



**Prévention des évènements thrombotiques :
Une approche intégrée dans la prise
en charge de la polyglobulie de Vaquez**

Document réalisé en collaboration avec le Professeur Chloé James (PU-PH au CHU de Bordeaux)



 **NOVARTIS**



Sommaire

- **Les grandes caractéristiques de la polyglobulie de Vaquez**
 - **Évènements thrombotiques dans la PV :
un risque de complications majeur à prendre en charge**
 - **Comment prévenir le risque d'évènements thrombotiques ?**
 - **Mécanismes moléculaires associés à la thrombose dans la PV et implications**
- 

Les grandes caractéristiques de la polyglobulie de Vaquez

Une maladie caractérisée par la prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes ¹

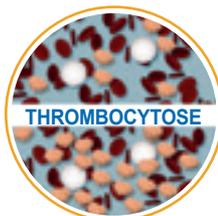
- La maladie de Vaquez ou polyglobulie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif Ph(-) caractérisé par une **expansion clonale qui se développe à partir d'une cellule souche hématopoïétique**.

Cette pathologie se caractérise par une prolifération de la **lignée érythroïde** qui aboutit à une production excessive de globules rouges. Celle-ci peut, tout en restant au premier plan, être associée à une **production excessive de polynucléaires et de plaquettes**.

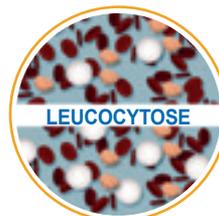
Production incontrôlée des éléments figurés du sang ²



Surproduction de globules rouges



Surproduction de plaquettes



Surproduction des leucocytes

Augmentation du risque de thrombose

Une myéloprolifération excessive à l'origine d'une augmentation du risque et du fardeau de la maladie ³

Risques et fardeau de la maladie

Complications vasculaires

Artérielles et veineuses

Facteurs de risque de thrombose

- Âge > 60 ans
- Antécédents de thrombose

Principaux symptômes

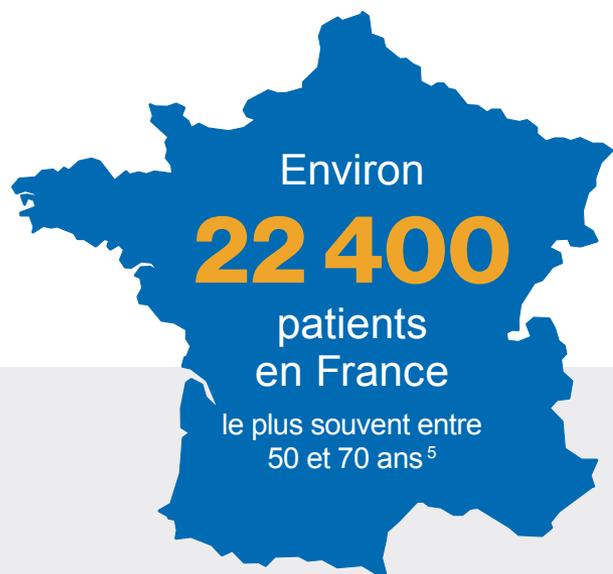
Indépendants des facteurs de risques

- Fatigue
- Prurit
- Splénomégalie

Impact sur la qualité de vie et l'espérance de vie

Les grandes caractéristiques de la polyglobulie de Vaquez (suite)

Rare, la polyglobulie de Vaquez concerne essentiellement le sujet âgé



- Incidence de l'ordre de **10 à 15 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an**⁴
- Sex-ratio voisin de 1⁶

Une mutation **JAK2^{V617F}**, retrouvée chez **≥ 95 %** des cas de maladie de Vaquez⁷



Évènements thrombotiques dans la PV : un risque de complications majeur à prendre en charge

Des évènements thrombotiques fréquents souvent révélateurs de la maladie

- Les **évènements thrombotiques** et les **maladies cardiovasculaires** sont les complications les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de PV et sont responsables d'une **morbidité** et d'une **mortalité élevées** dans cette population.⁸
- Les complications vasculaires telles que les **thromboses veineuses** et **artérielles** sont souvent **révélatrices** de la PV chez **près d'un quart** des patients. Les taux les plus élevés de thrombose surviennent généralement peu de temps avant le diagnostic et diminuent au cours du temps, probablement du fait du traitement.^{8,9}
- Dans l'étude de l'équipe « Gruppo Italiano Studio Policitemia », menée chez 1213 patients suivis pendant 20 ans, la majorité des évènements thrombotiques (64 %) sont survenus peu de temps avant le diagnostic ou au moment du diagnostic.⁸

