

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2020

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 23, Juin, 2020 à Poitiers
par **Pauline MARTINS**

Titre

Hematosclero : Association sclérodémie systémique et néoplasies
myéloprolifératives, une étude rétrospective

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

Membres :

- Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS
- Monsieur le Docteur Mickaël MARTIN
- Monsieur le Docteur Cédric LANDRON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mathieu PUYADE

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2020

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23, Juin, 2020 à Poitiers
par **Pauline MARTINS**

Titre

Hematosclero : Association sclérodémie systémique et néoplasies
myéloprolifératives, une étude rétrospective

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

Membres :

- Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS
- Monsieur le Docteur Mickaël MARTIN
- Monsieur le Docteur Cédric LANDRON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mathieu PUYADE



Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusqu'au début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – **hygiène**
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A mon jury,

A Monsieur le Professeur Pascal ROBLLOT,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse. En espérant que ce travail, clôturant ces 5 années de Médecine Interne, soit à la hauteur de vos espérances. Recevez l'assurance de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS,

Je te remercie de l'honneur que tu me fais d'être membre du jury de ma soutenance de thèse. Je te remercie de l'intérêt que tu porteras à ce travail et de ton enseignement lors des 6 mois passés en hématologie.

A Monsieur le Docteur Cédric LANDRON,

Je te remercie de l'honneur que tu me fais d'être membre du jury de ma soutenance de thèse. Je te remercie du soutien que tu as su apporter dans ma formation dès le 2^{ème} semestre.

A Monsieur le Docteur Mickaël MARTIN,

Je te remercie de l'honneur que tu me fais d'être membre du jury de ma soutenance de thèse. En espérant que ce travail répondra à tes espérances.

A Monsieur le Docteur Mathieu PUYADE,

Je te remercie de l'honneur que tu me fais d'être membre du jury de ma soutenance de thèse et surtout de celui d'avoir dirigé cette thèse. Je te remercie pour ta patience, tes conseils avisés et tout l'enseignement que tu as su me délivrer tout au long de ce travail et de mon internat.

A ma famille et mes ami(e)s proches,

A mes parents, sans qui, ces études n'auraient pas été possibles. Merci de m'avoir soutenue.

A mes trois frères, Pierre, Paul et Nathan.

A ma grand-mère, qui aurait été fière de m'accompagner à cette soutenance de thèse.

A Edi, mon cousin.

A Clément, celui avec qui j'ai pu tout partager pendant ces longues années et aux futures qui nous attendent avec un avenir plus serein dorénavant.

A Christian et Josiane, pour leur soutien.

A Madame le Docteur Audrey BONNEAU, merci d'avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments, tu resteras ma plus belle rencontre pendant ces études.

A Chloé, la meilleure colocataire que j'ai pu avoir. Merci pour ta bonne humeur communicative, pour ce soutien lors de notre interCHU parisien, pour ces 5 ans d'internat de médecine interne.

A Anne Cécile, une belle rencontre en maladies infectieuses.

A Mathilde Le Guillou, Nicolas, Clélia et son fils Noam.

Aux équipes médicales et paramédicales :

A toute l'équipe du service de Médecine Interne du CHU de Poitiers, ainsi qu'aux secrétaires, Je vous remercie pour votre accompagnement et votre gentillesse qui auront perduré pendant ces 5 années d'internat.

A toute l'équipe du service de Médecine Interne de l'Hôpital Cochin, au Professeur MOUTHON, merci pour cet interCHU et l'enseignement que vous m'avez apporté, notamment sur la Sclérodermie systémique.

A toutes le personnel des équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler. (Cécile, Clara, Camille, Aimée, Claire, Lucie, Julie, Mélissa, Mélanie, Laetitia).

A Monsieur le Docteur Bruno GOMBERT,

Je te remercie de m'avoir mise sur la voie de la médecine interne en 3^{ème} année de médecine lors de ce stage de sémiologie. Merci de ton soutien pendant la durée de mon internat, de ta confiance et des connaissances que tu as su partager jusqu'ici et que tu partageras encore dans un avenir proche et ce j'espère pour un long moment.

A mes futurs collègues du service de Médecine et Rhumatologie de La Rochelle, les Docteurs Claire MARTIN, Léa ROUSSELET et Armel CHANEL. Aux secrétaires : Chrystelle, Valérie et Myriam. A Stéphanie JUBIEN, la meilleure des cadres.

A tous mes co-internes, Charlotte, Florence, Otriv, Pascal, Grégoire, Lucien, Clotilde, Paul, Hélène, Ismail, Gaëtan, Marion et Karim, sans qui cet internat n'aurait pas été aussi agréable.

A mes co-internes parisiens Weniko, Marc, Mélissa, Camille et Clara.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	12
Sclérodémie systémique.....	12
Néoplasies myéloprolifératives	14
A) Leucémie myéloïde chronique	14
B) Polyglobulie de Vaquez.....	16
C) Thrombocytémie essentielle.....	17
D) Myélofibrose primitive.....	18
Une physiopathologie commune ?.....	21
A) La voie JAK/STAT	21
B) Activation de JAK2 dans les NMP.....	21
C) Activation de JAK2 dans les ScS	22
D) Autres voies physiopathologiques probables	23
Revue de la littérature.....	24
Objet de l'étude.....	25
PATIENTS ET METHODES	29
Schéma de l'étude.....	29
Critères d'éligibilité.....	29
Données recueillies.....	29
Méthodes de recueil des données.....	31
Objectifs de l'étude.....	31
Critères de jugement	31
Méthodes statistiques	31
RÉSULTATS.....	32
Caractéristiques des patients.....	32
Antécédents et habitus	32
Caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements de la Sclérodémie systémique (Tableau II)	32
Caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements des NMP.....	33
Relation NMP et ScS	34
Suivi	34
DISCUSSION	36
CONCLUSION	39
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
TABLEAU I : Description cliniques des cas de néoplasies myéloprolifératives associées à une Sclérodémie : Revue de la littérature.....	45
TABLEAU II : Caractéristiques cliniques, immunologiques et traitements des Sclérodémies Systémiques (n=7).....	48
TABLEAU III : Caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements des Néoplasies Myéloprolifératives (n=7).....	50
ANNEXES	52
Annexe n°1 : critères diagnostiques de la Sclérodémie systémique, ACR/EULAR 2013	52
Annexe n°2 : Prise en charge des complications spécifiques de la Sclérodémie systémique ..	53
Annexe n°3 : Phase accélérée de la Leucémie Myéloïde Chronique.....	54
Annexe n°4 : Critères diagnostiques de la Polyglobulie de Vaquez.....	54
Annexe n°5 : Critères diagnostiques de la Thrombocytémie Essentielle	55
Annexe n°6 : Critères diagnostiques de la Myélofibrose Primitive ⁹⁴	56
Annexe n°7 : Voie de signalisation JAK/STAT	58

RÉSUMÉ	59
SERMENT.....	60

ABREVIATIONS

ABL1 : Abelson 1

ACR : American College of Rheumatology

ARN : acide ribonucléique

ASXL1 : Additional Sex Combs Like 1

BCR : Breakpoint Cluster Region

BOM : biopsie ostéo-médullaire

CALR : calréticuline

CPK : phosphocréatine kinase

DIPSS : Dynamic International Prognostic Scoring System

DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

EPO : érythropoïétine

EULAR : European League Against Rheumatism

HTA : hypertension artérielle

ITK : inhibiteur tyrosine kinase

JAK : janus kinases

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MFP : Myélofibrose Primitive

MK : mégacaryocytes

MPL : myeloproliférative leukemia virus oncogene

NMP : néoplasie myéloproliférative

NYHA : New York Heart Association

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

Ph1 : chromosome Philadelphie

PID : pneumopathie infiltrante diffuse

PM/Scl : anticorps anti-polymyosite/sclérodermie

PV : Polyglobulie de Vaquez

RGO : reflux gastro-oesophagien

RQ-PCR : Rétrotranscription et Quantification par de Réaction Polymérisation en Chaîne

ScS : Sclérodermie Systémique

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

TE : Thrombocytémie Essentielle

TGF-béata : Transforming Growth Factor beta

TPO : thrombopoïétine

TSE : Taux Standardisé Europe

TSM : Taux Standardisé Monde

INTRODUCTION

Sclérodémie systémique

La sclérodémie systémique (ScS) est une affection rare, généralisée, du tissu conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire. Elle touche plus particulièrement les femmes, avec un pic de fréquence entre 45 et 64 ans. Sa prévalence est mal connue : le nombre de patients adultes atteints est estimé entre 6000 et 9000 en France¹.

La physiopathologie est complexe et encore mal comprise, associant dysfonctionnement des cellules endothéliales, des fibroblastes et du système immunitaire. Il est observé une production exagérée de matrice extra-cellulaire par les fibroblastes via la sécrétion de facteurs pro-fibrosants (TGF-béta, PDGF), un remodelage intense des vaisseaux avec excès d'apoptose des cellules endothéliales et une vasoconstriction intense liée à l'endothéline-1². De plus, la présence d'auto-anticorps dans le sérum des patients témoigne d'une dysrégulation des lymphocytes B².

Des critères permettent de diagnostiquer la ScS, ces derniers étant les critères établis par l'ACR et l'EULAR en 2013. L'obtention d'un score supérieur ou égal à 9 permet de classer le patient comme ayant une sclérodémie certaine³ (Annexe n°1). Il existe deux formes phénotypiques principales de ScS, définies par l'extension de la sclérose cutanée, selon Leroy et al. : la forme cutanée limitée, la sclérose ne touche alors que les extrémités des membres sans aller au-delà des coudes et des genoux ; et la forme cutanée diffuse avec une sclérose cutanée qui peut s'étendre vers la région proximale des membres et/ou du tronc. Dans moins de 10% des cas, il existe une forme qui n'intéresse jamais la peau, elle est appelée sclérodémie « sine scleroderma »⁴. La sclérose cutanée est évaluée par le score de Rodnan modifié. Ce score évalue, en 17 zones du corps et par la simple palpation cutanée, l'importance de l'épaississement cutané en le quantifiant de 0 à 3. Ce score varie de 0 à 51. Il est validé comme marqueur pronostique dans plusieurs études mais il existe une variabilité inter-examineurs avec un défaut de reproductibilité⁵.

Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'atteintes viscérales comme une pneumopathie infiltrante diffuse (PID), une hypertension artérielle pulmonaire ou une atteinte cardiaque qui constituent les trois premières causes de mortalité¹. Les autres atteintes possibles sont : l'atteinte digestive (reflux gastro-œsophagien (RGO), gastroparésie, pseudo-obstruction intestinale chronique), l'atteinte musculaire, l'atteinte articulaire, la survenue d'une fibrose pulmonaire ou la survenue d'une crise rénale sclérodermique qui est rare (moins de 5% des cas)

mais de très mauvais pronostic^{1, 6}. De plus la sclérodermie a un retentissement fonctionnel important sur la qualité de vie des malades⁷. En effet, les patients peuvent aussi être invalidés par les phénomènes vasculaires tel que le phénomène de Raynaud avec survenue d'ulcères digitaux⁸. L'atteinte cutanée au niveau des mains est une source de handicap important dans la vie quotidienne avec un retentissement sur la qualité de vie⁹.

La présence de certains auto-anticorps chez les patients atteints de ScS semble être associée à des profils phénotypiques ou évolutifs de la pathologie, à l'instar des anticorps anti-centromères (associés aux formes limitées et à l'hypertension artérielle pulmonaire), des anticorps anti-Scl70 ou anti-topoisomérase I (associés aux PID) ou des anticorps anti-ARN polymérase III (associés aux formes diffuses et à la crise rénale sclérodermique)¹⁰. D'autres anticorps sont décrits mais avec une prévalence plus faible¹.

A ce jour, aucun traitement de fond anti-fibrosant ou immunosuppresseur conventionnel en monothérapie n'a permis d'obtenir une amélioration de la survie dans une étude prospective randomisée^{11, 12}. L'utilisation du Cyclophosphamide à très fortes doses lors des procédures de conditionnement intensif à visée myélosuppressive ou myélo-ablative (selon le type de conditionnement) avec sérum anti-lymphocytaire suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques autologues a fait preuve de son efficacité en termes de survie sans événement et de survie globale dans trois essais randomisés (ASSIST¹³, ASTIS¹⁴ et SCOT¹⁵). Ces procédures thérapeutiques sont réservées aux formes sévères, rapidement progressives, après sélection rigoureuse des patients et doivent être effectuées dans des centres experts accrédités¹⁶. Il existe des traitements spécifiques selon les complications de la maladie (Annexe n°2) et il est important de rappeler que la rééducation fonctionnelle est recommandée pour lutter contre le handicap^{17, 18}.

