticulinque et/ou de collagène de grade 2 ou 3</b></p> <p><b>2. Absence des critères diagnostiques de LMC BCR-ABL1+ ; PV, TE, SMD ou autre néoplasie myéloïde</b></p> <p><b>3. Présence de mutation de JAK2, CALR ou MPL ou, en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur de clonalité</b>, ou absence de fibrose réticulinque réactionnelle*</p>
Critères mineurs : B	Taux sanguin d'EPO subnormal ou bas	Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytopénie réactionnelle	<p><b>1. Anémie non liée à une comorbidité</b></p> <p><b>2. Hyperleucocytose &gt; 11 x 10<sup>9</sup>/L</b></p> <p><b>3. Splénomégalie palpable</b></p> <p><b>4. Augmentation des LDH</b></p> <p><b>5. Erythroblastes sanguins</b></p>
Diagnostic	A1 + A2 + A3 Ou A1 + A2 + B	A1 + A2 + A3 + A4	A1 + A2 + A3 + 1B

- Survie globale / Evolution vers un état leucémique
- Incidence des thromboses +++ / Risque de saignement moindre

La biopsie ostéo médullaire n'est pas obligatoire quand l'hémoglobine est > 18,5/g/dL (Hématocrite > 55 %) chez l'homme et > 16,5 g/dL (hématocrite > 49,5 %) chez la femme et que le critère majeur 3 et le critère mineur sont présents.

# Les questions

- Quelle est l'importance et l'impact de l'association thrombose et NMP-Phi- ?
- Quelles sont les NMP associées aux thromboses ?
- Devant quelle type de thrombose penser une NMP ?
- Quand et comment faire de diagnostic de la NMP « masquée » ?
- Quels sont les patients avec NMP les plus à risque de thrombose ?
- Quels sont les mécanismes de la thrombose au cours des NMP ?
- Comment et quand prévenir la thrombose en cas de NMP → prophylaxie primaire
- Comment traiter un épisode thrombotique en cas de NMP → prévention secondaire
  - Anticoagulants/antithrombotiques
  - Traitements cytochrome réducteurs

# CLASSIFICATION OMS 2016 / NMP PHI NEGATIVES

Risque de thromboses : 7.5% / an  
Incidence cumulée : 64.7% à 10 ans

Prévention de la thrombose et sa récidence

➔ **Objectif thérapeutique majeur**

## RISQUE VASCULAIRE

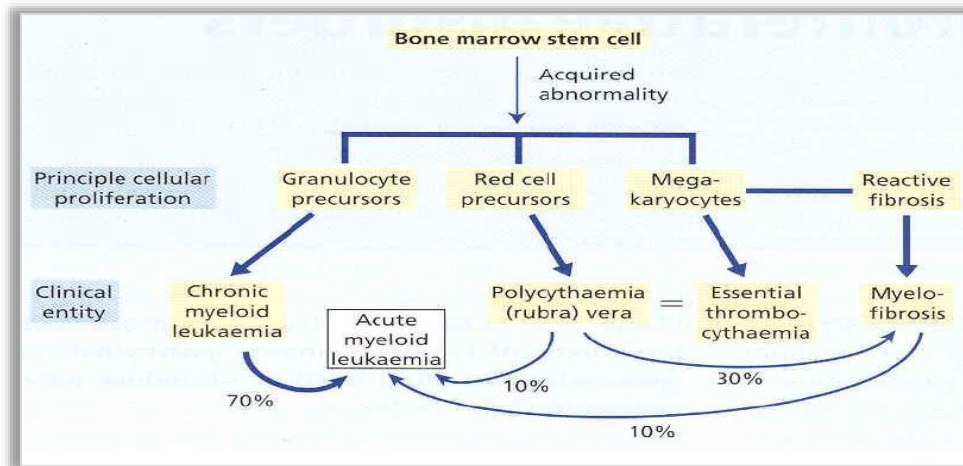
- Thrombose
  - Artérielle
  - Veineuse
- Hémorragies

▶ Court – Moyen terme

## RISQUE HEMATOLOGIQUE

- Myélofibrose
- Myélodysplasie
- Leucémie aiguë

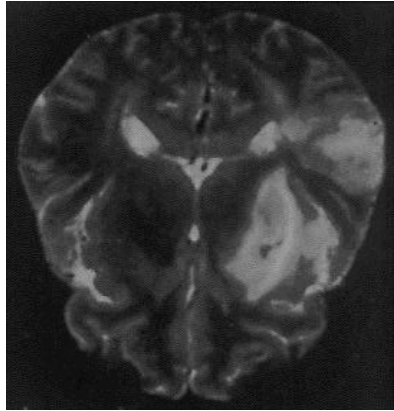
▶ Long terme



# Les questions

- Quelle est l'importance et l'impact de l'association thrombose et NMP-Phi- ?
- Quelles sont les NMP associées aux thromboses ?
- Devant quelle type de thrombose penser une NMP ?
- Comment faire de diagnostic de la NMP « masquée » ?
- Quels sont les patients avec NMP les plus à risque de thrombose ?
- Quels sont les mécanismes de la thrombose au cours des NMP ?
- Comment et quand prévenir la thrombose en cas de NMP → prophylaxie primaire
- Comment traiter un épisode thrombotique en cas de NMP → prévention secondaire
  - Anticoagulants/antithrombotiques
  - Traitements cyto-réducteurs

# Tous les vaisseaux, tous les calibres, tous les organes ... et plus ...



## Thromboses artérielles

IDM / angor  
AVC / AIT  
Ischémies aiguës  
membres / viscérales

60-70% des évènements  
thrombotiques



## Thromboses veineuses

TVP MI / EP  
Thromboses splanchniques (TVS)  
Thromboses cérébrales (TVC)  
Autres ...