Un risque thrombotique prédominant dans le système artériel

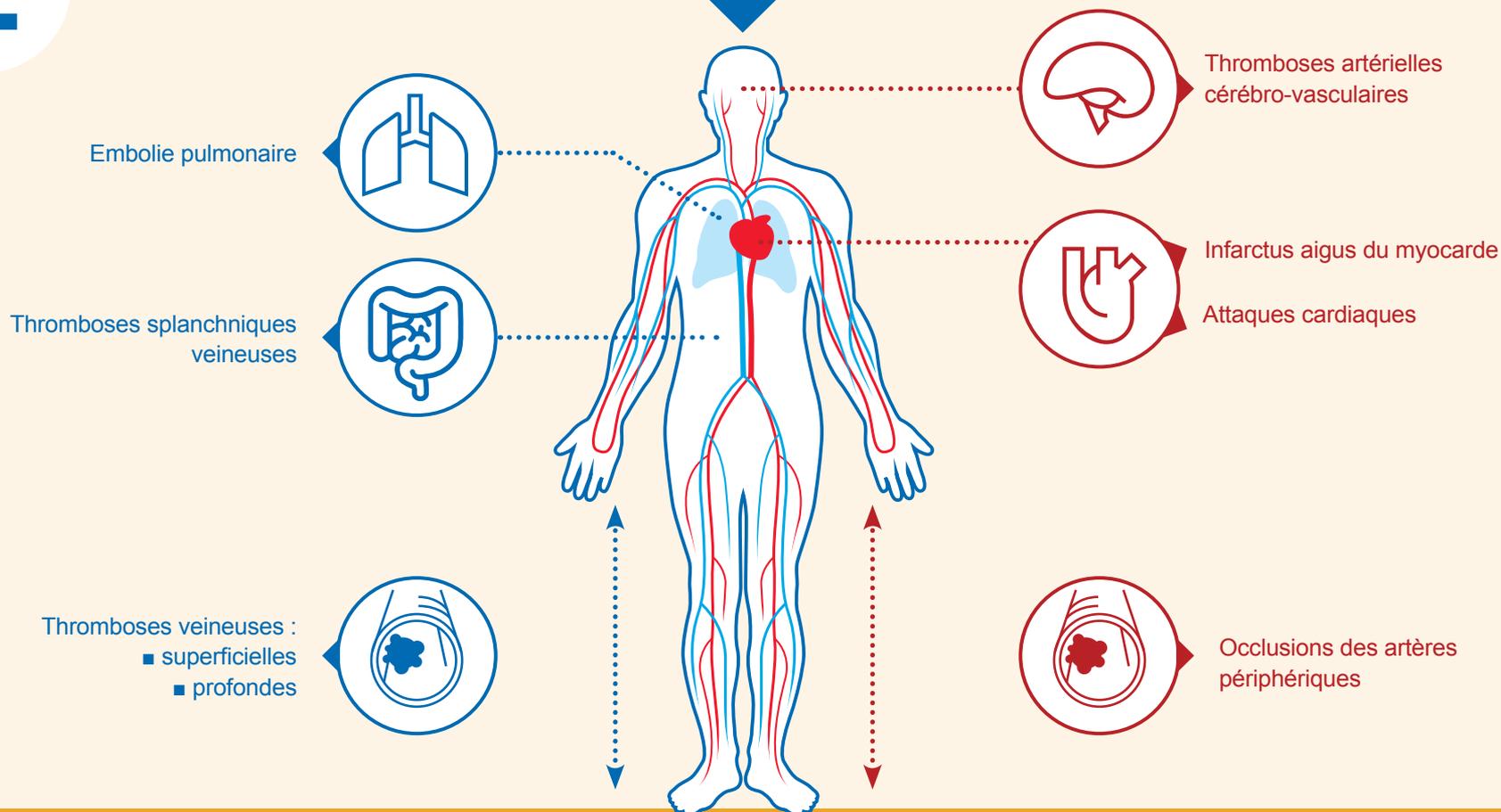
- Les **évènements thrombotiques** sont **ubiquitaires** puisqu'ils affectent tous les âges et l'ensemble du système vasculaire artériel et veineux, tous calibres confondus.¹⁰
- En général, le risque thrombotique est prédominant dans le **territoire artériel** par rapport au **territoire veineux**, qu'il s'agisse de thromboses apparues avant le diagnostic ou au cours du suivi. Ainsi, lors de la PV, les complications artérielles surviennent dans 70 % des cas et les complications veineuses dans 30 % des cas.^{10,11}

