

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 12/09/2022

Par

Hélène PASQUER

**Différences cliniques, biologiques et moléculaires entre thromboses
artérielles et veineuses dans les néoplasies myéloprolifératives**

Dirigée par Mme le Docteur Lina BENAJIBA, CCA

JURY

M. le Professeur Jean-Jacques KILADJIAN, PU-PH	Président
Mme le Docteur Lina BENAJIBA, CCA	Directrice
Mme le Docteur Sylvie GLAISNER, Praticien Spécialiste des CLCC	Membre du jury
Mme le Professeur Chloé JAMES, PU-PH	Membre du jury
M. le Docteur Damien LUQUE PAZ, MCU-PH	Membre du jury
Mme le Docteur Sandra MALAK, Praticien Spécialiste des CLCC	Membre du jury
M. le Professeur Emmanuel RAFFOUX, Professeur Associé	Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 12/09/2022

Par

Hélène PASQUER

**Différences cliniques, biologiques et moléculaires entre thromboses
artérielles et veineuses dans les néoplasies myéloprolifératives.**

Dirigée par Mme le Docteur Lina BENAJIBA, CCA

JURY

M. le Professeur Jean-Jacques KILADJIAN, PU-PH	Président
Mme le Docteur Lina BENAJIBA, CCA	Directrice
Mme le Docteur Sylvie GLAISNER, Praticien Spécialiste des CLCC	Membre du jury
Mme le Professeur Chloé JAMES, PU-PH	Membre du jury
M. le Docteur Damien LUQUE PAZ, MCU-PH	Membre du jury
Mme le Docteur Sandra MALAK, Praticien Spécialiste des CLCC	Membre du jury
M. le Professeur Emmanuel RAFFOUX, Professeur Associé	Membre du jury

Professeur Jean-Jacques KILADJIAN

Centre d'Investigations Cliniques
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10
Secrétariat : 01 42 49 94 94

RPPS : 10001060705
FINESS : 75010007

le 05/07/2022



REMERCIEMENTS

À M. le Professeur Jean-Jacques Kiladjian,

Centre d'Investigations Cliniques (CIC), Centre Hospitalo-Universitaire Saint-Louis, Paris.

Merci Jean-Jacques de me faire l'honneur de présider mon Jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail en tant qu'expert dans le domaine. Merci pour votre accueil au CIC pendant mon internat ; ces six mois au sein de votre formidable équipe, ont renforcé ma volonté de continuer dans le domaine des hémopathies myéloïdes et de la recherche translationnelle.

À Mme le Docteur Lina Benajiba,

Centre d'Investigations Cliniques (CIC), Centre Hospitalo-Universitaire Saint-Louis, Paris.

Merci Lina d'avoir fait naître ce projet et d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail de thèse. Merci pour tout ce que tu as pu me transmettre avec beaucoup de passion, médicalement et scientifiquement, au cours des deux dernières années. Merci de ta disponibilité et de ton investissement sans faille auprès de moi pour me faire progresser et avancer. Ton parcours est force d'inspiration et pouvoir évoluer, me former à tes côtés est une véritable chance. Merci de me permettre de poursuivre ma formation scientifique au sein de ta formidable équipe de recherche pour les trois années à venir.

À M. le Professeur Emmanuel Raffoux,

Maladies du sang, Centre Hospitalo-Universitaire Saint-Louis, Paris.

Merci Emmanuel de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. J'ai beaucoup d'admiration et de respect pour toute ton implication et celle de toute ton équipe auprès des patients atteints de leucémies aigues. Merci pour ces six mois passés dans ton service, très riches médicalement et humainement.

À Mme le Docteur Sylvie Glaisner,

Hématologie Clinique, Institut Curie, Saint-Cloud.

Merci Sylvie de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Mon passage dans votre service et vous-même avaient largement contribué à mon choix pour l'hématologie. Merci de vos nombreux apprentissages et de votre bienveillance quand j'étais jeune interne. Merci de m'avoir ensuite toujours encouragée et soutenue dans chacun de mes projets.

À Mme le Docteur Sandra Malak,

Hématologie Clinique, Institut Curie, Saint-Cloud.

Merci Sandra de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Je garde un merveilleux souvenir de mon semestre auprès de toi. Merci de m'avoir formée au mieux quand j'étais jeune interne, avec beaucoup de rigueur et de bienveillance.

À Mme le Professeur Chloé James,

Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Bordeaux.

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, en tant qu'experte dans le domaine des thromboses et des néoplasies myéloprolifératives.

À M. le Docteur Damien Luque-Paz,

Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Angers.

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, et d'y apporter votre expertise moléculaire.

À l'ensemble des médecins que j'ai rencontré au cours de mon cursus, qui m'ont fait grandir médicalement et humainement,

Merci au Professeur Jean-Yves Pierga, au Docteur Véronique Dieras, à Delphine et à Marie de leurs enseignements et de leur soutien lors de mon premier semestre.

Merci Anne et Stanislas de m'avoir si bien accueillie dans votre équipe et donné plus de confiance en moi.

Merci Kossi pour ce merveilleux semestre à tes côtés, tes conseils précieux et ton soutien sans faille dans chacun de mes choix, notamment celui de l'hématologie. Merci Rwaida et Carole pour vos nombreux apprentissages tout au long de mon stage.

Merci Jean-Emmanuel, Félix, Mathilde, Pauline, Matthieu et Ibrahim pour ce semestre tellement enrichissant en médecine interne avec vous, dont je garde un merveilleux souvenir.

Merci Nicolas, Nathalie et Florence d'avoir initié ma formation dans le domaine de la leucémie aigüe et renforcé mon choix de me spécialiser dans cette pathologie. Merci Florian pour tout ce que tu m'as transmis, toujours dans la bonne humeur et avec beaucoup de bienveillance.

Merci Cédric, François, Marc, Vibol et Thècle pour ce fabuleux semestre en réanimation avec vous, malgré les nuits blanches et le désert hématologique qu'est Saint Joseph ! Merci de m'avoir permis d'acquérir un peu plus de confiance en moi, je vous en serais toujours très reconnaissante.

Merci Corinne, Karim, François, Louise, Alizée, Fabien, Mohammad et Jéhan pour la formation rigoureuse en lymphoïde que vous m'avez apportée malgré les grèves et le covid !

Merci Etienne et Raphael pour vos nombreux enseignements pratiques et scientifiques en leucémies aiguës. Merci Anne Marie pour tout ce que tu m'as appris pendant mon semestre et pour tous ces moments partagés depuis.

Merci beaucoup Rafael, Lin-Pierre, Marine, Clémence et Nicolas pour tout votre travail de recueil clinique, sans vous ce projet n'aurait pas été possible. Merci Rafael et Juliette pour vos nombreux apprentissages pendant mon semestre ; vive les BOM, Loxo, Metimgast et l'échappée game !

Merci Stéphanie, Clémentine, Pierre et Bédhis pour votre patience autour du microscope et votre formation à la cytologie.

À toutes les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, cadres, assistant(e)s de recherche clinique, psychologues, nutritionnistes, kinésithérapeutes et secrétaires, merci de votre investissement et de votre soutien au quotidien pendant toutes mes années d'internat.

À l'ensemble de mes co-internes, à tous nos moments partagés dans les services mais aussi en dehors,

À Anne-Lise, Sofia, Stéphane, Yuan, Antoine, Georgia et Charlotte, à notre incroyable semestre en médecine interne et à toutes nos soirées depuis.

À Dov, Paul, Antoine, Sonia et Léonard à tous nos fous rires, à nos chansons, à nos vidéos, à notre « bureau-salle de jeu », à notre team « Car-T ».

À Clara, à notre fabuleuse complicité à toutes épreuves et à nos petits moments d'évasion en dehors de l'hôpital.

À Jean Edouard, Loïc et Paul, à nos merveilleux semestres à Saint-Louis et à tous nos moments à l'extérieur depuis.

À Laureen, Anne Julie et Abdoukader, à nos fou rires autour du multi-tête. Merci pour votre soutien et encouragements au cours des derniers mois.

À tous les externes que j'ai pu croiser,

Merci Clothilde, Clara, Justine, Charles, Mathilde, Clémentine, Wissame et tous les autres pour vos questionnements et votre investissement.

À la team recherche, qui m'a initiée et convertie à la recherche fondamentale,

À la team « girl power », à nos gardes souris et trieurs, à nos joies et à nos désillusions ! Merci Blandine, Nina, Fédérica, Juliette, Alexia et Maelys pour votre aide précieuse pendant mon année de master 2 et cette année encore pour continuer à faire avancer les projets initiés.

Merci Alex et Camille pour votre aide précieuse, aussi bien dans les manips que dans la préparation des différents oraux. Merci Cam pour tout ce que tu m'as si bien appris en expérimentation animale pendant mon M2 et pour ton écoute toujours attentive. Merci Frank, Lois et Yannis pour votre joie de vivre communicative. Merci Valéria, Matthieu, Rathana, Sévérine et Paul-Arthur pour nos nombreux échanges scientifiques.

Je suis très enthousiaste à l'idée de vous rejoindre à nouveau pour les trois années à venir !

À ma famille et amis, pour leur soutien sans faille depuis mes débuts,

À mes parents, merci de m'avoir accompagnée au mieux et soutenue dans chacun de mes choix pendant toutes ces longues années. Merci pour les valeurs de travail et de dépassement de soi que vous m'avez transmises. Merci d'avoir façonné le médecin que je suis devenue aujourd'hui.

À mon petit frère, merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue tout au long de mon parcours. Merci de ton humour toujours à propos et ton regard toujours juste.

Merci à mes grand-parents de leur présence et soutien depuis mes débuts.

Merci à Christophe, Magali et Joséphine pour votre accueil toujours bienveillant et tous ces moments d'évasion passés à vos côtés.

Merci marraine pour ton oreille toujours attentive et tes nombreux encouragements.

Merci Sylvie de m'avoir guidée quand j'étais plus jeune et d'avoir ensuite toujours été présente à chacune des étapes importantes de mon parcours.

Merci au Docteur Catherine Duval et au Docteur Sylvia Jaudel, d'avoir fait naître ma vocation et d'avoir toujours été une source d'inspiration pour moi.

Merci Camille et Béné d'avoir toujours été présentes dans les moments de joie mais aussi, pour croire en moi quand je n'y croyais plus. À tous nos mémorables moments à la fac, à tous nos stages et gardes pendant l'externat. À notre amitié intacte malgré les années. Merci Marion pour tous nos échanges et pour tous nos moments partagés, qui sont toujours pour moi une véritable source d'évasion.

À Alexia, à nos nombreuses gardes en réanimation partagées entre hématologues. Merci de ta confiance et de ton écoute toujours attentive.

À Maud et Antoine, merci de m'avoir toujours soutenue et permis de m'évader lors de nos petites soirées ensemble.

Enfin, merci à tous les patients et à toutes les familles qui ont contribué à forger le médecin que je suis aujourd'hui depuis toutes ces années et qui me rappellent chaque jour pourquoi j'ai choisi ce métier.

RÉSUMÉ ET INDEXATION EN FRANÇAIS

Titre de la thèse : Différences cliniques, biologiques et moléculaires entre thromboses artérielles et veineuses dans les néoplasies myéloprolifératives.

Résumé :

Les événements thrombotiques artériels et veineux demeurent la principale complication des néoplasies myéloprolifératives (NMP), responsables d'un taux de morbi-mortalité élevé. Prédire la survenue de ces événements reste un véritable défi. Le but de notre étude était alors d'identifier les différences cliniques, biologiques et moléculaires entre les événements thrombotiques artériels et veineux au cours des NMP afin de définir de nouveaux facteurs de risque et de nouveaux scores pronostiques.

Nous avons inclus 1055 patients atteints de NMP, suivis à l'hôpital Saint-Louis. Un âge supérieur à 60 ans, un antécédent de thrombose artérielle, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou d'une mutation additionnelle dans les gènes *TET2* ou *DNMT3A* étaient associés de manière indépendante à la survenue de thromboses artérielles au cours des NMP ; alors qu'un antécédent de thrombose veineuse et une mutation « driver » *JAK2^{V617F}* étaient associés à la survenue de thromboses veineuses. À partir de ces facteurs identifiés en analyse multivariée nous avons développé deux scores: l'un prédictif de la survenue de thromboses artérielles et l'autre prédictif de la survenue de thromboses veineuses, séparant tous les deux les patients en deux groupes, à faible et à haut risque thrombotique. Notre score de risque artériel permet une meilleure prédiction de la survenue des événements thrombotiques artériels que l'ensemble des scores actuellement utilisés, quel que soit le sous type de NMP. En revanche, le pouvoir de discrimination de notre score de risque veineux est faible, au même titre que celui des autres scores de risque actuellement recommandés. Notre étude suggère que les thromboses artérielles et veineuses dans les NMP sont deux entités très différentes avec des facteurs de risque cliniques, biologiques et moléculaires spécifiques, soulignant une physiopathologie différente. Les futurs scores de risque et recommandations de traitement dans les NMP devront probablement considérer ces deux entités séparément.

Spécialité : Hématologie

Mots clés français : Néoplasies myéloprolifératives – Thromboses – Facteurs de risque

Forme ou Genre : fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

RÉSUMÉ ET INDEXATION EN ANGLAIS

Title: Clinical, biological and molecular differences between arterial and venous thrombosis in a large cohort of myeloproliferative neoplasms.

Abstract:

Arterial and venous thrombotic events are the major complication of myeloproliferative neoplasms (MPN), responsible for a high rate of morbidity and mortality. Risk stratification and prediction of these events remain challenging clinical questions in the MPN field. The aim of our study was to identify the clinical, biological and molecular differences between arterial and venous thrombotic events during MPN in order to define novel risk factors and prognosis scores.

We investigated 1055 MPN patients followed in Saint-Louis hospital. Age over 60 years, history of arterial thrombosis, presence of cardiovascular risk factors or an additional mutation in *TET2* or *DNMT3A* genes were independently associated with the occurrence of arterial thrombosis during MPN; whereas a history of venous thrombosis and a *JAK2*^{V617F} driver mutation were associated with the occurrence of venous thrombosis.

Using these factors identified in our multivariate analysis, we developed two prognosis scores: one predictive of the occurrence of arterial thrombosis and the other predictive of the occurrence of venous thrombosis, both separating the patients into two groups, low and high risk. The discrimination power of our arterial score is better than currently recommended scores to identify patients with arterial thrombotic risk, across all MPN subtypes. In contrast, the performance of our venous score is limited, similarly to current recommended scores to identify patients with venous thrombotic risk.

Our study suggests that arterial and venous thrombosis in MPN are two different entities with specific clinical, biological and molecular risk factors, in line with a specific physiopathology. Based on our results, future scoring systems and preventive treatment recommendations in MPN should consider arterial and venous thrombosis separately.

English keywords: Myeloproliferative neoplasms – Thrombosis – Risk factors

Publication type:

MeSH : Academic Dissertation

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ARCH** : Hématopoïèse Clonale Liée à l'Age
- **AVK** : Anti-vitamine K

- **BOM** : Biopsie ostéo-médullaire

- **CHIP** : Hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé
- **CSH** : Cellules souches hématopoïétiques

- **DIPSS** : Dynamic International Prognosis Scoring System

- **ELN** : European Leukemia Net
- **EPO-R** : Erythropoietin Receptor

- **Facteur IIa** : Facteur II activé
- **Facteur Va** : Facteur V activé
- **Facteur VIIIa** : Facteur VIII activé
- **Facteur IXa** : Facteur IX activé
- **Facteur Xa** : Facteur X activé
- **FT** : Facteur tissulaire

- **GCSF-R** : Granulocyte-Colony Stimulating Factor Receptor

- **HR** : Hazard ratio
- **HU** : Hydroxyurée

- **INFa** : Interféron alpha
- **IPSS** : International Prognosis Scoring System

- **JAK** : Janus Kinase

- **LAM** : Leucémie aigüe myéloïde

- **LCN** : Leucémie chronique à neutrophiles
- **LDH** : Lactate déshydrogénase
- **LMC** : Leucémie myéloïde chronique

- **MIPSS** : Mutation-Enhanced International Prognosis Scoring System
- **MFP** : Myélofibrose primitive
- **MFS** : Myélofibrose secondaire
- **MPL/TPO-R** : Thrombopoietin Receptor

- **NACO** : Nouveaux anticoagulants oraux
- **NGS** : Next Generation Sequencing
- **NMP** : Néoplasies myéloprolifératives

- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- **PV** : Polyglobulie de Vaquez

- **SMD** : Syndrome myélodysplasique
- **STAT** : Signal Transducer and Activator of Transcription

- **TE** : Thrombocytémie essentielle
- **TFPI** : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
- **t-PA** : Activateur tissulaire du plasminogène

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
RÉSUMÉ ET INDEXATION EN FRANÇAIS.....	9
RÉSUMÉ ET INDEXATION EN ANGLAIS.....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	14
1.1 NEOPLASIES MYELOPROLIFÉRATIVES (NMP)	14
1.1.1 Généralités sur les NMP	14
1.1.2 Physiopathologie des NMP.....	15
1.1.3 Critères diagnostiques des NMP.....	21
1.1.4 Critères pronostiques des NMP	23
1.1.5 Prise en charge thérapeutique des NMP	24
1.2 THROMBOSES ARTERIELLES ET VEINEUSES DANS LES NMP	26
1.2.1 Epidémiologie des évènements thrombotiques dans les NMP.....	26
1.2.2 Physiopathologie des évènements thrombotiques dans les NMP.....	28
1.2.3 Facteurs de risque de thromboses dans les NMP.....	39
1.2.4 Stratification du risque thrombotique.....	40
1.2.5 Prévention primaire et secondaire des évènements thrombotiques dans les NMP.....	41
OBJECTIFS	46
SYNTHÈSE DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	47
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	49
DISCUSSION – PERSPECTIVES	123
CONCLUSION.....	130
BIBLIOGRAPHIE	131
TABLE DES FIGURES	143
TABLE DES TABLEAUX.....	144

INTRODUCTION

1.1 NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES (NMP)

1.1.1 Généralités sur les NMP

1.1.1.1 Historique des NMP

Le pathologiste anglais John Hughes Bennett décrit en 1845 le premier cas de néoplasie myéloproliférative, un cas de leucémie myéloïde chronique (LMC). Le chirurgien allemand Gustav Heuck, le médecin français Louis Henri Vaquez et les deux pathologistes autrichiens Emil Epstein et Alfred Goedel décriront ensuite successivement entre 1879 et 1934, des cas de myélofibrose primitive (MFP), de polyglobulie de Vaquez (PV) et de thrombocytémie essentielle (TE) (1). En 1951, William Dameshek regroupe ces quatre nouvelles entités clinico-pathologiques en un seul et même concept commun de « syndrome myéloprolifératif » (2).

Le concept d'hémopathie clonale apparaîtra dans les années 80 avec Philip Fialkow, qui en étudiant les polymorphismes liés à l'X, confirmera la nature clonale des NMP (3,4). En 1973 Rowley JD, identifie le premier marqueur de clonalité dans la LMC : le chromosome de Philadelphie issu de la translocation t(9;22)(q34;q11) (5). Pour les autres NMP, il faudra attendre 2005, 2006 et 2013 pour l'identification de marqueurs moléculaires de clonalité avec la découverte de la mutation activatrice de *JAK2*^{V617F}, les mutations du récepteur à la *TPO* (*MPL*) et les mutations de *CALR*, respectivement (6–8).

1.1.1.2 Définition et classification des NMP

Les NMP sont des hémopathies malignes chroniques, acquises et clonales, touchant la cellule souche hématopoïétique (CSH). Elles correspondent à une prolifération intramédullaire excessive et autonome des précurseurs hématopoïétiques myéloïdes, sans blocage de maturation associé. Elles sont la conséquence de l'acquisition dans une CSH d'une anomalie génétique somatique entraînant une activation anormale de la signalisation intracellulaire et une dérégulation de la prolifération cellulaire devenant indépendante des facteurs de croissance hématopoïétique (9).

La LMC est la première NMP à avoir bénéficié d'un marqueur moléculaire de clonalité : le chromosome de Philadelphie issu de la translocation t(9;22)(q34;q11). Depuis sa découverte, la classification OMS distingue les NMP « Philadelphia-positives » (présence de la translocation t(9 ; 22)(q34 ; q11)) des NMP « Philadelphia-négatives ». Ces dernières regroupent les NMP dites « classiques » : la polyglobulie de Vaquez (PV), la myélofibrose primitive (MFP), la thrombocytémie essentielle (TE) et des NMP plus rares: la leucémie chronique à neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles, la leucémie myélomonocytaire juvénile et les NMP inclassables.

La nouvelle classification OMS 2022 (10) distingue huit entités cliniques de NMP, résumées dans le **Tableau 1**.

Néoplasies Myéloprolifératives (NMP)	
NMP Philadelphia-négatives ↑ ↓	Leucémie myeloïde chronique (LMC), BCR-Abl+
	Leucémie chronique à neutrophiles (LCN)
	Polyglobulie de Vaquez (PV)
	Myélofibrose primitive (MFP)
	MFP, préfibrotique/stade précoce
	MFP, stade de fibrose avérée
	Thrombocytémie essentielle (TE)
	Leucémie chronique à éosinophiles
Leucémie myélomonocytaire juvénile	
NMP, inclassables	

NMP "classiques"

Tableau 1 : Classification OMS des NMP.

Adapté de Khoury et al. Leukemia, 2022.

1.1.1.3 Epidémiologie des NMP

Les NMP Philadelphia-négatives sont considérées comme des maladies rares. En effet, l'incidence de la PV et de la TE aux Etats Unis est de 1 à 2 pour 100 000 habitants et celle de la MFP de 0.3 pour 100 000 habitants (11). Les NMP sont essentiellement des pathologies du sujet âgé, survenant entre 65 et 70 ans, à l'exception d'un sous-groupe particulier de TE apparaissant chez la femme jeune de moins de 30 ans et de certaines NMP pédiatriques (12,13). Elles sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme, à l'exception de la thrombocytémie essentielle qui est plus fréquente chez la femme (14).

1.1.2 Physiopathologie des NMP

La physiopathologie des NMP est multifactorielle, impliquant d'une part des anomalies intrinsèques survenant au sein des CSH et d'autre part, des anomalies extrinsèques survenant au sein du microenvironnement médullaire.

1.1.2.1 Facteurs intrinsèques

Les NMP correspondent à une expansion clonale des CSH ayant acquis des mutations somatiques, conduisant à une hyperplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes. La PV est associée à une hyperplasie de la lignée érythroïde mais également des autres lignées myéloïdes, la TE à celle de la lignée mégacaryocytaire et enfin, la MFP est associée à une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire et une fibrose réticulinique.

1.1.2.1.1 Mutations « driver »

L'acquisition précoce au cours de la vie (15) de mutations « driver » est le point de départ des NMP. Ces mutations drivers conduisent toutes à une hyperactivation de la voie de signalisation JAK-STAT, indépendante des facteurs de croissance hématopoïétique, et responsable d'une hyperplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes.

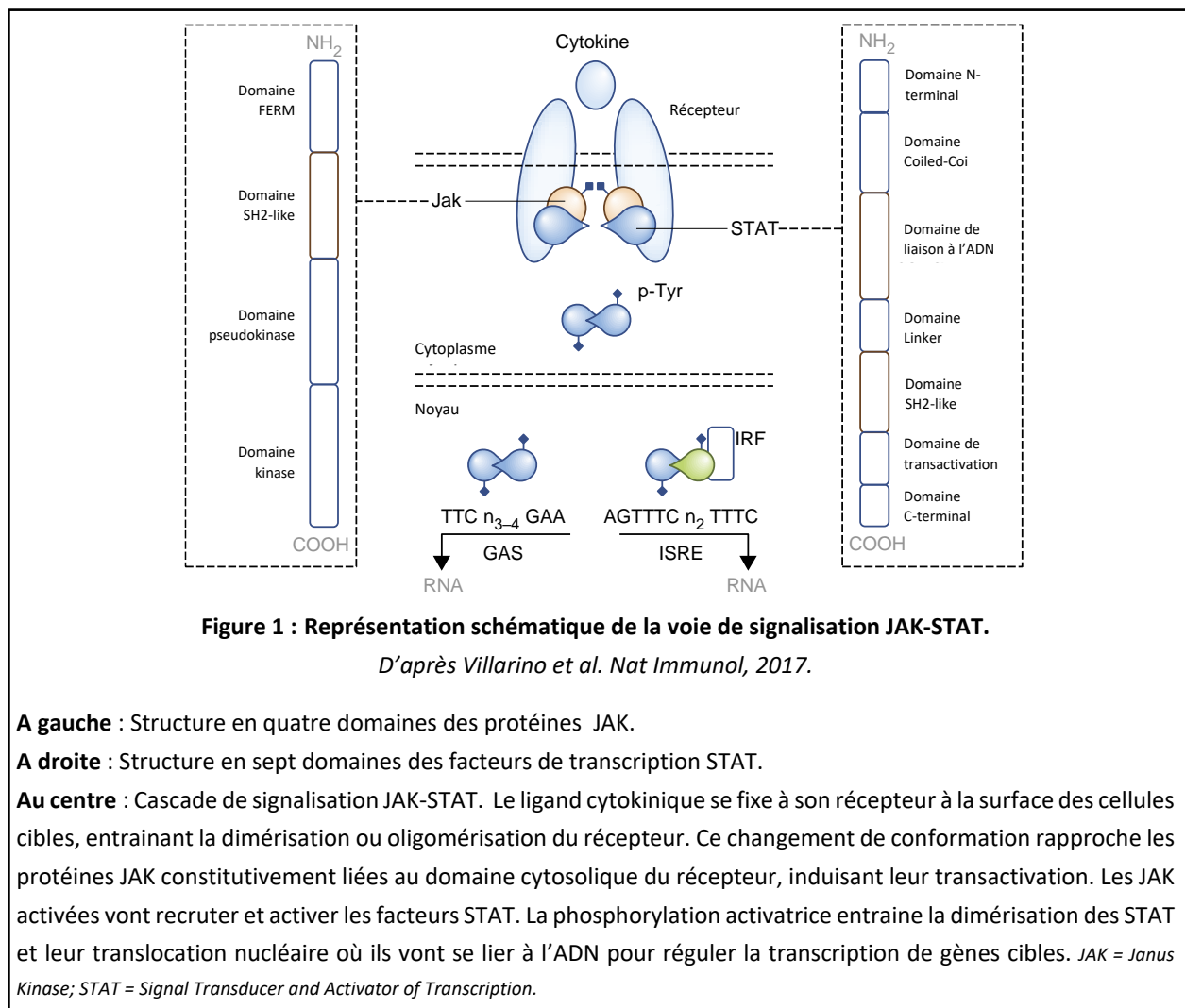
Rappel sur la voie de signalisation JAK-STAT

La voie de signalisation intracellulaire JAK-STAT est impliquée dans la réponse aux récepteurs de cytokines ne possédant pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque propre. Elle fait intervenir de nombreuses protéines intracellulaires. Les deux acteurs principaux intervenant dans cette cascade de signalisation sont d'une part, les protéines Janus kinases (JAK) et d'autre part, les facteurs de transcription STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) (16).

La fixation spécifique du ligand à la partie extracellulaire de son récepteur entraîne sa dimérisation ou oligomérisation. Ce changement conformationnel induit le rapprochement sous membranaire et la transphosphorylation des protéines kinases JAK. Ces dernières, une fois activées, vont alors à leur tour phosphoryler de nombreuses protéines de signalisation intracellulaire, notamment les facteurs de transcription STAT. Cette phosphorylation entraîne la dimérisation des facteurs de transcription STAT qui vont être exportés dans le noyau et se fixer à leur domaine de liaison à l'ADN pour induire la transcription de leurs gènes cibles (17) (**Figure 1**).

La voie de signalisation JAK-STAT joue un rôle important dans le développement des cellules hématopoïétiques et du système immunitaire. En effet, cette voie de signalisation intracellulaire est impliquée dans la réponse aux récepteurs des facteurs de croissance hématopoïétiques : EPO-R (Erythropoietin Receptor), MPL/TPO-R (Thrombopoietin Receptor) et GCSF-R (Granulocyte-Colony Stimulating Factor Receptor) et également, aux récepteurs (type I et II) de nombreuses cytokines participant au développement de la réponse immunitaire (18).

Des mutations inactivatrices de Tyk2 et JAK3 sont responsables de pathologies dysimmunitaires alors que celles des protéines JAK1 et JAK2 ne sont pas viables. En revanche, les mutations activatrices de la voie JAK-STAT sont impliquées dans différents types d'hémopathies malignes, notamment les NMP.



Trois mutations « driver »

Trois mutations « driver » conduisant à une hyperactivation de la voie de signalisation JAK-STAT ont pu être identifiées dans les différents sous-groupes de NMP.