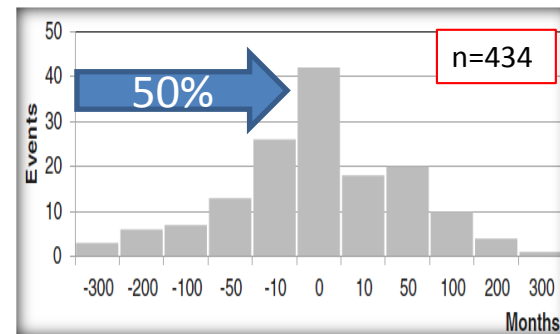
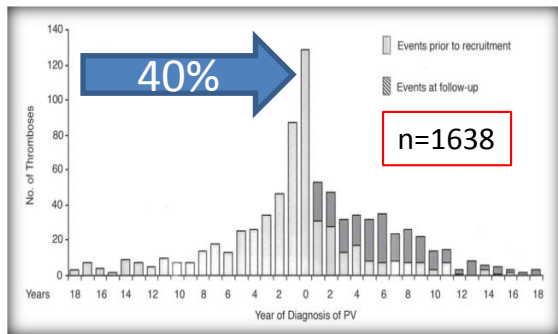
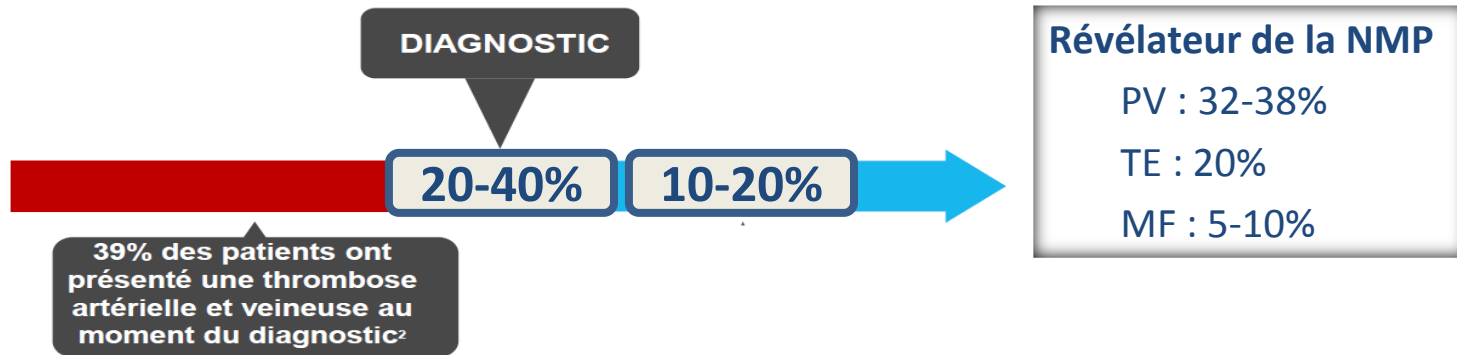
30-40% des évènements  
thrombotiques



## Anomalies microcirculaires

Erythéralgie – Livedo - Purpura  
Ulcération distales : 30%  
Gangrène d'orteil : 15%  
Présentes chez 20% au diagnostic  
Mode de présentation dans 10%

# Association temporelle du risque thrombotique au cours des NMP-Phi-



# Devant quel épisode thrombotique suspecter/rechercher une NMP « occulte »

→ recherche d'une mutation JAK2 V617F

## Au décours d'un AIT/AVC/IDM

**NON**

- Meta-analyse : 6 études / 535 cas de thromboses artérielles (345 AVC)
- Prévalence mutation JAK2V617F  
→ **1.1%; [95% CI, 0.40–2.29%]**

*F. Dentali et al., 2009*

## TVP MI / EP idiopathique / premier épisode

*V. Ugo et al. JTH 2008*

- 394 cas de MTEV idiopathique premier épisode
- Prévalence : **1.5%; [95% CI: 0.7–3.3%]**
- 6 patients dont 4 non connus