Évènements thrombotiques dans la PV : un risque de complications majeur à prendre en charge (suite)

EN
SAVOIR



Sur les évènements thrombotiques et les complications vasculaires les plus fréquents au cours de la PV¹⁰⁻¹²



En dehors des thromboses des gros vaisseaux artériels ou veineux, les patients atteints de PV présentent souvent des troubles secondaires à des atteintes de la micro-circulation : céphalées, vertiges, acouphènes, paresthésies, érythralgies.

Évènements thrombotiques dans la PV : un risque de complications majeur à prendre en charge (suite)

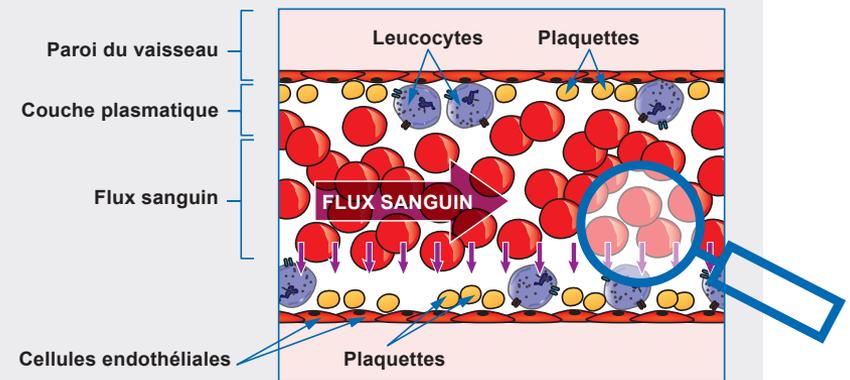
Quels sont les mécanismes en jeu au cours des évènements thrombotiques ?

- La physiopathologie de la thrombose au cours de la PV est **complexe**. L'**âge**, les **antécédents thrombotiques**, les **facteurs de risque cardiovasculaires** ainsi que des **taux élevés de cellules sanguines** (leucocytes, plaquettes, érythrocytes) participent à cette physiopathologie.¹³
- Surajoutées aux **modifications quantitatives** des cellules sanguines circulantes, entrent également en jeu des **anomalies plus « qualitatives »** : **activation de ces cellules et surproduction** de facteurs plasmatiques « pro-coagulants » et **altérations du flux sanguin**, notamment en cas d'hématocrite élevé. Enfin, l'endothélium vasculaire joue également un rôle dans la physiopathologie de la thrombose.¹³

Physiopathologie de la thrombose au cours de la PV avec mutation JAK2^{V617F}

État d'hyperviscosité proportionnel au taux d'hématocrite¹³

- Au cours de la PV, la **hausse de l'hématocrite** conduit à une altération du flux sanguin et un **déplacement des plaquettes à la périphérie du vaisseau**, à proximité de l'endothélium, favorisant :
 - les interactions plaquettes/plaquettes et plaquettes/cellules endothéliales
 - l'activation plaquettaire



Évènements thrombotiques dans la PV : un risque de complications majeur à prendre en charge (suite)

JAK2^{V617F}

Augmentation des agrégats leuco-plaquettaires^{10,13}

Hyperactivation des plaquettes et des leucocytes contribuant à la formation d'agrégats leuco-plaquettaires