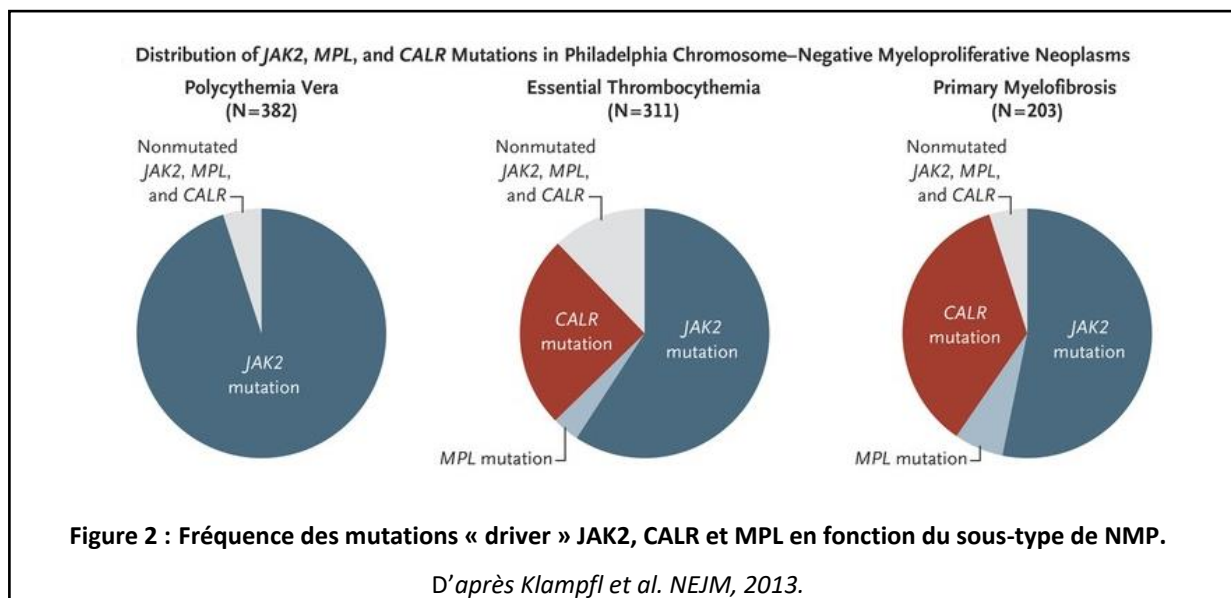
La mutation gain de fonction *JAK2*^{V617F}, première à avoir été identifiée en 2005 (6), survient dans le domaine pseudo-kinase de la protéine JAK2. Elle lève l'effet de rétrocontrôle négatif exercé sur le domaine kinase et conduit à une activation constitutive de la protéine kinase JAK2 par transphosphorylation spontanée du domaine JH1. Des mutations de l'exon 12 de *JAK2* ont été décrites par la suite chez une grande partie des patients ayant une PV sans mutation *JAK2*^{V617F} (19).

Les mutations du récepteur à la TPO (MPL) ont été décrites en 2006 (7,20). Il s'agit de mutations activatrices (W515 et S505N), localisées soit à l'interface entre le domaine trans-membranaire et la

partie cytosolique du récepteur, soit au niveau du domaine trans-membranaire (21). Elles entraînent la dimérisation des domaines transmembranaires du récepteur MPL, et rompent ainsi la dépendance du récepteur à la régulation par la TPO. Elles sont responsables d'une activation permanente des voies de signalisation JAK2 médiées en aval du récepteur.

Enfin, les mutants de la calréticuline (CALR), protéine chaperonne du réticulum endoplasmique impliquée dans le contrôle qualité des protéines N-Glycosylées et dans la régulation de l'homéostasie calcique, se lie sur le domaine extracellulaire N-Glycosylé de MPL et induisent également l'activation constitutive de la voie JAK-STAT. Ces mutations « frameshift » de l'exon 9 de CALR, découverte en 2013 avec le développement des techniques de *next generation sequencing* (NGS), sont de deux types. Les mutations de type I correspondent à des délétions de 52 paires de bases tandis que celles de type II correspondent à des insertions de 5 paires de base (8).

Toutes ces mutations « driver », en très grande majorité mutuellement exclusives, sont retrouvées à des fréquences différentes en fonction du sous type de NMP. Les mutations de $JAK2^{V617F}$ entraînent une hyperactivation des trois récepteurs hématopoïétiques (MPL, EPO-R et GSF-R). Elles peuvent donc entraîner une hyperplasie des trois lignées myéloïdes et être retrouvées dans les trois sous-types de NMP. En revanche, les mutations de *MPL* et *CALR* sont responsables d'une hyperactivation de MPL uniquement. Elles entraînent donc une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire et sont retrouvées exclusivement dans la TE et la MFP (22). La **Figure 2** représente la proportion de chaque mutation « driver » en fonction du sous-type de NMP.



1.1.2.1.2 Mutations additionnelles

Le développement des techniques de séquençage par NGS au cours des dernières décennies a permis d'identifier de nombreuses mutations additionnelles, en plus des mutations « driver », chez les patients atteints de NMP.

Ces mutations additionnelles, retrouvées dans les autres hémopathies myéloïdes, concernent les gènes impliqués dans la régulation épigénétique (*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*), l'épissage (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), la signalisation intracellulaire (*SH2B3*, *CBL*, *NF1*, *NRAS*, *KRAS*, *FLT3*) ou la transcription (*IKZF1*, *TP53*, *CUX1*, *RUNX1*, *ETV6*, *NFE2*). La fonction cellulaire de chaque catégorie de gène est résumée dans la **Figure 3**, avec des exemples de gènes fréquemment mutés dans les NMP pour chaque famille fonctionnelle.

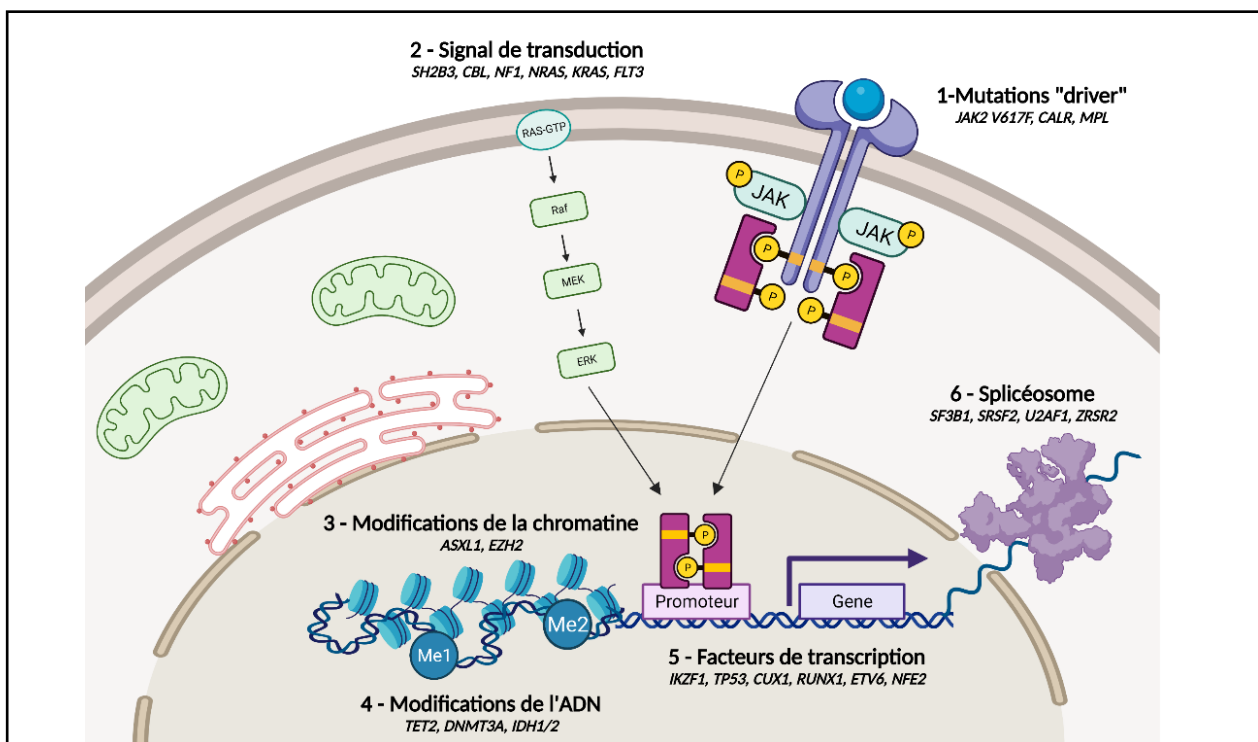


Figure 3: Catégories fonctionnelles des gènes mutés dans les NMP.

Les gènes mutés dans les NMP sont regroupés selon leur fonction biologique.

Les catégories de gènes sont représentées schématiquement au niveau cellulaire.

Les mutations des facteurs de transcription myéloïdes et des voies de transduction sont impliquées dans la prolifération cellulaire. Des anomalies dans les gènes du spliceosome provoquent la synthèse de nouveaux pré-ARNm, impliqués dans le développement des NMP. Les mutations des gènes impliqués dans la modification de la chromatine ou de l'ADN sont responsables d'une surexpression ou sous expression de gènes impliqués dans la genèse des NMP.

Schéma réalisé avec Biorender.

Ces mutations additionnelles sont retrouvées à des fréquences différentes en fonction du sous-type de NMP. Elles sont majoritairement présentes chez les patients atteints de MFP (81%) avec des

mutations du gène *ASXL1* (36%), *TET2* (18%), *SRSF2* (18%) et *U2AF1* (16%) dans la majorité des cas (23). Dans la PV et la TE, seul la moitié des patients présentent une mutation additionnelle. Les plus fréquentes sont des mutations du gène *TET2* (22% dans la PV et 16% dans la TE) et du gène *ASXL1* (12% dans la PV et 11% dans la TE) (24).

Ces mutations additionnelles, en coopération avec les mutations « driver », jouent un rôle clé dans la physiopathologie des NMP. Certaines sont impliquées dans la transformation en leucémie aiguë myéloïde, comme les mutations de *TP53* ou les mutations dites à haut risque moléculaire survenant au niveau des gènes *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2* ou *U2AF1* (25). Plus récemment, des mutations du facteur de transcription *NFE2* ont également été identifiées comme des mutations impliquées dans la transformation leucémique (26). D'autres mutations, comme des mutations de *TET2* et *IDH1/2*, peuvent être associées au développement de maladies auto-immunes en parallèle de la néoplasie myéloïde (27). Enfin, il a été montré que certaines de ces mutations avaient un impact pronostique défavorable (28,29).

1.1.2.1.3 Prédilection génétique et hématoïèse clonale de signification indéterminée

En plus de ces mutations somatiques « driver » et additionnelles, la prédisposition génétique peut également jouer un rôle dans l'initiation et la progression des NMP. L'haplotype GGCC ou 46/1, s'étendant sur plusieurs centaines de kilobases d'ADN et comprenant le gène *JAK2* lui-même, a été le premier décrit comme facteur de prédisposition génétique au développement de NMP (30). Depuis, plusieurs autres polymorphismes génétiques ont été identifiés comme prédisposant aux NMP. Ils concernent tous des gènes impliqués dans la régulation fonctionnelle des CSH (polymorphismes de *TERT*, *SH2B3*, *TET2* et *RUNX1*) (31–33).

D'autre part, certaines NMP font suite à un état pré-cancéreux, retrouvé chez des individus cliniquement sains. Cet état pré-cancéreux, nommé CHIP (Hématoïèse clonale à potentiel indéterminé) ou ARCH (Hématoïèse Clonale Liée à l'Age), est un phénomène courant lié au vieillissement et prédispose à la survenue d'hémopathies malignes. Il correspond à l'acquisition d'une mutation somatique unique dans les CSH âgées qui vont former une sous-population clonale dérivée d'une même cellule fondatrice. Cette hématoïèse clonale a été découverte dans les années 90 grâce aux études mesurant les ratios d'inactivation du chromosome X. Elles ont identifié une inactivation du chromosome X non aléatoire dans les cellules sanguines, en particulier dans le compartiment myéloïde (34,35). Ce phénotype était le premier indice d'une évolution clonale d'un sous-ensemble de cellules hématoïétiques dérivées du même clone fondateur. L'hypothèse moléculaire derrière ce biais d'inactivation était l'acquisition de mutations somatiques conférant un avantage de croissance. Cette

hypothèse a été confirmée par Busque et al. en 2013 (36), qui a révélé la survenue récurrente de mutations somatiques du gène *TET2* chez des personnes âgées en bonne santé. Ce concept de CHIP a été rapporté dans de nombreuses autres études depuis (37–39). L'hématopoïèse clonale avec mutations somatiques augmente avec l'âge. Elle concerne environ 10% des personnes en bonne santé âgées de plus de 65 ans. Il existe de nombreuses mutations impliquées dans l'hématopoïèse clonale. Les plus fréquentes affectent trois régulateurs épigénétiques (*DNMT3A*, *ASXL1* et *TET2*). Des mutations dans les gènes de signalisation (*JAK2*), les composants du spliceosome (*SF3B1* et *SRSF2*), ou des membres de la voie de réponse aux dommages de l'ADN (*TP53* et *PPM1D*), ont également été retrouvées dans l'hématopoïèse clonale. Ce processus augmente le risque de développement d'hémopathies malignes (Hazard Ratio (HR) 11 à 13) et est également associé à un risque cardiovasculaire accru (HR 2.0) (37–39). Des dérégulations des voies de l'inflammation, induites par cette hématopoïèse clonale, pourraient expliquer à la fois la survenue accrue d'évènements cardiovasculaires et de transformation en hémopathies malignes, notamment en NMP.

L'inflammation participe donc au développement des NMP ; au même titre que de nombreux autres facteurs extrinsèques.

1.1.2.2 Facteurs extrinsèques

Les cellules clonales hématopoïétiques impliquées dans les NMP entretiennent un dialogue bidirectionnel permanent avec les différents composants de la niche ostéomédullaire, impliqué dans la progression et la transformation en hémopathies plus agressives (40).

En effet, les CSH clonales et leurs descendantes présentent une hyperactivation de la voie de signalisation JAK-STAT qui va stimuler l'expression de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Cet état pro-inflammatoire intra-médullaire participe au recrutement des autres composants cellulaires non-hématopoïétiques. Les cellules stromales mésenchymateuses par exemple sous l'influence de cet état pro-inflammatoire sont capables de se transformer en myofibroblastes, responsables d'une fibrose intra-médullaire (41).

1.1.3 Critères diagnostiques des NMP

Le diagnostic de NMP se fait grâce à la combinaison de critères cliniques, biologiques, morphologiques et moléculaires. Selon la classification OMS, mise à jour cette année en 2022 (10), la biopsie ostéomédullaire (BOM) reste nécessaire au diagnostic de l'ensemble des NMP, à l'exception des PV avec un taux d'hémoglobine supérieur à 18.5 g/dL chez les hommes et supérieur à 16.5 g/dL chez les femmes. La présence d'une mutation acquise dans l'un des gènes « driver » *JAK2*, *MPL* et *CALR* est un critère

majeur pour le diagnostic et doit systématiquement être recherchée devant toute suspicion de NMP. Toutefois, chez une minorité de patients, aucune mutation « driver » n'est retrouvée. Ils sont alors décrits comme « triples négatifs » (10 à 15% des TE, 5 à 10% des MFP et moins de 2% des PV). La recherche de mutations somatiques « non-driver » et d'autres mutations additionnelles est particulièrement recommandée chez ce sous-groupe de patients.

1.1.3.1 Critères diagnostiques de Polyglobulie de Vaquez (PV)

La PV est définie par 3 critères majeurs : i) une érythrocytose, définie selon le taux d'hémoglobine ou d'hématocrite augmenté ; ii) une BOM retrouvant une pan-myélose sans atypie mégacaryocytaire ; et iii) la présence d'une mutation de *JAK2* (V617F ou exon 12). En l'absence d'un des critères majeurs, un taux d'érythropoïétine (EPO) subnormal permet de porter le diagnostic. Le critère majeur de masse sanguine augmentée a été retiré de la classification OMS 2022.

1.1.3.2 Critères diagnostiques de Thrombocyémie Essentielle (TE)

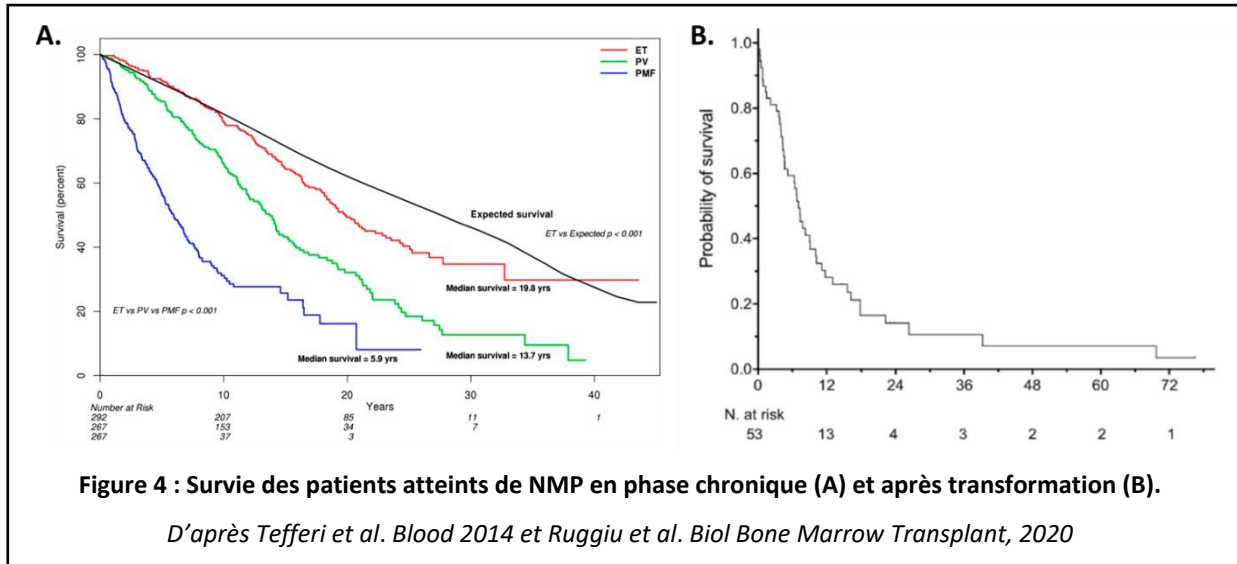
La TE se caractérise par la présence de 4 critères majeurs : i) une thrombocytose > 450G/L ; ii) une hyperplasie mégacaryocytaire dystrophique, sans hyperplasie granuleuse ; iii) la présence d'une mutation « driver » ; iiiii) l'absence d'arguments pour une autre NMP. En l'absence d'un des critères majeurs, l'absence de cause réactionnelle pouvant expliquer la thrombocytose ou la présence d'un marqueur de clonalité, associées à 3 des critères majeurs suffit à confirmer le diagnostic.

1.1.3.3 Critères diagnostiques de Myélofibrose Primitive (MFP)

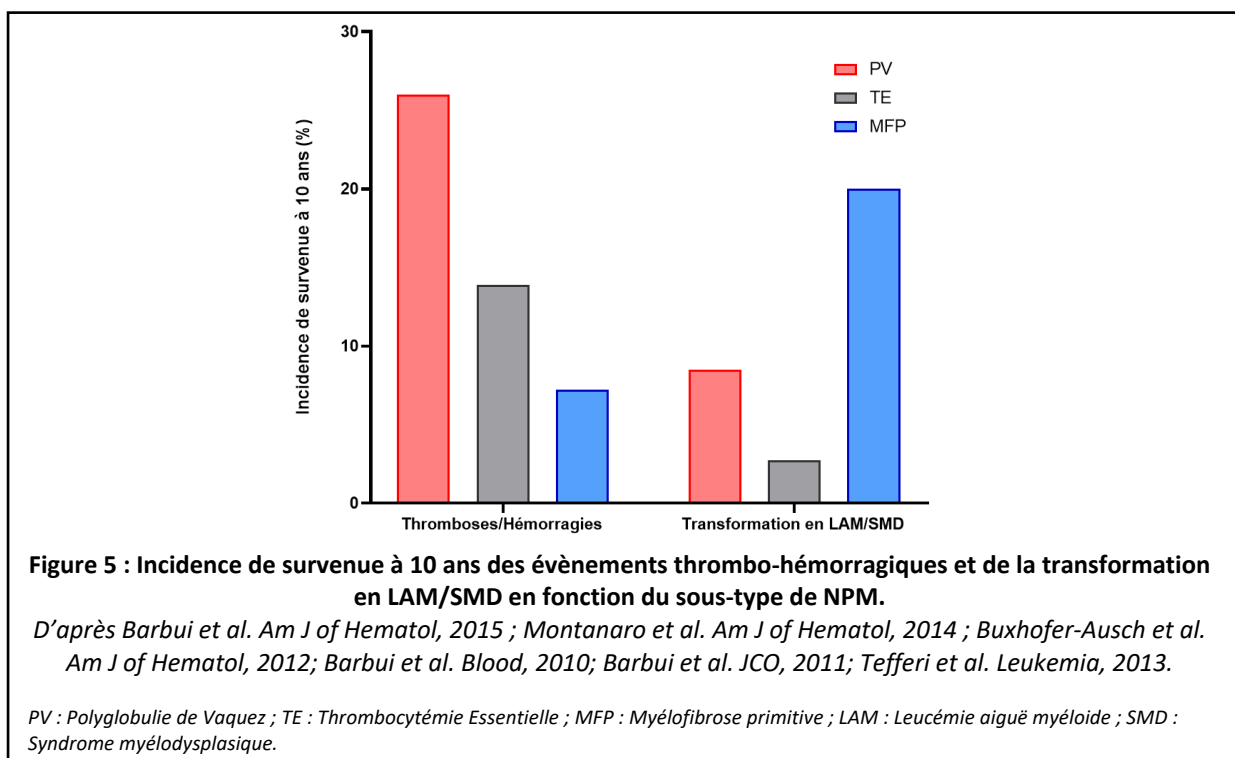
La classification OMS 2016 a fait naître une nouvelle entité, la MFP pré-fibrotique, correspondant à une phase précoce de MFP. La classification OMS 2022 préconise toujours de faire la distinction entre ces deux entités. Elles partagent en grande partie les mêmes critères diagnostiques majeurs : i) la présence d'une mutation de *JAK2*, *MPL*, *CALR* ou un autre marqueur de clonalité; ii) l'absence de critères pour une autre NMP iii) une hyperplasie et dysplasie de la lignée mégacaryocytaire; et mineurs : la présence d'une anémie et/ou d'une hyperleucocytose et/ou d'un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé et/ou d'une splénomégalie. Elles se distinguent par leur critère morphologique majeur : la présence d'une fibrose réticulinique de grade <1 est en faveur d'une MFP pré-fibrotique tandis qu'une fibrose réticulinique de grade >1 et/ou collagénique oriente vers une MFP.

1.1.4 Critères pronostiques des NMP

La survie des patients atteints de NMP varie selon le type de NMP. L'étude de Tefferi et al. montre une médiane de survie à 19.8 ans pour les TE, à 13.7 ans pour les PV, et à 5.9 ans pour les MFP (42) (**Figure 4A**).



L'histoire naturelle des NMP est marquée par deux types de complications : i) la survenue d'événements thromboemboliques ou hémorragiques et ii) la transformation de PV ou TE vers une myélofibrose secondaire (MFS), ou une transformation de la NMP vers un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une leucémie aiguë myéloïde (LAM). L'incidence annuelle de chacune de ces deux complications en fonction du sous-type de NMP est représentée dans la **Figure 5**.



Concernant le risque de transformation des NMP, il a tout d'abord été montré un risque d'évolution d'une PV ou TE vers une MFS d'environ 10% à 10 ans (43). De plus, les NMP sont aussi à risque de se transformer vers un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une leucémie aiguë myéloïde (LAM), avec des taux d'incidence variables selon le type de NMP. En effet, la MFP est l'entité la plus à risque avec un taux de transformation évalué à 20% à 10 ans, tandis qu'il est estimé entre 2 et 15% pour les PV et entre 0,5 et 5% pour les TE (44,45). La transformation de ces affections en LAM représente un évènement majeur dont le pronostic est catastrophique avec une médiane de survie inférieure à 5 mois, indépendamment du sous-type de NMP précédant l'acutisation (46) (**Figure 4B**).

Plusieurs scores pronostiques ont été établis pour identifier les patients les plus à risque d'évènements thrombotiques et/ou hémorragiques et de transformation en hémopathies plus agressives. Les scores ELN-thrombosis et IPSET, utilisés dans la PV et la TE respectivement, ont essentiellement pour objectif de prédire le risque thrombotique et sont développés dans le **paragraphe 2.4**.

Dans le cas de la MFP, plusieurs scores ont été définis successivement. L'IPSS (International Prognosis Scoring System) a d'abord été établi en 2009 pour être utilisé lors du diagnostic de myélofibrose (47). Il a secondairement été optimisé par l'IWG-MRT afin de pouvoir l'utiliser à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie (DIPSS: Dynamic IPSS) (48). Ces scores incluent l'âge, la présence de signes généraux, le taux d'hémoglobine, de leucocytes périphériques et de blastes circulants. Un caryotype défavorable, des besoins transfusionnels en globules rouges et la thrombopénie ont ensuite été ajoutés dans le DIPSS-plus en 2011 (49). Enfin, les scores MIPSS 70 et MIPSS 70-plus ont été développés en 2018, ils intègrent le statut mutationnel en plus des autres paramètres clinico-biologiques (50,51). Les recommandations de traitement dans les NMP sont basées sur ces scores de risque.

1.1.5 Prise en charge thérapeutique des NMP

Le but du traitement dans les NMP est de limiter les symptômes, prévenir les risques de thromboses et d'hémorragies et idéalement de limiter la survenue de transformation en pathologies hématologiques plus agressives (MF secondaire, SMD et LAM). Le groupe d'experts de l'European Leukemia Net (ELN) a émis des recommandations de traitement (25), résumées dans la **Figure 6**.

Dans la PV, les saignées avec un seuil d'hématocrite < 45% et un traitement anti-agrégant préventif sont recommandés pour tous les patients quel que soit leur risque. Le traitement préventif cytoréducteur (hydroxyurée ou interféron alpha en première ligne) n'est recommandé que chez les patients à haut risque ou à bas risque présentant des symptômes (splénomégalie symptomatique, numération leucocytaire > 15 G/L, plaquettes > 1000 G/L ou intolérance à la phlébotomie).

Dans la TE, un traitement anti-agrégant et cytoréducteur (hydroxyurée ou interféron alpha en première ligne) est recommandé pour tous les patients à haut risque. En cas de faible risque, un traitement anti-agrégant est recommandé chez les patients présentant une mutation *JAK2*^{V617F} ou des facteurs de risque cardiovasculaires non contrôlés.

Dans la MFP, chez les patients de risque faible ou intermédiaire-1 selon les scores pronostiques précédemment décrits, un traitement est recommandé uniquement en cas de symptômes. En cas d'hyperleucocytose ou thrombocytose, un traitement cytoréducteur par hydroxyurée est recommandé, en cas d'anémie, un traitement par EPO, corticoïdes, androgènes ou légalidomide peut être proposé. En cas de sueurs nocturnes ou splénomégalie symptomatique, un traitement par ruxolitinib est à privilégier en première intention. Chez les patients de risque intermédiaire-2 ou élevé, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à envisager. Actuellement, il s'agit du seul traitement potentiellement curatif dans la MFP. En cas de non éligibilité à la greffe, l'inclusion dans un essai thérapeutique pourra être discutée.