*F. Dentali et al. Blood 2009*

- Meta-analyse 3123 patients avec MTEV
- **Prévalence : 0.88%**

**NON**

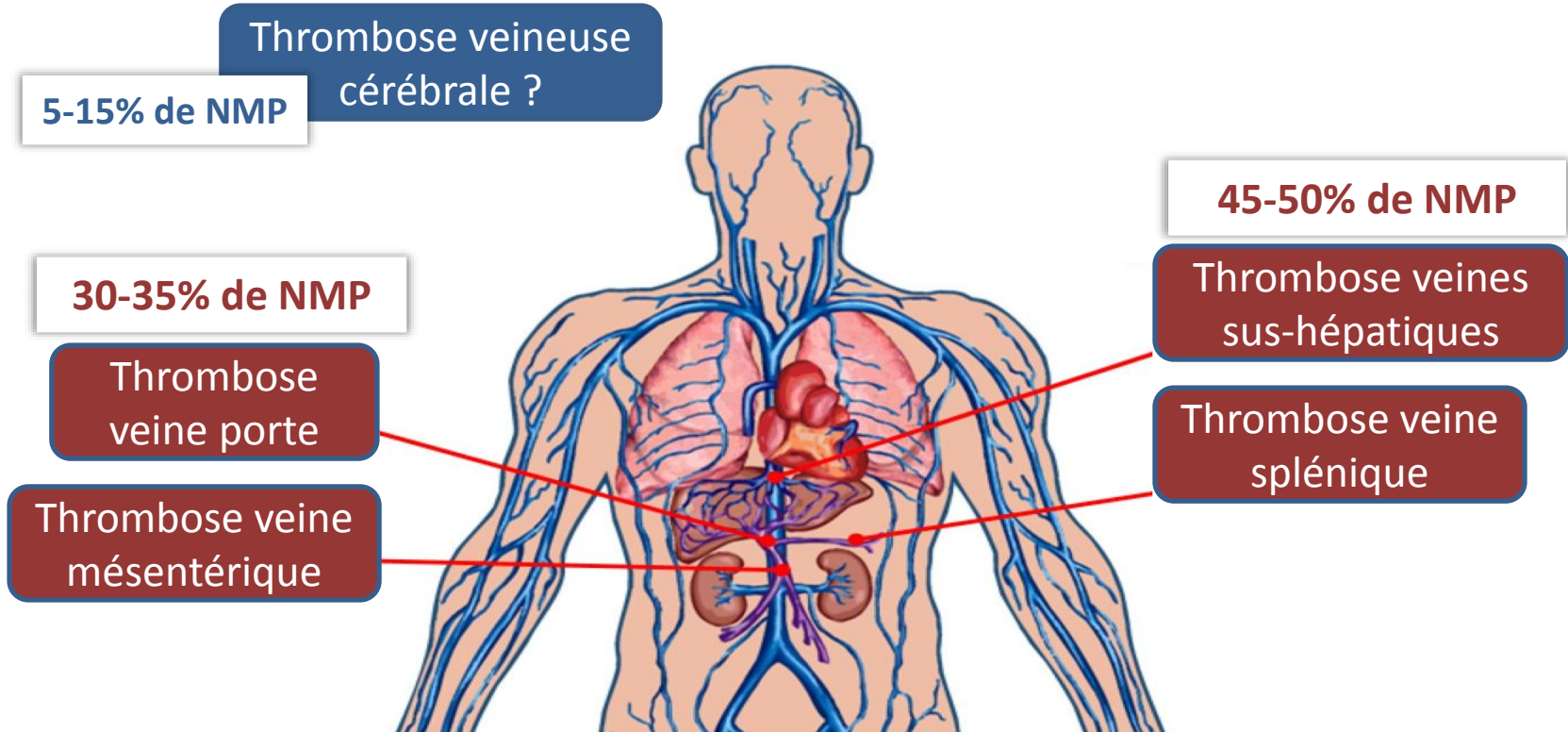
## MTEV récidivante

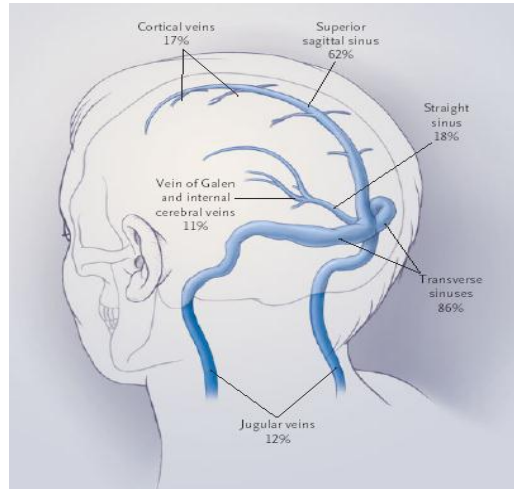
*JC. Lanotto et al. Ann Hematol 2017*

- Etude prospective : JAK2V617F et CALR chez 372 cas de MTEV récidivante
- Recherche positive chez 10 (2.7%) pour JAK2V617F
- **Recherche positive chez 21% de récurrences sous AVK**

**PEUT-ETRE**

# Devant quel épisode thrombotique suspecter/rechercher une NMP « occulte »

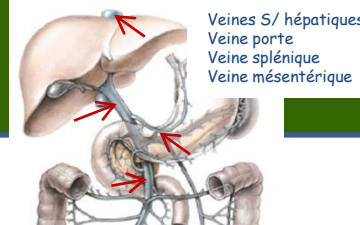




## Prévalence JAK2 V217F

- 125 cas consécutifs de TVC
  - **JAK2V617F positive : 5.6%**  
*Lamy M. Cerebrovasc Dis 2017*
- 187 cas consécutifs TVC
  - **JAK2 positive 9% cas**  
*Palazzo P et al. Stroke 2017*
- **HR récidives : 2 à 5**  
*Martinelli I. et al. Am J Hematol 2014*

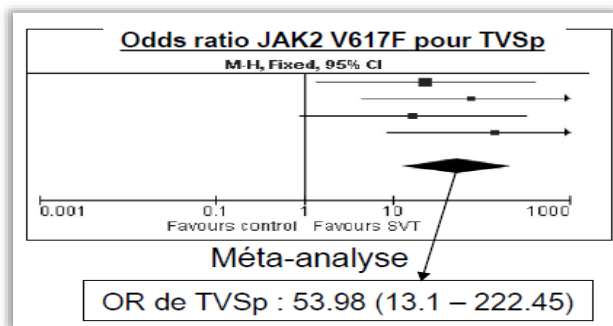
# Les NMP et thromboses veineuses splanchniques (TVS)



Recherche mutation JAK2 chez 297 TVS

- **Prévalence JAK2 : 32.7%** des cas TVS
- **OR : 53.98 [95% CI, 13.10-222.45]**

*F. Dentali et al. Blood. 2009*



Prévalence des TVS	Avec NMP	Population générale
Thrombose porte	6100 / 100.000	3.7 / 100.000
Thrombose sus-hépatique	1200 / 100.000	0.14 / 100.000

## Facteurs étiologiques des TVS

Facteur de risque	BCS	TVP
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Thrombophilie		
Héréditaire	21	35
Acquise	44	19
Néoplasme myéloprolifératif	49	21
JAK2 positif	29	16
Facteurs hormonaux	38	44
Contraceptifs oraux	33	44
Grossesse	6	0
HPN (Hémoglobinurie paroxystique nocturne)	19	0
Autres facteurs systémiques	23	n.d.
Facteurs locaux	0	21