JAK2^{V617F}

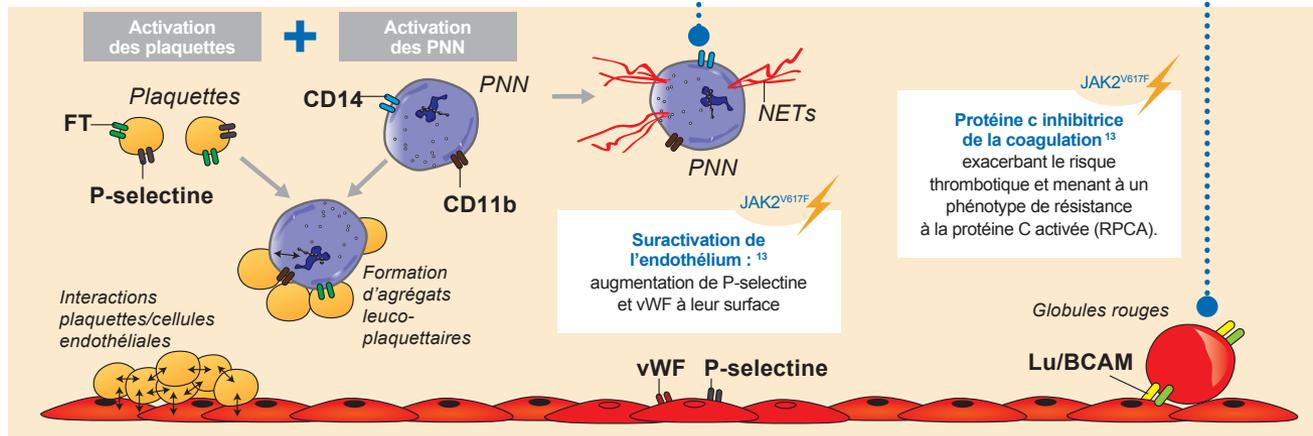
Formation des NETs par les polynucléaires neutrophiles (PNN) suractivés^{15,16}

L'effet procoagulant des NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) est sous-tendu par leur structure en réseau filamentaire qui facilite l'adhésion plaquettaire et la formation du thrombus.

JAK2^{V617F}

Hyperadhésion des globules rouges suractivés sur les cellules endothéliales normales^{13,17}

via la phosphorylation accrue d'une protéine de la membrane érythrocytaire Lu/BCAM.

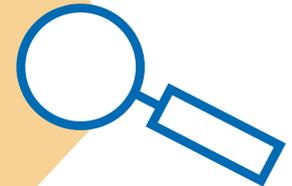


JAK2^{V617F} : Mécanismes pour lesquels des études ont mis en évidence le rôle de la mutation JAK2^{V617F}

↔ : Interactions

Molécules pro-adhésives et pro-thrombotiques :

■ CD14 ■ P-selectine ■ FT (facteur tissulaire) ~ NETs
■ CD11b ■ vWF (facteur de Willebrand) ■ Lu/BCAM



FOCUS SUR...

Comment prévenir le risque d'évènements thrombotiques ?

Recommandation générale de prise en charge de la PV^{18,19}

*Contrôler
les symptômes*



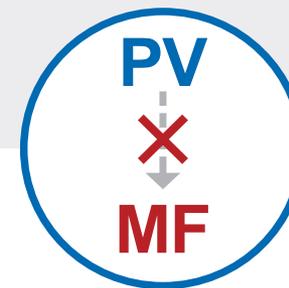
*Réduire le risque
de thrombose et
de saignement*



*Maintenir
l'hématocrite
< 45 %*



*Retarder la
transformation vers
la MF, la leucémie
aiguë ou le syndrome
myélodysplasique*



Comment prévenir le risque d'évènements thrombotiques ? (suite)

1 Maintien de l'hématocrite < 45 %

- Tous les patients avec PV, en l'absence de contre-indication, doivent bénéficier d'une réduction de l'hématocrite avec pour cible une valeur inférieure à 45 %, associée à de faible dose d'antiagrégant.^{10,18,19}
- Pour atteindre et maintenir cet objectif, **des saignées peuvent être réalisées** (uniquement chez les patients à faible risque). Quant aux patients à haut risque thrombotique (âge > 60 ans et antécédent de thrombose), **un traitement cytoréducteur** doit être systématique.^{10,18,19}
- Ces recommandations sont inspirées des études **CYTO-PV** et **ECLAP** qui ont démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires par un contrôle strict de l'hématocrite et l'utilisation d'une faible dose d'antiagrégant.^{20,21}
- Récemment, des études ont pu démontrer **l'impact des saignées répétées** qui pourraient exacerber **les symptômes de la carence martiale** qu'elles induisent. De plus, une forte dépendance aux saignées serait également associée à une augmentation du **risque de thrombose**.²²

Facteurs de risque de thrombose¹⁹



2 facteurs

à prendre en compte pour évaluer le risque de thrombose :

ÂGE

Antécédents vasculaires

Risques

Caractéristiques patient

FAIBLE

Âge < 60 ans et absence d'antécédent de thrombose

ÉLEVÉ

Âge ≥ 60 ans ou antécédent de thrombose

Comment prévenir le risque d'évènements thrombotiques ? (suite)