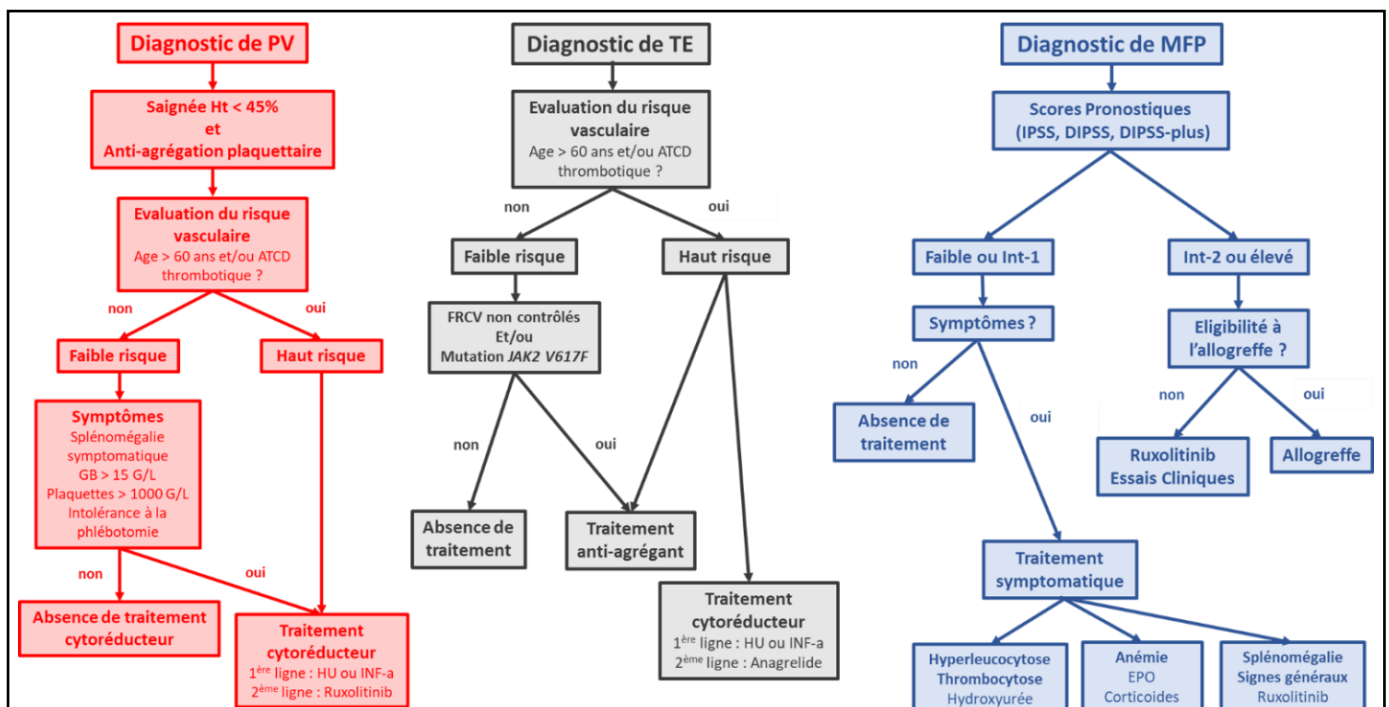


Figure 6 : Algorithmes thérapeutiques pour la prise en charge de la PV, TE et MFP.

Selon les recommandations ELN 2018, Barbui et al. *Leukemia*, 2018

PV : Polyglobulie de Vaquez ; TE : Thrombocytémie Essentielle ; MFP : Myélofibrose primitive ; GB : Globules Blancs ; HU : Hydroxyurée ; INF-a : Interféron alpha ; FRCV : Facteurs de risque cardiovasculaires ; Int : Intermédiaire ; EPO : Erythropoïétine.

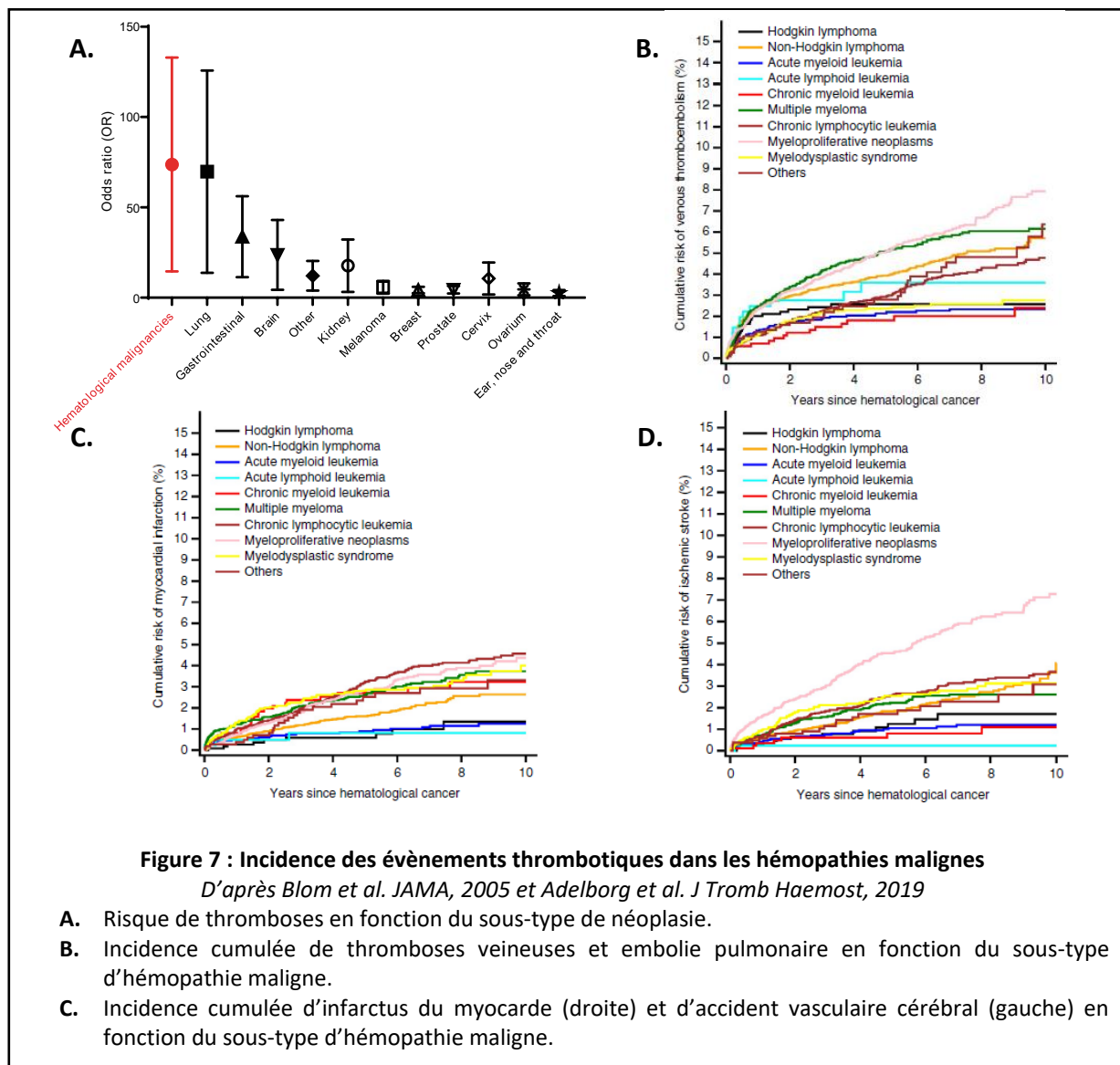
Malgré ces recommandations thérapeutiques préventives, la survenue de thromboses demeure la principale complication des NMP, responsable d'une morbi-mortalité élevée.

1.2 THROMBOSES ARTERIELLES ET VEINEUSES DANS LES NMP

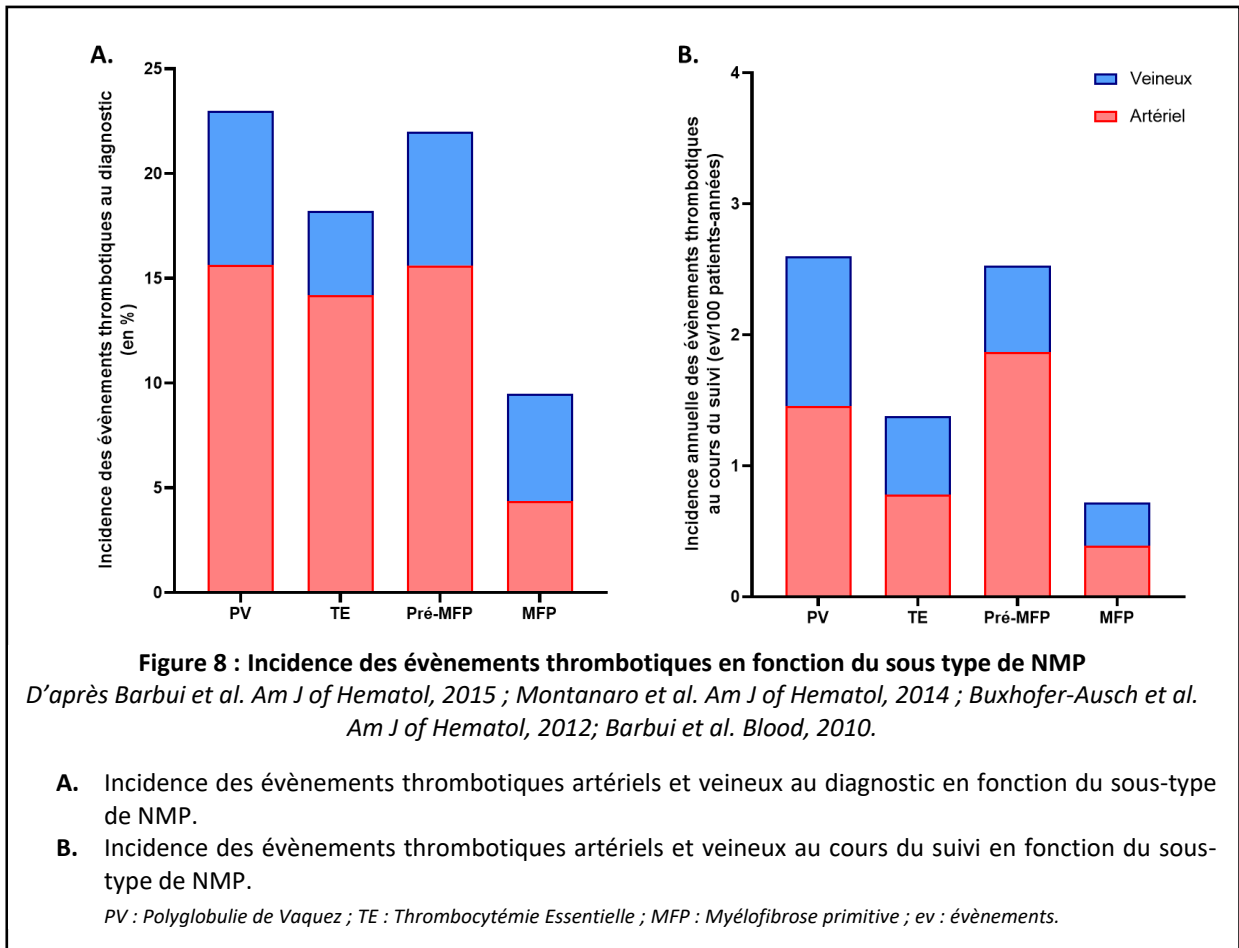
1.2.1 Epidémiologie des événements thrombotiques dans les NMP

1.2.1.1 Incidence et morbi-mortalité

Les hémopathies malignes représentent la première cause d'évènements thrombotiques parmi l'ensemble des cancers (52,53) (**Figure 7A**). Une étude danoise, publiée en 2018, ayant inclus plus de 30 000 patients atteints d'hémopathies malignes, a montré que les NMP présentaient l'incidence cumulée à 10 ans la plus élevée de thromboses artérielles (4,5% d'infarctus du myocarde et 7,5% d'accidents vasculaires cérébraux à 10 ans) et veineuses (7,5% à 10 ans) (54) (**Figure 7B-D**).



L'incidence des événements thrombotiques au diagnostic et survenant au cours du suivi des NMP est différente en fonction du sous-type de NMP. En effet, d'après les dernières grandes études de cohorte (55–58) ayant étudié la survenue des thromboses artérielles et veineuses dans chaque sous-type de NMP, ces événements surviennent majoritairement dans la PV et la pré-MFP (**Figures 8A et 8B**).



Les événements thrombotiques artériels et veineux sont la première cause de mortalité dans la PV et la TE; dans la cohorte décrite en 2015 par Barbui et al. ils représentaient 41% des causes de décès alors que la transformation en leucémie aigüe ou myélofibrose représentait seulement 1,3% des causes de décès (55). Dans la TE, dans la cohorte décrite en 2011 par Carrobio et al., 10 patients (1,1%) parmi les 891 inclus dans l'étude sont décédés d'un événement thrombotique artériel ou veineux (59). En revanche, dans la MFP, ils ne représentent que 5% des causes de décès alors que les complications infectieuses, la transformation en leucémie aiguë ou les complications de l'allogreffe de moelle osseuse représentent les principales causes de décès (58).

1.2.1.2 Types d'évènements thrombotiques dans les NMP

Les évènements thrombotiques artériels sont trois fois plus fréquents au diagnostic que les évènements veineux. Ces évènements concernent à la fois les vaisseaux de gros calibres mais aussi la microcirculation. Cette atteinte microvasculaire explique la symptomatologie à type de céphalées et érythroméalgies observée chez les patients atteints de NMP.

D'autre part, certaines thromboses veineuses concernent des territoires particuliers. En effet, les patients atteints de NMP présentent une incidence accrue de thromboses splanchniques, incluant les thromboses portes et les syndromes de Budd-Chiari. Dans une large étude de cohorte ayant inclus 1062 patients avec un syndrome de Budd-Chiari et 855 patients avec une thrombose porte, la prévalence de NMP était de 40,9% et 31,5%, respectivement (60). Ces patients présentent un phénotype de NMP particulier: ils sont plus jeunes, de sexe féminin et avec une mutation $JAK2^{V617F}$ de faible charge allélique (61,62). Debureau et al. ont montré dans une cohorte de 80 patients avec une thrombose splanchnique et une NMP, qu'avoir une charge allélique de $JAK2^{V617F}$ supérieure à 50% ou une mutation additionnelle dans l'un des gènes du spliceosome et/ou impliqués dans le remaniement de la chromatine et/ou du gène *TP53*, étaient des facteurs associés à une évolution en MF, une transformation aiguë ou au décès dans cette cohorte particulière de NMP (63).

La survenue de thrombophlébites cérébrales est également plus fréquente au cours des NMP comparativement au groupe de patients ne présentant pas de NMP. Selon les études, la prévalence des NMP était de 3 à 6,7% parmi les patients ayant présenté une thrombose veineuse cérébrale (64–66).

1.2.2 Physiopathologie des évènements thrombotiques dans les NMP

1.2.2.1 Rappels sur l'hémostase normale

Pour rappel, l'hémostase regroupe l'ensemble des phénomènes naturels qui permettent de prévenir ou arrêter un saignement après apparition d'une brèche vasculaire. Ce processus biologique fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires. Il peut être défini selon trois grandes étapes: i) l'hémostase primaire qui permet la formation du clou plaquettaire, ii) la coagulation plasmatique à l'origine du caillot de fibrine et enfin, iii) la fibrinolyse qui permet de restaurer l'intégrité du vaisseau (67).

Hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à la première étape survenant après l'apparition d'une brèche vasculaire. Le but de cette étape est d'obturer cette brèche vasculaire en formant un clou plaquettaire. Après une lésion vasculaire provoquée ou spontanée, l'hémostase primaire est tout d'abord favorisée par une vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé. Le processus se poursuit ensuite par l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium. Cette adhésion est médiée par le facteur Von Willebrand qui se fixe d'une part, au collagène de type III et IV et d'autre part, au récepteur GPIb présent à la surface plaquettaire, faisant ainsi le pont entre le sous-endothélium et les plaquettes. L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium entraîne la libération de calcium intracellulaire et leur activation. Elle se manifeste d'une part, par un changement conformationnel plaquettaire ; elles deviennent sphériques et émettent des pseudopodes et d'autre part, par une dégranulation avec libération dans le plasma du contenu des granules plaquettaires et augmentation de l'expression de la GPIIb/IIIa à leur surface. Le fibrinogène va alors se fixer entre deux molécules de GPIIb/IIIa et ainsi permettre l'agrégation plaquettaire et la formation *in fine* du clou plaquettaire. Des réactions biochimiques ont également lieu à l'intérieur des plaquettes activées, elles permettent aux plaquettes activées d'exposer à leur surface des phospholipides (PL) qui vont participer à la phase suivante : la coagulation.

Coagulation plasmatique

La coagulation regroupe l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obturera définitivement la brèche vasculaire. Le but de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine, sous l'action de la thrombine (Facteur II activé). La thrombine est ensuite capable d'amplifier la cascade de l'hémostase primaire et de la coagulation pour *in fine* augmenter sa propre formation pour former un caillot de fibrine stable.

La thrombine n'existe pas à l'état physiologique, elle est formée localement à partir d'un complexe moléculaire enzymatique (le complexe prothrombinase), lui-même constitué du facteur X activé (Xa), du facteur V activé (Va), de calcium et d'un phospholipide. Le complexe prothrombinase peut être produit par deux voies différentes : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque de la coagulation.

L'activation de la voie extrinsèque de la coagulation s'opère lorsque le sang circulant rentre en contact avec le facteur tissulaire (FT). Ce FT est présent au niveau du sous endothélium mis en contact avec le sang par la brèche vasculaire. Le FT se fixe au facteur VII (FVII) de la coagulation qui est activé en FVIIa. Le complexe FT/FVIIa, en présence de calcium et de phospholipides (PL) provenant des cellules endothéliales lésées et des plaquettes activées, va former un complexe enzymatique qui active un autre facteur circulant, le facteur X en facteur X activé (FXa). A son tour, le facteur Xa se regroupe avec

le facteur V sur les PL pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine. La thrombine va alors transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Le complexe FT/Facteur VII activé est également capable d'activer le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B, pour activer la voie intrinsèque de la coagulation. Le Facteur IXa se fixe à la surface des PL en présence de facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) pour former un complexe enzymatique activateur du FX qui rejoint ensuite la même voie de la coagulation initiée par le FT et aboutit à l'activation de la prothrombine en thrombine.

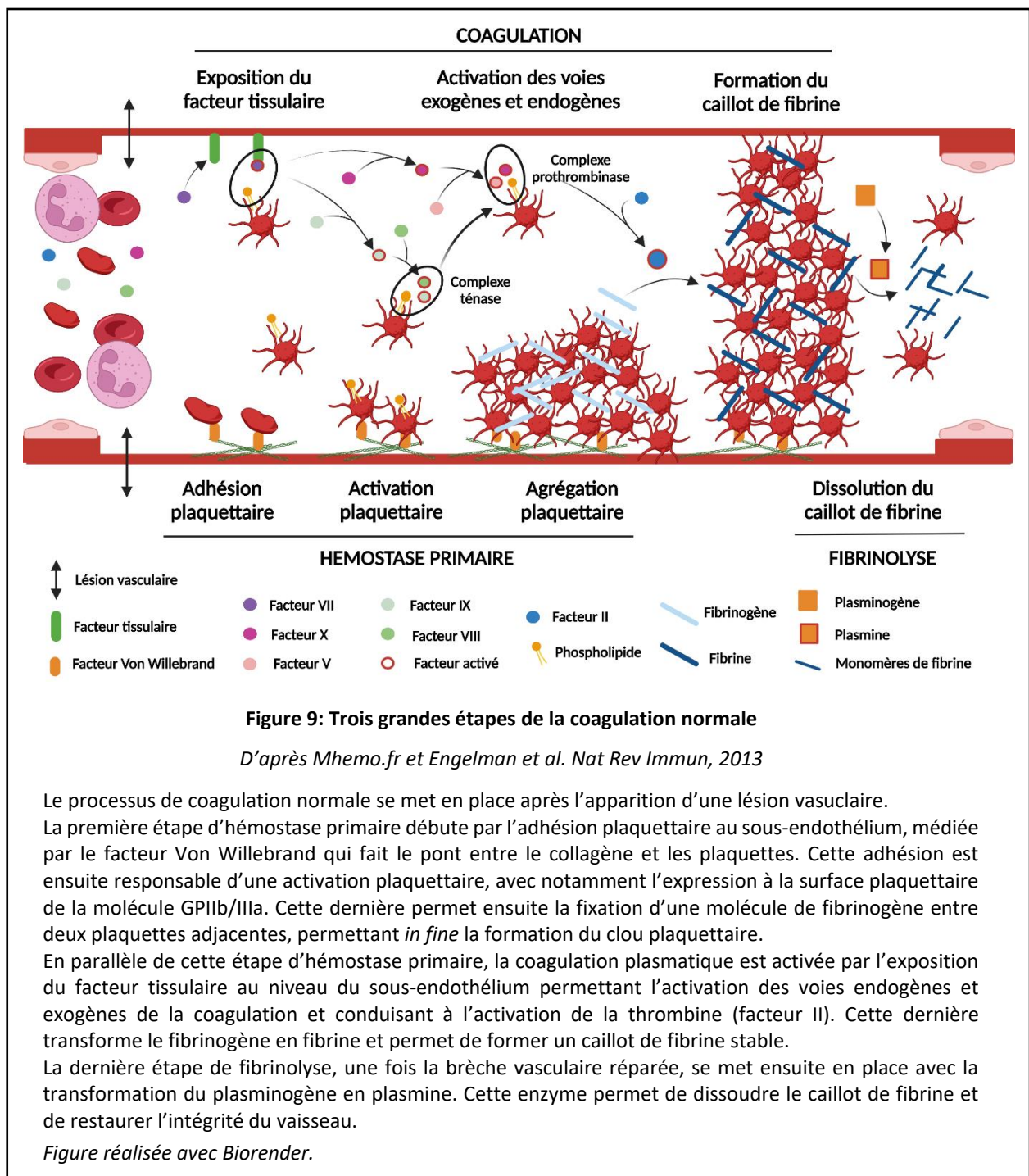
Afin d'éviter l'emballement du phénomène de coagulation, ce processus possède un système naturel inhibiteur. L'inhibition de la coagulation a lieu principalement grâce à quatre inhibiteurs : i) l'antithrombine qui inhibe la thrombine mais également la plupart des facteurs activés de la coagulation ii) le couple de la protéine C et de la protéine S qui inhibent les facteurs VIII et V de la coagulation et enfin, iii) le TFPI (inhibiteur de la voie du FT) qui inhibe le facteur VIIa couplé au facteur tissulaire.

Pour dissoudre ensuite complètement le caillot, une fois la brèche vasculaire réparée, le phénomène de fibrinolyse se met en place.

Fibrinolyse

La fibrinolyse correspond à un processus de destruction normale qui consiste en la dissolution des caillots de fibrine sous l'action de la plasmine. Ce mécanisme contribue à protéger l'organisme contre les risques de thrombose lorsque le saignement est contrôlé. La plasmine est produite par le foie, sous une forme inactive le plasminogène. Le plasminogène possède une affinité pour la fibrine et est incorporé dans le caillot lors de sa formation. L'activation du plasminogène en plasmine se fait au niveau du caillot. Cette réaction est catalysée par deux activateurs: i) l'urokinase et ii) l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) sécrété par la paroi vasculaire après un traumatisme. La plasmine activée coupe la fibrine en différents endroits, libérant dans la circulation des fragments du caillot qui seront dégradés par d'autres protéases et éliminés par le rein.

L'ensemble des trois grandes étapes de la coagulation normale sont résumées dans la **Figure 9**.



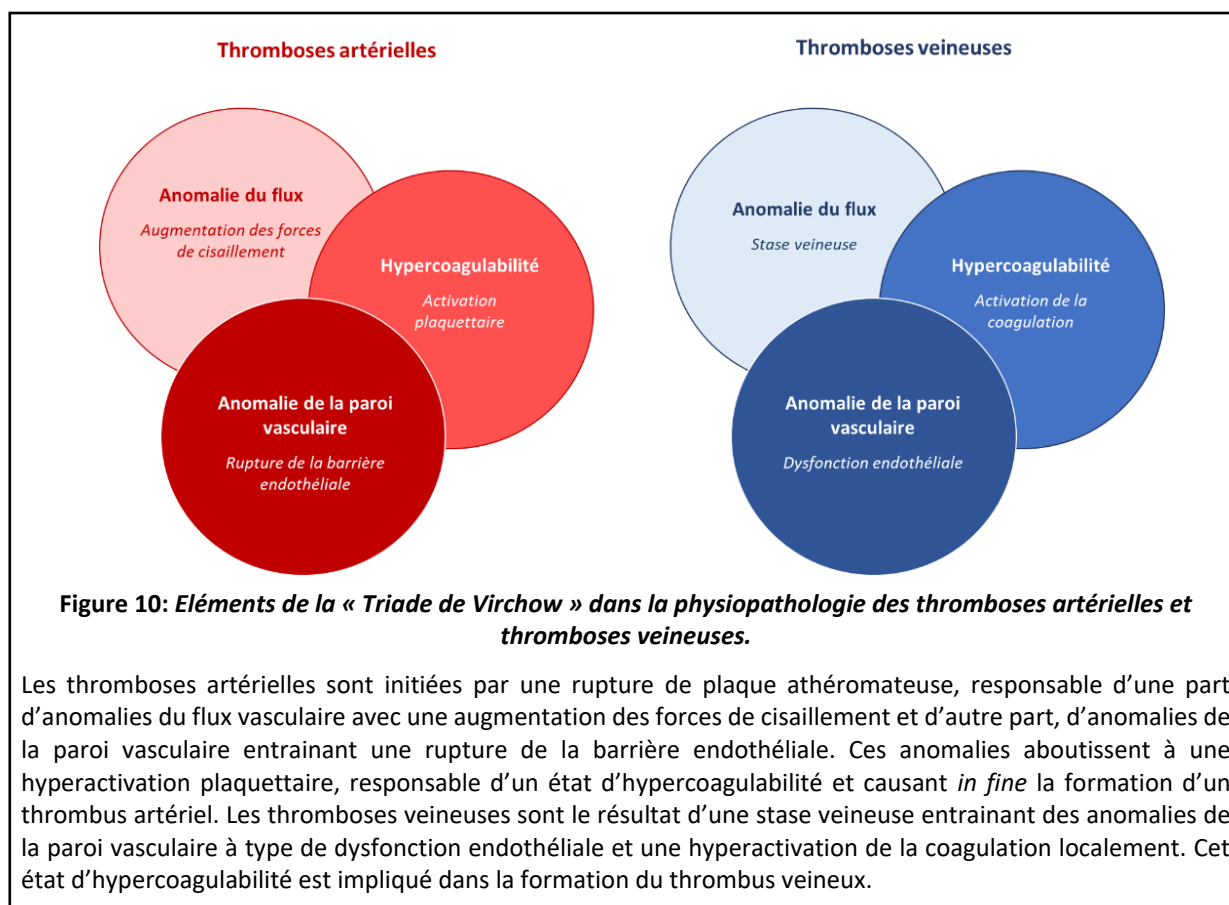
L'hémostase est donc un processus complexe et finement régulé par des systèmes activateurs et inhibiteurs. Un déséquilibre au sein de ces systèmes peut donc être responsable d'évènements thrombotiques artériels et/ou veineux.

1.2.2.2 Rappels sur la physiopathologie des thromboses artérielles et veineuses

La thrombose est un phénomène pathologique conduisant à la formation d'un caillot sanguin dans la lumière d'un vaisseau, artériel ou veineux.

En 1856, Rudolph Virchow, pathologiste allemand, définit trois facteurs favorisant la formation d'un thrombus : l'anomalie du flux, l'altération de la paroi vasculaire et l'hypercoagulabilité ; qu'il regroupe au sein d'une seule et même entité : la « triade de Virchow ». Les thromboses veineuses et artérielles sont deux entités distinctes avec des physiopathologies différentes, faisant chacune intervenir les trois éléments de la « triade de Virchow » (**Figure 10**).

Les thromboses artérielles sont initiées dans la majorité des cas par une rupture de plaque athéromateuse. Cette dernière est alors responsable d'une part, d'anomalies du flux vasculaire avec une augmentation des forces de cisaillement et d'autre part, d'une rupture de la barrière endothéliale et d'une augmentation de l'activation plaquettaire conduisant *in fine* à la formation d'un thrombus artériel. En revanche, les thromboses veineuses sont le résultat d'une stase veineuse. Cette dernière entraîne une dysfonction endothéliale et une activation excessive de la coagulation responsable de la formation d'un thrombus veineux (68–70).



Dans les NMP de nombreuses dérégulations des différents acteurs de l'hémostase expliquent à la fois la survenue de thromboses artérielles et de thromboses veineuses.

1.2.2.3 Physiopathologie des évènements thrombotiques dans les NMP

La physiopathologie des évènements thrombotiques dans les NPM est un phénomène complexe, dont les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Il implique la mise en jeu de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires impliqués ou non dans le processus d'hémostase physiologique (71,72).

Les études de cohorte de patients atteints de NMP et les modèles murins spécifiques ont chacun contribué à une meilleure compréhension de la physiopathologie des thromboses dans les NMP, avec chacun leurs avantages et leurs inconvénients. Les études de patients reflètent la réalité mais, ne permettent pas d'identifier les facteurs réellement impliqués dans la genèse des évènements thrombotiques car souvent influencés par le traitement ou d'autres cofacteurs confondants non homogènes.

Les modèles murins, permettent de s'affranchir de ce problème d'hétérogénéité pour mettre en évidence un lien de causalité entre un facteur et la survenue d'un évènement thrombotique. Cependant, ils reproduisent incomplètement la physiopathologie humaine. La combinaison de ces deux types d'approches est donc probablement le meilleur compromis pour élucider la physiopathologie des évènements thrombotiques dans les NMP (73).

1.2.2.3.1 Rôle des cellules sanguines

Au cours des NMP, l'ensemble des cellules sanguines présentent un phénotype « pro-coagulant » avec l'acquisition à la fois d'anomalies quantitatives et qualitatives qui contribuent à la survenue d'évènements thrombotiques artériels et veineux.