# Recherche d'une NMP Phi- « occulte » devant une TVS

## Difficulté diagnostique

### Hémogramme normal

- Hémodilution
- Saignement
- Séquestration splénique
- Élévation EPO

## Thrombose veineuse splanchnique

**JAK2<sup>V617F</sup>**

Présent

20-30%

2%

3%

55-65%

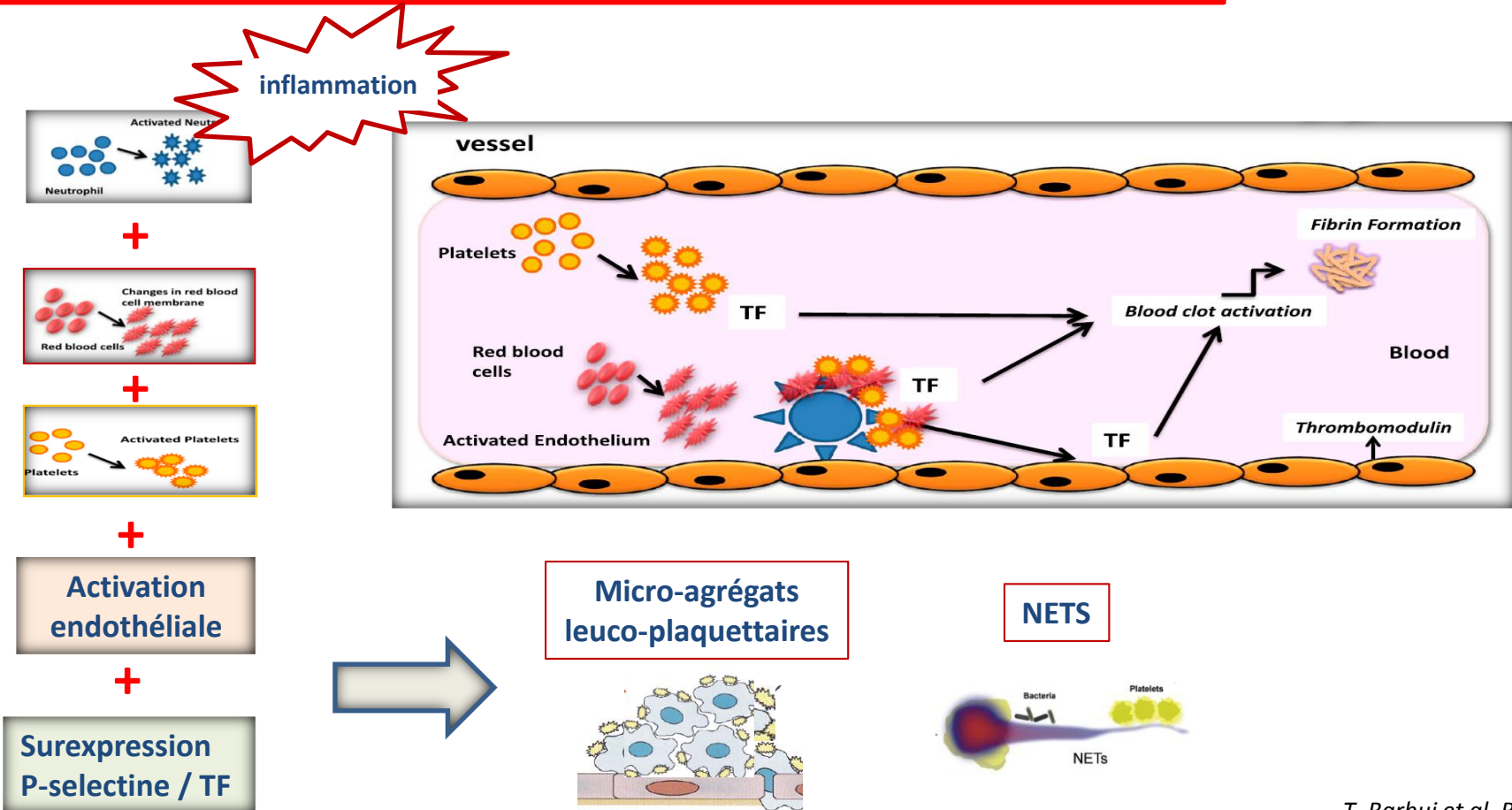
SMP

Pas de SMP

# Les questions

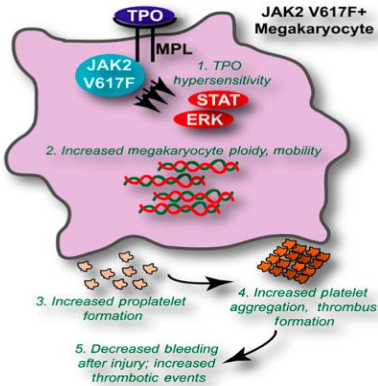
- Quelle est l'importance et l'impact de l'association thrombose et NMP-Phi- ?
- Quelles sont les NMP associées aux thromboses ?
- Devant quelle type de thrombose penser une NMP ?
- Comment faire de diagnostic de la NMP « masquée » ?
- Quels sont les mécanismes de la thrombose au cours des NMP ?
- Quels sont les patients avec NMP les plus à risque de thrombose ?
- Comment et quand prévenir la thrombose en cas de NMP → prophylaxie primaire
- Comment traiter un épisode thrombotique en cas de NMP → prévention secondaire
  - Anticoagulants/antithrombotiques
  - Traitements cytoreducteurs

# Pathogénie de l'état de thrombophilie acquis au cours des NMP phi-

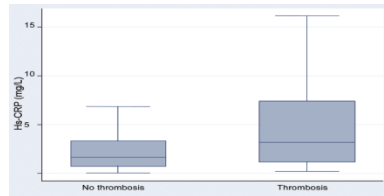


# Pathogénie de l'état de thrombophilie acquis au cours des NMP rôle de la mutation JAK2 V617F

- Marqueurs hémostatiques circulants surexprimés en cas de JAK2V617F +



- JAK2 positif → marqueurs inflammatoires (CRP/PTX3) surexprimés en cas de thrombose