Néoplasies myéloprolifératives

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont définies par une prolifération clonale et maligne d'une ou plusieurs lignées cellulaires myéloïdes, soit une prolifération excessive de cellules souches hématopoïétiques. Des critères de classification sont disponibles, établis par l'OMS, publiés en 2001 puis réactualisés en 2008 et 2016¹⁹ compte tenu de l'évolution actuelle de l'hématologie ; à savoir l'avènement des techniques de biologie moléculaire, découverte du transcrit BCR-ABL1 en 1973²⁰, de la mutation V617F du gène JAK2 en 2005²¹, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)^{22, 23} et des inhibiteurs sélectifs des janus kinases (JAK). Les NMP regroupent : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE), la myélofibrose primitive (MFP), la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles sans autre spécificité et les NMP inclassables.

Aujourd'hui, la biologie moléculaire est fondamentale dans le diagnostic des NMP : si elle est positive, elle signe parfois la maladie (gène de fusion BCR-ABL1) ou tout du moins son caractère clonal (JAK2/CALR/MPL515).

A) Leucémie myéloïde chronique

La LMC est caractérisée par une prolifération maligne de la lignée granulocytaire, sans blocage de maturation. C'est la première des affections dans laquelle une anomalie cytogénétique récurrente a été décrite : la translocation $t(9;22)(q34;q11)$ ²⁴. Cette translocation est équilibrée entre les chromosomes 9 et 22. Ce chromosome appelé Ph1 (pour Philadelphie, ville où il a été découvert) génère une protéine de fusion à forte activité tyrosine kinase, responsable de la prolifération excessive : BCR-ABL1 (gène Breakpoint Cluster Region et gène Abelson)²⁰. C'est une maladie rare avec 872 nouveaux cas, en 2018, en France. Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 1,0 homme et 0,8 femme pour 100 000 personnes-années, soit 480 hommes en 2018 (55%). Concernant les taux standardisés Europe (TSE), ils sont de 1,3 homme et 0,9 femme pour 100 000 personnes-années. Elle est plus fréquente chez l'adulte avec 58% des cas concernant les 60 ans ou plus, avec un âge médian de 61 ans chez l'homme et 62 ans chez la femme²⁵. Dans 5% des cas, elle est secondaire à une exposition au benzène ou aux radiations ionisantes, dans les autres cas : l'étiologie est inconnue^{26, 27}.

Les patients sont asymptomatiques dans 50% des cas, avec découverte fortuite sur l'hémogramme. La splénomégalie est quasi-constante. On peut retrouver d'autres signes : altération de l'état général, sueurs et de rares complications thrombotiques inaugurales.

Biologiquement, on observe une anémie modérée, d'origine centrale avec possible participation périphérique en cas d'hypersplénisme. Sur le frottis sanguin, la morphologie des hématies est normale. L'hyperleucocytose est supérieure à 100G/L dans 50% des cas, pouvant atteindre 500G/L avec une polynucléose neutrophile (40-60%), une myélémie importante (30-60%) et un excès quasi-constant de granulocytes basophiles. Une thrombocytose est associée dans 50% des cas.

Le myélogramme permet de réaliser un caryotype et de détecter la phase de la maladie. Il montre une moelle de richesse augmentée avec des mégacaryocytes (MK) en nombre normal ou augmentés, souvent de taille réduite avec un noyau peu segmenté et une hyperplasie globale de la lignée granuleuse. La biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'est pas indispensable au diagnostic²⁸. Le caryotype retrouve la présence du chromosome Ph1 dans plus de 95% des cas. La biologie moléculaire permet de quantifier par technique de rétrotranscription et quantification PCR (RQ-PCR) le transcrite BCR-ABL1, principal outil de surveillance^{29, 30}. Les scores pronostiques SOKAL et EUTOS sont à évaluer avant mise sous traitement^{31, 32}.

En l'absence de traitement, la maladie évolue en trois phases¹⁹ : chronique, accélérée et blastique (Annexe n°3 : phase accélérée). Depuis l'avènement des ITK, l'évolution et le pronostic de la LMC ont été radicalement transformés : la durée de la phase chronique est allongée avec un rythme de transformation blastique de 1 à 2% par an. Cette phase blastique est plus rare et caractérisée par un excès de blastes supérieur à 20% dans le sang périphérique, la moelle osseuse ou en cas de prolifération extra-médullaire²⁴. Cette forme blastique se présente sous forme d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) dans 1/3 des cas et sous forme de leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 2/3 des cas^{19, 33}. L'objectif du traitement est d'obtenir une diminution voire une disparition du transcrite BCR-ABL1 (traduisant la destruction des cellules tumorales) et ce de façon prolongée (avec les difficultés liées à l'observance et à la iatrogénie).

La survie globale à 10 ans est passée de 20 à 83% grâce aux ITK. Les patients peuvent espérer une durée de vie comparable à celle de la population générale³⁴. Néanmoins, cette maladie nécessite une surveillance régulière (clinique, moléculaire et cytogénétique) pour détecter la progression de la maladie et pour appréhender la résistance aux ITK³⁵⁻³⁷. L'arsenal thérapeutique est important avec un ITK de première génération : l'Imatinib et quatre médicaments anti-tyrosine kinase de 2^{ème} génération disponibles (Dasatinib, Nilotinib,

Ponatinib et Bosutinib). Une stratégie d'arrêt des ITK est même possible en cas de rémission moléculaire majeure, c'est à dire avec au moins une réponse à 4,5log, prolongée et stable. Le taux de succès varie de 50 à 75% des cas^{38,39}. En cas d'échec ou d'intolérance aux ITK, le seul traitement potentiellement curatif est la greffe de cellules souches allogéniques.

B) Polyglobulie de Vaquez

La PV est caractérisée par une prolifération des trois lignées médullaires, principalement la lignée érythroïde, une splénomégalie et des complications thrombo-hémorragiques. Elle concerne 1129 nouveaux cas en 2018, en France avec un TSM de 1,0 pour l'homme et 0,6 pour la femme pour 100 000 personnes-années et TSE, respectivement, de 1,4 et 0,9 pour 100 000 personnes-années. Elle survient principalement à partir de 40 ans, avec un âge médian de 68 ans chez l'homme et 72 ans chez la femme. Elle est plus fréquente chez l'homme (603 en 2018 en France)²⁵.

Le diagnostic peut être posé via la survenue d'un accident thrombotique, un prurit à l'eau, une érythromélagie, une splénomégalie, une érythroscutano-muqueuse du visage et des mains. Mais aussi lorsque des signes liés à une hypervolémie et hyperviscosité sont présents : céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, thrombose veineuse ou artérielle. La splénomégalie est présente dans 50-75% des cas⁴⁰.

Biologiquement, il existe une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite au-delà des valeurs normales pour l'âge : hémoglobine supérieure à 16,0g/dL chez la femme et 16,5g/dL chez l'homme, une hématocrite supérieure à 48% chez la femme et 49% chez l'homme. Les critères diagnostiques de l'OMS 2016¹⁹ sont renseignés en Annexe n°4. Les leucocytes peuvent être augmentés avec polynucléose neutrophile, éosinophilie et basophilie modérée. La thrombocytose est fréquente et modérée.

Le myélogramme est souvent hémodilué et de mauvaise qualité du fait de l'hyperviscosité ; il ne retrouve pas d'anomalie morphologique. La BOM montre une hyperplasie globale avec excès de MK et une trame réticulinique normale initialement. La myélofibrose apparaît avec l'évolution de la maladie chez 1/3 des patients (après 10-15 ans)⁴¹.

La mutation JAK2 V617F est retrouvée dans 95% des cas. Dans 2-3% des cas, c'est la mutation de JAK2 dans l'exon 12 qui est retrouvée et l'absence de mutation dans 2-3%⁴².

L'évolution de la maladie est lente avec une médiane de survie supérieure à 10 ans. On peut différencier trois phases : une phase prodromale qui dure plusieurs années avec augmentation de l'hémoglobine, diminution de l'érythropoïétine (EPO) ; une phase d'état prolongée pendant

10 à 15 ans, contrôlée sous traitement avec installation progressive d'une fibrose médullaire et une splénomégalie puis, une phase de transformation, tardive, avec accentuation de la myélofibrose et de la splénomégalie pour 30% des patients et transformation terminale en LAM chez 5 à 15% des patients.

Le pronostic est grevé par les complications vasculaires (hyperviscosité sanguine) avec les thromboses artérielles et/ou veineuses et le syndrome de Budd Chiari qui peut être révélateur chez le sujet jeune ; les complications hémorragiques avec le déficit fonctionnel des plaquettes. L'hyperuricémie peut compliquer l'évolution (goutte, lithiase)⁴⁰.

Initialement, le traitement consiste en la réalisation de saignées avec objectif d'hématocrite inférieure à 45% ; s'y associe un traitement par aspirine. Le traitement myélosuppresseur est indiqué dans les PV à « haut risque », c'est-à-dire avec un des facteurs suivants : âge supérieur à 60 ans, thromboses documentées, érythromélgie résistante à l'aspirine, diabète et hypertension artérielle (HTA) sous traitement, une numération plaquettaire supérieure à 1000G/L ou une splénomégalie supérieure à 5 centimètres ou symptomatique²⁴. Un traitement par l'Hydroxyurée est alors recommandé. L'objectif du traitement est d'obtenir la correction de l'hématocrite à moins de 45 %⁴³. En cas d'échec du traitement de première ligne ou d'évolution vers une myélofibrose secondaire, le Ruxolitinib, inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2, est indiqué⁴⁴.

C) Thrombocytémie essentielle

La TE est caractérisée par une thrombocytose chronique avec hyperplasie mégacaryocytaire. Le diagnostic est difficile car il n'existe, actuellement, aucun marqueur spécifique de TE.

En 2018, en France, 2057 cas étaient diagnostiqués avec une prédominance féminine (1195 soit 58%) et un TSM de 1,4 pour l'homme et 1,5 pour la femme pour 100 000 personnes-années et TSE de 2,0 et 2,1 pour 100 000 personnes-années. L'âge médian est de 69 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme. 40% des TE surviennent après 75 ans²⁵.

Elle est asymptomatique dans 2/3 des cas. Dans 1/3 des cas, elle se manifeste par des accidents thrombotiques ou hémorragiques. Les thromboses sont les manifestations les plus fréquentes, 2 fois plus souvent artérielles que veineuses⁴⁵. Les hémorragies sont majoritairement observées lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 1500G/L, due à une maladie de Willebrand acquise par consommation^{46, 47}, et concernent surtout les muqueuses⁴⁸. La splénomégalie est présente dans 1/3 des cas⁴⁹.

Le myélogramme retrouve une moelle de richesse normale ou augmentée avec des MK augmentés dont quelques-uns de taille géante et un noyau hypersegmenté. La BOM ne retrouve pas d'argument en faveur d'un diagnostic différentiel notamment pas de myélofibrose et une présence modérée ou une absence de fibrose réticulinique. Les autres lignées sont correctement représentées²⁴. Le caryotype est anormal dans 15 à 20% des cas, mais peu spécifique. La mutation du gène JAK2 V617F est présente, à l'état hétérozygote, dans 50 à 60% des cas⁵⁰. La mutation du gène calréticuline (CALR) est retrouvée dans 25% des cas et du gène MPL W515K/L dans 5% des cas^{51, 52}. Environ 15 % des TE ne présentent aucune mutation de ces trois gènes et sont dites triple négatives. Les critères diagnostiques de l'OMS 2016 sont renseignés dans l'Annexe n°5. Il existe un risque d'évolution vers une myélofibrose (10% en 10 ans) ou une LAM (2 à 5% à 10 ans).

Le traitement consiste en un contrôle des facteurs de risque thrombotique et hémorragique. Si la TE est à haut risque, à savoir, avec un des facteurs de risque suivants⁴⁵ : âge supérieur à 60 ans, thromboses documentées, érythromélagie résistante à l'aspirine, diabète et HTA sous traitement, une numération plaquettaire supérieure à 1500G/L ou antécédent d'hémorragie reliée à la TE ; un traitement par Hydroxyurée et aspirine est introduit. L'objectif du traitement de normaliser le taux de plaquettes à moins de 400 G/L, sinon de l'aspirine seule pourra être introduite selon l'âge. Des traitements de deuxième ligne peuvent être utilisés comme : l'Anagrélide et l'Interféron alpha⁵³ pour diminuer l'exposition à l'Hydroxyurée, pourvoyeuse de cancers cutanés, notamment chez les sujets jeunes.