Plaquettes

Chez les patients atteints de NMP, des modifications essentiellement qualitatives des plaquettes ont été retrouvées comme impliquées dans les phénomènes thrombotiques. Plusieurs études récentes ont montré une augmentation de l'activation plaquettaire au cours des NMP. L'augmentation de l'expression des molécules de surface plaquettaires (P-Sélectine et facteur tissulaire) impliquées dans l'hémostase primaire et la coagulation ainsi que les niveaux élevés d'agrégats leuco-plaquettaires circulant, sont deux arguments en faveur de cette activation plaquettaire accrue au cours des NMP

(74). Il existe également une augmentation des marqueurs plasmatiques d'activation plaquettaire chez les patients atteints de NMP. En effet, Arellano-Rodrigo et al. (75) ont mis en évidence en 2009 que les patients présentant une thrombocytémie essentielle présentaient un taux plus élevé de marqueurs solubles d'activation plaquettaire (P-sélectine soluble, ligand de CD40, facteur plaquettaire 4, thromboxane A2). D'autre part, les plaquettes immatures (plaquettes réticulées) présentent une activité pro-coagulante plus importante. Leur taux est plus élevé chez les patients atteints de PV ou TE (76).

En revanche, il n'a jamais été mis en évidence de corrélation entre le nombre de plaquettes et la survenue d'évènements thrombotiques.

Globules rouges

Contrairement aux plaquettes, les globules rouges des patients atteints de NMP présentent des modifications à la fois qualitatives mais aussi, quantitatives contribuant à la genèse des évènements thrombotiques.

Le taux d'hématocrite, reflet du nombre de globules rouges, joue un rôle important dans le risque thrombotique dans la PV. En effet, un taux d'hématocrite élevé peut avoir de nombreuses conséquences rhéologiques expliquant le risque accru de thromboses veineuses et artérielles. Dans le territoire veineux, un taux d'hématocrite élevé va être responsable d'une hyperviscosité entraînant un ralentissement du flux sanguin et une hypoxie relative des cellules endothéliales. En revanche, au niveau artériel, le taux d'hématocrite élevé et le flux sanguin élevé vont tous les deux favoriser l'interaction entre les plaquettes et l'endothélium et amplifier le phénomène d'hémostase primaire (77,78).

En dehors des anomalies quantitatives, les globules rouges de patients atteints de NMP présentent également des anomalies qualitatives favorisant les phénomènes thrombotiques. De Grandis et al. (79) ont notamment montré en 2013, que chez des patients atteints de PV, il existait une adhésion accrue des hématies au sous endothélium via l'interaction Lu/BCAM à la surface des globules rouges et la laminine située au niveau du sous endothélium. Ils ont mis en évidence que cette interaction était favorisée par la phosphorylation de Lu/BCAM via la voie Rap1/AKT suractivée dans les cellules avec une mutation *JAK2*^{V617F}.

Leucocytes

Un nombre accru de leucocytes pourrait contribuer au risque de survenue de thromboses dans la PV (80).

L'activation des leucocytes participe également au processus thrombotique, notamment en exprimant à leur surface des marqueurs d'activation de la coagulation. Une expression accrue de leurs marqueurs

de surface d'activation (CD11 et CD14) et des concentrations plasmatiques élevées en élastase neutrophilique et en myéloperoxydase, enzymes libérées en cas d'activation des polynucléaires neutrophiles, sont des arguments en faveur de cette activation leucocytaire accrue au cours des NMP (75). Ces leucocytes activés expriment également davantage de facteur tissulaire à leur surface, participant à l'activation de la cascade de la coagulation (81).

D'autre part, dans les NMP, il a été observé une augmentation du phénomène de NETose (73,82,83). Les NET, *Neutrophil Extracellular Traps*, correspondent à des filets d'ADN décondensé libérés dans le milieu extracellulaire par les PNN activés. Ils participent à la physiopathologie de la thrombose par différents mécanismes en activant à la fois les plaquettes et la coagulation et en inhibant les molécules anticoagulantes (84–86).

Enfin, dans les modèles murins $JAK2^{V617F}$ et chez les patients présentant une NMP, la capacité d'adhésion des leucocytes à l'endothélium est accrue, favorisant leur participation au phénomène thrombotique (87,88).

1.2.2.3.2 Rôle des facteurs extrinsèques

Les cellules sanguines jouent donc un rôle majeur dans la genèse des événements thrombotiques au cours des NMP. Le microenvironnement médullaire et de nombreux facteurs plasmatiques participent également à la physiopathologie de ces événements.

Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales de patients atteints de NMP présentent un phénotype pro-thrombotique. En effet, il existe chez ces patients une augmentation du nombre de cellules endothéliales circulantes et des taux circulants élevés de marqueurs d'activation endothéliale (thrombomoduline, facteur Willbrand et sélectines) favorisant l'agrégation cellulaire (89–91).

La mutation $JAK2^{V617F}$ présente dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) a aussi été retrouvée dans les cellules endothéliales de certains patients présentant une NMP (92). Ces cellules endothéliales clonales expriment davantage de P-sélectine et de facteur Von Willbrand à leur surface. Ce phénotype est associé à une survenue accrue de thromboses dans un modèle murin avec une mutation spécifique $JAK2^{V617F}$ dans les cellules endothéliales (93).

Facteurs plasmatiques

Chez les patients atteints de NMP, on observe une activation accrue de la coagulation. L'augmentation des taux plasmatiques des marqueurs de la coagulation en témoigne (augmentation du taux de D-Dimères, des complexes thrombine-anti-thrombine, des fragments de la prothrombine) (94).

De plus, il existe une diminution de l'activité des voies inhibitrices de la coagulation. Effectivement, Bucalossi et al. en 1996 (95) puis Marchetti et al. en 2008 (94) ont montré qu'il existait une diminution des concentrations en anti-thrombine III, protéine S, protéine C et un phénotype de résistance à la protéine C activée chez les patients présentant une PV ou TE avec antécédents de thrombose. Il existe également une augmentation de la concentration de la forme inactive de la protéine S au cours des NMP (96).

Par ailleurs, au cours des NMP des taux circulants augmentés de microvésicules ont été observés. Les microvésicules sont des fragments de membranes cytoplasmiques libérés par les plaquettes et cellules endothéliales activées et jouent un rôle majeur dans la genèse des thromboses. Au cours des NMP, elles sont produites en quantité plus importantes et participent à une production accrue de thrombine (97).

Microenvironnement médullaire inflammatoire

L'hyperactivation de la voie de signalisation JAK-STAT au cours des NMP entraîne la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ce microenvironnement inflammatoire contribue très probablement aux phénomènes thrombotiques, notamment artériels (71,98).

La **Figure 11** reprend l'ensemble des éléments impliqués dans la physiopathologie des thromboses au cours des NMP.

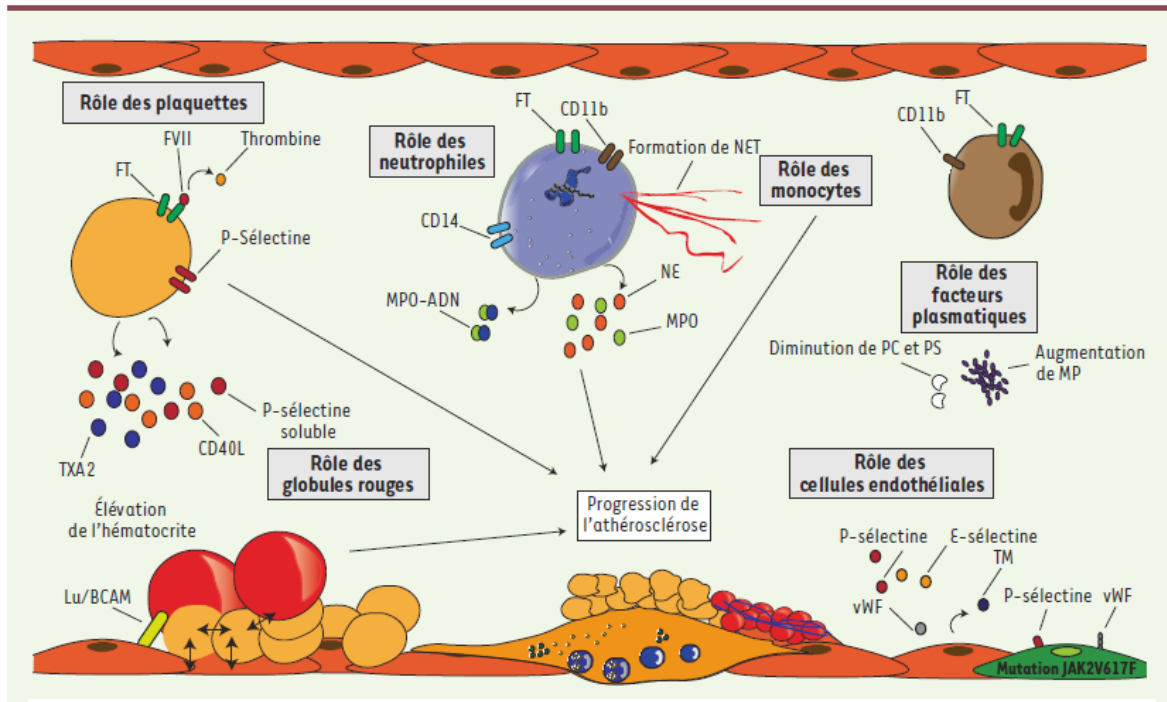


Figure 11 : Physiopathologie des évènements thrombotiques au cours des NMP.

D'après Guy et al. Med Science, 2019

Des composants cellulaires et moléculaires participent à la physiopathologie des thromboses. Les cellules sanguines présentent un phénotype pro-coagulant. En effet, les plaquettes sont activées avec une augmentation de marqueurs d'activation à leur surface (P-Sélectine et Facteur tissulaire (FT)) et une augmentation des facteurs solubles d'activation (Thromboxane A2, CD40 ligand et P-sélectine soluble). Il existe une modification quantitative et qualitative (augmentation de Lu/BCAM à la surface) des globules rouges, responsables d'une augmentation de leur adhésion au sous-endothélium. Les globules blancs présentent également un phénotype activé avec une augmentation de leurs marqueurs de surface d'activation (CD14, CD11b et FT) et une augmentation des enzymes plasmatiques (myéloperoxydase, élastase neutrophilique) d'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN). Les PNN libèrent en quantité importante dans le milieu extracellulaire des fragments d'ADN décondensé, appelés NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*). Ces derniers participent activement au processus thrombotique en activant les plaquettes et la coagulation et en inhibant les molécules anti-coagulantes.

A côté des composants hématopoïétiques, le microenvironnement médullaire participe également à la genèse des thromboses dans les NMP. Notamment, les cellules endothéliales dont certaines présentent la mutation « driver » *JAK2^{V617F}*, responsable d'une augmentation de l'expression de la P-sélectine à leur surface et favorisant l'adhésion leuco-plaquettaire. La diminution des facteurs anti-coagulants (protéine S et protéine C) et le nombre augmenté de microvésicules favorisent également le phénomène thrombotique.

FT : Facteur tissulaire ; TXA2 : Thromboxane A2 ; MPO : Myéloperoxydase ; NE : Elastase Neutrophilique ; PC : Protéine C ; PS : Protéine S ; MP : Microparticules ; vWF : Facteur Von Willebrand.

1.2.2.3.3 Physiopathologie spécifique aux thromboses artérielles dans les NMP

Deux études récentes chez la souris, ont montré qu'à la fois les phénomènes d'athérosclérose et de vasospasme pouvaient être impliqués dans la genèse des évènements thrombotiques artériels des NMP. En effet, Wang et al. dans un modèle murin prédisposé à développer des plaques d'athérosclérose ont mis en évidence que chez les souris transplantées avec des cellules hématopoïétiques de souris $JAK2^{V617F}$ mutées, il existait une augmentation des plaques d'athérosclérose, comparativement à des souris transplantées avec des cellules hématopoïétiques de souris $JAK2$ sauvage. Chez les souris transplantées avec des cellules hématopoïétiques de souris $JAK2^{V617F}$ mutées, il existe une augmentation du nombre de macrophages et de globules rouges, contribuant à une augmentation du phénomène d'érythrophagocytose, lui-même responsable d'une augmentation des réponses inflammatoires et *in fine* d'une croissance de la plaque athéromateuse (99).

D'autre part, Poisson et al. ont mis en évidence dans un modèle murin $JAK2^{V617F}$ muté, que les microvésicules dérivées des globules rouges $JAK2^{V617F}$ mutés, surexprimaient la myéloperoxydase. Cette surexpression est responsable dans leur modèle d'une augmentation du stress oxydatif dans les cellules endothéliales et d'une diminution de la production de monoxyde d'azote (NO), deux phénomènes contribuant au vasospasme artériel (100). Ces données chez la souris rejoignent celles observées par Pósfai É et al. qui ont décrit 21% de vasospasmes chez des patients présentant une TE ou une PV, soit 2 à 10 fois plus que chez les patients sans NMP (101).

1.2.2.3.4 Physiopathologie spécifique aux thromboses veineuses dans les NMP

Le mécanisme expliquant pourquoi les thromboses splanchniques sont un site privilégié de thrombose dans les NMP n'est pas encore élucidé. Certaines études suggèrent que les cellules endothéliales $JAK2^{V617F}$ mutées pourraient participer à la physiopathologie de ces thromboses particulières. En effet, la mutation $JAK2^{V617F}$ a été retrouvée dans les cellules endothéliales du foie et de la rate de patients présentant un syndrome de Budd-Chiari, suggérant une perturbation de ces cellules endothéliales médiée par la mutation $JAK2^{V617F}$ et un état pro-thrombotique local expliquant la survenue de ces thromboses spécifiquement (102,103).

Une meilleure connaissance de la physiopathologie des évènements thrombotiques survenant au cours des NMP a permis d'identifier des facteurs de risque impliqués dans la genèse de ces évènements.

1.2.3 Facteurs de risque de thromboses dans les NMP

1.2.3.1 Facteurs de risque consensuellement reconnus

Age avancé et antécédents de thrombose

Un âge avancé et des antécédents de thrombose sont des facteurs de risque indépendants de survenue de thromboses dans la PV et la TE. Dans l'étude ECLAP chez des patients présentant une PV, l'incidence des événements cardiovasculaires était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans (5% patient-années; $p < 0,006$) ou chez ceux avec des antécédents de thromboses (4,93% patient-années ; $p = 0,0017$) par rapport aux patients de moins de 65 ans sans antécédent thrombotique (2,5% patient-année) (104). Dans la TE, une étude rétrospective ayant inclus 891 patients, a montré qu'un âge de plus de 60 ans et un antécédent de thrombose étaient associés à un risque plus élevé de développer une thrombose (HR 1,5 et 1,93, respectivement) (59).

Facteurs de risque cardiovasculaires

Dans la TE, Barbui et al. en 2012 ont montré que la présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire conventionnel (HTA, dyslipidémie, diabète ou consommation de tabac) était associée à un risque indépendant de thrombose (105).

Dans la PV, les études sur les facteurs de risque cardiovasculaires sont discordantes, certaines suggérant qu'ils favoriseraient le risque thrombotique artériel comme démontré dans la TE (106) alors que d'autres montrent qu'ils n'ont pas d'impact sur le risque de thrombose (107).

Mutations « driver »

Plusieurs études ont mis en évidence que la présence d'une mutation $JAK2^{V617F}$ augmentait le risque de thrombose et que l'augmentation de ce risque était corrélée à la charge allélique. Dans la TE, une revue systématique de la littérature a montré que les patients avec la mutation $JAK2^{V617F}$ avaient un risque de thrombose veineuse et artérielle plus élevé que ceux ne présentant pas cette mutation « driver » (OR 2,49 et 1,77, respectivement) (108). De plus, Vannucchi AM et al. ont montré chez 173 patients atteints de PV, qu'une charge allélique de $JAK2$ supérieure à 75% était un facteur de risque de développer un événement cardiovasculaire (RR 7,1; $p = 0,003$) (109).

A contrario, les mutations de CALR de type 2 avaient un effet protecteur sur la survenue de thrombose dans l'étude de Pietra et al. ($p = 0,006$) (110).

1.2.3.2 Facteurs de risque potentiels

Hyperleucocytose

L'hyperleucocytose est un facteur inconstamment associé à un risque accru d'évènements thrombotiques dans les NMP, en fonction des études. En effet, Landolfi R et al. ont mis en évidence en 2007 dans la PV qu'un taux de globules blancs supérieur à 15×10^9 G/L augmentait le risque de 70% de faire un infarctus du myocarde, comparativement aux patients avec un taux de globules blanc inférieur à 15×10^9 G/L (111). Dans la TE, trois larges études de cohorte ont également montré qu'une hyperleucocytose au diagnostic était un facteur de risque indépendant de thrombose et de survie inférieure (80,112,113).

Rapport nombre de polynucléaires neutrophiles sur nombre de lymphocytes

Une étude récente publiée en Janvier 2022 au sein d'une cohorte de 1500 patients atteints de PV, a montré qu'un rapport du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) sur le nombre de lymphocytes supérieur ou égal à 5, était un facteur de risque d'évènements thrombotiques veineux au cours des NMP. Cette association suggère que le système immunitaire inné, via le phénomène de NETose, participerait à la genèse des thromboses veineuses au cours des NMP (114).

Myélofibrose pré-fibrotique

Le diagnostic de pré-MF serait un facteur de risque indépendant à la fois de survenue de thromboses et d'hémorragies dans les NMP ; cette association a été mise en évidence dans plusieurs études rétrospectives (115,116).

1.2.4 Stratification du risque thrombotique

Grâce à l'identification de ces facteurs de risque, des scores de risque de thrombose ont été développés dans la PV et TE. Les scores pronostiques conventionnels (44) dans la PV et la TE (ELN-Thrombosis score) sont basés sur l'âge et les antécédents de thrombose. Ils séparent les patients à faible risque (âge inférieur ou égal à 60 ans et sans antécédent de thrombose) et à haut risque thrombotique (âge supérieur à 60 ans ou antécédents de thrombose) (**Tableau 2**).

Facteurs de risque	Points
Age au diagnostic > 60 ans	1
Antécédent thrombotique	1
Groupes à risque	Score
Faible	0
Elevé	1-2

Tableau 2 : Score ELN-Thrombosis utilisé dans la TE et dans la PV.
D'après Barbui et al. J Clin Oncol, 2011

Dans la TE, un nouveau score pronostique (IPSET-thrombosis) a été développé en 2012 (105), incluant la mutation $JAK2^{V617F}$ et les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, hypercholestérolémie et HTA) en plus de l'âge et des antécédents de thromboses. Ce score a permis de définir trois catégories de risque : faible, intermédiaire ou élevé (**Tableau 3**). Il a ensuite été révisé en 2015 (117) puis validé en 2016 (118).

Facteurs de risque	Points
Age au diagnostic > 60 ans	1
Antécédent thrombotique	2
FRCV	1
Mutation $JAK2^{V617F}$	2
Groupes à risque	Score
Faible	0-1
Intermédiaire	2
Elevé	3-6

Tableau 3 : Score IPSET utilisé dans la TE.

D'après Barbui et al. Blood, 2012.

FRCV=Facteurs de risque cardiovasculaires.

Dans la MF, les scores pronostiques n'incluent pas le risque thrombotique. Ils stratifient les patients en fonction de la survie globale et du risque de transformation en leucémie aiguë (scores IPSS, DIPSS, DIPSS plus, MIPSS 70).

Les traitements recommandés dans les NMP pour prévenir la survenue des évènements thrombotiques sont basés sur ces scores de risques.

1.2.5 Prévention primaire et secondaire des évènements thrombotiques dans les NMP

1.2.5.1 Traitement préventif primaire

1.2.5.1.1 Traitements disponibles

Plusieurs mesures et traitements ont montré leur efficacité dans la prévention des évènements thrombotiques dans les NMP (72).

Contrôle des FRCV

L'identification et la prise en charge appropriée des facteurs de risque cardiovasculaire et la promotion d'un mode de vie sain doit être considérée comme une pierre angulaire de la prévention des évènements thrombotiques au cours des NMP.

Saignées

La saignée est l'outil principal recommandé pour contrôler l'hématocrite chez les patients atteints de PV. La cible optimale d'hématocrite est de 45%. Ce seuil est basé sur les résultats de l'essai clinique randomisé multicentrique (Cyto-PV), dans lequel 365 patients atteints de PV recevaient soit une thérapie plus intensive pour maintenir un objectif d'hématocrite de 45% ou un traitement moins intensif avec un objectif d'hématocrite de 45% à 50%. Après un suivi médian de 31 mois, le risque de survenue d'une thrombose majeure était quatre fois plus élevé dans le groupe de patients avec un objectif d'hématocrite entre 45-55% (9,8 %) (RR 3,91; p=0,007)(119).

Anti-agrégation plaquettaire

Dans la PV, une anti-agrégation plaquettaire est recommandée pour tous les patients. L'efficacité et l'innocuité de l'aspirine à faible dose (100 mg par jour) dans la PV ont été évaluées dans l'essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo ECLAP. Dans cette étude, 532 patients PV ont été randomisés pour recevoir 100 mg d'aspirine ou un placebo. Après un suivi d'environ 3 ans, l'analyse des données a montré une réduction significative du critère d'évaluation principal combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et thrombose veineuse majeure) (RR 0,4; p=0,028) (120).

Dans la TE, l'efficacité de l'aspirine n'a pas été évaluée dans des essais cliniques randomisés. Une première étude rétrospective, chez 300 patients avec une TE à faible risque, a suggéré que le traitement anti-agrégant plaquettaire réduisait l'incidence de la thrombose veineuse chez les patients *JAK2* positifs et le taux de thrombose artérielle chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires associés. En revanche, il existait un taux d'évènements hémorragiques plus important chez les patients avec une thrombocytose supérieure à 1000 G/L et traités par aspirine (121). Une autre étude rétrospective de 443 patients à faible risque a également montré que le taux de saignement était majoré par le traitement anti-agrégant chez les patients mutés *CALR* (122). A partir des résultats de ces deux études, l'aspirine dans la TE est uniquement recommandée pour les patients à haut risque ou les patients à faible risque avec une mutation *JAK2*^{V617F} ou des facteurs de risque cardiovasculaires. Son utilisation est déconseillée chez les patients à faible risque avec mutation de *CALR* ou une thrombocytose supérieure à 1000 G/L (123).

Cytoréduction

Hydroxyurée

L'hydroxyurée (HU) est un antimétabolite qui empêche la synthèse d'ADN. Il a été introduit dans l'arsenal thérapeutique de la PV et la TE pour réduire le risque de thrombose (124). L'efficacité

antithrombotique de ce médicament dans la TE a été démontrée dans trois essais cliniques randomisés montrant que l'HU réduit le taux d'événements thrombotiques (125,126). Dans la PV, l'efficacité de l'HU n'a pas été montrée dans un essai contrôlé randomisé mais dans une étude observationnelle de 51 patients, où le taux de thromboses sous HU était inférieur à celui observé chez les patients traités par saignées uniquement (124).

Interféron alpha

L'interféron alpha (IFN- α) a été envisagé comme traitement des NMP compte tenu de son effet inhibiteur sur la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques et sur certaines cytokines inflammatoires impliquées dans le développement de la myélofibrose (127). Deux études de phase 2 ont montré que le traitement par IFN- α était associé à un taux élevé de réponse hématologique et une réduction du clone malin (128,129). Plus récemment, un essai randomisé de phase 3, a étudié chez 168 patients avec une TE ou PV à haut risque, l'efficacité de l'INF- α comparativement à celle de l'HU (130). Cette étude a montré des taux de réponses hématologiques similaires et que l'INF- α permettait de réduire la charge allélique alors que l'HU permettait une amélioration des lésions histologiques. Cependant, l'efficacité de l'INF- α dans la réduction du taux d'événements vasculaires n'a pas réellement été évaluée compte tenu de durées de suivi encore trop courtes. En revanche, deux méta-analyses ont mis en évidence des résultats encourageants avec des taux d'incidence faibles d'événements thrombotiques sous INF- α (entre 0,42 et 1,2 % patient-années) (131,132).

Anagrélide

L'anagrélide, est un inhibiteur de l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique phosphodiesterase III et réduit spécifiquement le nombre de plaquettes. Son utilisation est uniquement recommandée dans la TE. L'anagrélide et HU ont été comparés dans 2 essais cliniques randomisés. Le premier (PT-1) a inclus 809 patients avec une TE, traités avec de l'aspirine (126). Par rapport à l'HU, les patients du bras anagrélide ont présenté un taux accru de thromboses artérielles (OR 2,16 ; $p=0,03$), de saignements majeurs (OR 2,61 ; $p=0,008$) et de transformations myélofibrotiques (OR 2,92 ; $p=0,01$) mais, une diminution de l'incidence des thromboses veineuses (OR 0,27 ; $p=0,006$). Dans le second essai randomisé de non-infériorité, ANAHYDRET (Anagrelide vs Hydroxyurea Efficacy and Tolerability Study in Patients with Essential Thrombocythaemia), 259 patients atteints de TE, à haut risque, non traités auparavant, ont été randomisés entre HU et anagrélide (133). Pendant la durée totale d'observation, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'anagrélide et le groupe HU concernant les incidences de thromboses artérielles et veineuses.

Ruxolitinib

Le ruxolitinib est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 de première génération, le premier à avoir obtenu l'AMM dans la MF symptomatique en 2012 (134,135) puis dans la PV résistante à l'HU en 2015 (136). Son utilisation n'est pas recommandée dans la TE car il n'a pas montré d'efficacité statistiquement significative dans l'essai MAJIC-ET (137). Son rôle anti-thrombotique n'a jamais été évalué dans des essais contrôlés randomisés. Seules des méta-analyses suggèrent un potentiel effet anti-thrombotique. La première a montré une tendance non significative pour un effet anti-thrombotique du ruxolitinib (incidence de 3,09% patient-années dans le groupe ruxolitinib contre 5,15% patient-années dans le groupe contrôle ; $p=0,09$) (138). La deuxième a mis en évidence un effet statistiquement significatif en faveur d'un effet protecteur du ruxolitinib comparativement au bras « meilleur traitement disponible » (RR 0,45, 95% CI [0,23–0,88]) (139).

Recommandations en prévention primaire

Les recommandations de traitement de l'ELN (**Figure 6**) pour prévenir le risque thrombotique dans la TE et la PV sont basées sur toutes ces études. Dans la MF, le traitement préventif a essentiellement pour but de contrôler les symptômes de la maladie et espérer prévenir l'évolution vers un SMD ou une LAM.

1.2.5.1.2 Perspectives thérapeutiques

L'ensemble des traitements actuellement disponibles ne permettent pas de prévenir complètement la survenue des événements thrombotiques dans les NMP. La mise en évidence récente de nouveaux acteurs impliqués dans la physiopathologie de ces événements, offre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Le phénomène de NETose, potentiellement impliqué dans la genèse des événements thrombotiques au cours des NMP, pourrait d'une part être ciblé par les inhibiteurs de JAK inhibant directement la croissance des neutrophiles et d'autre part, par des DNases ou des anticorps anti-histones qui cibleraient directement les NET produits (73).

Une autre piste intéressante pourrait être de cibler les cellules endothéliales $JAK2^{V617F}$ mutées. Ces dernières produisent une quantité plus importante de P-sélectine, impliquée dans l'interaction cellules endothéliales-plaquettes. Un anticorps dirigé contre la P-sélectin pourrait bloquer efficacement cette interaction. Ce type d'anticorps a déjà montré une efficacité dans l'élimination du thrombus dans un modèle de souris avec des cellules endothéliales $JAK2^{V671F}$ mutées, suggérant une efficacité potentielle de cet anticorps (93).

1.2.5.2 Traitement préventif secondaire

Après la survenue d'un premier épisode thrombotique, le but du traitement est alors de prévenir la récurrence sans engendrer trop d'effets secondaires, et notamment d'éviter la survenue de syndromes hémorragiques.

Une étude rétrospective datant de 2008 a montré que l'utilisation d'un traitement cytoréducteur combiné à une anti-agrégation plaquettaire réduisait le risque de récurrence par rapport à une cytoréduction seule ou une anti-agrégation seule (140).

Après un premier événement thrombo-embolique veineux, une anticoagulation orale par anti-vitamine K (AVK) permet de réduire le risque de récurrence. En effet, le taux de récurrence de thromboses a été estimé à 7,6 % patient-années, 3,4% sous AVK et 9,4% sans AVK ($p=0,02$) (141). Dans une autre étude, chez 206 patients avec un diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, le taux de récurrence de thrombose était de 5,3% et 12,8% patient-années sous AVK et à l'arrêt des AVK, respectivement ($p=0,01$) (142).