Marker	JAK2V617F negative	JAK2V617F positive
<b>Platelet activation</b>		
P-selectin on platelet surface	+	+++
Soluble P-selectin	+	+++
Tissue factor on platelet surface	N	+++
Immature platelets	+	+++
Thrombin generation	+	+++
Arachidonic acid-induced aggregation	+	+++
Platelet-neutrophil aggregates	+	+++
<b>Leukocyte activation</b>		
Leukocytosis	+	+++
Neutrophil elastase	+	+
Neutrophil CD11b	+	+
Neutrophil CD14	N	+++
Neutrophil LAP	+	+++
CD40L	+	+++
Monocyte tissue factor	+	+++
<b>Endothelial cell activation</b>		
Thrombomodulin	+	+++
PAI-1	+	+
t-PA	+	+
vWF	+	+++
<b>Plasma clotting activation</b>		
D-dimer	+	+++
Acquired APC-resistance	+	+
Microparticles	+	+
Tissue factor	+	+++



# Les questions

- Quelle est l'importance et l'impact de l'association thrombose et NMP-Phi- ?
- Quelles sont les NMP associés aux thromboses ?
- Devant quelle type de thrombose penser une NMP ?
- Quand et comment faire de diagnostic de la NMP « masquée » ?
- Quels sont les mécanismes de la thrombose au cours des NMP ?
- Quels sont les patients avec NMP les plus à risque de thrombose ?
- Comment et quand prévenir la thrombose en cas de NMP → prophylaxie primaire
- Comment traiter un épisode thrombotique en cas de NMP → prévention secondaire
  - Anticoagulants/antithrombotiques / Cytoreducteurs

# Les facteurs de risque thrombotiques au cours des NMP phi-

Facteurs de risque  
liés au patient



Age > 60 ans  
ATCD de thrombose

+

FRCV : tabac / cholestérol / DT2 / HTA  
Imprégnation oestrogénique  
Autres thrombophilies

Facteurs de risque  
liés au SMP



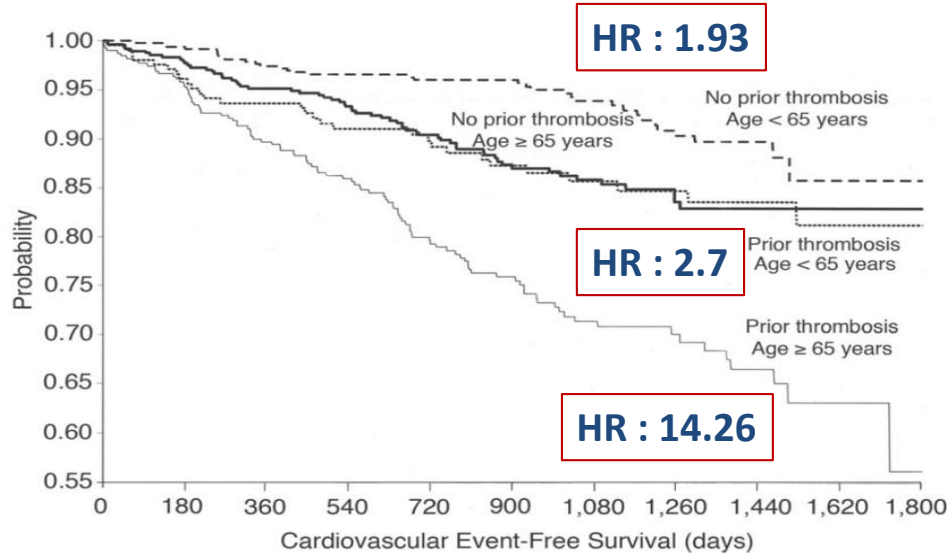
Type de NMP : PV / ET / MF  
Taux GB / GR / Plts

+

Présence JAK2 V617F  
Charge allélique JAK2 V617F  
Autres mutations

# Facteurs de risque thrombotiques individuels et PV

- Suivi prospectif de **1638 PV** (5 ans)
- Mortalité CV → 45% des décès

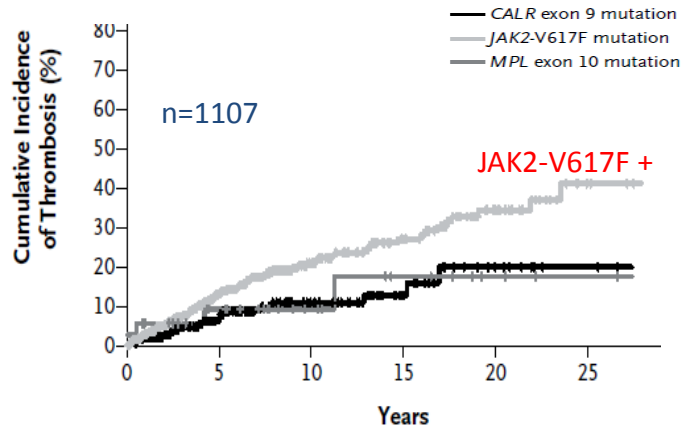


Catégorie de  
risque

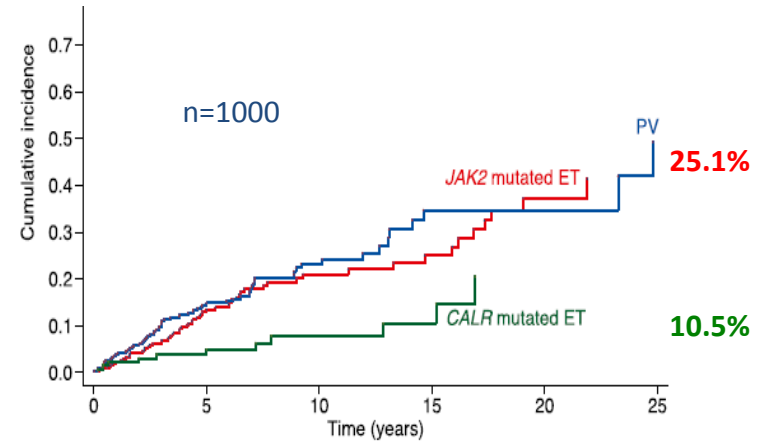
Age > 60 ans  
ou  
ATCD de thrombose

# Facteurs thrombotiques inhérents à la NMP / TE

## Statut muté JAK2 / CALR : TE



HR thrombose : JAK2 vs CALR  
2.19 ( $p=0.003$ )