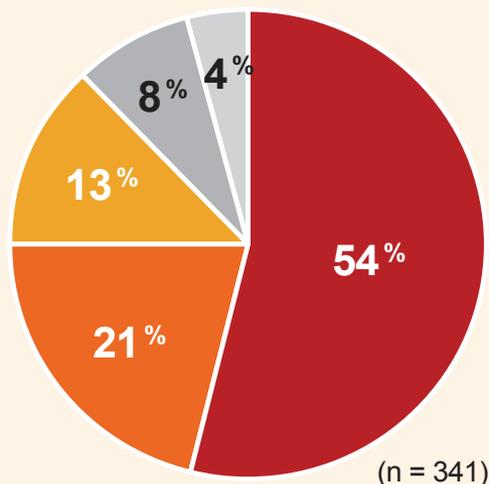


Contrôle de l'hématocrite, saignées et qualité de vie : Les enseignements de l'enquête Landmark^{23,24}

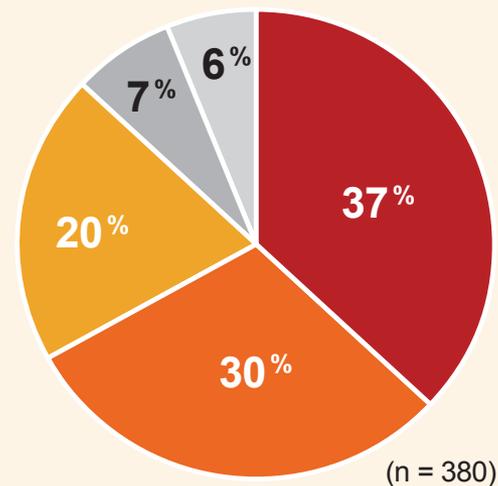
- L'étude Landmark a évalué auprès de **patients** souffrant de SMP (MF, PV, TE) la répercussion de la maladie sur leur qualité de vie, leurs activités quotidiennes et leur productivité au travail.
- Dans cette enquête internationale, menée en ligne, près d'**1 patient sur 4** rapportent que les saignées impactent négativement leur qualité de vie.

- 1 = Pas du tout
- 2
- 3
- 4
- 5 = énormément

Impact des effets indésirables liés aux saignées sur la qualité de vie*



Stress et anxiété lié au maintien de l'hématocrite < 45% **



* « Sur une échelle de 1 (pas du tout) à 5 (énormément) dans quelle mesure les effets indésirables liés aux saignées ont un impact négatif sur votre qualité de vie ? »

** « Dans quelle mesure vous sentez-vous stressé/anxieux de maintenir votre niveau d'hématocrite < 45 % ? »

Comment prévenir le risque d'évènements thrombotiques ? (suite)

2 Prise en charge des risques cardiovasculaires

- Les recommandations actuelles préconisent la prise en charge stricte des facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, diabète, hypertension, hypercholestérolémie) chez les patients atteints de polyglobulie de Vaquez.^{18,19}
- Il est tout a fait acceptable d'envisager de se baser sur les recommandations destinées à la population générale de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) qui résume les objectifs de prise en charge du risque cardiovasculaire :²⁵



Tabac

Pas d'exposition au tabac sous quelque forme que ce soit



Alimentation

- Régime alimentaire en faible teneur de graisses saturées et riche en produits complets, légumes, fruits et poissons



Activité physique

- ≥ 150 minutes/semaine d'activité physique aérobie modérée intense (30 min sur 5 jours/semaine),
- 75 minutes/semaine d'activité physique aérobie intense (15 min sur 5 jours/semaine)
- ou une association des deux types d'activité



Poids corporel :

- IMC 20-25 kg/m²
- Périmètre abdominal < 94 cm (homme)
ou < 80 cm (femme)

Comment prévenir le risque d'évènements thrombotiques ? (suite)



Tension artérielle

- < 140/90 mmHg

Lipides



■ Cholestérol – LDL (objectif principal)

- **Risque très élevé** : < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ou une diminution $\geq 50\%$ si la valeur initiale était comprise entre 1,8 et 3,5 mmol/L (70 et 135 mg/dL)
- **Risque élevé** : < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) ou une diminution $\geq 50\%$ si la valeur initiale comprise entre 2,6 et 5,2 mmol/L (100 et 200 mg/dL)
- **Risque faible à modéré** : < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL)