L'efficacité des nouveaux anti-coagulants oraux (NACO) chez les patients atteints de NMP a été récemment étudiée. Une première étude rétrospective de 2017 chez 25 patients atteints de NMP et traités par NACO pour une fibrillation atriale ou embolie pulmonaire, suggérait une bonne efficacité des NACO dans ce sous-groupe de patients avec un taux de récurrence thrombotique de seulement 1,9% patient-années (143). Plus récemment, une étude observationnelle de 442 patients atteints de NMP et traités par NACO pour une fibrillation atriale ou une thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire, a mis en évidence des taux de récurrence thrombotique semblables à ceux observés sous AVK (144). Toutefois, ces résultats n'ont pour le moment jamais été validés de manière prospective.

Dans les thromboses splanchniques ou cérébrales, à haut risque de récurrence, l'utilisation des NACO n'a jamais été évaluée et un traitement anticoagulant par AVK reste la référence (145,146).

Concernant, le risque hémorragique de ces traitements anticoagulants, il est de 0,8 à 2,7% patient-années en fonction des études (142,144), nettement majoré par l'association d'un traitement anticoagulant et d'un traitement anti-agrégant concomitant.

OBJECTIFS

Les scores de risque et les stratégies thérapeutiques actuellement utilisées dans les NMP ont permis de réduire l'incidence des événements thrombotiques artériels et veineux dans ces maladies hématologiques. Toutefois, ces événements surviennent encore chez plus de 10% des patients, et sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Mieux comprendre la physiopathologie de ces événements et identifier de nouveaux facteurs de risque s'avère donc indispensable. Plusieurs études ont montré que certaines mutations additionnelles, identifiées par NGS, étaient associées à un pronostic défavorable et impliquées dans la transformation leucémique des NMP. L'impact de ces mutations additionnelles sur la survenue d'événements thrombotiques artériels ou veineux au cours des NMP a très peu été décrit. D'autre part, les scores de risque actuels et les traitements préventifs des événements thrombotiques artériels et veineux sont identiques, malgré des physiopathologies différentes.

De fait, les objectifs de mon travail de thèse, qui s'appuie sur une large cohorte de NMP, étaient : i) de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires des patients présentant des événements thrombotiques artériels d'une part et ceux présentant des événements thrombotiques veineux d'autre part et, ii) d'identifier de nouveaux facteurs de risque spécifiques à chacune de ces deux entités pour définir de nouveaux scores de risque de survenue de thromboses artérielles d'une part et de survenue de thromboses veineuses d'autre part.

SYNTHÈSE DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE

Contexte

Les événements thrombotiques artériels et veineux demeurent la principale complication des néoplasies myéloprolifératives (NMP), responsables d'un taux de morbi-mortalité élevé. Les scores actuellement recommandés pour prédire le risque de survenue de thromboses artérielles et de thromboses veineuses sont identiques, malgré des physiopathologies différentes entre ces deux événements. De plus, le profil moléculaire des NMP n'est pas pris en compte dans les scores de risque actuels. Le but de notre étude était alors d'identifier les différences cliniques, biologiques et moléculaires entre les événements thrombotiques artériels et veineux au cours des NMP afin de définir de nouveaux facteurs de risque et des scores de risque spécifiques.

Patients et méthodes

Nous avons recherché chez 1055 patients atteints de NMP, suivis à l'hôpital Saint-Louis, les facteurs de risque cliniques, biologiques et moléculaires d'événements thrombotiques artériels et veineux, en analyses univariée et multivariée en utilisant un modèle de Cox. Sur la base des facteurs indépendamment associés aux événements artériels ou veineux, nous avons développé des scores de risque prédictifs de la survenue des événements thrombotiques artériels d'une part et de la survenue des événements thrombotiques veineux d'autre part. La performance de chaque score a ensuite été comparée aux scores actuellement recommandés dans les NMP (score ELN-thrombosis et score IPSET).

Résultats

Après un suivi médian de 9,45 années, 72 patients et 79 patients ont présenté au moins un événement thrombotique artériel et veineux, respectivement.

Un antécédent thrombotique artérielle (HR 2,03, $_{95\%CI}[1,09;3,58]$, $p=0,024$), un âge de plus de 60 ans au diagnostic (HR 2,29, $_{95\%CI}[1,34;3,91]$, $p=0,002$), la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (HR 1,86, $_{95\%CI}[1,09;3,46]$, $p=0,023$) et d'une mutation additionnelle dans les gènes *TET2* ou *DNMT3A* (HR 1,74, $_{95\%CI}[1,08;2,80]$, $p=0,022$) étaient associés à la survenue d'événements thrombotiques artériels en analyse multivariée. Notre score de risque artériel, basé sur ces quatre facteurs, a permis de définir deux groupes de patients : à faible et à haut risque thrombotique ($p=0,0001$). La performance de ce score de risque artériel était supérieure à celle du score de l'European Leukemia Net (ELN) actuellement recommandé (AUC des courbes ROC : 0,68 versus 0,58; $p=0,0008$), quel que

soit le sous-type de NMP. De façon intéressante, un traitement cytoréducteur préventif par interféron alpha (HR 0,45, 95%CI[0,24;0,83], p=0,011) ou ruxolitinib (HR 0,049, 95%CI[0,006;0,35], p=0,003) était associé à une incidence plus faible d'évènements thrombotiques artériels. Un traitement cytoréducteur par hydroxyurée n'était pas associé à une diminution du risque de thrombose artérielle (HR 1,27, 95%CI[0,73;2,20], p=0,381).

Un antécédent de thrombose veineuse (HR 2,48, 95%CI[1,42;4,34], p=0,001) et la présence d'une mutation « driver » *JAK2*^{V617F} (HR 2,66, 95%CI[1,47;4,86], p=0,001) étaient les seuls facteurs associés à la survenue d'évènements thrombotiques veineux en analyse multivariée. Notre score de risque veineux a permis de définir deux groupes de patients : à faible et à haut risque thrombotique (p=0,035). Le pouvoir de discrimination de notre score de risque veineux était de 0,52, contre 0,50 pour le score ELN-thrombosis (p=0,67). Contrairement aux évènements artériels, l'ensemble des principaux traitements cytoréducteurs ; l'hydroxyurée (HR 0,43, 95% CI [0,28;0,68], p=0,001), l'interferon alpha (HR 0,15, 95% IC [0,07;0,31], p =0,0001) ou le ruxolitinib (HR 0,48, 95% CI [0,23;0,99], p=0,049) étaient associés à une incidence moins élevée d'évènements thrombotiques veineux.

La transformation en leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique (LAM/SMD) était plus fréquente dans notre cohorte de patients ayant eu une thrombose artérielle, comparativement aux patients ayant eu une thrombose veineuse (p=0,034). En revanche, aucune différence n'a été observée en terme de transformation en myélofibrose (MF) ou de survie globale (OS).

Conclusion

Notre étude suggère que les thromboses artérielles et veineuses dans les NMP sont deux entités très différentes avec des facteurs de risque cliniques, biologiques et moléculaires spécifiques, probablement en lien avec une physiopathologie différente. Nos résultats encouragent à considérer ces deux entités séparément lors de l'établissement de futurs scores de risque et recommandations de traitement préventif dans les NMP.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Distinct clinico-molecular arterial and venous thrombotic scoring systems for MPN patients risk stratification.

Authors:

Hélène Pasquer^{1,2} MSc, Rafael Daltro de Oliveira¹ MD, Juliette Soret-Dulphy¹ MD, Nabih Maslah^{3,4} PharmD PhD, Lin-Pierre Zhao¹ MD, Clémence Marcault¹ MD, Marine Cazaux¹ PhD, Nicolas Gauthier¹ MD, Emmanuelle Verger^{3,4} PhD, Nathalie Parquet⁵ MD, William Vainchenker⁵ MD PhD, Emmanuel Raffoux⁵ MD, Stéphane Giraudier^{3,4} MD PhD, Bruno Cassinat^{3,4} PharmD PhD, Jean-Jacques Kiladjian^{1,4} MD PhD, Lina Benajiba^{1,2} MD PhD

¹ Université Paris Cité, APHP, Hôpital Saint-Louis, Centre d'Investigations Cliniques, INSERM CIC 1427, Paris, France

² INSERM UMR 944, Institut de Recherche Saint-Louis, Paris, FRANCE

³ Université Paris Cité, APHP, Hôpital Saint-Louis, Laboratoire de Biologie Cellulaire, Paris, FRANCE

⁴ INSERM UMR 1131, Institut de Recherche Saint-Louis, Paris, FRANCE

⁵ Université Paris Cité, APHP, Hôpital Saint-Louis, Département d'hématologie et d'immunologie, Paris, France

Corresponding author:

Lina Benajiba: lina.benajiba@aphp.fr

Word count: 4557 words.

Abstract

Background

Arterial and venous thrombotic events are the major complications of myeloproliferative neoplasms (MPN), responsible for a high rate of morbidity and mortality. Risk stratification and prediction of these events remain challenging clinical questions in MPN.

Patients and Methods

We investigated clinical and molecular risk factors of arterial or venous thrombotic events within a cohort of 1055 MPN patients followed in our MPN reference center. Using a univariate and multivariate Cox regression model, we first defined independent factors associated to arterial or venous thrombotic events, and then developed predictive risk scores for arterial thrombosis on one hand and venous thrombosis on the other hand. The discrimination power of each score was compared to the currently recommended European Leukemia Net (ELN) and IPSET scores.

Results

After a median follow-up of 9.45 years, arterial thrombosis and venous thrombosis occurred in 72 patients and 79 patients, respectively.

Prior arterial thrombotic events (HR 2.03, $_{95\%CI}$ [1.09;3.58], $p=0.024$), age higher than 60 years (HR 2.29, $_{95\%CI}$ [1.34;3.91], $p=0.002$), cardiovascular risk factors (HR 1.86, $_{95\%CI}$ [1.09;3.46], $p=0.023$) and presence of *TET2* or *DNMT3A* additional mutations (HR 1.74, $_{95\%CI}$ [1.08;2.80], $p=0.022$) were independently associated with arterial thrombotic events in multivariate analysis. An arterial thrombosis risk score, based on these four factors, defined low and high risk patients ($p=0.0001$). The performance of our arterial risk score was superior to the European Leukemia Net (ELN)-risk score (ROC curves AUC: 0.68 versus 0.58; $p=0.0008$), across all MPN subtypes. Interestingly, cytoreductive treatment with interferon alpha (HR 0.45, $_{95\%CI}$ [0.24;0.83], $p=0.011$) or ruxolitinib (HR 0.049, $_{95\%CI}$ [0.006;0.35], $p=0.003$) was associated with decreased arterial thrombotic events, while hydroxyurea treatment did not prevent arterial thrombosis (HR 1.27, $_{95\%CI}$ [0.73;2.20], $p=0.381$).

Prior venous thrombotic events (HR 2.48, $_{95\%CI}$ [1.42;4.34], $p=0.001$) and presence of a *JAK2*^{V617F} driver mutation (HR 2.66, $_{95\%CI}$ [1.47;4.86], $p=0.001$) were independently associated with venous thrombotic events in multivariate analysis. A venous thrombosis risk score, based on these two factors, defined low and high risk patients ($p=0.035$). The discrimination potential of our venous risk score was similar to the ELN-risk score (ROC curves AUC: 0.52 versus 0.50, $p=0.67$). As opposed to arterial events, all cytoreductive treatments; hydroxyurea (HR 0.43, $_{95\%CI}$ [0.28;0.68], $p=0.001$), interferon alpha (HR 0.15, $_{95\%CI}$ [0.07;0.31], $p=0.0001$) or ruxolitinib (HR 0.48, $_{95\%CI}$ [0.23;0.99], $p=0.049$) were associated with decreased venous thrombotic events.

Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome (AML/MDS) transformation free survival was shorter in patients developing arterial thrombotic events than in those harboring venous thrombosis ($p=0.034$). No difference was observed for secondary myelofibrosis (MF) transformation free survival or overall survival (OS).

Conclusion

Our study offers a comprehensive landscape of MPN associated thrombosis across a large clinically and molecularly annotated long-term follow-up MPN patients' cohort. Our results pinpoint arterial and venous thrombosis clinico-molecular differences and define specific risk scores for each unique entity, hence improving patients' stratification. If further validated on external cohorts, our findings warrant consideration of arterial and venous thrombosis separately for future scoring systems and preventive treatment recommendations.

Introduction:

Thrombotic events are major complications of hereditary, auto-immune, infectious or neoplastic diseases. Recently, the SARS-Cov2 pandemic caused 20 to 30% of thromboembolism in patients hospitalized in the intensive care unit, and was responsible for a high mortality rate^{1,2}. However, cancer remains the first cause of thrombotic events related death^{3,4}. Among neoplastic diseases, hematological malignancies are associated with the highest rates of thrombotic events, especially myeloproliferative neoplasms (MPN)^{5,6}.

MPN, clonal malignancies resulting from the proliferation of mature myeloid cells, are associated with both arterial and venous thrombotic events: 2.7 events/100 person-years in polycythemia vera (PV)⁷⁻⁹, 0.9 to 2.6 events/100 person-years in essential thrombocytemia (ET)¹⁰ and 2.23 events/100 person-years in primary myelofibrosis (MF)¹¹. Several studies have identified clinical and biological risk factors associated with thrombotic events occurrence^{9,12-16}, and risk scores based on these studies, are routinely used to adapt MPN patients clinical management. History of thrombotic events and an age older than 60 years are used to stratify PV patients into two groups: low (no risk factor) and high risk (1 or 2 risk factors)¹⁷. The IPSET score, recommended for ET patients, includes two additional risk factors (presence of a *JAK2*^{V617F} mutation and cardiovascular risk factors), and stratifies patients into three risk categories: low, intermediate and high risk¹⁸. The European Leukemia Net (ELN) MPN treatment recommendations are based on these scores¹⁹. For PV patients, phlebotomy and preventive anti-aggregant treatment are recommended for all patients. Cyto-reductive treatment (hydroxyurea or interferon alpha in first line) is only recommended for high risk or symptomatic low risk patients. For high risk ET patients, both anti-aggregant and preventive cyto-reductive treatment (hydroxyurea or interferon alpha in first line) are recommended. For low or intermediate risk, anti-aggregant treatment is only recommended for patients aged older than 60 years, harboring a *JAK2*^{V617F} mutation or uncontrolled cardiovascular risk factors. Such preventive therapeutic strategies reduced the incidence of thrombotic events in MPN over the past years²⁰. However, these events still occur in more than 10% of MPN patients, and result in a significant morbidity and mortality^{21,22}. Moreover, several studies have shown that additional “non-driver” somatic mutations, identified by next-generation-sequencing (NGS), were associated with a poor prognosis and higher leukemic transformation rates²³⁻²⁷. Although the presence of a *JAK2*^{V617F} driver mutation represents a consensual risk factor of thrombosis in MPN²⁸⁻³⁰, the impact of additional mutations in thrombotic events occurrence has not yet been evaluated. Hence, better understanding the physiopathology of MPN associated thrombotic events, and identifying novel clinico-molecular risk factors across large MPN patient cohorts remain crucial.

Current algorithms for thrombosis prediction in MPN do not discriminate between arterial and venous thrombotic events, despite their divergent physiopathology. Indeed, arterial thrombotic events occur in a high pressure system whereas venous thrombotic events in a low pressure system. Arterial thrombosis are initiated by the rupture of an atherosclerotic plaque, responsible for shear forces increase, endothelial barrier discontinuation and increased platelet activation. Venous thrombosis is the result of venous stasis responsible for endothelial dysfunction and excessive coagulation activation³¹⁻³³. Hence, we hypothesized that arterial and venous thrombotic events should be considered as two different entities for MPN patients' stratification and treatment management.

The aim of our study was to delineate, in a large monocentric cohort of MPN patients, clinical and molecular differences between patients harboring arterial and venous thrombotic events, with the ultimate goal of defining specific predictive risk scores.

Material and Methods:

Study design and study population

A total of 1622 consecutive patients were diagnosed with MPN according to WHO criteria and followed in our MPN reference center between January 2011 and May 2021. We included 1057 of them, for whom a next generation sequencing (NGS) molecular analysis was performed at diagnosis and/or during follow-up. Two patients with both arterial and venous thrombosis during follow-up were excluded from the statistical analysis.

The study was performed in accordance with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by our institutional review board (IRB00006477, CER-2020-55). All patients provided informed consent for molecular and clinical data analysis. A unique anonymized database was established and homed in a secured system, meeting the security standards required by the protection of personal data law promulgated on 20/06/2018 in France. A diagnosis of Compliance and Security Research was carried out and approved by the data protection reference department of Saint-Louis hospital.

Clinical and biological characteristics at time of diagnosis were collected from medical charts and electronic medical records. Molecular data was collected at diagnosis and during follow-up.

History of arterial or venous thrombotic events includes thrombotic events prior to, at time of MPN diagnosis, and/or during follow-up.

The following events were considered as thrombotic events: i) arterial thrombosis: acute myocardial infarction (AMI), ischemic stroke, transient ischemic attack (TIA), and peripheral arterial occlusion, ii)

venous thrombosis: pulmonary embolism, splanchnic venous thrombosis, deep vein thrombosis, superficial vein thrombosis and cerebral venous sinus thrombosis.

Treatment were considered as prior to event if: i) started at least 3 months before event during follow-up and ii) continued at least for 3 months.

Molecular data acquisition and presentation

We used a capture-based custom next generation sequencing (NGS) panel (Sophia Genetics) targeting 36 myeloid genes (*ABL1; ASXL; BRAF; CALR; CBL; CCND2; CEBPA; CSF3R; CUX1; DNMT3A; ETNK1; ETV6; EZH2; FLT3; HRAS; IDH1; IDH2; IKZF1; JAK2; KIT; KRAS; MPL; NFE2; NPM1; NRAS; PTPN11; RUNX1; SETBP1; SF3B1; SH2B3; SRSF2; TET2; TP53; U2AF1; WT1; ZRSR2*). Libraries were prepared on 200ng extracted from whole blood DNA (Qiagen) and the sequencing was performed on a MiSeq instrument (Illumina). Bioinformatics were realized at Sophia Genetics (Switzerland) using the SOPHIA DDM software and significant variants were retained with a sensitivity of 0.5%.

Molecular data is illustrated using cBioPortal vv3.0.0 (<https://www.cbioportal.org/>) and Circos (<http://circos.ca/>).

Statistical analysis

Continuous variables are reported as medians and interquartile ranges (IQR), while categorical variables are reported as numbers and proportions. Comparison of continuous and categorical variables between subgroups was performed by Mann-Whitney test and Fisher's exact test, respectively.

Univariate and multivariate analysis assessing the impact of categorical and continuous variables on both arterial and venous thrombotic events during follow-up, were performed using Cox regression models. Age more than 60 years, MPN subtype, cardiovascular risk factors (sex, smoking, hypertension, diabetes or hypercholesterolemia), previous arterial or venous thrombotic events, blood counts measured at diagnosis (hematocrit, platelet count, white blood cell count), driver mutations (*JAK2^{V617F}*, *JAK2* exon 12, *CALR*, *MPL* mutations or "triple negative"), number and type of additional mutations and treatment received prior to thrombotic event (hydroxyurea, interferon-alpha, ruxolitinib, other cytoreductive treatment, antiplatelet and anticoagulant drugs) were included in the univariate analysis. For additional mutations defined by NGS analysis, only mutations found in at least 10 patients were included in the Cox regression model. Additional mutations were grouped in 5 functional categories: epigenetic regulators (*TET2* and *DNMT3A*), spliceosome (*ZRSR2* and *SF3B1*), signaling transducers (*CBL*, *KRAS*, *LNK*, *NRAS*), transcription factors (*NFE2*, *CUX1*, *RUNX1*) and adverse prognosis mutations including high molecular risk mutations (HMR) (*ASXL1*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *TP53*). All significant variables ($p < 0.05$) were included in the multivariate analysis. Hazard ratios (HR) are given with 95% confidence interval (CI). The proportional hazard assumption was validated.

A score proportional to the HR was assigned to each variable found to be associated with arterial or venous thrombosis in the multivariate Cox regression analysis. An arterial thrombosis score and a venous thrombosis score were then defined using the variables associated with arterial and venous thrombosis respectively, to classify patients into low and high risk. Arterial and venous thrombosis-free survivals were estimated using the Kaplan-Meier method and the log-rank test was adopted to compare the survival curves of low and high risk patients. Arterial and venous thrombosis-free survivals were measured from the date of MPN diagnosis until arterial or venous thrombotic events occurrence, censoring patients still alive without arterial or venous thrombotic events at the date of last follow-up. The discrimination potential of our arterial thrombosis and venous thrombosis scores were then compared to the European Leukemia Net (ELN) thrombosis or IPSET scores using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. Chi² test was used to compare the area under the curve (AUC) of each score. AUC measures of 0.5 indicating no discrimination and 1.0 indicating perfect prediction.

Overall survival (OS), acute myeloid leukemia (AML) / myelodysplastic syndrom (MDS) and myelofibrosis transformation-free survivals were estimated using the Kaplan-Meier method and the log-rank test was used to compare patients with arterial thrombotic events to those with venous thrombotic events during follow-up. OS was measured from the date of MPN diagnosis until death, censoring patients still alive at the date of last follow-up. AML/MDS-free survival was measured from the date of MPN diagnosis until AML/MDS transformation, censoring patients still alive without AML/MDS transformation at the date of last follow-up. Myelofibrosis transformation-free survival was measured from the date of MPN diagnosis until myelofibrosis transformation, censoring patients still alive without myelofibrosis transformation at the date of last follow-up.

Statistical analyses were performed using the STATA software (STATA 15.0 Corporation, College Station, TX).

Results:

Clinical characteristics, incidence and type of thrombotic events in MPN.

Patients' characteristics of our cohort are summarized in **Tables 1A-B**. Median patient age was 51 years. Our cohort included 494 (46.82%) patients with ET, 362 (34.31%) patients with PV, 161 (15.26%) patients with primary or pre-fibrotic myelofibrosis (MF), 9 (0.85%) patients with MDS/MPN and 29 (2.75%) patients with unclassified MPN. 427 (40.47%) patients presented cardiovascular risk factors at diagnosis. Among PV patients, 188 (51.93%) patients were classified into low risk group of the ELN-thrombosis risk score and 169 (46.69%) into high risk group (**Tables S1A-B**). Within the ET subtype, 183 (37.04%) patients, 124 (25.10%) patients and 184 (37.25%) patients presented a low, intermediate and high IPSET-score, respectively (**Tables S2A-B**). Among MF patients, 27 (16.77%) patients, 24 (14.91%)

patients, 29 (18.01%) patients and 20 (12.42%) patients had a low, intermediate-1, intermediate-2 and high IPSS score, respectively (**Tables S3A-B**).

Among the 1055 patients included in the final analysis, 172 (16.30%) patients had a history of arterial thrombosis and 208 (19.71%) patients had a history of venous thrombosis. Twenty-eight (2.7%) patients had both arterial and venous thrombosis history (**Figure 1A**).

If we focus on thrombotic events prior to and/or at time of MPN diagnosis, 115 patients (10.90%) and 146 patients (13.84%) presented arterial or venous thrombotic events respectively. Eleven (1.04%) patients had both arterial and venous thrombotic events prior to and/or at MPN diagnosis. Among MPN subtypes, patients with PV presented the highest rate of thrombotic events anterior or at diagnosis (28.16% events) (**Figure 1B**). Acute myocardial infarction (AMI) (32.30%) and stroke (34.61%), splanchnic thrombosis (57.40%) and deep vein thrombosis (23.45%) were the main arterial and venous thrombotic events anterior and/or at diagnosis, respectively (**Figure 1C and Table S4A**). The type of arterial and venous thrombotic events anterior and/or at diagnosis among PV, ET and MF patients is presented in **Figures S1A-C** and **Tables S4B-D**.

After a median follow-up of 9.45 years, 72 patients developed 75 arterial thrombotic events after diagnosis (0.75% patients-year) and 79 patients developed 97 venous thrombotic events after diagnosis (0.97 % patients-year) (**Figure 1D**).

Among MPN subtypes, patients with PV presented an incidence rate of arterial and venous thrombotic events during follow-up of 0.69% and 0.95% patients-year respectively, 0.75% and 0.78% for ET patients and 0.43% and 1.59% for MF patients. AMI (32%), stroke (26.67%) and transient ischemic attack (TIA) (24%) were the three most frequent arterial thrombotic events during follow-up. Splanchnic thrombosis (37.11%) and deep vein thrombosis (27.83%) were the main venous thrombotic events during follow-up (**Figure 1E and Table S4A**). The type of arterial and venous thrombotic events during follow-up in PV, ET and MF patients is presented in **Figures S1D-F** and **Tables S4B-D**.

Patients with arterial thrombosis during follow-up were older (median: 54 years versus 50 years; $p=0.028$), presented more microvascular symptoms at diagnosis (13.89% versus 10.48%; $p=0.048$), more cardiovascular risk factors (66.67% versus 38.56%; $p<0.0001$), had a higher platelet count at diagnosis (median: 732 G/L versus 580 G/L; $p=0.0015$) and had more frequently arterial thrombotic events prior to and/or at MPN diagnosis (20.83% versus 10.17%, $p=0.01$), when compared to patients with no arterial thrombosis during follow-up (**Table 1A**).

Patients with venous thrombosis during follow-up presented more frequently a venous thrombotic event prior to and/or at MPN diagnosis (21.52% versus 13.22%; $p=0.035$) and more hemorrhagic events during follow up (11.39% versus 3.48%; $p=0.003$), in comparison with patients with no venous thrombosis during follow-up (**Table 1B**).

In comparison to patients with venous thrombosis during FU, patients with arterial thrombotic events during follow-up were older (median: 54 years versus 50 years; $p=0.032$), had more cardiovascular risk factors (66.67% versus 43.04%; $p=0.005$), and a higher platelets count at diagnosis (median: 732 G/L versus 500 G/L; $p=0.005$) (**Table 2**).

Molecular characteristics of MPN patients with arterial or venous thrombosis during follow-up.

Among the 1055 patients included in the final analysis, 735 (69.67%) patients had a $JAK2^{V617F}$ mutation, 7 (0.66%) a $JAK2$ exon 12 mutation, 175 (16.59%) a $CALR$ mutation and 41 (3.89%) an MPL mutation. Ninety-seven (9.19%) “triple-negative” patients presented no driver mutation. Median number of additional mutations was 1 [0; 2]. Among the 36 myeloid genes analyzed by NGS, the most frequent additional mutations were within $TET2$ (22.84%), $DNMT3A$ (18.29%) and $ASXL1$ (16.78%) genes. All other studied genes were mutated in less than 10% of the patients (**Tables S5A-B**).

Patients with arterial thrombosis during follow-up presented a different molecular profile when compared to patients with no arterial thrombotic events. No difference was observed between driver mutations. However, patients with arterial thrombosis harbored more $TET2$ (24/72 (33.33%) versus 217/983 (22.08%), $p=0.04$) and $DNMT3A$ (22/72 (30.56%) versus 171/983 (17.40%), $p=0.011$) mutations (**Figure 2A**). The most frequent alterations were truncating (77%) and missense mutations (64.5%) for $TET2$ and $DNMT3A$, respectively (**Figure 2B**). Pairwise co-occurrence of mutations in patients with arterial thrombosis during follow-up is represented in **Figure 2C**.

Patients with venous thrombosis during follow-up were more frequently $JAK2^{V617F}$ mutated than patients with no venous thrombosis (65/79 (82.28%) versus 670/976 (68.85%), $p=0.011$). In terms of additional mutations, only $IDH1$ mutations were statistically more present among patients with venous thrombosis but, with a low frequency in each group (3/79 (3.80%) versus 8/976 (0.82%), $p=0.043$) (**Figures 2D-E**). Pairwise co-occurrence of mutations in patients with venous thrombosis during follow-up is represented in **Figure 2F**.

Clinical and molecular factors associated with arterial or venous thrombosis during follow-up.

To investigate the clinical and molecular factors associated with arterial and venous thrombosis occurrence during MPN patients follow-up, we performed univariate and multivariate Cox regression analysis.

Distinct variables were associated with arterial or venous thrombosis during follow-up.

In multivariate analysis, age older than 60 years (HR 2.29, $_{95\%CI}[1.34;3.91]$, $p=0.002$), cardiovascular risk factors (HR 1.86, $_{95\%CI}[1.09;3.46]$, $p=0.023$), arterial thrombotic events prior to and/or at diagnosis (HR 2.03, $_{95\%CI}[1.09;3.58]$, $p=0.024$), and epigenetic regulator mutations (HR 1.74, $_{95\%CI}[1.08;2.80]$, $p=0.022$) were independently associated with high risk of arterial thrombotic events occurrence. Preventive treatment with interferon alpha (HR 0.45, $_{95\%CI}[0.24;0.83]$, $p=0.011$) or ruxolitinib (HR 0.049, $_{95\%CI}[0.006;0.35]$, $p=0.003$) before thrombotic events was independently associated with low risk of arterial thrombosis, while no association was observed with hydroxyurea treatment and antiplatelet drugs exposure (**Figure 3A and Table S6A**).