D) Myélofibrose primitive

La MFP est caractérisée par la production en excès de cytokines, avec mécanisme fibrinogène et angiogène, qui aboutit à une fibrose médullaire et une hématopoïèse extra-médullaire avec splénomégalie. En France métropolitaine, en 2018, 520 cas étaient diagnostiqués avec 53% d'hommes et des TSM, respectivement pour l'homme et la femme, de 0,4 et 0,3 pour 100 000 personnes-années et TSE de 0,6 et 0,4 pour 100 000 personnes-années. L'âge médian est de 71 ans pour l'homme et 72 ans pour la femme²⁵.

Il est observé des signes liés aux cytopénies, une splénomégalie chez 90% des patients, une hépatomégalie associée dans un cas sur deux, des signes d'altération de l'état général (perte de poids, fièvre au long cours, sueurs) chez 30% des patients et un saignement dans 25% des cas⁵⁴. Il existe une anémie normocytaire, normochrome avec une hémoglobine inférieure à 10g/dL chez 60% des patients dont le mécanisme est plurifactoriel (diminution de l'hématopoïèse et

séquestration splénique). L'hyperleucocytose est présente chez 50% des patients et une leucopénie chez 25%. La thrombocytose est présente chez 30% des patients, parfois jusqu'à 3000G/L, mais une thrombopénie peut concerner environ 15% des patients. Le frottis sanguin peut montrer une polynucléose neutrophile avec myélémie modérée et 1 à 3 % de blastes, mais aussi une érythroblastémie (2 à 20%) avec des anomalies morphologiques des globules rouges (anisopoïkilocytose, dacryocytes, anneaux de Cabot) et des plaquettes (macrothrombocytes). Le myélogramme est difficile à réaliser avec un os dur et une aspiration difficile. La moelle est de richesse pauvre avec quelques MK et des érythroblastes à tous stades de différenciation. La BOM est indispensable : la myélofibrose doit être évaluée avec des grades définis (de 0 à 3). Elle permet de faire le diagnostic selon les critères diagnostiques de l'OMS 2008, révisés en 2016 (Annexe n°6)^{19, 24}.

La mutation JAK2 V617F est présente chez 50-60% des patients, la mutation CALR chez 30% des cas et MPL chez 8% des cas⁵⁵. Seulement 10 à 15% des patients ne présentent aucune de ces trois mutations. A savoir que 30% des patients possèdent aussi une mutation ASXL1 avec un pronostic plus défavorable lorsqu'elle est associée à une mutation CALR⁵¹. La réalisation du caryotype est difficile avec des anomalies dans 40% des cas, bien qu'en cas de myélémie, il puisse être réalisé dans le sang.

En l'absence de facteurs de pronostic péjoratif, à savoir : âge supérieur à 65 ans, signes généraux, hémoglobine inférieure à 10g/dL, hyperleucocytose supérieure à 25G/L, blastes sanguins supérieur à 1% ; la médiane de survie est de 11 ans. Le pronostic peut être évalué par le Dynamic International Prognostic Scoring System ou DIPSS⁵⁶. La survie relative à 5 ans est meilleure chez les sujets de moins 60 ans et chez la femme²⁵. L'allogreffe de moelle osseuse doit être discutée chez les patients jeunes avec un taux de survie à 3 ans. Les autres traitements proposés sont des chimiothérapies : Hydroxyurée (pour diminuer le volume de la splénomégalie ou l'hyperleucocytose importante) et le Ruxolitinib (effet favorable pour la diminution du volume splénique et les signes généraux de la MFP avec stabilisation voire amélioration de la myélofibrose chez 25% des patients à 5 ans)^{57, 58}.

La maladie évolue vers l'accentuation progressive de la fibrose avec, en parallèle, une dégradation des paramètres clinico-biologiques (baisse hémoglobine et plaquettes, augmentation du volume splénique, des LDH, de l'érythroblastémie, du nombre de blastes sanguin). Les complications infectieuses et hémorragiques sont les premières causes de décès. Le risque de thrombose est accru. Des complications liées à la spléno-hépatomégalie (hypersplénisme, hypertension portale, insuffisance cardiaque, compressions digestives) et aux transfusions itératives (hémochromatose post-transfusionnelles) peuvent être observées.

L'évolution peut aussi se faire par une augmentation de la blastose sanguine dans 5% des cas et enfin vers une LAM dans 10 à 15% des cas.

Une physiopathologie commune ?

A) La voie JAK/STAT

Les protéines STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) sont des transmetteurs du signal et activateurs de la transcription. Il existe 7 protéines STAT, activées par la stimulation d'une cytokine via leur récepteur placé à la membrane cytoplasmique. Initialement présentes dans le cytoplasme sous forme de monomère, elles sont phosphorylées par des tyrosines kinases nommées janus kinases ou JAK. Les protéines STAT fusionnent alors en dimères et migrent dans le noyau (Annexe n°7). Une fois activées, elles ont plusieurs fonctions :

- L'activation de la transcription de gènes cibles spécifiques,
- La régulation et différenciation cellulaire,
- Le contrôle de la fonction immune.

Les JAK sont des kinases ubiquitaires présentes chez tous les mammifères, on discerne JAK1, JAK2, JAK3 et un sous-groupe Tyk2. Leur expression est restreinte aux tissus lymphoïdes et myéloïdes. Elles possèdent un domaine commun qui est la partie carboxy-terminale ; cette dernière, porte l'activité tyrosine kinase. Les protéines JAK ne présentent pas de spécificité de substrat pour une protéine STAT donnée. Seule JAK1 est nécessaire à la phosphorylation des protéines STAT via la sous-unité gp130 de leur récepteur cytoplasmique et JAK2 est la seule à jouer un rôle dans la transmission du signal JAK/STAT. Cette voie de signalisation peut être activée par plus de 20 cytokines différentes, à savoir que les récepteurs de la thrombopoïétine (TPO), de l'EPO mais aussi du G-CSF activent JAK2⁵⁹.

L'activation anormale de JAK2 conduit à la surexpression de protéines STAT et stoppe alors l'apoptose, la croissance cellulaire et entraîne la suppression d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire⁵⁹.

B) Activation de JAK2 dans les NMP

L'activation constitutive de JAK2 est un événement clé dans la pathogénèse moléculaire des NMP et notamment de la PV, TE et de la MFP^{60, 61}. Cette activation est à l'origine du développement des inhibiteurs de JAK2⁶² tel que le Ruxolitinib qui a une autorisation de mise sur le marché depuis janvier 2013 pour la MFP et la PV après les essais COMFORT I et II⁶³.

Les mutations ponctuelles du gène JAK2 en sont les principales causes d'activation constitutive, avec :

- Mutation de l'exon 14 du gène avec une substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 (V617F) qui aboutit à une hypersensibilité et indépendance des progéniteurs hématopoïétiques aux cytokines.
- Mutation de l'exon 12 du gène qui induit une prolifération préférentielle pour la lignée érythrocytaire⁶⁴.

D'autres mutations, moins fréquentes, peuvent être impliquées :

- La CALR est une protéine ubiquitaire qui contrôle le bon repliement des protéines au niveau du réticulum endoplasmique. Il existe plus de 50 mutations différentes du gène qui code pour cette protéine (délétions et insertions), cela aboutit à une modification de la partie C-terminale de la protéine et par conséquent une activation de JAK2 et STAT5 avec une fixation au récepteur du TPO au niveau du réticulum endoplasmique et l'absence de nécessité de la TPO pour stimuler le récepteur⁵¹.
- Le gène MPL est un gène codant pour le récepteur transmembranaire de la TPO. Lorsqu'il existe une mutation de ce gène, notamment la substitution d'une leucine ou lysine par le tryptophane dans le codon 515 (MPL W515 L/K) : il est observé une activation indépendante de la voie JAK2 qui aboutit à une expansion préférentielle de la lignée plaquettaire et une myélofibrose^{52, 65}.

Mais il existe d'autres mécanismes d'activation anormale de la voie JAK2 : dans les conditions physiologiques, l'EPO se fixe à son récepteur qui est sur la membrane de l'érythroblaste, JAK2 se fixe sur le récepteur de l'EPO dans sa partie sous membranaire, cela entraîne la dimérisation de STAT5. Lors de la PV, l'activation de JAK2 est constante et l'EPO n'est plus nécessaire pour l'activation des érythroblastes⁶⁰.

Par ailleurs, une activation constitutive de la protéine STAT5, de JAK1 et JAK2 est rapportée dans la LMC⁵⁹.

C) Activation de JAK2 dans les ScS

Une étude récente décrit JAK2 en tant que médiateur du TGFβ⁶⁶. En comparant des échantillons de peau des patients atteints de ScS à ceux de sujets sains, le taux de JAK2 activé était significativement plus élevé chez les patients atteints de ScS (p=0,008), de même que les

taux de pSTAT3 à l'état activé et le nombre de cellules endothéliales ($p=0,027$). En incubant les fibroblastes dermiques avec du TGFb β , ils ont alors observé une augmentation du taux de JAK2 activée avec une valeur maximale à la 6^{ème} heure ainsi qu'une augmentation parallèle des taux de protéine STAT3 à l'état activé.

Concernant pSTAT3, une autre étude conclut au développement d'une fibrose lorsque la protéine est injectée à un modèle murin de ScS. Il est aussi montré qu'en inhibant pSTAT3 in vitro, la fibrose cutanée diminue dans deux modèles murins de ScS⁶⁷.

D) Autres voies physiopathologiques probables

Concernant la myélofibrose, le mécanisme n'est pas clairement établi. Néanmoins, la survenue d'un événement oncogénique au sein d'un progéniteur précoce et d'une réaction stromale complexe de la moelle osseuse semblent nécessaires, bien que la succession des événements dans le temps et l'espace ne soit pas connue. L'analyse de la moelle osseuse retrouve des MK dysplasiques, une dilatation des sinusoides, une hémato-poïèse intra-vasculaire, des dépôts excessifs de collagène I et III, de fibronectine, une ostéoclérose et une néoangiogénèse. De nombreuses cytokines d'origine mégacaryocytaire et monocytaire sont observées telles que le TGFb β et le PDGF⁶⁸.

Dans un cas clinique rapportant l'association d'une MFP et d'une ScS, le rôle de la TPO est supposé via une augmentation du TGFb β et du PDGF⁶⁹.

Dans la ScS, une activation STAT1 semble indépendante des JAK, via une activité tyrosine kinase intrinsèque du PDGF⁷⁰.

Suite à toutes ces données, il semble donc exister un lien potentiel physiopathologique entre la ScS et les NMP.

Revue de la littérature

Dans la méta-analyse publiée en 2013 d'Onishi et al, sélectionnant 6 études réalisées dans 6 pays différents jugées, méthodologiquement, pertinentes et représentatives et regroupant 6641 patients sclérodermiques, le ratio d'incidence standardisé (SIR), tous cancers et hémopathies confondus, était de 1,41 (IC95% 1,18-1,68) par rapport à la population générale⁷¹. Ainsi il existe un sur-risque de cancer au cours de la ScS avec une prévalence estimée entre 3-7%⁷²⁻⁷⁴.

Dans le cas des hémopathies malignes, le SIR était de 2,57 (IC95% 1,79-3,68) dans cette même méta-analyse⁷¹. L'hémopathie survenait dans 30 % des cas dans les 5 ans suivant le diagnostic de ScS.

Dans une revue de la littérature récente⁷⁵ colligeant 125 cas de ScS avec hémopathies malignes, 16 NMP étaient rapportés, avec 10 LMC, 5 MFP et une PV. Cependant, dans cette étude les ScS diagnostiquées après l'hémopathie ont été exclues (sauf si délai inférieur ou égal à un an, mais la sclérodermie était alors considérée comme un syndrome paranéoplasique), de même que celles pour lesquelles le délai diagnostique de survenue entre les deux pathologies n'était pas précisé et les formes « sine scleroderma ».

Par ailleurs, dans la littérature, il existe quatre autres NMP non incluses dans cette étude^{69, 76-78}.