■ Cholestérol – HDL

- Aucune valeur cible
- Cependant HDL > 1,0 mmol/L (> 40 mg/dL) chez l'homme et > 1,2 mmol/L (> 48 mg/dL) chez la femme indique un risque faible



■ Triglycérides (TG)

- Aucune valeur cible
- Cependant TG < 1,7 mmol/L (150 mg/dL) indique un risque moindre ; des valeurs plus élevées indiquent qu'il faut rechercher d'autres facteurs de risque



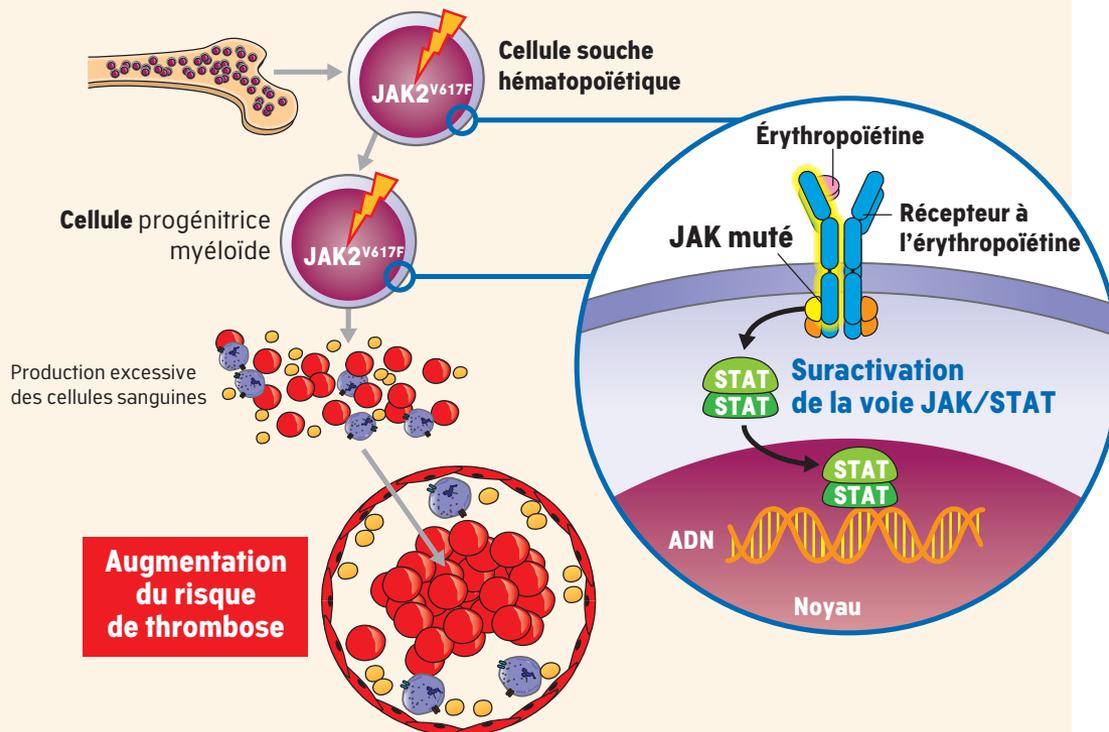
Diabète

- HbA1c : < 7 % (< 53 mmol/mol)

Mécanismes moléculaires associés à la thrombose dans la PV et implications

EN
SAVOIR
+

Suractivation de la voie JAK/STAT, un rôle clé dans la PV¹⁰



- Des études récentes menées chez des patients atteints de syndromes myéloprolifératifs ont montré que les porteurs de la mutation JAK2^{V617F} présentaient plus de risques de développer des complications thrombotiques.⁸
- Les changements quantitatifs et qualitatifs des cellules sanguines, induits par la mutation JAK2^{V617F} affecteraient l'hémorhéologie du sang. Ces changements modifieraient chacun des facteurs de la triade de Virchow (variations hémodynamiques, hypercoagulabilité, altération de l'endothélium) et auraient donc une action pro-thrombotique.^{14,26}

Mécanismes moléculaires associés à la thrombose dans la PV et implications (suite)

Synthèse des principales anomalies majorées par la mutation de JAK2^{V617F} au cours de la PV¹³