Venous thrombotic events prior to and/or at diagnosis (HR 2.48, $_{95\%CI}[1.42;4.34]$, $p=0.001$) and a *JAK2*^{V617F} driver mutation (HR 2.66, $_{95\%CI}[1.47;4.86]$, $p=0.001$) were independently associated with high risk of venous thrombosis in multivariate analysis. Exposure to interferon alpha (HR 0.15, $_{95\%CI}[0.07;0.31]$, $p=0.0001$), hydroxyurea (HR 0.43, $_{95\%CI}[0.28;0.68]$, $p=0.001$), or ruxolitinib (HR 0.48, $_{95\%CI}[0.23;0.99]$, $p=0.049$) cyto-reductive treatments prior to thrombotic events was independently associated with low risk of venous thrombosis (**Figure 3B and Table S6B**).

Clinico-molecular differential risk scores to predict arterial or venous thrombosis.

First, we evaluated the performance of the ELN-thrombosis risk score to predict arterial and venous thrombosis within our MPN patients' cohort. This score categorized patients into two groups: low and high risk for both arterial and venous thrombosis ($p<0.0001$ and $p=0.020$, respectively) (**Figures 4A-B**). We then set to design differential clinico-molecular arterial or venous thrombosis predictive risk scores. To implement the variables identified as independently associated with arterial or venous thrombosis within clinically useful predictive risk scores, we attributed score points to each variable according to its rounded HR value. To design our arterial thrombosis risk score, four variables were included, with two points for age older than 60 years and prior history of arterial thrombotic events, and one point for mutations in *TET2* or *DNMT3A* genes and presence of at least one cardiovascular risk factor (male sex, smoking, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia). According to Kaplan Meier curves of arterial thrombosis-free survival for each absolute score (**Figure S2A**), patients were categorized into low risk (0 or 1 point; $n=665$; 63.5%) or high risk (2 to 5 points; $n=381$; 36.42%). Median arterial thrombosis-free survival was not reached for the two groups ($p<0.0001$; **Figure 4C**). ROC curves comparison showed an AUC of 0.68 for our arterial thrombosis score and 0.58 for the ELN-thrombosis risk score ($p=0.0008$; **Figure 4D**).

Using a similar methodology, we designed a venous thrombosis risk score, including two variables: prior history of venous thrombosis and presence of a *JAK2*^{V617F} mutation, with one point for each. According to Kaplan Meier curves of venous thrombosis-free survival for each absolute score (**Figure S2B**), patients were categorized into low risk (0 point; $n=302$; 28.98%) or high risk (1 or 2 points; $n=744$;

72.21%). Median venous thrombosis-free survival was not reached for the two groups ($p=0.035$; **Figure 4E**). ROC curves comparison showed an AUC of 0.57 for our venous thrombosis score and 0.53 for the ELN-thrombosis risk score ($p=0.15$; **Figure 4F**).

To account for potential MPN subtype specificities, our arterial and venous thrombosis scores were applied within a subgroup analysis for PV, ET and MF patients, and compared to the ELN-thrombosis risk score for PV and ET patients and to the IPSET-score for ET-patients.

For PV patients, the AUC was 0.66 for our arterial thrombosis score, compared with 0.57 for the ELN-thrombosis risk score ($p=0.011$), and 0.52 for our venous thrombosis score, compared with 0.50 for the ELN-thrombosis score ($p=0.67$) (**Figure S3A-F**).

For ET patients, the AUC was 0.70 for our arterial thrombosis score, compared with 0.59 for the ELN-thrombosis risk score ($p=0.001$) and compared with 0.56 for the IPSET-score ($p=0.0009$). The AUC was 0.61 for our venous thrombosis score, compared with 0.55 for the ELN-thrombosis risk score ($p=0.18$) and 0.61 for the IPSET-score ($p=0.96$) (**Figures S4A-F and S5A-D**).

For MF patients, the AUC were 0.81 and 0.51 for our arterial and venous thrombosis scores respectively (**Figure S6A-D**).

The performance of each score for global thrombosis prediction (arterial and venous events) in MPN patients was not significantly different, with an AUC of 0.56, 0.58 and 0.54 for ELN-thrombosis, arterial and venous risk scores, respectively (**Figures S7A-D**).

Outcome of MPN patients with arterial or venous thrombotic events.

With a median follow-up of 11.85 years and 13.52 years, 11 (15.28%) and 9 (11.39%) patients died in the arterial and venous thrombosis cohorts respectively ($p=0.63$) (**Table S7**).

The main causes of death for patients with arterial thrombosis during MPN follow-up were infections (36.36%), arterial thrombosis (18.18%) and global condition deterioration (18.18%), while for patients with venous thrombosis during MPN follow-up, the main causes of death were venous thrombosis (22.22%) and global condition deterioration (22.22%) (**Figure 5A**). Four (36.36 %) patients who experienced arterial thrombosis during MPN follow-up died after AML/MDS transformation, while only one (11.11%) patient died after AML/MDS transformation within the venous thrombosis cohort (**Figure 5B**).

AML/MDS transformation free survival was shorter in the arterial thrombosis group in comparison with the venous thrombosis group ($p=0.034$). No difference was observed between the two groups in terms of secondary MF occurrence (median of 25.85 years versus 25.68 years for the arterial and venous thrombosis groups respectively; $p=0.96$), and in terms of OS (median of 27 years and not reached for the arterial and venous thrombosis groups respectively; $p=0.42$) (**Figures 5C- E**).

Discussion

By comprehensively analyzing, clinical and molecular factors associated with arterial and venous thrombosis, in a large cohort of MPN patients (1055 patients) with long-term follow-up (9.44 years), we describe here the clinico-molecular landscape of MPN associated thrombosis and pinpoint distinct patterns associated with each thrombosis subtype. Based on our findings, we propose a novel predictive scoring system specific for the arterial thrombotic risk on one hand and for the venous thrombotic risk on the other hand, allowing a more accurate patient stratification.

In line with previous studies, our multivariate analysis confirmed that age older than 60 years, cardiovascular risk factors and prior arterial thrombotic event were independent clinical risk factors of arterial thrombotic events occurrence. Indeed, Carrobio et al. showed in 2011 that age, cardiovascular risk factors and prior thrombosis were independent arterial thrombosis risk factors across a cohort of 891 ET patients¹². More recently, Barbui et al. validated these risk factors on a cohort of 1500 PV patients²². Interesting, our study showed for the first time in a large cohort of MPN patients, the role of *TET2* or *DNMT3A* mutations as independent molecular risk factors of arterial thrombosis, suggesting that additional mutations identified by NGS molecular analysis could be implemented within novel thrombosis prognostic scoring systems.

Physiopathologically, our results suggest that arterial thrombotic events in MPN might be driven by pro-inflammatory signals resulting from i) aging and cardiovascular risk factors, and ii) *TET2/DNMT3A* mutated hematopoietic clones. Indeed, several studies associated advanced age and cardiovascular risk factors with inflammation induced atherosclerotic plaque, ultimately responsible for arterial thrombotic events³⁴⁻³⁷. *TET2* and *DNMT3A* are the two most frequently mutated genes in clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)³⁸. In line with the previously described increased risk of cardiovascular events among CHIP patients^{38,39}, our study suggests that the association of a JAK/STAT pathway activation with CHIP mutations might be responsible for an even higher incidence of arterial thrombotic events among MPN patients. Mechanistically, Avagyan et al. recently showed using a zebrafish model that epigenetic regulator mutations in hematopoietic stem cells (HSCs) lead to increased pro-inflammatory signaling in mature myeloid cells. This chronic inflammation could i) participate in the occurrence of CHIP-associated cardiovascular events and ii) lead to the activation of anti-inflammatory response pathways within the mutated HSCs. Indeed, driven by such inflammation-coping mechanisms, mutated HSCs can benefit from a fitness advantage resulting in their expansion within the bone marrow⁴⁰. Such inflammatory signaling could thus not only explain the increased occurrence of arterial thrombotic events but also offer a favorable environment for AML/MDS transformation, in line with the increased acute transformation risk observed within our MPN arterial thrombosis cohort.

An inflammation driven arterial thrombosis hypothesis, also suggests a potential explanation for the dissociation between hydroxyurea and interferon alpha or ruxolitinib preventive treatment impact on arterial thrombosis prevention within our cohort. Indeed, despite its cytoreductive potential, hydroxyurea treatment was not associated with arterial thrombosis prevention, while interferon alpha or ruxolitinib exposure prevented arterial thrombotic events occurrence. In addition to their cytoreductive effects, interferon alpha and ruxolitinib act as immunomodulators^{41,42} and immunosuppressive treatments⁴³⁻⁴⁵ respectively, therefore potentially decreasing inflammation processes resulting in an effective arterial thrombotic events prevention. Although being recently suggested by meta-analysis^{46,47}, the preventive effect of interferon alpha on arterial thrombosis has not yet been reported within a large cohort of MPN patients. Interestingly, recent studies pinpointed the role of *DNMT3A* mutations in driving resistance to interferon alpha^{48,49}. Among our interferon alpha treated patients, no statistically significant difference was observed in the incidence of arterial thrombotic events according to the mutational status of *DNMT3A* (2/59 (3.38%) and 12/306 (3.92%) patients with and without *DNMT3A* mutations respectively; p=0.99), suggesting that treatment with interferon alpha could prevent the occurrence of arterial thrombotic events regardless of *DNMT3A* mutational status. Hence, the pro-inflammatory effects of mutated *DNMT3A* clones seem to remain sensitive to interferon alpha induced immunomodulation, despite the described *DNMT3A* clonal selection upon interferon alpha treatment selective pressure⁵⁰.

Finally, the incidence of arterial thrombotic events in our cohort is lower than the incidence observed in the literature. The lower median age of our cohort (55 years) compared to a median age of 65 years in the majority of reported MPN cohorts, offers a potential explanation for such difference. Based on our results, the higher proportion of patients (33%) who received treatment with interferon alpha in our cohort compared to the literature may also explain the lower incidence of arterial events during follow-up.

As opposed to arterial thrombotic events, the incidence of venous thrombotic events within our cohort is higher than the incidence described in the literature. Our hematologic department, in collaboration with the hepatologic department of Beaujon Hospital, is a reference center for splanchnic vein thrombosis. This specificity could explain the higher incidence of venous thrombotic events leading to an MPN diagnosis, within our cohort²⁰. It is unlikely that such higher incidence did introduce any bias on our multivariate analysis, which focused on thrombotic events occurring during patients follow-up and not prior to MPN diagnosis.

Multivariate analysis only highlighted prior venous thrombotic events and presence of a *JAK2*^{V617F} driver mutation as associated with thrombotic events occurring during MPN patients' follow-up. Age older than 60 years, and additional mutations were not associated with venous thrombosis in our MPN

cohort. These results are consistent with recent studies and highlight the differential pathophysiology between arterial and venous thrombosis in MPN²². Additionally, hydroxyurea, interferon alpha or ruxolitinib treatments were all independently associated with venous thrombosis prevention, suggesting that venous thrombosis is driven by myeloid proliferation responsive to cytoreduction.

Because of such clinical and molecular differences between arterial and venous thrombotic events risk in MPN, we developed two independent predictive scoring systems to evaluate the arterial thrombotic risk on one hand and the venous thrombotic risk on the other hand. To design our arterial risk score, we included four independent risk factors (prior arterial thrombotic events, age > 60 years, cardiovascular risk factors and mutations of *TET2* or *DNMT3A*) and categorized patients into low or high risk groups. Our clinic-molecular arterial risk score improved currently recommended scores discrimination power, across all MPN subtypes. To develop our venous risk score, we included two independent factors (prior venous thrombotic events and presence of a driver *JAK2*^{V617F} mutation), and categorized patients into low and high risk groups. The discrimination power of our venous score is limited, in range with currently recommended scores. Despite a good sensitivity, our score lacks specificity highlighting the need of better understanding venous thrombosis pathophysiology, to identify and incorporate novel yet unknown risk factors into more accurate stratification models. Such factors could include markers of NETosis^{51,52} or presence of the *JAK2*^{V617F} mutation in endothelial cells⁵³⁻⁵⁵. Such scoring systems will also probably require large MPN patient cohorts and long-term follow-up, to enable sufficient statistical power. Moreover, in our retrospective study, the absolute neutrophil/lymphocyte counts ratio was not an independent risk factor for venous thrombotic events, unlike the recent study reported by Barbui et al²². The large number of missing data on this parameter within our cohort could be responsible for a lack of statistical significance.

Overall, our study depicts a comprehensive landscape of MPN associated thrombotic events, and highlights the clinical and molecular differences between MPN patients developing arterial or venous thrombosis. Accordingly, specific risk scores for either arterial or venous thrombosis, were designed to more accurately pinpoint patients at risk of each type of thrombotic event. If further validated on external MPN cohorts, our results warrant consideration of arterial and venous thrombotic events as separate entities, when developing future risk scores and emitting preventive treatment recommendations.

References

1. Ali, M. A. M. & Spinler, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med* **31**, 143–160 (2021).
2. Hadid, T., Kafri, Z. & Al-Katib, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* **47**, 100761 (2021).
3. Cj, F. *et al.* Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* **28**, (2019).
4. Puurunen, M. K. *et al.* Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* **145**, 27–33 (2016).
5. Horowitz, N. A. & Brenner, B. Thrombosis in hematological malignancies: mechanisms and implications. *Thromb Res* **191 Suppl 1**, S58–S62 (2020).
6. Adelborg, K. *et al.* Risk of thromboembolic and bleeding outcomes following hematological cancers: A Danish population-based cohort study. *J Thromb Haemost* **17**, 1305–1318 (2019).
7. Tefferi, A. *et al.* Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* **27**, 1874–1881 (2013).
8. Barbui, T. *et al.* In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood* **124**, 3021–3023 (2014).
9. Marchioli, R. *et al.* Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* **368**, 22–33 (2013).
10. Montanaro, M. *et al.* Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1,144 patients. *Am J Hematol* **89**, 542–546 (2014).
11. Barbui, T. *et al.* Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* **115**, 778–782 (2010).
12. Carobbio, A. *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).

13. S, M. *et al.* Cardiovascular Risk in Polycythemia Vera: Thrombotic Risk and Survival: Can Cyto-reductive Therapy Be Useful in Patients with Low-Risk Polycythemia Vera with Cardiovascular Risk Factors? *Oncology research and treatment* **43**, (2020).
14. Lussana, F. *et al.* Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res* **124**, 409–417 (2009).
15. Landolfi, R. *et al.* Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* **109**, 2446–2452 (2007).
16. Carobbio, A. *et al.* Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* **109**, 2310–2313 (2007).
17. Barbui, T. *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* **29**, 761–770 (2011).
18. Barbui, T. *et al.* Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* **120**, 5128–5133; quiz 5252 (2012).
19. Barbui, T. *et al.* Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* **32**, 1057–1069 (2018).
20. Barbui, T., Carobbio, A. & De Stefano, V. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms during cytoreductive and antithrombotic drug treatment. *Res Pract Thromb Haemost* **6**, e12657 (2022).
21. Marchioli, R. *et al.* Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* **23**, 2224–2232 (2005).
22. A, C. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel predictor of venous thrombosis in polycythemia vera. *Blood cancer journal* **12**, (2022).

23. W, V. & R, K. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* **129**, (2017).
24. Tefferi, A. *et al.* Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv* **1**, 21–30 (2016).
25. Tefferi, A. *et al.* Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv* **1**, 105–111 (2016).
26. Grinfeld, J. *et al.* Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* **379**, 1416–1430 (2018).
27. Marcault, C. *et al.* Impact of NFE2 mutations on AML transformation and overall survival in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood* **138**, 2142–2148 (2021).
28. B, C., D, R., P, P., G, Y. & C, H. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *British journal of haematology* **132**, (2006).
29. Finazzi, G., Rambaldi, A., Guerini, V., Carobbo, A. & Barbui, T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica* **92**, 135–136 (2007).
30. Vannucchi, A. M. *et al.* Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* **21**, 1952–1959 (2007).
31. Sevitt, S. Thrombosis and embolism after injury. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* **4**, 86–101 (1970).
32. Esmon, C. T. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* **23**, 225–229 (2009).
33. Mackman, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* **451**, 914–918 (2008).
34. Rea, I. M. *et al.* Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol* **9**, 586 (2018).

35. Ambrose, J. A. & Barua, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* **43**, 1731–1737 (2004).
36. Jr, P., Tj, G. & Rm, T. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology* **34**, (2018).
37. Dhawan, U. K. *et al.* Hypercholesterolemia Impairs Clearance of Neutrophil Extracellular Traps and Promotes Inflammation and Atherosclerotic Plaque Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **41**, 2598–2615 (2021).
38. Jaiswal, S. *et al.* Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **377**, 111–121 (2017).
39. Jaiswal, S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders. *Blood* **136**, 1606–1614 (2020).
40. Avagyan, S. *et al.* Resistance to inflammation underlies enhanced fitness in clonal hematopoiesis. *Science* **374**, 768–772 (2021).
41. How, J. & Hobbs, G. Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. *Cancers (Basel)* **12**, E1954 (2020).
42. Jj, K., Ra, M. & R, H. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* **117**, (2011).
43. Heine, A. *et al.* The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. *Blood* **122**, 1192–1202 (2013).
44. K, S. *et al.* JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer research* **75**, (2015).
45. Keohane, C. *et al.* JAK inhibition induces silencing of T Helper cytokine secretion and a profound reduction in T regulatory cells. *Br J Haematol* **171**, 60–73 (2015).
46. Bewersdorf, J. P. *et al.* Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera—a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* **35**, 1643–1660 (2021).

47. Gu, W., Yang, R., Xiao, Z. & Zhang, L. Clinical outcomes of interferon therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol* **114**, 342–354 (2021).
48. Stetka, J. *et al.* Loss of Dnmt3a Confers Resistance to Pegifn α in JAK2-V617F Mouse Model. *Blood* **136**, 8–9 (2020).
49. Cazaux, M. Chronic Exposure to Cytoreductive Treatment Shapes Clonal Evolution in Myeloproliferative Neoplasms. in (ASH, 2021).
50. Knudsen, T. A. *et al.* Genomic profiling of a randomized trial of interferon- α vs hydroxyurea in MPN reveals mutation-specific responses. *Blood Advances* **6**, 2107–2119 (2022).
51. J, C., A, H. & Ak, O. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis research* **164 Suppl 1**, (2018).
52. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* **18**, 134–147 (2018).
53. 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* **104**, 70–81 (2019).
54. Teofili, L. *et al.* Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the JAK2(V617F) mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* **117**, 2700–2707 (2011).
55. Guadall, A. *et al.* Endothelial Cells Harboring the JAK2V617F Mutation Display Pro-Adherent and Pro-Thrombotic Features. *Thromb Haemost* **118**, 1586–1599 (2018).

Acknowledgements

The authors thank the clinical care team of the Comprehensive Myeloproliferative Neoplasms Center for samples and data collection, and the staff of the cellular biology laboratory for excellent technical assistance. The authors also thank the French Intergroup for Myeloproliferative neoplasms (FIM) for insightful discussions.

Lina Benajiba is a “CCA-INSERM Bettencourt”, an “Association Laurette Fugain”, a “Fédération Leucémie Espoir”, an “Oncosphère-Pfizer” and an LNCC grant recipient, a “GILEAD hematology/oncology international research scholar” and an “EHA physician-scientist” grant recipient.

Authorship

Contribution: C.M., L.P.Z., R.D.O., N.G. and M.C. collected the data. S.G., N.M., E.V. and B.C. performed molecular analyses. J.S.D, R.D.O, W.V., N.P., E.R., S.G., J.J.K. and L.B. provided patients care. L.B. and H.P. analyzed the data, performed statistical analysis and wrote the manuscript. L.B. designed and supervised the study. All co-authors reviewed, edited and critically discussed the manuscript.

Conflict-of-interest disclosure: L.B. has received research support from Gilead and Pfizer for research projects unrelated to the current study. The remaining authors declare no competing financial interests related to this work.

Correspondance: Lina Benajiba, Centre d'Investigations cliniques, Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010, Paris, France, emails : lina.benajiba@aphp.fr.

Figures

Figure legends:

Figure 1: Incidence and type of arterial and venous thrombotic events in MPN patients.

A. Flowchart of the study. **B.** Incidence of arterial and venous thrombotic events occurred prior to and/or at diagnosis of MPN. **C.** Type of arterial and venous thrombotic events diagnosed prior to and/or at diagnosis of MPN. **D.** Incidence of arterial and venous thrombotic events diagnosed during follow-up. **E.** Type of arterial and venous thrombotic events diagnosed during follow-up.

MPN=Myeloproliferative Neoplasm; FU=Follow-up; PV=Polycythemia Vera; ET=Essential Thrombocythemia; MF=Myelofibrosis; AMI=Acute Myocardial Infarction; TIA=Transient Ischemic Attack.

Figure 2: Molecular characteristics of MPN patients with arterial or venous thrombotic events occurred during MPN follow-up.

A. Incidence of additional mutations in MPN patients according to arterial thrombosis occurrence during follow-up. * $p < 0.05$; Fisher test. **B.** Molecular landscape of patients who developed arterial thrombotic events during MPN follow-up. Genes highlighted in red are statistically more frequently mutated in patients with arterial thrombotic events during MPN follow-up than in patients with no arterial thrombotic events. **C.** Circos plot highlighting mutational co-occurrence in patients with arterial thrombotic events during MPN follow-up. **D.** Incidence of additional mutations in MPN patients according to venous thrombosis occurrence during follow-up. * $p < 0.05$; Fisher test. **E.** Molecular landscape of patients who developed venous thrombotic events during MPN follow-up. Genes highlighted in red are statistically more frequently mutated in patients with venous thrombotic events during MPN follow-

up than in patients with no venous thrombotic events. **F.** Circos plot highlighting mutational co-occurrence in patients with venous thrombotic events during MPN follow-up.

MPN=Myeloproliferative Neoplasm; FU=Follow-up.

Figure 3: Clinical, biological and molecular factors associated with arterial and venous thrombotic events occurrence in MPN.

A-B. Clinical, biological and molecular factors associated with arterial (**A**) or venous (**B**) thrombotic events using a Cox regression model. Variables highlighted in red are significantly associated in the univariate analysis, a red star highlights independently associated variables within the multivariate analysis.

MPN=Myeloproliferative Neoplasm; PV=Polycythemia Vera; ET=Essential Thrombocythemia; MF=Myelofibrosis; MDS=Myelodysplastic Syndrom; WBC=White Blood Count; HR=Hazard ratio.

Figure 4: Clinico-molecular arterial or venous thrombosis risk scores.

A-B. Arterial (**A**) or venous (**B**) thrombosis-free survival curves according to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score. **C.** Arterial thrombosis-free survival curves according to our arterial-thrombosis risk score. **D.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curves comparing the performance of our arterial thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score. **E.** Venous thrombosis-free survival curves according to our venous-thrombosis risk score. **F.** ROC curves comparing the performance of our venous thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score.

AUC=Area under the curve; ROC=Receiver Operating Characteristic; ELN=European Leukemia Net; CV=Cardiovascular.

** CV risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.*

Figure 5: Outcome of MPN patients with arterial or venous thrombotic events during MPN follow-up.

A. Causes of death in MPN patients with arterial or venous thrombotic events during MPN follow-up. **B.** Disease state of initial MPN at time of death. **C-E.** Kaplan-Meier curves of OS, MF- and AML/MDS-free survivals in MPN patients with arterial or venous thrombotic events during MPN follow-up.

OS=Overall Survival; MPN=Myeloproliferative Neoplasm; MF=Myelofibrosis; AML=Acute Myeloid Leukemia; MDS=Myelodysplastic Syndrom.