L'ensemble des données recueillies des cas de littérature est représenté dans le Tableau I recensant selon les différentes pathologies (LMC, MFP et PV) :

- la référence bibliographique de chaque cas,
- l'âge et le sexe des patients,
- des informations relatives à la ScS (forme, anticorps, atteintes viscérales) et aux NMP (présence ou absence d'une splénomégalie, d'une altération de l'état général, d'une thrombose artérielle et ou veineuse, d'anomalie(s) des lignées mais aussi les renseignements de biologie moléculaire),
- le délai de survenue entre les deux pathologies et précision de celle qui est apparue en premier,
- l'association ou non d'une autre maladie auto-immune,
- les traitements reçus et l'évolution pour les deux pathologies.

Malheureusement, la revue de la littérature a été peu informative avec peu de données disponibles dans les cas cliniques. Ce sont généralement des cas isolés, avec de nombreuses données indisponibles cliniques, surtout concernant la biologie moléculaire des NMP. En effet, la plupart des cas sont anciens, notamment avant 2005, soit avant la découverte de la mutation JAK2 et celle des nouveaux traitements des NMP. De plus, la réponse au traitement et l'évolution des patients ne sont que très rarement renseignées.

Objet de l'étude

Devant l'absence de données fines concernant l'association ScS et NMP disponibles à ce jour et afin de mieux caractériser la survenue de NMP au cours de la ScS ; nous avons mené une étude rétrospective. Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques des cas de patients associant ces deux pathologies.

Hemosclero : Association sclérodermie systémique et néoplasies myéloprolifératives, une étude rétrospective.

Hemosclero : Association of systemic sclerosis and myeloproliferatives neoplasms, a retrospective study.

P.Martins*¹, M.Martin¹, L.Mouthon², C.Agard³, R.Dhote⁴, C.Baillou¹, A.Mekinian⁵, E.Hachulla⁶, P.Roblot¹, M.Puyade¹

¹Médecine Interne, CHU Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

²Médecine Interne, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

³Médecine Interne, CHU de Nantes, 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes, France

⁴Médecine Interne, Hôpital Avicenne, 125 rue Stalingrad, 93000 Bobigny, France

⁵Médecine Interne, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

⁶Médecine Interne, CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez, 2 avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France

Mots clés : sclérodermie systémique, néoplasie myéloproliférative, JAK2, BCR-ABL1, NFS

Key words : systemic sclerosis, myeloproliferatives neoplasms, JAK2, BCR-ABL1, blood count

*Auteur correspondant : martins.pauline17@gmail.com

Téléphone : 05 49 44 44 22

Nombre de mots : 3215

Résumé : 250

Texte : 2965

Nombre de tableaux : 3

Nombre de figures : 0

Conflit(s) d'intérêt(s) : néant.

RÉSUMÉ

Introduction : La Sclérodémie systémique (ScS) est une maladie rare, caractérisée par une production excessive de matrice extra-cellulaire et une endothéliopathie. Elle est associée à de nombreux cancers dont les néoplasies myéloprolifératives (NMP) (Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), Polyglobulie de Vaquez (PV), Thrombocytémie Essentielle (TE) et la Myélofibrose Primitive (MFP). Peu de données détaillées existent sur l'association ScS et NMP.

Méthodes : Etude de cohorte rétrospective multicentrique nationale descriptive.

Résultats : Sept patients ont été inclus, 5 femmes et 2 hommes avec un âge médian de 79 ans (66-91). Ils étaient atteints pour 2 de TE, pour 3 de PV, pour 1 de LMC. Une leucémie myélo-monocytaire proliférative a aussi été rapportée. Le délai diagnostique entre les deux pathologies pouvait être long jusqu'à 16 ans (0-16). Dans 2 cas, les deux pathologies étaient survenues la même année. La ScS était de forme cutanée limitée pour 6 patients et « sine scleroderma » pour 1 patient avec des atteintes d'organes peu graves et les ScS relativement stables. En revanche les NMP étaient difficiles à contrôler avec de nombreuses lignes de traitements. La NFS était anormale au diagnostic pour toutes les NMP avec des anomalies en rapport avec le type de NMP. Cinq patients sur 7 avaient une NFS anormale au diagnostic de la ScS.

Conclusion : Cette étude montre que tous les NMP sont possibles en association avec la ScS. Ainsi la recherche systématique d'un syndrome de Raynaud devant tout NMP, et l'interprétation attentive de la NFS chez les patients sclérodermiques semblent justifiées.

INTRODUCTION

La sclérodémie systémique (ScS) est une affection rare, généralisée, du tissu conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire¹. La physiopathologie est complexe et encore mal comprise, associant dysfonctionnement des cellules endothéliales, des fibroblastes et du système immunitaire². Néanmoins dans certains cas, cette maladie immunitaire est associée à un cancer. Dans la méta-analyse publiée en 2013 d'Onishi et al, sélectionnant 6 études réalisées dans 6 pays différents jugées, méthodologiquement, pertinentes et représentatives, regroupant 6641 patients sclérodermiques, le ratio d'incidence standardisé (SIR), tous cancers et hémopathies confondus, était de 1,41 (IC95% 1,18-1,68) par rapport à la population générale⁷¹. Ainsi il existe un sur-risque de cancer au cours de la ScS avec une prévalence estimée entre 3-7%⁷²⁻⁷⁴.

Dans le cas des hémopathies malignes, le SIR était de 2,57 (IC95% 1,79-3,68) dans cette même méta-analyse⁷¹. L'hémopathie survenait dans 30 % des cas dans les 5 ans suivant le diagnostic de ScS.

Dans une revue de la littérature récente⁷⁵ colligeant 125 cas de ScS avec hémopathies malignes, 16 néoplasies myéloprolifératives (NMP) étaient rapportés, avec 10 leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 5 myélofibroses primitives (MFP) et une polyglobulie de Vaquez (PV). Cependant, dans cette étude les ScS diagnostiquées après l'hémopathie ont été exclues (sauf si délai inférieur ou égal à un an mais la sclérodémie était alors considérée comme un syndrome paranéoplasique), de même que celles pour lesquelles le délai diagnostique de survenue entre les deux pathologies n'était pas précisé et les formes « sine scleroderma ».

Par ailleurs, quatre autres NMP associées à une ScS ont été rapportées^{69, 76-78}. Néanmoins, la revue de la littérature a été peu informative avec peu de données disponibles dans les cas cliniques sur l'association NMP et ScS. En effet, la plupart des cas sont anciens, notamment avant la découverte de la mutation JAK2. De plus, la réponse au traitement des NMP et l'évolution des patients ne sont que très rarement renseignées. Le but de cette étude était donc de décrire les caractéristiques des cas de patients associant une ScS et une NMP.

PATIENTS ET METHODES

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, multicentrique. La fin des inclusions s'est tenue le 30 Avril 2020. Cette étude s'intègre dans le cadre d'un recueil national ayant été permis par la participation du groupe MINHEMON et de l'utilisation de la base nationale regroupant les sclérodermies systémiques coordonnées par le Pr MOUTHON et le Pr HACHULLA.

Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion étaient d'avoir :

- une ScS avec critères diagnostiques ACR/EULAR 2013, de forme cutanée limitée, cutanée diffuse, une sclérodermie sine scleroderma ou une morphée,
- une NMP de type TE, MFP, PV ou LMC répondant aux critères de classification OMS 2016 des NMP.

Le critère de non-inclusion principal est celui d'une opposition à la participation à l'étude de la part du patient.

Données recueillies

Les données suivantes ont été relevées :

- démographiques (âge, sexe),
- antécédents familiaux de maladies auto-immunes ou de néoplasie,
- antécédent personnel de maladie auto-immune associée,
- dates de diagnostic et des atteintes associées à la sclérodermie et de la NMP,
- habitus des patients : consommation éthylo-tabagique ou exposition à d'autres toxiques dont exposition professionnelle
- cliniques spécifiques de la sclérodermie systémique : score de Rodnan, présence ou non d'un syndrome de Raynaud, d'ulcérations digitales et leurs caractéristiques (mécanique, vasculaire), d'une dyspnée définie par la classification NYHA, de la présence d'une atteinte digestive de type RGO, gastroparésie, pseudo-obstruction intestinale chronique, pullulation microbienne, la présence d'une atteinte musculaire avec des myalgies, la présence d'une atteinte articulaire avec arthralgies et/ou synovites, l'existence d'une

crise rénale sclérodermique et son traitement, l'existence d'une atteinte cardiaque avec troubles du rythme/conduction, l'existence ou non d'un syndrome sec oculaire et/ou buccal.

- cliniques spécifiques de la NMP : avec la présence ou non d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine, d'une hémorragie, d'une altération de l'état général, de fièvre, d'une érythromélgie, d'une hépato ou splénomégalie, d'un antécédent d'une thrombose veineuse et/ou artérielle.
- biologiques : le statut immunologique (présence ou non : anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-topoisomérase I, anticorps anti-PMScl, anticorps anti-fibrillarine, anticorps anti-centromères, anticorps anti-ARNpolymérase III), numération formule sanguine avec formule leucocytaire, créatininémie si crise rénale sclérodermique, la recherche de mutation génétique pour les hémopathies, la valeur des CPK si myalgies.
- paracliniques : scanner thoracique en coupes fines (existence ou non d'une PID et/ou d'une fibrose pulmonaire), les données des épreuves fonctionnelles respiratoire (EFR) avec l'existence ou non d'un trouble ventilatoire restrictif, trouble ventilatoire obstructif ou diminution de la DLCO, les données de l'échographie trans-thoracique (mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique, présence ou non de trouble de relaxation en diastole), l'IRM cardiaque si réalisée (fibrose cardiaque), cathétérisme cardiaque droit si réalisé (hypertension artérielle pulmonaire confirmée), biopsie musculaire si réalisée (présence ou non d'une myosite spécifique) fibroscopie oeso-gastro-duodénale, BOM, myélogramme, anomalie cytogénétique, anomalie moléculaire.
- concernant les traitements : les modalités/posologies des traitements antérieurs, en cours et la cause si arrêt d'un traitement.
- l'évolution ou non de l'hémopathie vers une leucémie aiguë ou une myélofibrose secondaire,
- la survenue d'un décès
- la date des dernières nouvelles.

Méthodes de recueil des données

Le recueil a été effectué par le médecin référent du patient, sélectionné s'il répondait aux critères d'éligibilité. Les données étaient rétrospectives et le médecin référent avait reçu une fiche de recueil établie par nos soins avant l'étude. Elles ont été extraites des dossiers médicaux papiers et informatisés des patients.

Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques des cas de patients associant une ScS et une NMP.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était de réaliser une analyse descriptive avec recueil de variables cliniques, biologiques et examens paracliniques concernant la ScS et la NMP.

Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec des méthodes descriptives : utilisation de médiane et d'étendue (extrêmes, range) pour les variables quantitatives et de fréquences pour les variables qualitatives.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients

Sept patients présentant une ScS associée à une NMP ont été inclus. La population comptait cinq femmes et deux hommes, avec un âge médian de 79 ans (66-91). Ces patients étaient issus, pour quatre d'entre eux du CHU de Poitiers, pour deux d'entre eux du CHU de Nantes et pour le dernier de l'Hôpital Avicenne – Paris.

Antécédents et habitus

Un seul patient sur les sept avait un antécédent personnel de maladie auto-immune (Syndrome de Sjögren).

Un seul patient sur les sept avait un antécédent familial de néoplasie (cancer digestif).

Aucun patient n'avait de consommation éthylo-tabagique, ni d'autre toxique.

Un patient sur les sept présentait une exposition professionnelle à des solvants.

Caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements de la Sclérodémie systémique (Tableau II)

L'âge médian au diagnostic de la ScS était de 70 ans (46-75).

Six patients remplissaient les critères ACR/EULAR 2013 et présentaient tous une forme cutanée limitée, le septième patient avait une sclérodémie sine scleroderma.

Le phénomène de Raynaud était présent chez six patients avec des ulcères digitaux chez trois patients traités, pour deux des patients, par des soins locaux et le troisième par des cures d'Iloméline.

La médiane du score de Rodnan était de 4 (0-6).

Une dyspnée était présente chez deux patients, de stade NYHA II avec absence d'oxygénéodépendance. Les scanners pulmonaires ne retrouvaient pas d'argument en faveur d'une PID ou d'une fibrose pulmonaire. Les EFR retrouvaient un trouble ventilatoire obstructif pour un patient et une absence de trouble ventilatoire restrictif. Deux patients présentaient une baisse isolée de la DLCO.

Le RGO concernaient quatre des patients. Aucune gastroparésie n'était retrouvée, en revanche on note une pseudo-obstruction intestinale chronique et une pullulation microbienne.

Un patient présentait des myalgies avec des CPK normales. Il n'y a pas eu de documentation histologique musculaire.