Incidence thrombose : ET-CALR vs ET-JAK2  
10.5% vs 25.1%, ( $p = 0.001$ )

# Modèle de risque thrombotique au cours des TE

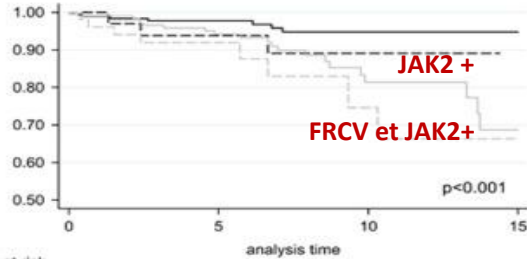
## International Prognostic Score of thrombosis ET → IPSET/thrombosis

Mutation JAK2  
FRCV

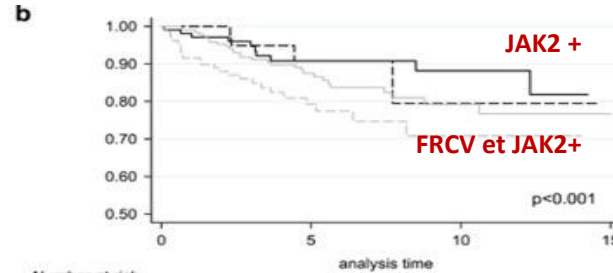
Risque faible

Risque élevé

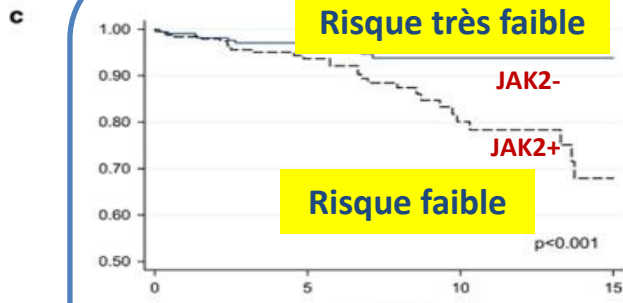
Thrombosis free survival



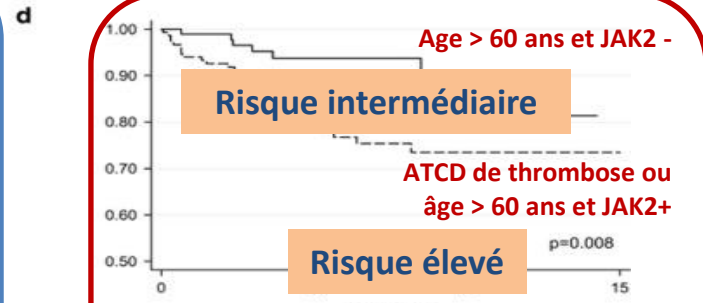
Number at risk		analysis time					
		0	5	10	15		
No additional factors	198	(4)	127	(3)	66	(0)	30
Cv risk factors	36	(2)	23	(1)	9	(0)	4
JAK2V617F	212	(9)	110	(9)	40	(3)	12
Both additional factors	52	(4)	24	(3)	9	(1)	3



Number at risk		analysis time					
		0	5	10	15		
No additional factors	109	(8)	62	(1)	22	(1)	5
Cv risk factors	44	(3)	21	(1)	5	(0)	1
JAK2V617F	218	(21)	107	(7)	35	(1)	14
Both additional factors	134	(22)	48	(3)	16	(0)	2



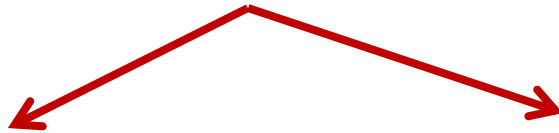
Number at risk		analysis time					
		0	5	10	15		
Very low risk	234	(6)	150	(4)	75	(0)	34
Low risk	264	(13)	134	(12)	49	(4)	15



Number at risk		analysis time					
		0	5	10	15		
Intermediate risk	99	(5)	57	(1)	16	(1)	2
High risk	159	(23)	80	(7)	31	(0)	12

# Les questions

- Quelle est l'importance et l'impact de l'association thrombose et NMP-Phi- ?
- Quelles sont les NMP associés aux thromboses ?
- Devant quelle type de thrombose penser une NMP ?
- Quand et comment faire de diagnostic de la NMP « masquée » ?
- Quels sont les mécanismes de la thrombose au cours des NMP ?
- Quels sont les patients avec NMP les plus à risque de thrombose ?
- Comment et quand prévenir la thrombose en cas de NMP → prophylaxie primaire
- Comment traiter un épisode thrombotique en cas de NMP → prévention secondaire



Anticoagulants/antithrombotiques

Traitements cytoreducteurs

# Risque hémorragique des NMP – Phi -

## Etiopathogénie

- Anomalies qualitatives du facteur Willebrand → Sd vW acquis
- Diminution de la capacité du vWf à l'adhésion plaquettaire
- Clairance accélérée des multimères de haut PM du vWf

## Risque hémorragique : 5-10%

- 2-5% majeures
- Incidence : **MFP-pré-F** vs ET vs PV
- **1.4%** > 0.8% > 0.3% par an

## Facteurs de risque hémorragiques

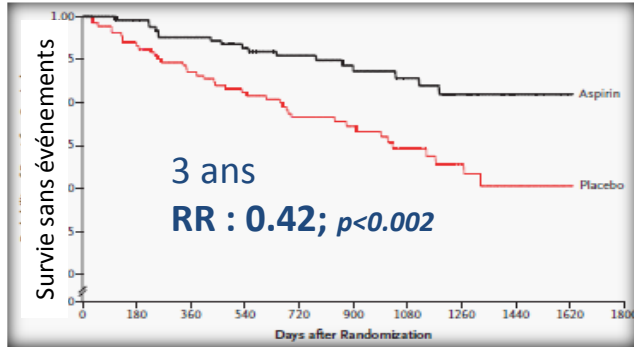
- Taux de plaquettes > 1.5 Mx10<sup>9</sup>/mL
- Durée d'évolution > 15 ans
- Statut muté du JAK2
- ATCD d'hémorragie / Sexe masculin
- Age > 65 ans / Traitement par AAP