Figure 1

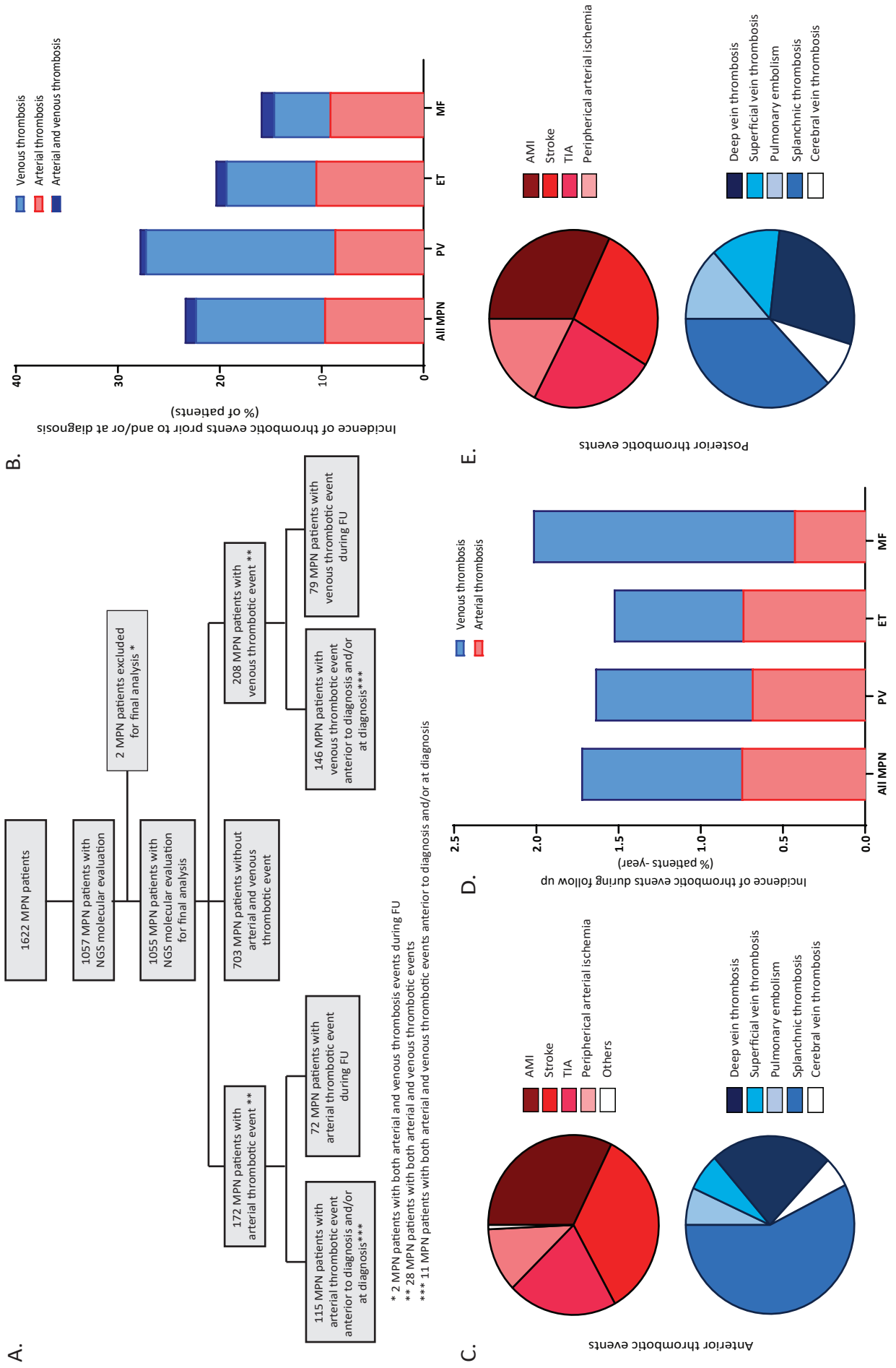


Figure 2

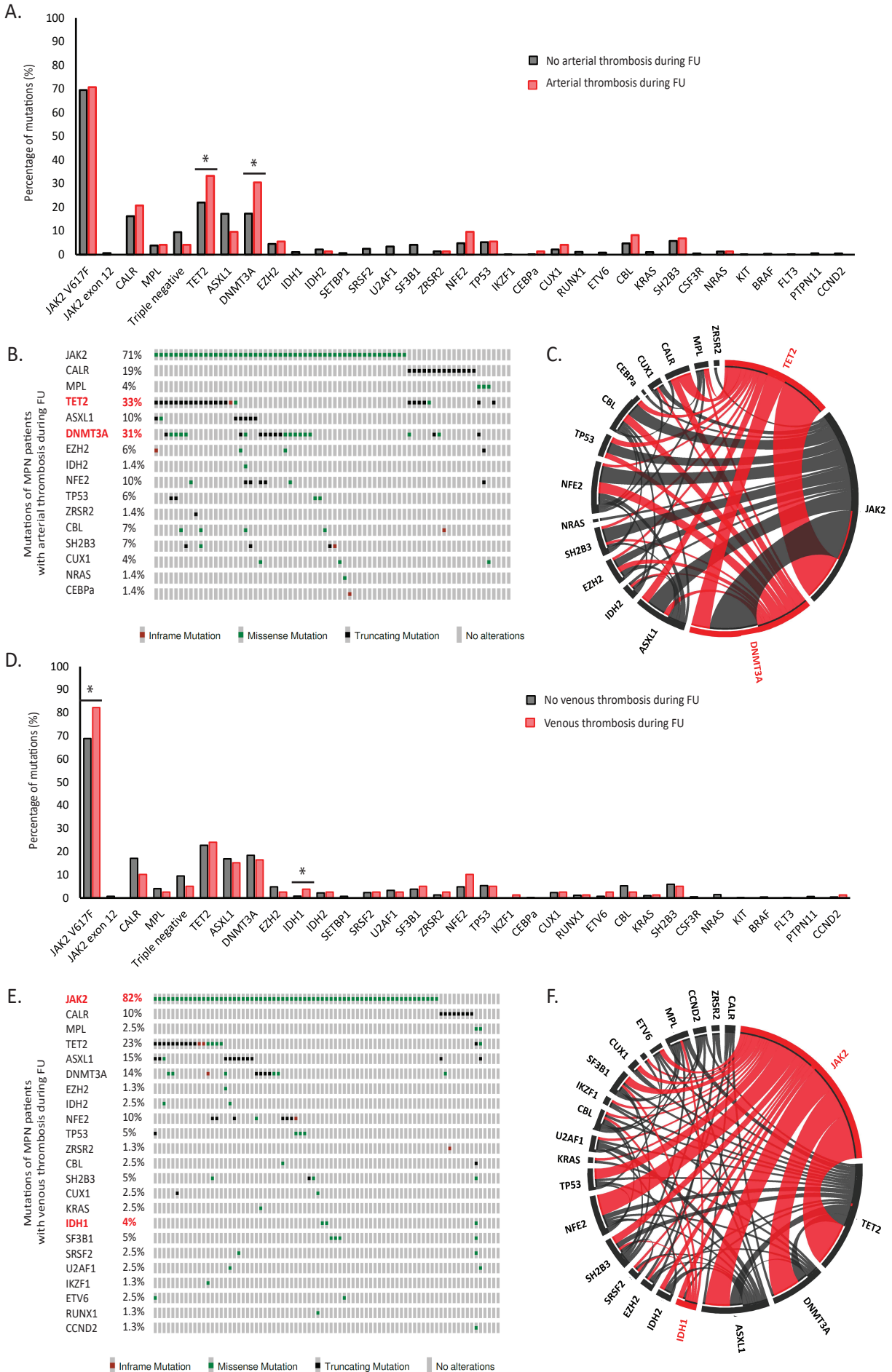


Figure 3

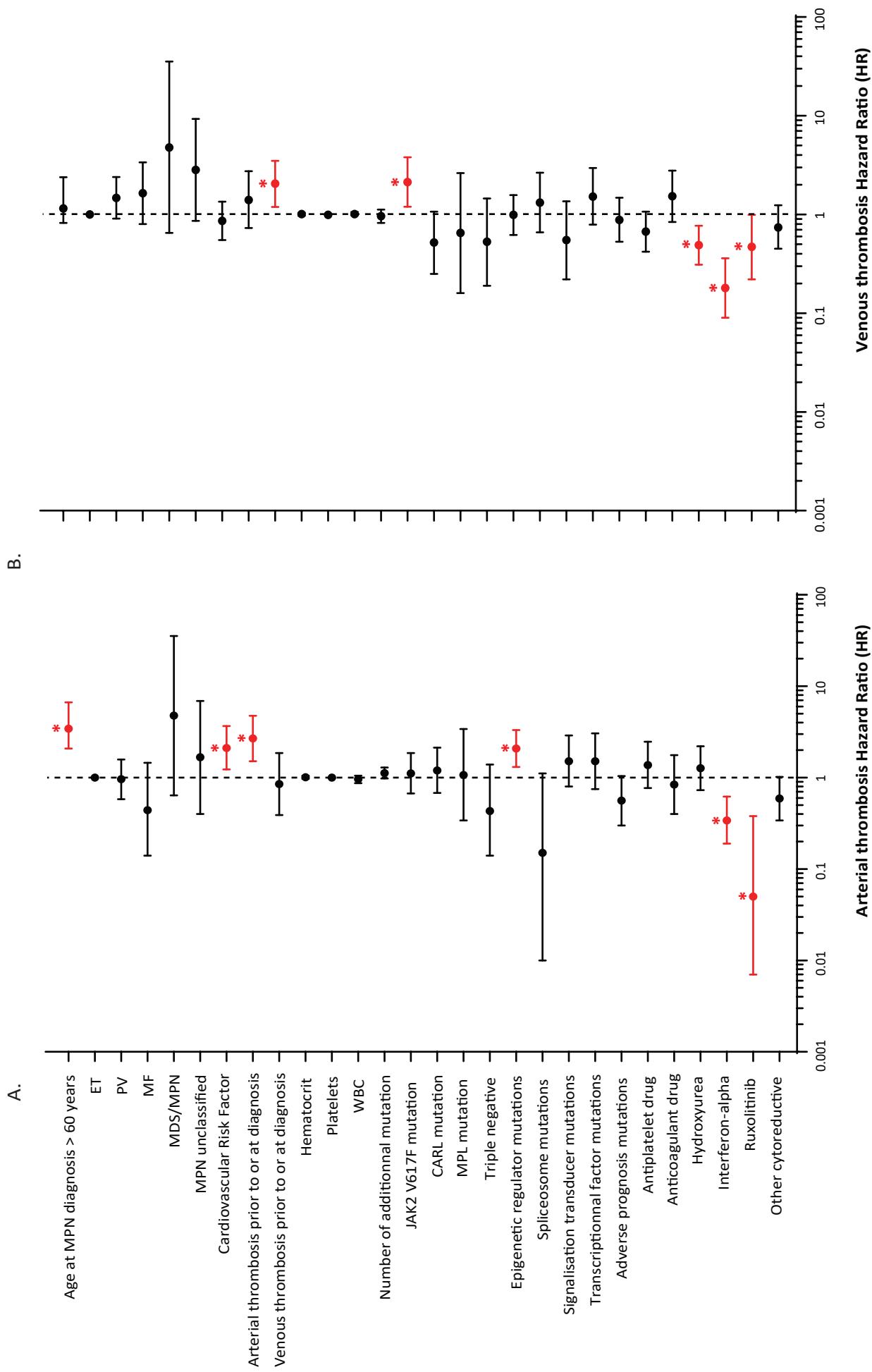


Figure 4

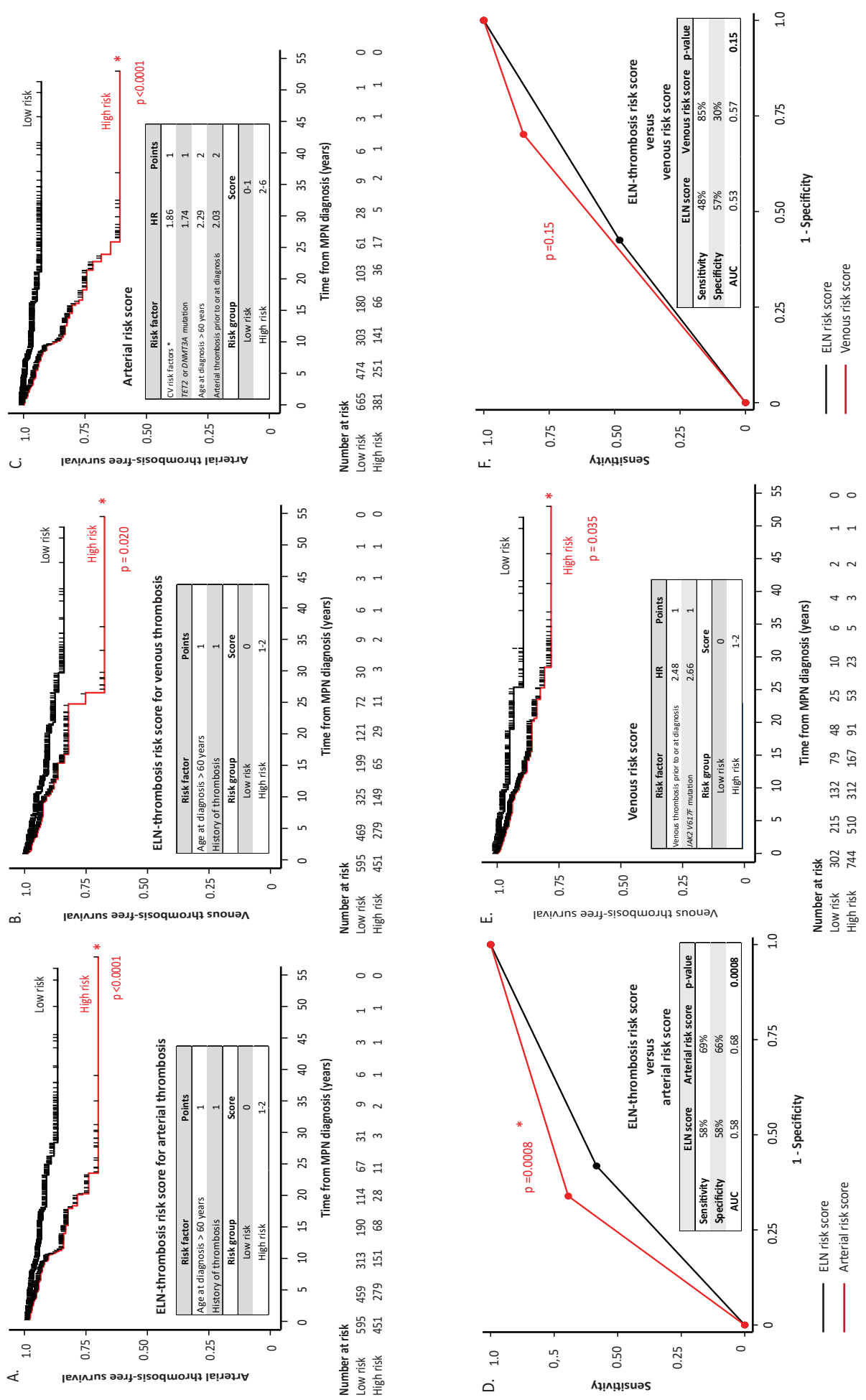
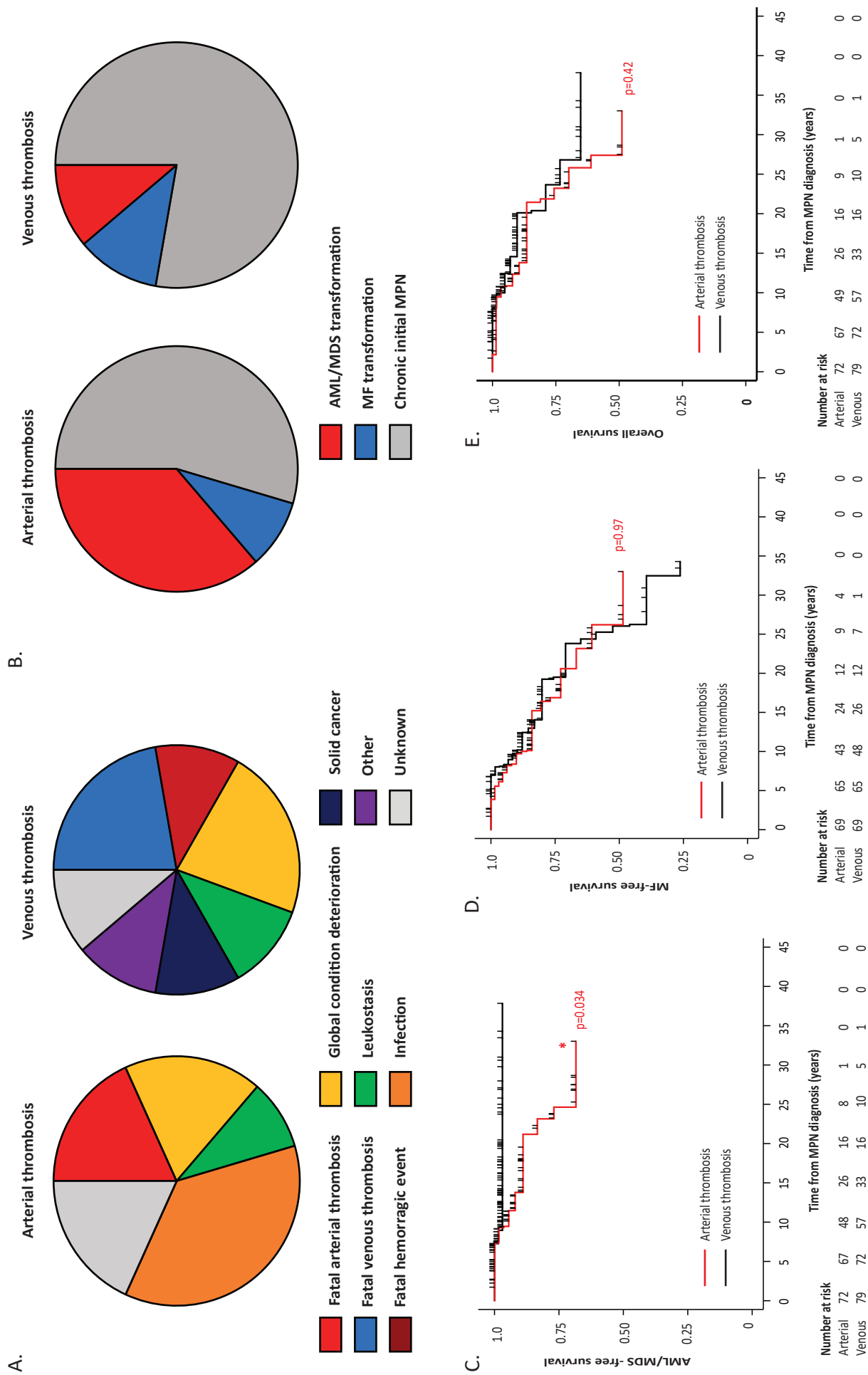


Figure 5



Tables

Table 1A: MPN patients' characteristics according to occurrence of arterial thrombotic events during follow-up.

	All (n=1055)	No arterial thrombotic event during FU (n=983)	Arterial thrombotic events during FU (n=72)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	51 [40;61]	50 [40;60]	54 [44;64.5]	0.028
Female nb (%)				0.715
No	490 (46.45%)	455 (46.29%)	35 (48.61%)	
Yes	565 (53.55%)	528 (53.71%)	37 (51.39%)	
MPN subtype, nb (%)				0.023
ET	494 (46.82%)	456 (46.39%)	38 (52.78%)	
PV	362 (34.31%)	334 (33.98%)	28 (38.89%)	
MF	161 (15.26%)	158 (16.07%)	3 (4.1%)	
MDS/MPN	9 (0.85%)	8 (0.81%)	1 (1.39%)	
MPN unclassified	29 (2.75%)	27 (2.75%)	2 (2.78%)	
WHO Performance status, nb (%)				0.802
0	302 (28.63%)	284 (28.89%)	18 (25%)	
1	104 (9.86%)	99 (10.07%)	5 (6.94%)	
2	17 (1.61%)	17 (1.73%)	0 (0%)	
3	2 (0.19%)	2 (0.20%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				0.230
No	440 (41.71%)	416 (42.32%)	24 (33.33%)	
Yes	67 (6.35%)	66 (6.71%)	1 (1.39%)	
Microvascular symptoms, nb (%)				0.048
No	384 (36.40%)	369 (37.54%)	15 (20.83%)	
Yes	113 (10.71%)	103 (10.48%)	10 (13.89%)	
Splenomegaly, nb (%)				0.127
No	356 (33.74%)	334 (33.98%)	22 (30.56%)	
Yes	251 (23.79%)	243 (24.72%)	8 (11.11%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				< 0.0001
No	628 (59.53%)	604 (61.44%)	24 (33.33%)	
Yes	427 (40.47%)	379 (38.56%)	48 (66.67%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	13.95 [12.4;16]	13.8 [12.4;15.9]	15.9 [13.6;16.5]	0.057
Ht (%), median (IQR)	43.8 [38.9;50]	43.6 [38.8;49.9]	47.6 [41.65;50.85]	0.130
Platelets (G/L), median (IQR)	582 [350;824]	580 [344;800]	732 [535;1000]	0.002
WBC (G/L), median (IQR)	9.5 [7.14;12.5]	9.5 [7.14;12.5]	8.61 [6.85;10.54]	0.340
ANC (G/L), median (IQR)	6.17 [4.6;9]	6.24 [4.6;9.0]	5.55 [4.0;6.99]	0.360
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.7 [1.2;2.2]	1.71 [1.2;2.2]	1.39 [1.15;2.32]	0.560
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				1

No	157 (14.88%)	151 (15.36%)	6 (8.33%)	
Yes	76 (7.20%)	74 (7.53%)	2 (2.78%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				0.023
< 2%	732 (69.38 %)	676 (68.77%)	56 (77.78%)	
≥ 2%	86 (8.15%)	85 (8.65%)	1 (1.39%)	
Circulating Blasts, nb (%)				0.362
No	757 (71.75%)	701 (71.31%)	56 (77.78%)	
≥ 1%	45 (4.27%)	44 (4.48%)	1 (1.39%)	
Elevated LDH, nb (%)				0.209
No	159 (15.07%)	150 (15.26%)	9 (12.50%)	
Yes	104 (9.86%)	102 (10.38%)	2 (84.72%)	
IPSS score for MF, nb (%)				1
Low	27 (2.56%)	26 (2.64%)	1 (1.39%)	
Intermediate 1	24 (2.27%)	24 (2.44%)	0 (0%)	
Intermediate 2	29 (2.75%)	28 (2.85%)	1 (1.39%)	
High	20 (1.89%)	20 (2.04%)	0 (0%)	
ELN-thrombosis score at diagnosis for PV and ET, nb (%)				0.009
Low	504 (47.77%)	475 (48.32%)	29 (40.28%)	
High	344 (32.61%)	307 (31.23%)	37 (51.39%)	
IPSET-thrombosis score at diagnosis for ET, nb (%)				0.218
Low	183 (17.35%)	173 (17.60%)	10 (13.89%)	
Intermediate	124 (11.75%)	115 (11.70%)	9 (12.50%)	
High	184 (17.44%)	165 (16.79%)	19 (26.39%)	
Thrombosis prior to and/or at diagnosis, nb (%)				0.154
No	805 (76.30%)	755 (76.81%)	50 (69.44%)	
Yes	250 (23.70%)	228 (23.19%)	22 (30.56%)	
Number of thrombotic events prior to and/or at diagnosis, median (IQR)				0.150
	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	
Arterial thrombosis prior to and/or at diagnosis, nb (%)				0.010
No	940 (89.10%)	883 (89.83%)	57 (79.19%)	
Yes	115 (10.90%)	100 (10.17%)	15 (20.83%)	
Venous thrombosis prior to and/or at diagnosis, nb (%)				0.377
No	909 (86.16%)	844 (85.86%)	65 (90.28%)	
Yes	146 (13.84%)	139 (14.14%)	7 (9.72%)	
Hemorrhagic events prior to and/or at diagnosis, nb (%)				1
No	1032 (97.82%)	961 (97.76%)	71 (98.61%)	
Yes	23 (2.18%)	22 (2.24%)	1 (1.39%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.176
No	296 (28.06%)	281 (28.59%)	15 (20.83%)	
Yes	759 (71.94%)	702 (71.41%)	57 (79.17%)	

Type of antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				1
Aspirine	699 (66.26%)	648 (65.92%)	51 (70.83%)	
Clopidogrel	21 (1.99%)	20 (2.03%)	1 (1.39%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.251
No	884 (83.79%)	820 (83.42%)	64 (88.89%)	
Yes	171 (16.21%)	163 (16.58%)	8 (11.11%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.881
No	222 (21.04%)	208 (21.16%)	14 (19.44%)	
Yes	833 (78.96%)	775 (78.84%)	58 (80.56%)	
Hydroxyurea during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.056
No	375 (35.55%)	357 (36.32%)	18 (25%)	
Yes	680 (64.45%)	626 (63.68%)	54 (75%)	
Interferon-alpha during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.005
No	690 (65.40%)	632 (64.29%)	58 (80.56%)	
Yes	365 (34.60%)	351 (35.71%)	14 (19.44%)	
Ruxolitinib during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.0001
No	861 (81.61%)	790 (80.37%)	71 (98.61%)	
Yes	194 (18.39%)	193 (19.63%)	1 (1.39%)	
Other cytoreductive** during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.888
No	794 (75.26%)	739 (75.18%)	55 (76.39%)	
Yes	261 (24.74%)	244 (24.82%)	17 (23.61%)	
EPO during FU, nb (%)				1
No	1018 (96.49%)	948 (96.44%)	70 (97.22%)	
Yes	37 (3.51%)	35 (3.56%)	2 (2.78%)	
Androgens during FU, nb (%)				1
No	1048 (99.34%)	976 (99.29%)	72 (100%)	
Yes	7 (0.66%)	7 (0.71%)	0 (0%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.512
CR, CHR	553 (52.42%)	513 (52.19%)	40 (55.56%)	
PR	121 (11.47%)	110 (11.19%)	11 (15.28%)	
CI	55 (5.21%)	54 (5.49%)	1 (1.39%)	
SD	152 (14.41%)	141 (14.34%)	11 (15.28%)	
PD	86 (8.15%)	79 (8.04%)	7 (9.72%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				0.208
No	1012 (95.92%)	945 (96.13%)	67 (93.06%)	
Yes	43 (4.08%)	38 (3.87%)	5 (6.94%)	
MF transformation during FU, nb (%)				0.515
No	737 (69.86%)	681 (82.55%)	55 (79.71%)	

Yes	158 (15.07%)	144 (17.45%)	14 (20.29%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				0.065
No	994 (94.21%)	929 (94.51%)	64 (88.89%)	
Yes	61 (5.78%)	54 (5.49%)	8 (11.11%)	
Death during FU, nb (%)				0.160
No	946 (89.67%)	885 (90.03%)	61 (84.72%)	
Yes	109 (10.33%)	98 (9.97%)	11 (15.28%)	

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table 1B: MPN patients' characteristics according to occurrence of venous thrombotic events during follow-up.

	All (n=1055)	No venous thrombotic event during FU (n=976)	Venous thrombotic events during FU (n=79)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	51 [40;61]	51 [40;61]	50 [36;60]	0.300
Female nb (%)				0.559
No	490 (46.45%)	456 (46.72%)	34 (43.04%)	
Yes	565 (53.55%)	520 (53.28%)	45 (56.96%)	
MPN subtype, nb (%)				0.472
ET	494 (46.82%)	463 (47.44%)	31 (39.24%)	
PV	362 (34.31%)	328 (33.61%)	34 (43.04%)	
MF	161 (15.26%)	151 (15.47%)	10 (12.66%)	
MDS/MPN	9 (0.85%)	8 (0.82%)	1 (1.27%)	
MPN unclassified	29 (2.75%)	26 (2.66%)	3 (3.80%)	
WHO Performance status, nb (%)				0.231
0	302 (28.63%)	289 (29.61%)	13 (16.46%)	
1	104 (9.86%)	96 (9.84%)	8 (10.13%)	
2	17 (1.61%)	15 (1.54%)	2 (2.53%)	
3	2 (0.19%)	2 (0.20%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				0.597

No	440 (41.71%)	413 (42.32%)	27 (34.18%)	
Yes	67 (6.35%)	62 (6.35%)	5 (6.33%)	
Microvascular symptoms, nb (%)				1
No	384 (36.40%)	361 (36.99%)	23 (29.11%)	
Yes	113 (10.71%)	106 (10.86%)	7 (8.86%)	
Splenomegaly, nb (%)				1
No	356 (33.74%)	333 (34.12%)	23 (29.11%)	
Yes	251 (23.79%)	235 (24.08%)	16 (20.25%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				0.635
No	628 (59.53%)	583 (59.73%)	45 (56.96%)	
Yes	427 (40.47%)	393 (40.27%)	34 (43.04%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	13.95 [12.4;16]	13.8 [12.3;15.9]	14.9 [13.05;17.35]	0.074
Ht (%), median (IQR)	43.8 [38.9;50]	43.7 [38.9;49.8]	44.55 [38.85;52.85]	0.570
Platelets (G/L), median (IQR)	582 [350;824]	585 [352;830]	500 [324;685]	0.130
WBC (G/L), median (IQR)	9.5 [7.14;12.5]	9.50 [7.09;12.5]	9.8 [7.8;12.15]	0.630
ANC (G/L), median (IQR)	6.17 [4.6;9]	6.16 [4.58;9.00]	6.99 [4.95;9.5]	0.590
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.7 [1.2;2.2]	1.71 [1.2;2.21]	1.58 [0.8;2]	0.280
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				0.732
No	157 (14.88%)	151 (15.47%)	6 (7.59%)	
Yes	76 (7.20%)	72 (7.38%)	4 (5.06%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				0.295
< 2%	732 (69.38 %)	671 (68.75%)	61 (77.22%)	
≥ 2%	86 (8.15%)	82 (8.40%)	4 (5.06%)	
Circulating Blasts, nb (%)				0.167
No	757 (71.75%)	693 (71.00 %)	64 (81.01%)	
≥ 1%	45 (4.27%)	44 (4.51%)	1 (1.27%)	
Elevated LDH, nb (%)				0.174
No	159 (15.07%)	153 (15.68%)	6 (7.59%)	
Yes	104 (9.86%)	96 (9.84%)	8 (10.13%)	
IPSS score for MF, nb (%)				0.144
Low	27 (2.56%)	24 (2.46%)	3 (3.80%)	
Intermediate 1	24 (2.27%)	24 (2.46%)	0 (0%)	
Intermediate 2	29 (2.75%)	28 (2.87%)	1 (1.27%)	
High	20 (1.89%)	19 (1.95%)	1 (1.27%)	
ELN-thrombosis score at diagnosis for PV and ET, nb (%)				0.359
Low	504 (47.77%)	469 (48.05%)	35 (44.30%)	
High	344 (32.61%)	314 (32.17%)	30 (37.97%)	
IPSET-thrombosis score at diagnosis for ET, nb (%)				0.053
Low	183 (17.35%)	176 (18.03%)	7 (8.86%)	
Intermediate	124 (11.75%)	118 (12.19%)	6 (7.59%)	
High	184 (17.44%)	166 (17.01%)	18 (22.78%)	
Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.054
No	805 (76.30%)	752 (77.05%)	53 (67.09%)	
Yes	250 (23.70%)	224 (22.95%)	26 (32.91%)	

Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	0.048
Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.574
No	940 (89.10%)	871 (89.24%)	69 (87.34%)	
Yes	115 (10.90%)	105 (10.76%)	10 (12.66%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.035
No	909 (86.16%)	847 (86.78%)	62 (78.48%)	
Yes	146 (13.84%)	129 (13.22%)	17 (21.52%)	
Hemorrhagic anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				1
No	1032 (97.82%)	954 (97.75%)	78 (98.73%)	
Yes	23 (2.18%)	22 (2.25%)	1 (1.27%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.194
No	294 (27.87%)	267 (27.36%)	27 (31.18%)	
Yes	761 (72.12%)	709 (72.64%)	52 (65.82%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.196
Aspirine	699 (66.26%)	649 (66.50%)	50 (63.29%)	
Clopidogrel	21 (1.99%)	18 (1.84%)	3 (3.80%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.287
No	923 (87.49%)	857 (87.81%)	66 (83.54%)	
Yes	132 (12.51%)	119 (12.19%)	13 (16.46%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.002
No	226 (21.61%)	194 (19.88%)	28 (35.44%)	
Yes	827 (78.39%)	782 (80.12%)	51 (64.56%)	
Hydroxyurea during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.040
No	393 (37.25%)	355 (36.37%)	38 (48.10%)	
Yes	662 (62.75%)	621 (63.63%)	41 (51.90%)	
Interferon-alpha during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.0001
No	692 (65.59%)	622 (63.73%)	70 (88.61%)	
Yes	363 (34.41%)	354 (36.27%)	9 (11.39%)	
Ruxolitinib during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.089
No	873 (82.75%)	802 (82.17%)	71 (89.87%)	
Yes	182 (17.25%)	174 (17.83%)	8 (10.13%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.685
No	794 (75.41%)	736 (75.41%)	58 (73.42%)	
Yes	261 (24.74%)	240 (24.59%)	21 (26.58%)	

EPO during FU, nb (%)				0.351
No	1018 (96.49%)	943 (96.62%)	75 (94.94%)	
Yes	37 (3.51%)	33 (3.38%)	4 (5.06%)	
Androgens during FU, nb (%)				0.421
No	1048 (99.34%)	970 (99.39%)	78 (98.73%)	
Yes	7 (0.66%)	6 (0.61%)	1 (1.27%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.759
CR, CHR	553 (52.42%)	510 (52.25%)	43 (54.43%)	
PR	121 (11.47%)	112 (11.48%)	9 (11.39%)	
CI	55 (5.21%)	48 (4.92%)	7 (8.86%)	
SD	152 (14.41%)	140 (14.34%)	12 (15.19%)	
PD	86 (8.15%)	79 (8.09%)	7 (8.86%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				0.003
No	1012 (95.92%)	942 (96.52%)	70 (88.61%)	
Yes	43 (4.08%)	34 (3.48%)	9 (11.39%)	
MF transformation during FU, nb (%)				0.069
No	737 (69.86%)	685 (83.03%)	51 (73.91%)	
Yes	158 (15.07%)	140 (16.97%)	18 (26.09%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				0.314
No	994 (94.21%)	916 (93.85%)	77 (97.47%)	
Yes	61 (5.78%)	60 (6.15%)	2 (2.53%)	
Death during FU, nb (%)				0.702
No	946 (89.67%)	876 (89.75%)	70 (88.61%)	
Yes	109 (10.33%)	100 (10.25%)	9 (11.39%)	

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table 2: MPN patients' characteristics according to occurrence of arterial or venous thrombotic events during follow-up.