Trois patients présentaient des arthralgies dont un patient des synovites.

Aucune de ces sclérodermies n'avait fait de crise rénale sclérodermique.

Une hypertension artérielle pulmonaire était rapportée, mais post-capillaire, liée à un traitement de la LMC par Dasatinib.

Les troubles du rythme concernaient un seul patient (extra-systole ventriculaire). Aucun trouble de conduction, de la relaxation cardiaque en diastole et de fibrose cardiaque n'était retrouvé.

Dans deux cas, on retrouvait la présence d'un syndrome sec.

Sur le plan immunologique, tous les patients présentaient une positivité des anticorps anti-nucléaires, quatre avaient des anticorps anti-centromères et un patient avait des anticorps anti-topoisomérase I. Un patient avait un facteur rhumatoïde positif.

La NFS au diagnostic de la sclérodermie était anormale pour cinq patients : quatre patients pour lesquels la NMP était déjà diagnostiquée et un patient pour lequel la sclérodermie seule était connue.

Un seul patient était traité pour sa ScS, il a reçu des corticoïdes, un bolus de Cyclophosphamide puis du Méthotrexate pour atteinte articulaire.

Caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements des NMP **(Tableau III)**

Les NMP étaient représentées par deux TE, une LMC, trois PV et une leucémie myélomonocytaire chronique de forme proliférative.

L'âge médian au diagnostic de la NMP était de 67 ans (34-75).

Un amaigrissement était présent chez deux patients et une asthénie dans quatre cas. Une hépatosplénomégalie était présente seulement chez un seul patient. Un syndrome d'hyperviscosité a été observé chez deux patients avec des thromboses (une artérielle avec un infarctus du myocarde et une embolie pulmonaire). Aucune hémorragie n'était rapportée au diagnostic.

La NFS au diagnostic était anormale pour tous les patients et les anomalies étaient en rapport avec la NMP concernée.

Le myélogramme retrouvait une moelle riche pour quatre patients et était normal pour un patient. Il n'a pas été réalisé dans un cas et aucun résultat n'était disponible pour un des patients lors du recueil.

La mutation JAK2 était présente chez cinq patients (deux TE et 3 PV), BCR-ABL chez un patient (LMC) et un patient n'avait aucune mutation que ce soit pour le gène MPL, JAK2 ou de la CALR (patient avec la leucémie myélo-monocytaire chronique proliférative).

La BOM retrouvait un excès de MK pour trois patients, était normale dans un cas, non réalisée dans deux cas et pour un des cas, le compte rendu était indisponible.

Concernant le traitement, quatre patients prenaient de l'Aspirine. L'indication était l'hémopathie ou ses complications (un infarctus du myocarde).

L'Hydroxyurée a été utilisée chez deux patients ayant une TE et trois patients ayant une PV. Sur les trois patients atteints de PV, deux ont eu des saignées et deux du Ruxolitinib. Deux autres patients ont eu de l'Anagrélide, un du Pipobroman et un du Busulfan. Les deux patients atteints de TE ont reçu respectivement 1 et 3 lignes de traitement, ceux de PV 1, 3 et 4 lignes. Le patient atteint de LMC a reçu de nombreuses lignes de traitement, 5 au total dont quatre ITK différents (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Imatinib) et une 1^{ère} ligne par Cytarabine et Interféron.

Relation NMP et ScS

Le délai de survenue entre les deux pathologies était de 3 ans en moyenne (0-16) par rapport au premier symptôme de chaque pathologie hors phénomène de Raynaud et de 6 ans (0-19) par rapport à la date de diagnostic de chaque pathologie.

L'atteinte hématologique était survenue la première dans quatre cas. La ScS était survenue la première dans un cas et dans la même année pour deux cas.

Pour une des PV, la ScS était apparue la première et la NFS à son diagnostic, 15 ans auparavant, montrait une hémoglobine à 15,8g/dL et une hématicrite à 46%.

Suivi

La moyenne de suivi était de 11 ans (4-32). Un des patients a été perdu de vue à partir de 2005. Un patient est décédé d'un OAP en 2007. Pour tous les autres patients, le suivi a été assuré jusqu'en Avril 2020.

Concernant l'hémopathie aux dernières nouvelles, trois patients sont en rémission cytologique, deux patients ont une maladie non contrôlée (LMC et PV) et deux ont fait une complication à

type d'hémorragie. Deux des PV ont évolué vers une myélofibrose dont une avec la mutation ASXL1. Aucune évolution vers une leucémie aiguë n'a été observée.

Concernant la sclérodermie, cinq patients présentent, aux dernières nouvelles, une stabilité de leur pathologie, sans introduction de traitement. Le patient qui avait été perdu de vue depuis 2005, était le seul sous traitement.

DISCUSSION

Cette étude montre que l'association de la ScS avec tout type de NMP est possible. Le délai diagnostique entre les deux pathologies peut être important, pouvant aller jusqu'à 16 ans. Il n'a pas été observé dans cette étude de différence quant à l'ordre de survenue entre ces deux pathologies.

Dans la population de l'étude, l'âge médian au diagnostic est plus bas pour les NMP que pour la ScS. La ScS semble peu invalidante avec majoritairement des formes cutanées limitées ; sans prédominance d'atteinte d'organe et peu de recours au traitement immunosuppresseur (un seul patient a reçu un traitement).

En revanche, les patients semblent avoir une hémopathie plus difficile à contrôler avec plusieurs lignes de traitement nécessaires.

Il est intéressant de noter un effet centre important, puisque quatre patients sont suivis au CHU de Poitiers. Cet effet peut être secondaire à une exposition plus fréquente à des toxiques comme les pesticides dans la région, avec de nombreuses zones rurales. De plus, il existe une cohésion entre les équipes médicales de médecine interne et d'hématologie du CHU de Poitiers et un nombre d'hospitalisations de patients souffrant d'affection hématologique important dans le service de Médecine Interne. Les hématologues et les internistes du CHU de Poitiers sont aussi amenés à travailler ensemble au cours des activités de Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes et de l'obtention récente d'une accréditation pour réaliser des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques autologues pour les maladies auto-immunes et plus particulièrement la ScS.

Pour ces patients, ils ont, tous les quatre, été adressés aux internistes par un hématologue. Le phénomène de Raynaud était le signe, retrouvé dans l'interrogatoire de l'hématologue, de manière constante. Sa présence faisait réaliser un bilan auto-immun qui revenait positif avec spécificité pour un pattern de sclérodémie.

Dans l'étude, cinq patients sur sept avaient une NFS anormale au diagnostic de la ScS dont un patient avec une ScS survenue la première par rapport au NMP. Ce patient avait une hémoglobine à 15,8g/dL et une hématocrite à 46% plusieurs années avant le diagnostic de PV. Ainsi l'hématologue doit être sensibilisé à la recherche systématique d'un syndrome de Raynaud. Quant à l'interniste, il doit être vigilant devant l'apparition d'une organomégalie ou d'une anomalie à la NFS.

Dans l'étude de Colaci et al.⁷⁵ et autres cas cliniques de la littérature, les délais diagnostiques entre les deux pathologies semblent similaires avec un délai maximal de 15 ans (lorsqu'ils sont renseignés).

Concernant la ScS, six formes cutanées diffuses sont rapportées et aucune dans cette étude. De même, l'atteinte pulmonaire n'est pas retrouvée dans cette étude alors que sept patients en ont une rapportée dans littérature. Ceci est probablement lié à la faible taille de notre échantillon.

L'association, largement décrite dans la littérature, est celle de la LMC et de la ScS mais avec peu de précisions quant aux données cliniques et au devenir des patients. Lorsque les données de traitement sont disponibles, aucune n'a été traitée par ITK du fait de l'ancienneté des observations.

La seule PV rapportée à ce jour dans la littérature avait un statut JAK2 négatif et nous ne disposons pas de plus de détails de biologie moléculaire. Les trois PV de cette étude sont toutes les trois JAK2 mutées, de même que les deux TE.

L'association des deux pathologies peut résulter d'un rationnel physiopathologique plus que d'une association fortuite du fait du rôle commun de la voie de signalisation JAK/STAT et une activation de JAK2 dans la ScS et les NMP. Cette activation dans la cellule auto-immune pourrait faire le lit de la NMP. Au contraire, l'activation acquise de la voie JAK/STAT dans les NMP pourrait participer au déclenchement de la ScS. Ainsi l'inhibition de la voie JAK/STAT déjà disponible en soins courants pour les NMP est en cours d'étude dans cette indication. Des cas cliniques ont rapporté une amélioration de patients sclérodermiques sous Tofacitinib^{79, 80} (anti-JAK qui a une indication dans la Polyarthrite Rhumatoïde). L'essai TOFA-SSc évalue actuellement la sécurité et l'efficacité du Tofacitinib sur l'amélioration de l'état cutané évaluée par le score de Rodnan. (NCT03274076)

A notre connaissance, ce travail est le premier à étudier précisément l'association de la ScS et des NMP. Le recueil était complet concernant les caractéristiques cliniques, de biologie moléculaire et les traitements des deux pathologies. Elle rapporte les deux premiers cas associant une TE JAK2 mutée et une ScS.

Malgré un recueil diffusé au niveau national, l'effectif de l'étude était faible, probablement secondaire à un biais déclaratif. En effet, le recueil reposait sur la motivation des médecins référents des patients et le temps disponible pour remplir la fiche de recueil. Il existe aussi un biais lié au diagnostic avec des patients ayant une NMP avec une sclérodermie non

diagnostiquée et inversement. De plus, une des limites de cette étude est aussi le caractère rétrospectif.

Cette étude pourrait permettre de réaliser un nouvel appel à inclusion afin de réaliser une étude cas-témoins et peut-être d'identifier des facteurs de risque d'association (deux nouvelles observations ont été signalées mais n'ont pu être intégrées à ce travail). De plus, et pour mieux caractériser le lien physiopathologique qui relie ces deux types de pathologies, il serait intéressant de réaliser une comparaison entre l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT au niveau des cellules souches tumorales de la NMP et les activations de l'immunité innée/acquise et de l'endothélium de la ScS.

CONCLUSION

Tous les types de NMP sont possibles en association avec la ScS résultant d'un probable lien physiopathologique avec un délai diagnostique entre les deux pathologies pouvant être long et sans ordre d'apparition de prédilection. Cette étude souligne la nécessité de travailler conjointement avec les hématologues, considérant la NMP comme pouvant faire le lit de la ScS ou en être une complication. Ce travail justifie la surveillance annuelle de la NFS dans la ScS et son interprétation attentive.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. E. HACHULLA, L. MOUTHON: Protocole National de Diagnostic et de Soins : Sclérodémie systémique 2017 [Internet] Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodermie_web.pdf
2. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L: Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med* 43:e267-278, 2014
3. Araújo FC, Camargo CZ, Kayser C: Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma. *Rheumatol Int* 37:1825–1833, 2017
4. LeRoy EC, Medsger TA: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 28:1573–1576, 2001
5. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al: Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 20:1892–1896, 1993
6. Guillevin L, Bérezné A, Seror R, et al: Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 51:460–467, 2012
7. Hudson M, Thombs BD, Steele R, et al: Health-related quality of life in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 61:1112–1120, 2009
8. Lok C, Mouthon L, Ségard M, et al: Les ulcères digitaux de la sclérodémie systémique [Internet]. /data/revues/01519638/v138i11/S0151963811003620/ , 2011[cited 2020 Apr 29] Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/669717>
9. Rannou F, Poiraudau S, Berezné A, et al: Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum* 57:94–102, 2007
10. LEGENDRE P: Systemic sclerosis. *Rev Prat* 67:775–783, 2017
11. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al: Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 66:1641–1647, 2007
12. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4:708–719, 2016
13. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 378:498–506, 2011
14. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:2490–2498, 2014
15. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al: Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New England Journal of Medicine* 378:35–47, 2018
16. Pugno G, Castilla-Llorente C, Puyade M, et al: Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer* 104:S169–S180, 2017
17. Yuen HK, Marlow NM, Reed SG, et al: Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 34:84–89, 2012
18. Willems LM, Vriezekolk JE, Schouffoer AA, et al: Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:1426–1439, 2015
19. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms

- and acute leukemia | Blood | American Society of Hematology [Internet] Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood-2016-03-643544>
20. Rowley JD: Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243:290–293, 1973
 21. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, et al: The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both “atypical” myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood* 106:1207–1209, 2005
 22. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 2:561–566, 1996
 23. Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Mologni L, et al: Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 23:380–394, 1997
 24. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114:937–951, 2009
 25. SPF: Estimations nationales de l’incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet] Available from: /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa
 26. Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, et al: Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *Am J Ind Med* 55:779–785, 2012
 27. Hsu W-L, Preston DL, Soda M, et al: The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 179:361–382, 2013
 28. Laboratoire d’Hématologie Cellulaire du CHU d’Angers Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique>
 29. Quintás-Cardama A, Cortes J: Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 113:1619–1630, 2009
 30. Bartram CR, Kleihauer E, de Klein A, et al: C-abl and bcr are rearranged in a Ph1-negative CML patient. *EMBO J* 4:683–686, 1985
 31. Feng G, Wang J, Jiang Y, et al: [Clinical significance of Sokal, Hasford and EUTOS prognostic scoring systems in chronic myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 35:743–746, 2014
 32. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindoerfer D, et al: The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia* 27:2016–2022, 2013
 33. Silver RT: The blast phase of chronic myeloid leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22:387–394, 2009
 34. Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, et al: Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica* 101:541–558, 2016
 35. Guilhot F, Guilhot J: Predicting response in CML. *Blood* 117:1773–1774, 2011
 36. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al: A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 94:141–147, 2015
 37. Penot A, Preux P-M, Le Guyader S, et al: Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980–2009. *Leuk Lymphoma*

56:1771–1777, 2015

38. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, et al: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029–1035, 2010
39. Rea D, Ame S, Berger M, et al: Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer* 124:2956–2963, 2018
40. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet] Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/93-polyglobulie-primitive-de-vaquez-et-autres-polyglobulies>
41. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al: Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 121:4778–4781, 2013
42. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al: JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 356:459–468, 2007
43. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al: Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 368:22–33, 2013
44. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR: Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: Therapy-related or unrelated? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 27:141–153, 2014
45. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al: Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 117:5857–5859, 2011
46. Budde U, Dent JA, Berkowitz SD, et al: Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood* 68:1213–1217, 1986
47. Goyal J, Reddy VVB, Marques MB: Acquired von Willebrand's disease in myelofibrosis and essential thrombocythemia. *Haemophilia* 19:e256-257, 2013
48. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, et al: Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol* 79:312–318, 2000
49. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet] Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/110-thrombocytemie-essentielle>
50. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, et al: The JAK2 46/1 haplotype confers susceptibility to essential thrombocythemia regardless of JAK2V617F mutational status-clinical correlates in a study of 226 consecutive patients. *Leukemia* 24:110–114, 2010
51. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379–2390, 2013
52. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al: MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 108:3472–3476, 2006
53. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, et al: How I treat essential thrombocythemia. *Blood* 117:1472–1482, 2011
54. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/106-splenomegalie-myeloide-chronique>
55. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al: The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117:5019–5032, 2011
56. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al: DIPSS plus: a refined Dynamic International

- Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29:392–397, 2011
57. Tefferi A, Pardanani A: JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev* 25:229–237, 2011
 58. Pardanani A, Tefferi A: Is there a role for JAK inhibitors in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms other than myelofibrosis? *Leukemia & Lymphoma* 55:2706–2711, 2014
 59. Vignais ML: Protéines JAK et STAT dans la signalisation cellulaire [Internet]. JAK and STAT proteins in cellular signal transduction , 1997[cited 2020 May 1] Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/546>
 60. Baker SJ, Rane SG, Reddy EP: Hematopoietic cytokine receptor signaling. *Oncogene* 26:6724–6737, 2007
 61. Valentino L, Pierre J: JAK/STAT signal transduction: Regulators and implication in hematological malignancies. *Biochemical Pharmacology* 71:713–721, 2006
 62. Verstovsek S: Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 636–642, 2009
 63. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799–807, 2012
 64. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al: Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 22:1299–1307, 2008
 65. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al: MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 3:e270, 2006
 66. Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K, et al: JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor β in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 64:3006–3015, 2012
 67. Pedroza M, To S, Assassi S, et al: Role of STAT3 in skin fibrosis and transforming growth factor beta signalling. *Rheumatology (Oxford)* 57:1838–1850, 2018
 68. Zahr AA, Salama ME, Carreau N, et al: Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica* 101:660–671, 2016
 69. Ozturk MA, Haznedaroglu S, Karaaslan Y, et al: Increased serum thrombopoietin concentration in systemic sclerosis associated with myelofibrosis and thrombocytosis. *Joint Bone Spine* 73:122–123, 2006
 70. Vignais ML, Sadowski HB, Watling D, et al: Platelet-derived growth factor induces phosphorylation of multiple JAK family kinases and STAT proteins. *Mol Cell Biol* 16:1759–1769, 1996
 71. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al: Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 65:1913–1921, 2013
 72. Duncan SC, Winkelmann RK: Cancer and Scleroderma. *Arch Dermatol* 115:950–955, 1979
 73. Doyle JA, Connolly SM, Hoagland HC: Hematologic disease in scleroderma syndromes. *Acta Derm Venereol* 65:521–525, 1985
 74. Bielefeld P, Meyer P, Caillot D, et al: Sclérodermie systémique et cancers: 21 observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* 17:810–813, 1996
 75. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, et al: Haematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Reports and Review of the World Literature [Internet]. *Case Rep Rheumatol* 2017, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435905/>
 76. Domysławska I, Ciołkiewicz M, Kowal-Bielecka O, et al: Coexistence of scleroderma-like syndrome and idiopathic myelofibrosis in a 54-year-old female patient: case report. *Pol Arch Med Wewn* 117:370–373, 2007
 77. Beretta L, Caronni M, Vanoli M, et al: Systemic sclerosis after interferon-alfa therapy for

myeloproliferative disorders. *Br J Dermatol* 147:385–386, 2002

78. Gisserot O, Boyé T, Landais C, et al: Association sclérodermie et syndrome myéloprolifératif [Internet]. /data/revues/02488663/002400S4/03804484/ Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/32135>

79. Komai T, Shoda H, Hanata N, et al: Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 47:505–506, 2018

80. Deverapalli SC, Rosmarin D: The use of JAK inhibitors in the treatment of progressive systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:e328, 2018

81. Kaşifoğlu T, Korkmaz C, Yaşar S, et al: Scleroderma and chronic myeloid leukemia: a sheer coincidence, a consequence of long lasting D-penicillamine therapy or a plausible relationship of both diseases? *Rheumatol Int* 27:175–177, 2006

82. Senel S, Kaya E, Aydogdu I, et al: Rheumatic diseases and chronic myelogenous leukemia, presentation of four cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 26:857–861, 2006

83. Watanabe S, Sugihara T, Takahashi M, et al: [Concordant improvement of progressive systemic sclerosis and chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha treatment]. *Rinsho Ketsueki* 35:895–897, 1994

84. Roumm AD, Medsger TA: Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis & Rheumatism* 28:1336–1340

85. Wooten MD, Scott JW, Miller AM, et al: Chronic myelogenous leukemia and porphyria cutanea tarda in a patient with limited systemic sclerosis. *South Med J* 91:493–495, 1998

86. Kuo C-F, Luo S-F, Yu K-H, et al: Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol* 41:44–49, 2012

87. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, et al: Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 35:1529–1533, 2016

88. Ryczek R, Góra-Tybor J, Betkier-Lipińska K, et al: Reversible pulmonary hypertension as a consequence of dasatinib treatment in a patient with chronic myeloid leukemia and scleroderm. *Pol Merkur Lekarski* 34:342–344, 2013

89. Bistue R, Gallo de Sprazzato ME, Scognamillo CD, et al: [Coexistence of myelofibrosis and collagen diseases]. *Medicina (B Aires)* 50:248–250, 1990

90. Gisser SD, Chung KB: Acute myelofibrosis in progressive systemic sclerosis: Report of a case developing during long-term chlorambucil therapy and discussion of pathogenetic factors. *The American Journal of Medicine* 67:151–154, 1979

91. Lee SC, Yun SJ, Lee JB, et al: A case of porphyria cutanea tarda in association with idiopathic myelofibrosis and CREST syndrome. *Br J Dermatol* 144:182–185, 2001

92. Miyamoto et al. Y: A case of systemic sclerosis with myelofibrosis. *Nishi Nihon Hifuka* 62:454–457, 2000

93. Moura CA, Torres V, de Assis LH, et al: Systemic Sclerosis, Polycythemia Vera, and JAK Pathway: Coincidence or Correlation? *J Clin Rheumatol* , 2019

94. Maynadié M: Révision de la classification des syndromes myéloprolifératifs selon l’OMS en 2016 [Internet]. /data/revues/1773035X/v2017i492/S1773035X17301600/ , 2017[cited 2020 May 2] Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/1123037>

95. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, et al: Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *La Revue de Médecine Interne* 40:816–825, 2019

TABLEAU I : Description cliniques des cas de néoplasies myéloprolifératives associées à une Sclérodermie : Revue de la littérature

A) LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

REF	N°	SEXE	ÂGE	DELAI SURVENUE/ 1 ^{ÈRE} PATHO	SCS FORME /AC	ATTEINTES VISCERALES SCS	SMG /AEG	GB(/mm3) /HB(g/dL)	BIO MOL	TTT	EVOLUTION	MAI
Kasifoglu 2006 ⁸¹	1	F	50	7 ans/ScS	Limitée/ Scl70, SSA, AAN	PID, polyarthrite	ND /Oui	16440, 15120PNN /ND	BCR ABL	D-péni, HU, MTX	Rechute LMC M15	SGS
Senel 2006 ⁸²	2	F	65	7 mois/ScS	Diffuse/ND	PID, FP, CRS, Raynaud, arthralgies, péricardite	Oui /Oui	52700, 62%PNN /ND	BCR ABL	HU	ND	0
Beretta 2002 ⁷⁷	3	F	52	2 ans/LMC	Limitée/ Scl70	PID, Raynaud, UD	Oui /ND	12700 /11,3	BCR ABL	HU, IFN, CYC, CTC, ILO	ND	0
Gisserot 2003 ⁷⁸	4	F	60	1 mois/LMC	Limitée/ AAN	Raynaud, polyarthrite, CRS	ND	ND	ND	HU	ND	0
Watanabe 1994 ⁸³	5	F	44	ND	Diffuse/ND	ND	ND	ND	ND	HU, IFN	Rémission M4	ND
Bielfeld 1996 ⁷⁴	6	F	39	7 mois/ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Roumm 1985 ⁸⁴	7	F	33	3,5 ans/ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Wooten 1998 ⁸⁵	8	ND	ND	3 ans/ND	Limitée/ND	RGO, Raynaud	ND	ND	ND	ND	ND	PCT

*4 autres cas de LMC ont été cités dans la littérature mais sans information complémentaire ⁸⁶⁻⁸⁸

B) MYELOFIBROSE PRIMITIVE

REF	N°	SEXE	ÂGE	DELAI SURVENUE /1 ^{ÈRE} PATHO	SCS FORME /AC	ATTEINTES VISCERALES SCS	SMG /AEG	TV /TA	ANEMIE	TTT	EVOLUTION	MAI
Bistue 1990 ⁸⁹	13	F	36	4 ans/ScS	Diffuse/ ND	PID	Oui /Oui	0	ND	ND	ND	0
Gisser 1979 ⁹⁰	14	F	29	4 ans/MFP	Limitée/ ND	PID, Péricardite, Raynaud, RGO	ND /Oui	0	Oui	CHR, CTC	ND	0
Lee 2001 ⁹¹	15	F	56	15 ans/ScS	Limitée/ Centro	Raynaud, RGO, UD	ND /Oui	0	Oui	HU, PLQ	Stable	PCT
Ozturk 2006 ⁶⁹	16	F	54	5 ans/ScS	Limitée/ AAN	PID, synovite, Raynaud,UD	ND /Oui	TP	Oui	CTC, HU	ND	Sweet
Domyslawska 2007 ⁷⁶	17	F	54	5 ans/ScS	Diffuse/ AAN	PID, HTAP, Raynaud	ND /Oui	TP, AVCi	ND	CTC, AZ, HU	Stable	HAI
Gisserot 2003 ⁷⁸	18	F	65	1 an/MFP	Diffuse/ ND	ND	ND /Oui	ND	Oui	HU	ND	ND
Miyamoto 2000 ⁹²	19	F	55	17 ans/ScS	ND	ND	Oui /Oui	0	Oui	CTC, Tf ^o	ND	ND

**aucune donnée concernant la biologie moléculaire n'est disponible pour les MFP*

C) POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

REF	N°	SEXE	ÂGE	DELAI SURVENUE /1 ^{ERE} PATHO	SCS FORME /AC	ATTEINTES VISCERALES SCS	HB(g/dL) /HCTE(%)	SD HYPERVISC	JAK2	TTT	EVOLUTION
Moura 2019⁹³	20	H	41	1 an/ScS	Diffuse/ AAN	RGO, gastrite, Raynaud, UD, arthralgies	18,0 /57	Oui	Négatif	Saignées seules	Décès 2 ans après découverte PV d'une EP

Tableau I : AC : anticorps, AAN : anticorps anti-nucléaire, AEG : alteration de l'état general, AVCi : accident vasculaire ischémique, AZA : azathioprine, BCR/ABL1 : breakpoint cluster region and abelson1, Centro : anticorps anti-centromères, CHRB : chlorambucil, CRS : crise rénale sclérodermique, CTC : corticoïdes, CYC : cyclophosphamide, D-péni : d-pénicillamine, EP : embolie pulmonaire, F : femme, FP : fibrose pulmonaire, GB : globules blancs, H : homme, HAI : hépatite auto-immune, HB : hémoglobine, HCTE : hématocrite, HU : hydroxyurée, IFN : interféron, JAK2 : janus kinase 2, MAI : maladie auto-immune associée, MTX : méthotrexate, N° : numéro de cas, ND : donnée indisponible, PATHO : pathologie, PID : pneumopathie infiltrante diffuse, PCT : porphyrie cutanée tardive, PLQ : plaquénil, PNN : polynucléaires neutrophiles, REF : référence, RGO : reflux gastro-oesophagien, SCS : sclérodermie systémique, SD HYPERVISC : syndrome d'hyperviscosité sanguine, SMG : splénomégalie, Tj° : transfusion, TTT : traitement, TP : thrombose porte, TV/TA : thrombose veineuse et/ou artérielle, UD : ulcérations.