Cellules ou fonction	Protéines surexprimées pro-adhésives ou pro-thrombotiques	Patients porteurs de la mutation JAK2 ^{V617F}
Plaquettes	P-selectine	↗↗↗
	Facteur tissulaire (FT)	↗↗↗
	Agrégats leuco-plaquettaires	↗↗↗
Leucocytes	CD11b	↗↗↗
	CD14	↗↗↗
Globules rouges	Lu/BCAM	↗↗↗
Cellules endothéliales	Thrombomoduline	↗↗↗
	Facteur Von Willebrand	↗↗↗
Coagulation	Protéine S diminuée	↗↗↗
	RCPA	↗↗↗
	Thrombine	↗↗↗
	Microparticules	↗↗↗

L'ensemble de ces données plaide en faveur du rôle clé de la voie JAK/STAT dans les événements thrombotiques notamment grâce à son action sur les globules rouges, les cellules endothéliales et les PNN mutés.

En synthèse



Les **événements thrombotiques** notamment cardiovasculaires sont les complications les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de PV et sont responsables d'une **morbidity** et d'une **mortalité élevées** dans cette population.



Le maintien de l'**hématocrite < 45%** et le contrôle **des facteurs de risque cardiovasculaires** sont essentiels dans la prise en charge de la PV.



La voie **JAK/STAT** joue un **rôle clé** dans les **événements thrombotiques** notamment grâce à son action sur les **globules rouges**, les **cellules endothéliales** et les **PNN mutés**.

Bibliographie

1. Najman A. Maladie de Vaquez. EMC Hématologie. 2010 (Eds. Elsevier Masson SAS, Paris), 13-000-V-10:1-15.
2. Barbui T *et al.* Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013;122(13):2176-84.
3. Stein BL, Moliterno AR, Tiu RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol.* 2014;93(12):1965-1976.
4. SFH. La polyglobulie primitive (maladie de Vaquez). Accessible à l'adresse : <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Polyglobulieprimitive.pdf> ; consulté le 03/09/2018.
5. Orphanet. Polyglobulie de Vaquez. Accessible à l'adresse : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8747&maladie=Polyglobulie-de-Vaquez&search=Disease_Search_Simple ; consulté le 03/09/2018.
6. Polyglobulie primitive ou Maladie de Vaquez. *Hématologie* 2010;16 (4):64-8.
7. Vainchenker W & Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129(6):667-679.
8. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol* 2019;98(5):1071-1082.
9. Barbui T, *et al.* Patterns of presentation and thrombosis outcome in patients with polycythemia vera strictly defined by WHO-criteria and stratified by calendar period of diagnosis. *Am J Hematol* 2015; 90(5): 434-7.
10. Alaoui Bennesser H, *et al.* Thromboses et syndromesmyéoprolifératifs : quoi de neuf dans leur prise en charge ? *mt* 2015;21(3):189-95.
11. Guy A & James C. Néoplasies myéoprolifératives sans fusion BCR-ABL et risque thrombotique. Partie 1. *Revue de Biologie Médicale.* 2019. n°347.
12. Raedler LA. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. *Am Health Drug Benefits* 2014;7(7 Suppl 3):S36-S47.
13. Guy A & James C. Néoplasies myéoprolifératives sans fusion BCR-ABL et risque thrombotique. Partie 2. *Revue de Biologie Médicale.* 2019. n°349.
14. Spivak J. Daily aspirin—only half the answer. *N Engl J Med* 2004;350(2):99-101.
15. Guy A, *et al.* Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. *Haematologica* 2019;104(1):70-81.
16. Wolach O, *et al.* Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 2018;10(436). pii: eaan8292.
17. De Grandis M, *et al.* JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway. *Blood* 2013;121(4):658-65.
18. McMullin MF, *et al.* ; BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2019;184(2):176-191
19. Vannucchi AM, *et al.* ; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v85-99.
20. Marchioli R, *et al.* ; for CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22-33.
21. Landolfi R, *et al.* ; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350(2):114-24.
22. Ginzburg YZ, *et al.* Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia.* 2018;32(10):2105-2116.
23. Myeloproliferative neoplasms Landmark Survey - Polycythemia Vera (PV) Executive Summary Report. 2017.
24. Harrison CN, *et al.* The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 2017;96(10):1653-1665.
25. Piepoli MF, *et al.* ; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.
26. Antonov A, *et al.* Evaluation of the correlation between JAK2V617F, leucocytosis and thrombogenic risk in patients with Polycythemia Vera and Essential thrombocythemia. *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers* 2019;24(3):2085-2090.