## Sites hémorragiques :

- Principalement muqueuses et peau
- Gastro-intestinales / AVC hémorragique

# Interventions thérapeutiques au cours de la PV

## ECLAP study (aspirine vs placebo)

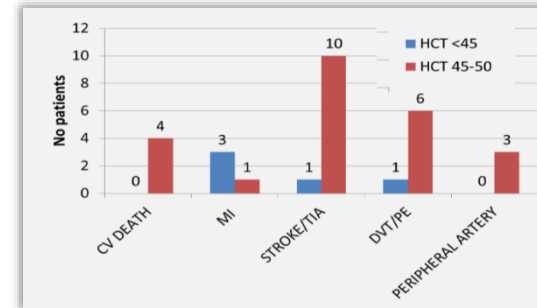
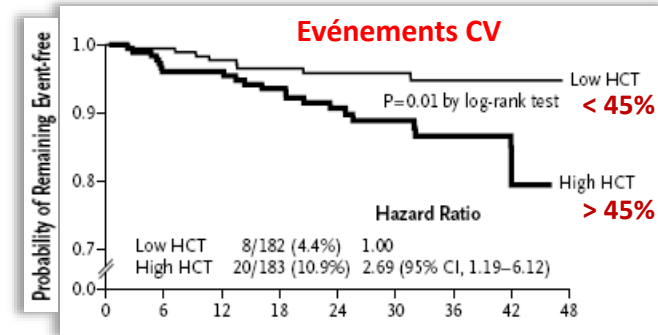


Incidence des saignements majeurs : 1.62 [NS]

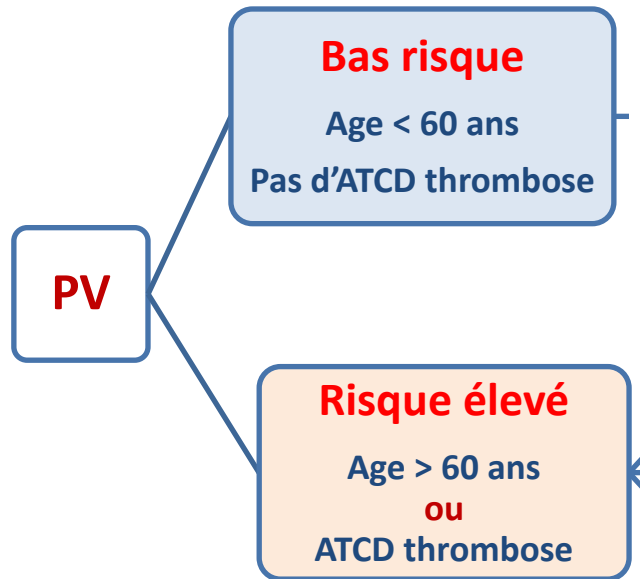
### Événements CV en fonction des groupe de risque ECLAP vs CYTO-PV RR / 100 personnes / an

	Pas d'ATCD thrombose		ATCD thrombose		global
	Age < 65	Age > 65	Age < 65	Age > 65	
<b>CYTO-PV</b>	2.0	4.4	3.8	<b>2.9</b>	3.2
<b>ECLAP</b>	2.5	4.9	5.0	<b>10.9</b>	5.5

## CYTO-PV trial : intervention sur taux d'Ht



# Traitements antithrombotiques / cyto-réducteur au cours de la PV



**Pour tous**  
**Aspirine : 81-100 mg/j\***  
**Correction des FRCV**

\*Clopidogrel 75 mg/j si allergie (C)

# TE faible risque : traitement anti-thrombotique

## TE faible risque : aspirine vs observation Suivi prospectif de 300 TE / Suivi moyen 9 ans

### Risque hémorragique

Thrombocytose > 800 × 10<sup>9</sup>/L  
RR: 10.6; p=0.01

### Risque thrombotique veineux

**JAK2+** non traitées par AAP  
**RR : 4**; p=0.02

### Risque thrombotique artériel

moins d'événements sous  
aspirine en présence de FRCV

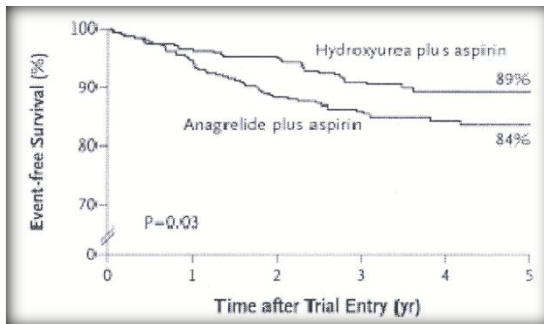
	Groupe observation (848 P/A)		Groupe aspirine (802 P/A)		p
	N° events	Incidence	N° events	incidence	
Thromboses	15	17.7	17	21.2	NS
Th Artérielles	8	9.4	13	16.2	NS
Th Veineuses	7	8.2	4	4.9	NS
Saignements	5	6.0	10	<b>RR x2</b> 12.6	.09

# Traitements antithrombotiques / cyto-réducteur au cours de la TE risque intermédiaire

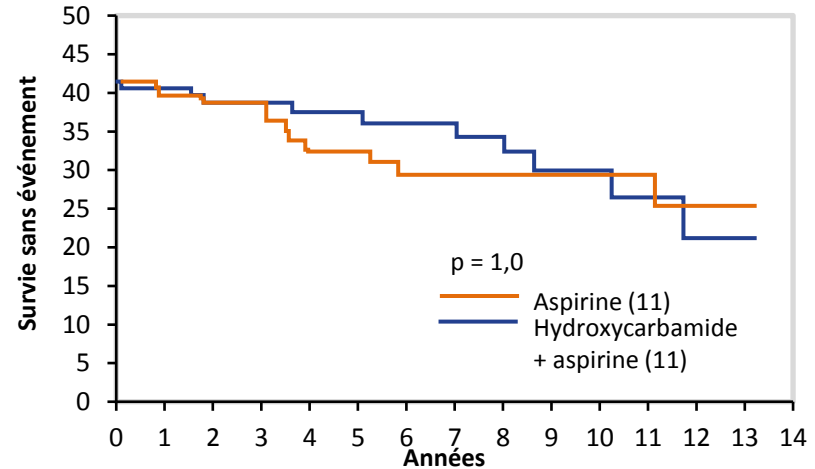
## ANAHDRET-Study « true TE »