TABLEAU II : Caractéristiques cliniques, immunologiques et traitements des Sclérodermies Systémiques (n=7)

Caractéristiques	Nombre de patients (n=7) ^a	Données manquantes
Sexe (F/H)	5/2	0
Âge médian au diagnostic	70 (46-75)	0
Critères ACR/EULAR 2013	6	0
Forme		
- Cutanée limitée	6	0
- Cutanée diffuse	0	0
- Sine scleroderma	1	0
Score de Rodnan	4 (0-6)	0
Raynaud	6	0
Ulcérations digitales	3	0
Dyspnée	2	0
- Stade NYHA	2	0
Atteinte pulmonaire :		
- Fibrose pulmonaire	0	0
- Pneumopathie infiltrante diffuse	0	0
Épreuves fonctionnelles respiratoires		
- Trouble ventilatoire restrictif	0	0
- Trouble ventilatoire obstructif	1	0
- Trouble DLCO	2	0
Atteinte digestive :		
- Reflux gastro-œsophagien	4	0
- Gastroparésie	0	0
- Pseudo-obstruction intestinale chronique	1	0
- Pullulation microbienne	1	0
Myalgies	1	0
Atteinte articulaire :		
- Arthralgies	3	0
- Synovites	1	0
Crise rénale sclérodermique	0	0
Hypertension artérielle pulmonaire	1	0
Atteinte cardiaque :		
- Trouble du rythme	1	0

- Trouble de conduction	0	0
- Fibrose cardiaque	0	0
- Troubles relaxation en diastole	0	0
Statut immunologique :		
- Anticorps anti-nucléaires	7	0
- Anticorps anti-topoisomérase I	1	0
- Anticorps anti-centromères	4	0
- Anticorps anti-ARNpolymérase III	0	0
- Fibrillarine	0	3
- Anticorps anti-PM/Scl	0	2
- Anticorps anti-SSA	1	0
NFS anormale au diagnostic de la Sclérodémie	5	2
Traitement	1	0

^ales résultats sont donnés en nombre de patients, en médiane et extrêmes pour le score de Rodnan et l'âge médian au diagnostic

Tableau II : ACR : American College of Rheumatology, ARN : acide ribonucléique, DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone, EULAR : European League Against Rheumatism, F : femme, H : homme, NFS : numération formule sanguin, NYHA : New York Heart Association, PM/Scl : polymyosite/sclérodémie, SSA : anti-Sjögren syndrome-related antigen A.

TABLEAU III : Caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements des Néoplasies Myéloprolifératives (n=7)

Caractéristiques	Nombre de patients (n=7) ^a	Données manquantes
Âge médian au diagnostic	67 (34-75)	0
Hépatosplénomégalie	1	0
Syndrome d'hyperviscosité	2	0
Erythromélgie	0	0
Hyperthermie	0	0
Amaigrissement	2	0
Anorexie	0	0
Asthénie	4	0
Thrombose(s)	2	0
- Artérielle	1	0
- Veineuse	1	0
Hémorragie	0	0
NFS anormale au diagnostic	7	0
Mutation Polyglobulie de Vaquez (n=3)		
- Janus Kinase 2	3	0
- ASXL1 ^b	1	0
Mutation Leucémie Myéloïde Chronique (n=1)		
- Gène BCR-ABL1	1	0
Mutation Thrombocytémie Essentielle (n=2)		
- Janus Kinase 2	2	0
Myélogramme :	5	2
- Richesse augmentée	4	2
- Normal	1	2
- Blastes (<20%)	2	2
Biopsie ostéo-médullaire :	4	3
- Normale	1	3
- Excès de mégacaryocytes	3	3
Traitement Polyglobulie de Vaquez (n=3)		
- Aspirine	2	0
- Saignées	2	0
- Hydroxyurée	3	0

- Ruxolitinib	2	0
- Pipobroman	1	0
- Busulfan	1	0
- Nombre de ligne ^c	1,2,4	0
Traitement Leucémie Myéloïde Chronique (n=1)		
- Cytarabine	1	0
- Interféron	1	0
- Imatinib	1	0
- Dasatinib	1	0
- Bosutinib	1	0
- Nilotinib	1	0
- Nombre de ligne ^c	5	0
Traitement Thrombocytémie Essentielle (n=2)		
- Aspirine	2	0
- Hydroxyurée	2	0
- Pipobroman	1	0
- Anagrélide	1	0
- Ruxolitinib	0	0
- Nombre de ligne ^c	1,3	0

^a les résultats sont donnés en nombre de patients, en médiane et extrêmes pour l'âge médian au diagnostic

^b la mutation *ASXL1* a été retrouvée dans le cadre d'évolution en myélofibrose

^c nombre de ligne de traitement respective de chaque cas

Tableau III : *ASXL1* : additional sex combs like 1, *BCR-ABL1* : breakpoint cluster region et abelson1, *MPL* : myeloproliferative leukemia virus oncogene, *NFS* : numération formule sanguine.

ANNEXES

Annexe n°1 : critères diagnostiques de la Sclérodemie systémique, ACR/EULAR 2013¹

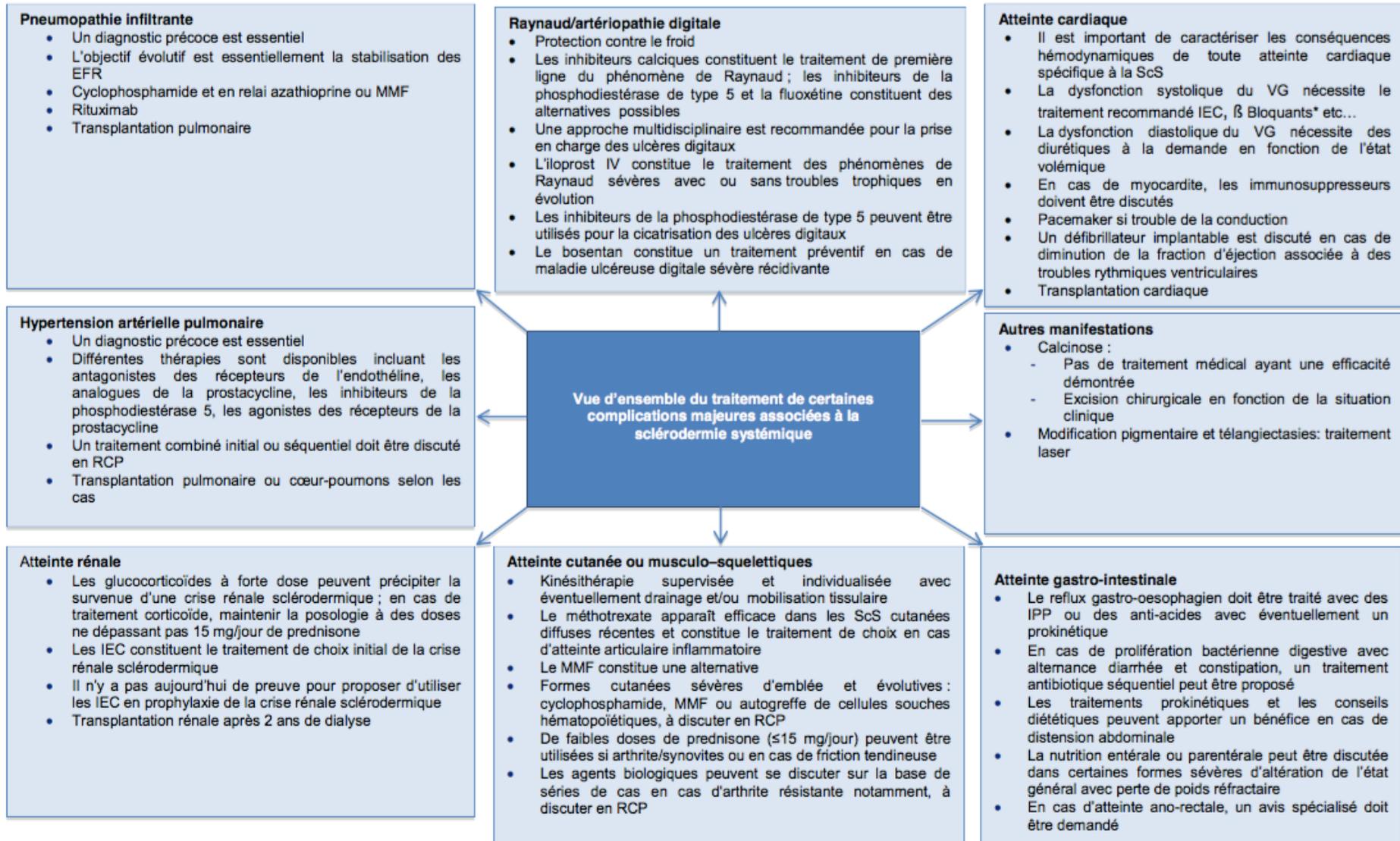
Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodemie systémique.

Annexe n°2 : Prise en charge des complications spécifiques de la Sclérodémie systémique¹



Annexe n°3 : Phase accélérée de la Leucémie Myéloïde Chronique⁹⁴

Tableau I – Critères diagnostiques de la phase accélérée de LMC, BCR-ABL1 +	
Critères hématologiques/cytogénétiques	Critères provisoires de réponse au traitement par ITK
Persistence ou augmentation des leucocytes (> 10x10 ⁹ /L), ne répondant pas au traitement	Absence de réponse hématologique complète au premier ITK utilisé, ou Tout signe hématologique, cytogénétique ou moléculaire de résistance à l'administration de deux ITK successifs, ou Survenue de deux ou plus mutations supplémentaires dans le BCR-ABL1 pendant le traitement par ITK
Persistante ou augmentation de la splénomégalie, ne répondant pas au traitement	
Thrombocytose persistante (> 1000x10 ⁹ /L), ne répondant pas au traitement	
Thrombopénie persistante (< 100x10 ⁹ /L) non liée au traitement	
Présence de 20 % ou plus de basophiles dans le sang	
10 à 19 % de blastes dans le sang ou la moelle osseuse (<10% si blastes lymphoïdes)	
Anomalie chromosomique clonale additionnelle dans les cellules PH1+ au diagnostic (autre Ph1, +8, iso17q, +19, caryotype complexe, anomalie en 3q26.2)	
Toute autre anomalie chromosomique clonale dans les cellules Ph1+ survenant au cours du traitement	
La LMC est en phase accélérée quand au moins un de ces critères est présent.	
Source: Arber 2016	

Annexe n°4 : Critères diagnostiques de la Polyglobulie de Vaquez⁹⁴

Tableau II – Critères diagnostiques de la polyglobulie Vraie	
Critères majeurs	
1. Hb > 16,5 g/dL chez l'homme, > 16 g/dL chez la femme ou Ht > 49 % chez l'homme, > 48 % chez la femme ou augmentation de la masse sanguine totale (>25% de la valeur théorique)	
2. Biopsie médullaire : hypercellularité touchant les trois lignées (panmyélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe	
3. Présence de la mutation JAK2V617F ou de JAK2 exon 12	
Critère mineur	
Taux sanguin d'EPO subnormal	
Le diagnostic de PV requiert les trois critères majeurs ou les deux premiers critères majeurs et le critère mineur 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.	
Source: Arber 2016	

Annexe n°5 : Critères diagnostiques de la Thrombocythémie Essentielle⁹⁴

Tableau V – Critères diagnostiques de la thrombocythémie essentielle.	
Critères majeurs	
1.	Plaquettes > 450 x 10 ⁹ /L
2.	Biopsie médullaire avec prolifération surtout de la lignée mégacaryocytaire avec une augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative ou de shift gauche des lignées granuleuse et érythroblastique et très rarement augmentation minime de la réticulinique (grade 1)
3.	Absence des critères diagnostiques de LMC <i>BCR-ABL1+</i> ; PV, MFP, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde
4.	Mutation des gènes <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i>
Critère mineur	
	Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle
	Le diagnostic de TE requiert les quatre critères majeurs ou les trois premiers critères majeurs et le critère mineur
	Source: Arber 2016

Annexe n°6 : Critères diagnostiques de la Myélofibrose Primitive⁹⁴

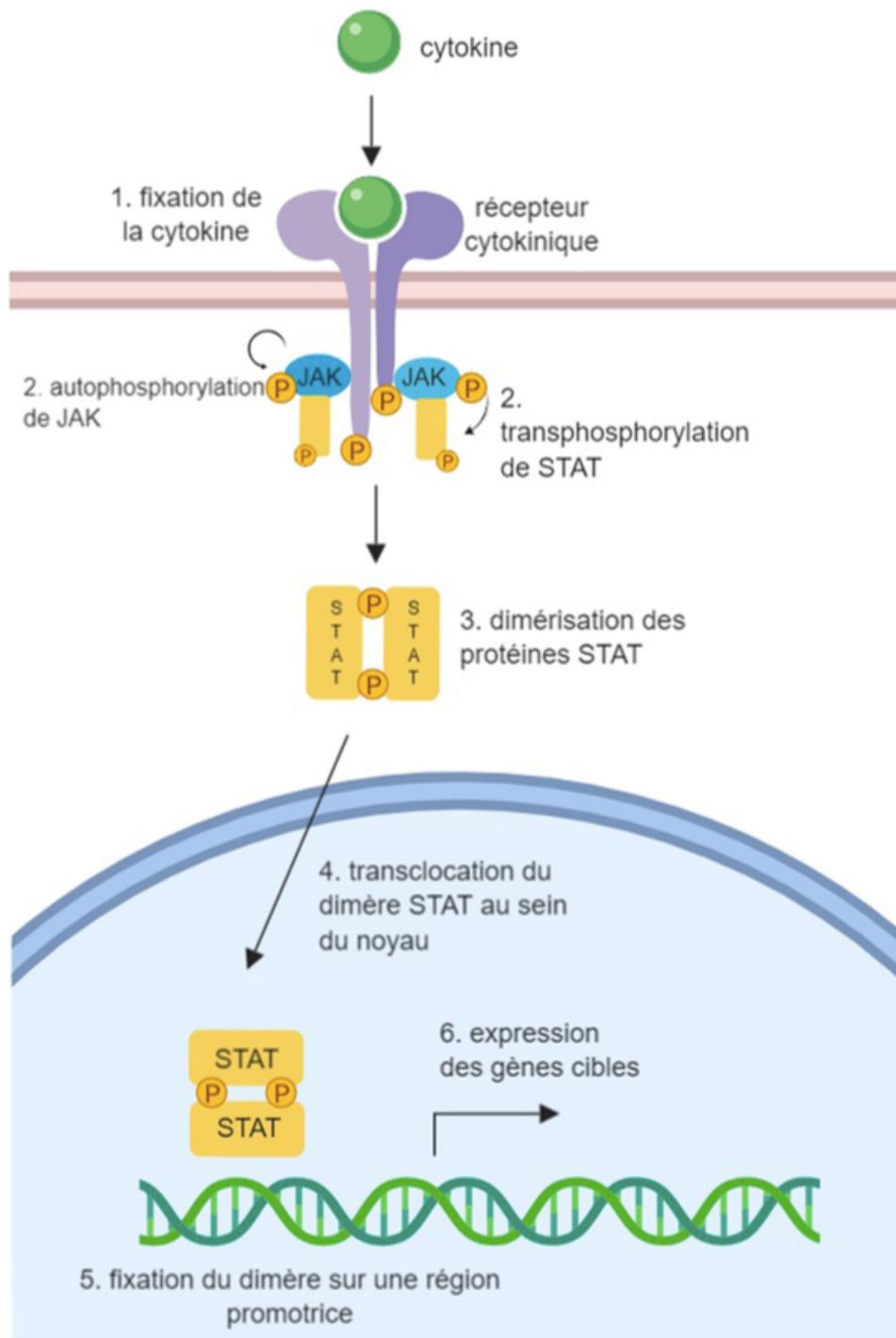
a) Myélofibrose Primitive avérée

Tableau III – Critères diagnostiques de la Myélofibrose Primitive avérée	
Critères majeurs	
1.	Prolifération mégacaryocytaire avec atypies, avec fibrose réticulinique et/ou de collagène de grade 2 ou 3
2.	Absence des critères diagnostiques de LMC <i>BCR-ABL1+</i> ; PV, TE, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde
3.	Présence de mutation de <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> ou, en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur de clonalité (<i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i>), ou absence de fibrose réticulinique réactionnelle*
Critères mineurs	
1.	Anémie non liée à une comorbidité
2.	Hyperleucocytose > 11 x 10 ⁹ /L
3.	Splénomégalie palpable
4.	Augmentation des LDH au-delà de la norme supérieure ou du seuil de référence local
5.	<i>Erythroblastes sanguins</i>
Le diagnostic de myélofibrose primitive avérée requiert les trois critères majeurs et au moins un des critères mineurs, retrouvé lors deux examens successifs. En italique sont indiquées les différences avec le stade de préfibrose (tableau IV)	
* fibrose secondaire à une infection, une pathologie auto immune, une pathologie lymphoïde, des métastases médullaires, une atteinte médullaire toxique Source: Arber 2016	

b) Myélofibrose Primitive précoce

Tableau IV – Critères diagnostiques de la myélofibrose primitive précoce.	
Critères majeurs	
1.	Prolifération mégacaryocytaire avec atypies, sans fibrose réticulinique > grade 1, avec augmentation de la richesse médullaire, prolifération granuleuse et souvent diminution de l'érythropoïèse
2.	Absence des critères diagnostiques de LMC <i>BCR-ABL1+</i> , de PV, de TE, de syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde
3.	Présence de mutation de <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> ou, en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur de clonalité (<i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i>), ou absence de fibrose réticulinique mineure réactionnelle (grade 1)
Critères mineurs	
1.	Anémie non liée à une comorbidité
2.	Hyperleucocytose > 11 x 10 ⁹ /L
3.	Splénomégalie palpable
4.	Augmentation des LDH au-delà de la norme supérieure ou du seuil de référence local
Le diagnostic de myélofibrose primitive précoce requiert 3 critères majeurs et au moins un critère mineur	
Source : Arber 2016	

Annexe n°7 : Voie de signalisation JAK/STAT⁹⁵



RÉSUMÉ

Introduction : La Sclérodermie systémique (ScS) est une maladie rare, caractérisée par une production excessive de matrice extra-cellulaire par les fibroblastes et une endothéliopathie. Les néoplasies myéloprolifératives sont caractérisées par une prolifération clonale maligne d'une ou plusieurs lignées cellulaires myéloïdes. Elles comprennent la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), la Polyglobulie de Vaquez (PV), la Thrombocytémie Essentielle (TE) et la Myélofibrose Primitive (MFP). Dans la revue de la littérature seuls 20 cas NMP en association avec la ScS sont rapportées à ce jour avec peu d'information. L'activation de la voie JAK/STAT et notamment de JAK2, déjà décrite dans les deux pathologies, sous-entend un lien physiopathologique.

Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective multicentrique nationale a été menée. L'inclusion s'est terminée le 30 Avril 2020.

Résultats : Sept patients ont été inclus, 5 femmes et 2 hommes avec un âge médian de 79 ans (66-91). Tous les types de NMP étaient possibles en association avec la ScS ; avec 2 TE, 3 PV, 1 LMC et une leucémie myélo-monocytaire de forme proliférative. Le délai diagnostique entre les deux pathologies pouvait être long jusqu'à 16 ans (0-16). Dans 2 cas, les deux pathologies étaient survenues la même année. La ScS était de forme cutanée limitée pour 6 patients et « sine scleroderma » pour 1 patient avec des atteintes d'organes peu graves et les ScS relativement stables. Un seul patient a reçu un traitement pour sa sclérodermie. En revanche les NMP étaient difficiles à contrôler avec de nombreuses lignes de traitements. Cinq patients présentaient une mutation JAK2, un patient une mutation BCR-ABL1 et un patient aucune mutation.

La NFS était anormale au diagnostic pour toutes les NMP avec des anomalies en rapport avec le type de NMP. Cinq patients sur 7 avaient une NFS anormale au diagnostic de la ScS dont un patient chez qui la ScS a été diagnostiquée en premier. Ce patient avait une hémoglobine à 15,8g/dL et une hématoците à 46% et ce, plusieurs années avant le diagnostic de PV.

Conclusion : Cette étude montre que tous les NMP sont possibles en association avec la ScS avec une implication probable de la voie de signalisation JAK/STAT. Ainsi la recherche systématique d'un syndrome de Raynaud devant tout NMP, et l'interprétation attentive de la NFS chez les patients sclérodermiques semblent justifiées.

Mots clés : Sclérodermie Systémique, Néoplasies myéloprolifératives, BCR-ABL1, JAK2, NFS

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RÉSUMÉ

Introduction : La Sclérodermie systémique (ScS) est une maladie rare, caractérisée par une production excessive de matrice extra-cellulaire par les fibroblastes et une endothéliopathie. Les néoplasies myéloprolifératives sont caractérisées par une prolifération clonale maligne d'une ou plusieurs lignées cellulaires myéloïdes. Elles comprennent la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), la Polyglobulie de Vaquez (PV), la Thrombocytémie Essentielle (TE) et la Myélofibrose Primitive (MFP). Dans la revue de la littérature seuls 20 cas NMP en association avec la ScS sont rapportées à ce jour avec peu d'information. L'activation de la voie JAK/STAT et notamment de JAK2, déjà décrite dans les deux pathologies, sous-entend un lien physiopathologique.

Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective multicentrique nationale a été menée. L'inclusion s'est terminée le 30 Avril 2020.

Résultats : Sept patients ont été inclus, 5 femmes et 2 hommes avec un âge médian de 79 ans (66-91). Tous les types de NMP étaient possibles en association avec la ScS ; avec 2 TE, 3 PV, 1 LMC et une leucémie myélo-monocytaire de forme proliférative. Le délai diagnostique entre les deux pathologies pouvait être long jusqu'à 16 ans (0-16). Dans 2 cas, les deux pathologies étaient survenues la même année. La ScS était de forme cutanée limitée pour 6 patients et « sine scleroderma » pour 1 patient avec des atteintes d'organes peu graves et les ScS relativement stables. Un seul patient a reçu un traitement pour sa sclérodermie. En revanche les NMP étaient difficiles à contrôler avec de nombreuses lignes de traitements. Cinq patients présentaient une mutation JAK2, un patient une mutation BCR-ABL1 et un patient aucune mutation.

La NFS était anormale au diagnostic pour toutes les NMP avec des anomalies en rapport avec le type de NMP. Cinq patients sur 7 avaient une NFS anormale au diagnostic de la ScS dont un patient chez qui la ScS a été diagnostiquée en premier. Ce patient avait une hémoglobine à 15,8g/dL et une hématoците à 46% et ce, plusieurs années avant le diagnostic de PV.

Conclusion : Cette étude montre que tous les NMP sont possibles en association avec la ScS avec une implication probable de la voie de signalisation JAK/STAT. Ainsi la recherche systématique d'un syndrome de Raynaud devant tout NMP, et l'interprétation attentive de la NFS chez les patients sclérodermiques semblent justifiées.

Mots clés : Sclérodermie Systémique, Néoplasies myéloprolifératives, BCR-ABL1, JAK2, NFS