## PT1-Trial TE / MFP / PF-MF

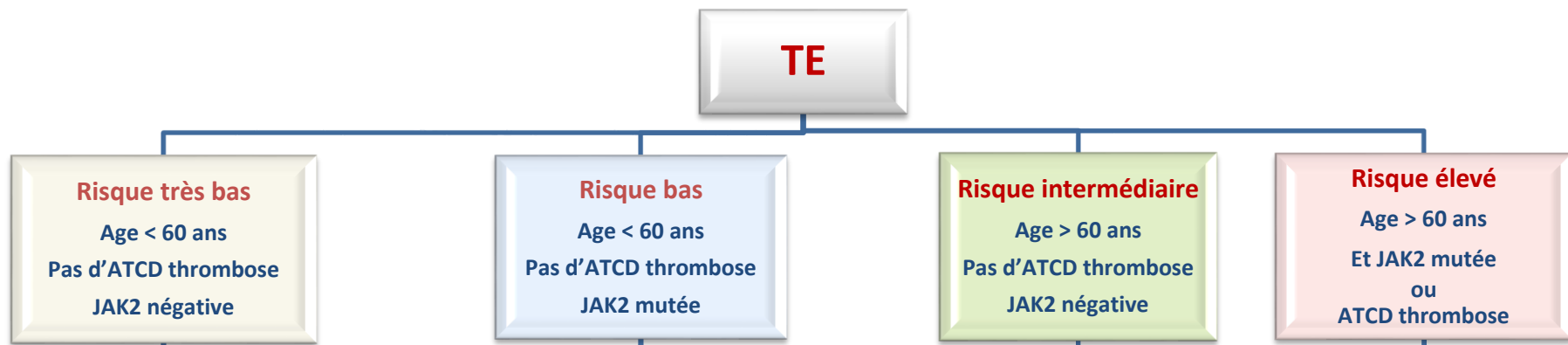


## PT1-Trial / True TE



- **Critère composite** : Thrombose veineuse ou artérielle, hémorragie sévère ou décès d'origine vasculaire → NS
- Pas de réduction de la transformation leucémique ou en MF

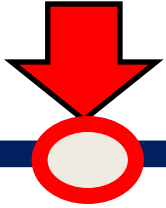
# Traitements antithrombotiques / cytoreducteur au cours de la TE



Aspirine à éviter si taux plaquettes >  $1.500 \cdot 10^9/L$   
Si syndrome vWillebrand acquis / test ristocétine

# Traitement de la thrombose veineuse (et artérielle) à la phase aiguë

Thrombose artérielle  
MTEV + NMP



6 mois 



**HBPM/AVK  
ou AODs?**

**Traitement  
cytoreducteur**

## Place des AOD (?)

Analyse rétrospective de 25 cas sous  
AODs (registre OBENE : 760 NMP)

- Suivi moyen de 2 ans
- 1 récurrence thrombotique
- 3 saignements majeurs

*JC. Ianotto et al. In J Hematol 2017*

## Place des AOD

Analyse rétrospective de 94 cas de TVS  
sous AODs (VALIG)

- Suivi moyen de 2 ans
- 1 récurrence thrombotique
- 5 saignements CI S
- 3 arrêts d'AOD

*A. De Gottardi et al. Liver Int 2017*

# Traitement de la thrombose veineuse (et artérielle) à la phase aiguë

Thrombose artérielle

MTEV + NMP

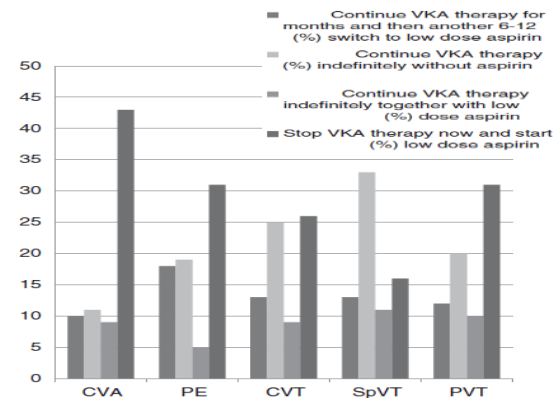


6 mois ..... 12 mois .....

HBPM/AVK  
*ou* AODs

Traitement  
cytoreducteur

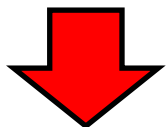
Arrêt ou poursuite des  
anticoagulants ?  
« relais » aspirine ?



# Traitement de la thrombose veineuse (et artérielle) à la phase aiguë

Thrombose artérielle

MTEV + NMP



HBPM/AVK  
*ou* AODs

Traitement  
cytoreducteur

6 mois ..... 12 mois .....



Arrêt ou poursuite des  
anticoagulants ?  
« relais » aspirine ?

Contexte  
néoplasique

Formes graves MTEV  
(EP/TVC/TVS)

Poursuite des anticoagulants en  
cas de MTEV  
« Relai » aspirine en cas de  
thrombose artérielle (?)

Effet protecteur des anti-thrombotiques

*V. De Stefano et al. Haematologica 2008*

# CONCLUSION

---

- Bien définir le type de NMP
- Bien évaluer le risque thrombotique
- Stratégie préventive adaptée au risque thrombotique
- Traitement anti-thrombotique prolongé après un premier épisode thrombotique