	Arterial thrombotic events during FU (n=72)	Venous thrombotic events during FU (n=79)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	54 [44;64.5]	50 [36;60]	0.032
Female nb (%)			0.517
No	35 (48.61%)	34 (43.04%)	
Yes	37 (51.39%)	45 (56.96%)	
MPN subtype, nb (%)			0.124
ET	38 (52.78%)	31 (39.24%)	
PV	28 (38.89%)	34 (43.04%)	
MF	3 (4.1%)	10 (12.66%)	
MDS/MPN	1 (1.39%)	1 (1.27%)	
MPN unclassified	2 (2.78%)	3 (3.80%)	
WHO Performance status, nb (%)			0.182
0	18 (25%)	13 (16.46%)	
1	5 (6.94%)	8 (10.13%)	
2	0 (0%)	2 (2.53%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)			0.215
No	24 (33.33%)	27 (34.18%)	
Yes	1 (1.39%)	5 (6.33%)	
Microvascular symptoms, nb (%)			0.245
No	15 (20.83%)	23 (29.11%)	
Yes	10 (13.89%)	7 (8.86%)	
Splenomegaly, nb (%)			0.308
No	22 (30.56%)	23 (29.11%)	
Yes	8 (11.11%)	16 (20.25%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)			0.005
No	24 (33.33%)	45 (56.96%)	
Yes	48 (66.67%)	34 (43.04%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	15.9 [13.6;16.5]	14.9 [13.05;17.35]	0.870
Ht (%), median (IQR)	47.6 [41.65;50.85]	44.55 [38.85;52.85]	0.550
Platelets (G/L), median (IQR)	732 [535;1000]	500 [324;685]	0.0005
WBC (G/L), median (IQR)	8.61 [6.85;10.54]	9.8 [7.8;12.15]	0.270
ANC (G/L), median (IQR)	5.55 [4.0;6.99]	6.99 [4.95;9.5]	0.310
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.39 [1.15;2.32]	1.58 [0.8;2]	0.089
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)			0.638
No	6 (8.33%)	6 (7.59%)	
Yes	2 (2.78%)	4 (5.06%)	
Immature myeloid cells, nb (%)			0.370
< 2%	56 (77.78%)	61 (77.22%)	

≥ 2%	1 (1.39%)	4 (5.06%)	
Circulating Blasts, nb (%)			1
No	56 (77.78%)	64 (81.01%)	
≥ 1%	1 (1.39%)	1 (1.27%)	
Elevated LDH, nb (%)			0.099
No	9 (12.50%)	6 (7.59%)	
Yes	2 (84.72%)	8 (10.13%)	
IPSS score for MF, nb (%)			1
Low	1 (1.39%)	3 (3.80%)	
Intermediate 1	0 (0%)	0 (0%)	
Intermediate 2	1 (1.39%)	1 (1.27%)	
High	0 (0%)	1 (1.27%)	
ELN-thrombosis score at diagnosis for PV and ET, nb (%)			0.296
Low	29 (40.28%)	35 (44.30%)	
High	37 (51.39%)	30 (37.97%)	
IPSET-thrombosis score at diagnosis for ET, nb (%)			0.851
Low	10 (13.89%)	7 (8.86%)	
Intermediate	9 (12.50%)	6 (7.59%)	
High	19 (26.39%)	18 (22.78%)	
Thrombosis prior to and/or at diagnosis, nb (%)			0.861
No	50 (69.44%)	53 (67.09%)	
Yes	22 (30.56%)	26 (32.91%)	
Number of thrombotic events prior to and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;1]	0 [0;1]	
Arterial thrombosis prior to and/or at diagnosis, nb (%)			0.195
No	57 (79.19%)	69 (87.34%)	
Yes	15 (20.83%)	10 (12.66%)	
Venous thrombosis prior to and/or at diagnosis, nb (%)			0.073
No	65 (90.28%)	62 (78.48%)	
Yes	7 (9.72%)	17 (21.52%)	
Hemorrhagic events prior to and/or at diagnosis, nb (%)			1
No	71 (98.61%)	78 (98.73%)	
Yes	1 (1.39%)	1 (1.27%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.072
No	15 (20.83%)	27 (31.18%)	
Yes	57 (79.17%)	52 (65.82%)	
Type of antiplatelet during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			1
Aspirine	51 (70.83%)	50 (63.29%)	
Clopidogrel	1 (1.39%)	3 (3.80%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.360

No	64 (88.89%)	66 (83.54%)	
Yes	8 (11.11%)	13 (16.46%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.031
No	14 (19.44%)	28 (35.44%)	
Yes	58 (80.56%)	51 (64.56%)	
Hydroxyurea during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.004
No	18 (25%)	38 (48.10%)	
Yes	54 (75%)	41 (51.90%)	
Interferon-alpha during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.052
No	58 (80.56%)	70 (88.61%)	
Yes	14 (19.44%)	9 (11.39%)	
Ruxolitinib during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.035
No	71 (98.61%)	71 (89.87%)	
Yes	1 (1.39%)	8 (10.13%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to thrombotic event, nb (%)			0.711
No	55 (76.39%)	58 (73.42%)	
Yes	17 (23.61%)	21 (26.58%)	
EPO during FU, nb (%)			0.683
No	70 (97.22%)	75 (94.94%)	
Yes	2 (2.78%)	4 (5.06%)	
Androgens during FU, nb (%)			1
No	72 (100%)	78 (98.73%)	
Yes	0 (0%)	1 (1.27%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)			0.358
CR, CHR	40 (55.56%)	43 (54.43%)	
PR	11 (15.28%)	9 (11.39%)	
CI	1 (1.39%)	7 (8.86%)	
SD	11 (15.28%)	12 (15.19%)	
PD	7 (9.72%)	7 (8.86%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)			0.409
No	67 (93.06%)	70 (88.61%)	
Yes	5 (6.94%)	9 (11.39%)	
MF transformation during FU, nb (%)			0.555
No	55 (79.71%)	51 (73.91%)	
Yes	14 (20.29%)	18 (26.09%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)			0.048
No	64 (88.89%)	77 (97.47%)	
Yes	8 (11.11%)	2 (2.53%)	
Death during FU, nb (%)			0.632
No	61 (84.72%)	70 (88.61%)	
Yes	11 (15.28%)	9 (11.39%)	

**Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.*

***Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.*

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

SUPPLEMENTAL DATA

Supplemental figures

Supplemental figure legends:

Figure S1: Type of arterial and venous thrombotic events in PV, ET and MF patients.

A-C. Type of arterial and venous thrombotic events occurred prior to and/or at diagnosis of PV (**A**), ET (**B**) or MF (**C**). **D-F.** Type of arterial and venous thrombotic events occurred during PV (**D**), ET (**E**) or MF (**F**) patients follow-up. *FU=Follow-up; PV=Polycythemia Vera; ET=Essential Thrombocythemia; MF=Myelofibrosis; AMI=Acute Myocardial Infarction; TIA=Transient Ischemic Attack.*

Figure S2: Absolute arterial and venous thrombosis risk scores in MPN patients.

A. Arterial thrombosis-free survival curves according to absolute arterial risk score. **B.** Venous thrombosis-free survival curves according to absolute venous risk score.

Figure S3: Arterial and venous thrombosis risk scores in PV patients compared to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score.

A. Arterial thrombosis-free survival curves according to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score. **B.** Arterial thrombosis-free survival curves according to our arterial-thrombosis risk score. **C.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curves comparing the performance of our arterial thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score. **D.** Venous thrombosis-free survival curves according to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score. **E.** Venous thrombosis-free survival curves according to our venous-thrombosis risk score. **F.** ROC curves comparing the performance of our venous thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score.

AUC=Area under the curve; ELN=European Leukemia Net; PV=Polycythemia vera; ROC=Receiver operation characteristic; CV=Cardiovascular.

Figure S4: Arterial and venous thrombosis risk scores in ET patients compared to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score.

A. Arterial thrombosis-free survival curves according to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score. **B.** Arterial thrombosis-free survival curves according to our arterial-thrombosis risk score. **C.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curves comparing the performance of arterial thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score. **D.** Venous thrombosis-free survival curves according to the European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score. **E.** Venous thrombosis-free survival curves

according to our venous-thrombosis risk score. **F.** ROC curves comparing the performance of our venous thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score.

AUC=Area under the curve; ELN=European Leukemia Net; ET=Essential Thrombocythemia; ROC=Receiver operation characteristic; CV=Cardiovascular.

Figure S5: Arterial and venous thrombosis risk scores in ET patients compared to the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET) score.

A. Arterial thrombosis-free survival curves according to the IPSET score. **B.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curves comparing the performance of arterial thrombosis risk score to the IPSET score. **C.** Venous thrombosis-free survival curves according to the IPSET score. **D.** ROC curves comparing the performance of our venous thrombosis risk score to the IPSET score.

AUC=Area under the curve; IPSET=International prognostic score of thrombosis; ET=Essential Thrombocythemia; ROC=Receiver operation characteristic; CV=Cardiovascular.

Figure S6: Arterial and venous thrombosis risk scores in MF patients

A. Arterial thrombosis-free survival curves according to our arterial-thrombosis risk score. **B.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curve depicting the performance of our arterial thrombosis risk score. **C.** Venous thrombosis-free survival curves according to our venous-thrombosis risk score. **D.** ROC curve depicting the performance of our venous thrombosis risk score.

AUC=Area under the curve; MF=Myelofibrosis; ROC=Receiver operation characteristic; CV=Cardiovascular.

Figure S7: Global (arterial and venous) thrombosis-free survival in MPN patients according to different risk scores.

A-C. Global (arterial and venous) thrombosis-free survival curves according to arterial risk score (**A**), to venous risk score (**B**) or to European Leukemia Net (ELN)-thrombosis risk score (**C**). **D.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curves to compare the performance of arterial and venous thrombosis risk score to the ELN-thrombosis risk score.

AUC=Area under the curve; ELN=European Leukemia Net; MPN=Myeloproliferative neoplasms; ROC=Receiver operation characteristic; CV=Cardiovascular.

Figure S1

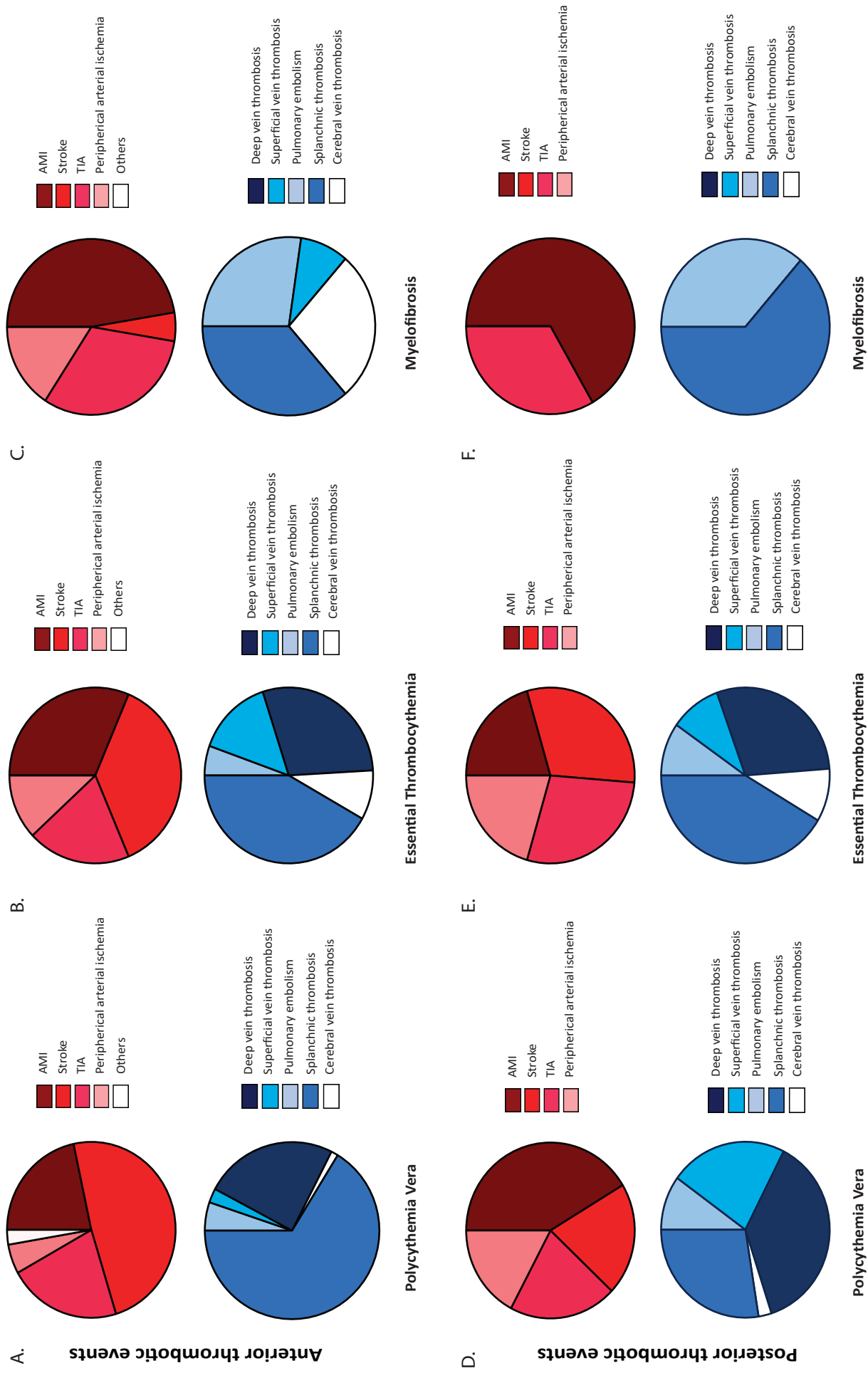


Figure S2

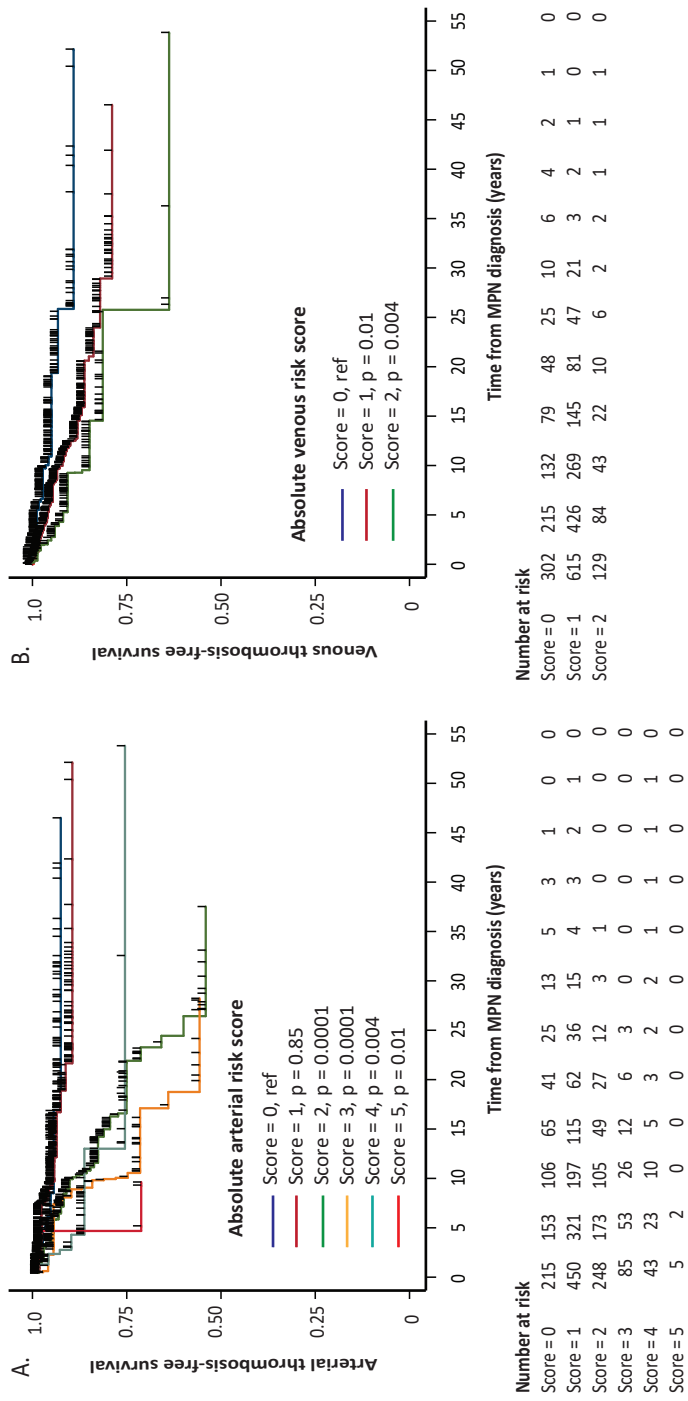


Figure S3 - PV patients

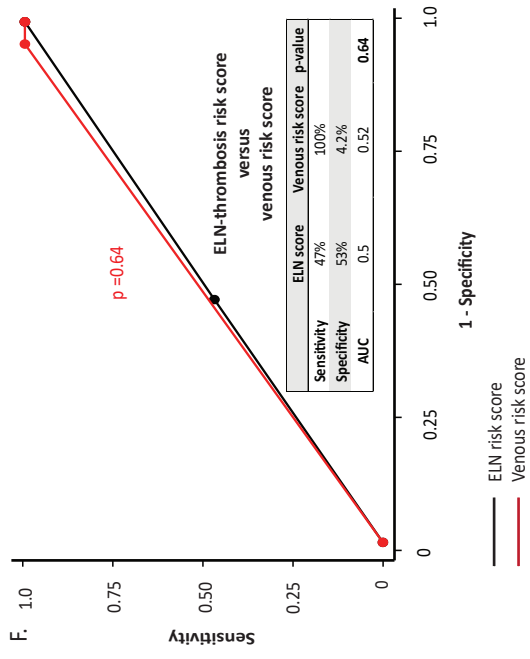
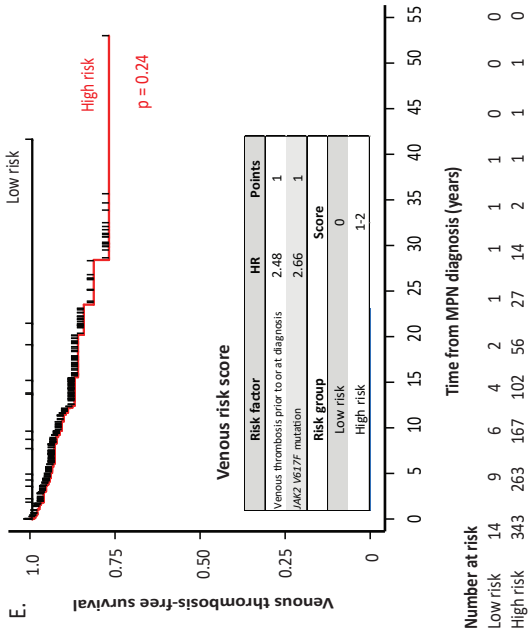
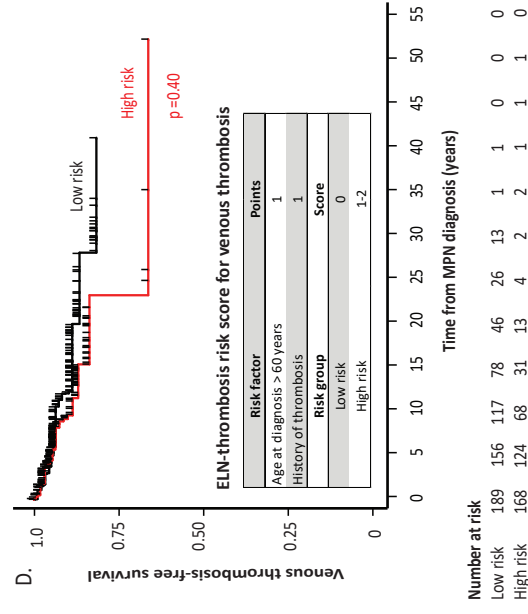
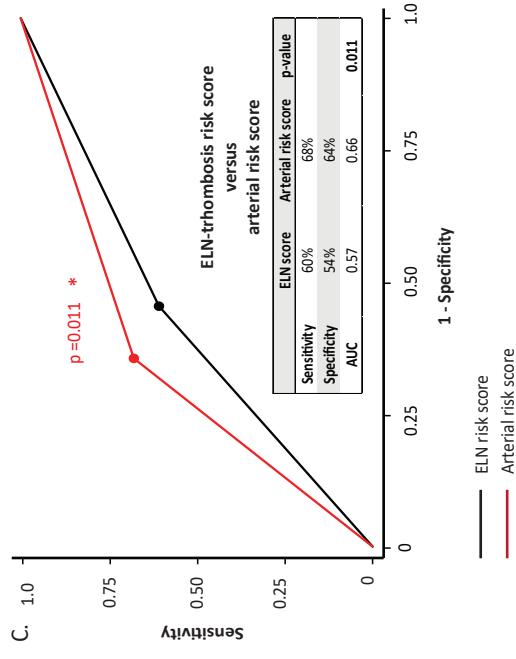
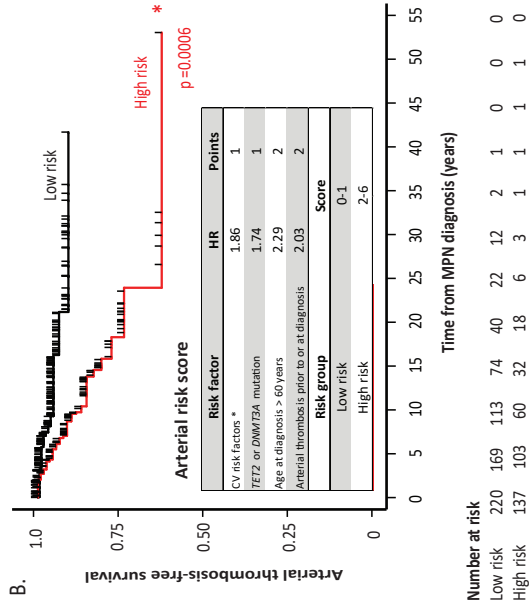
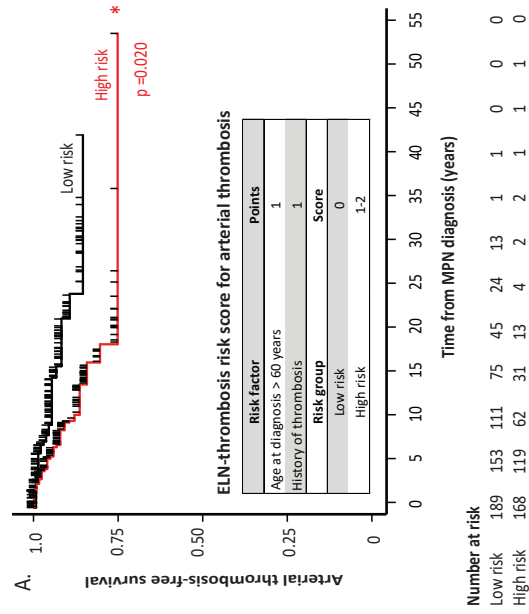


Figure S4 - ET patients

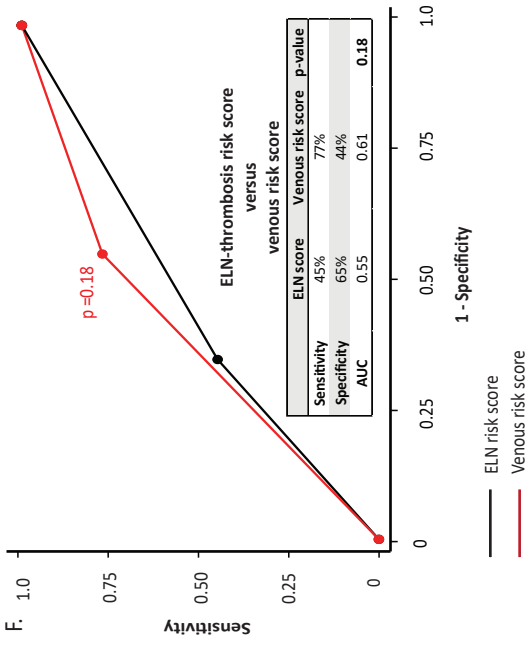
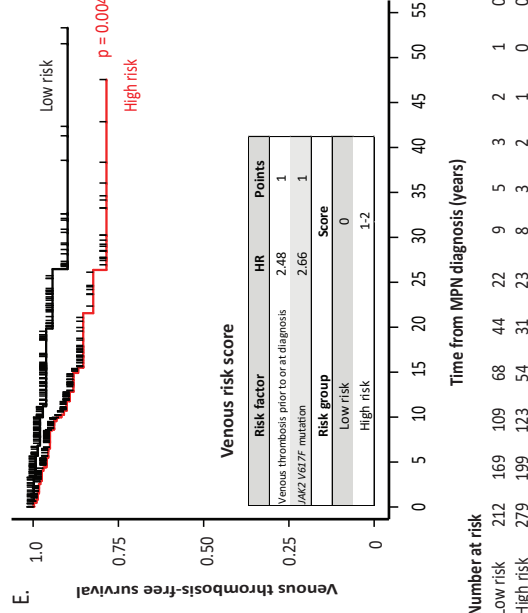
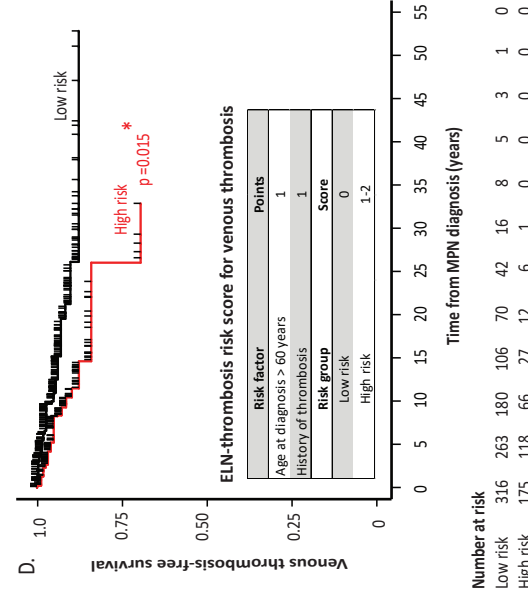
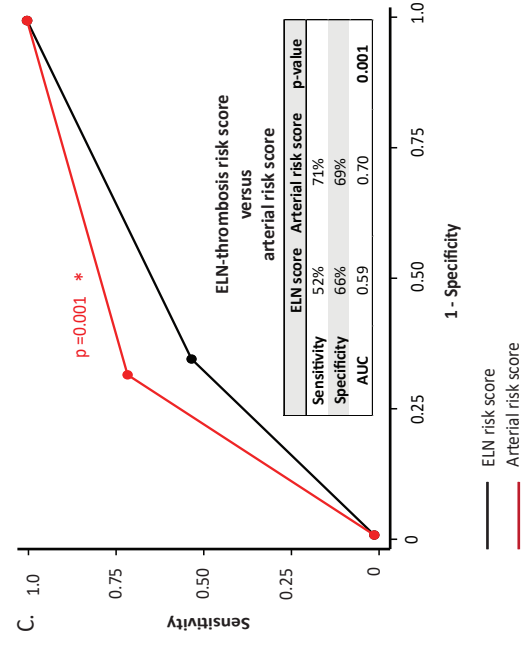
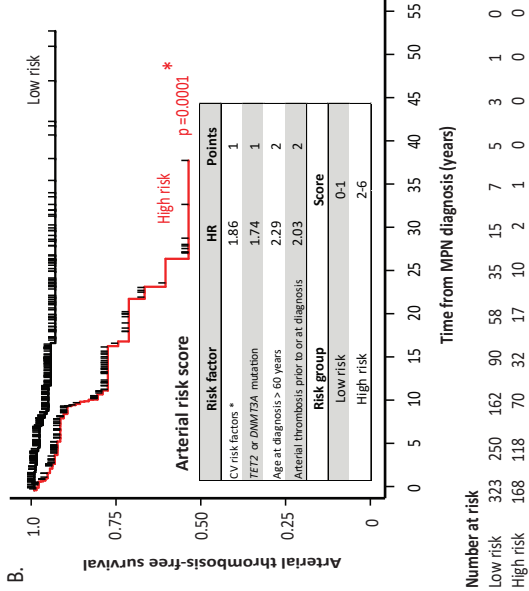
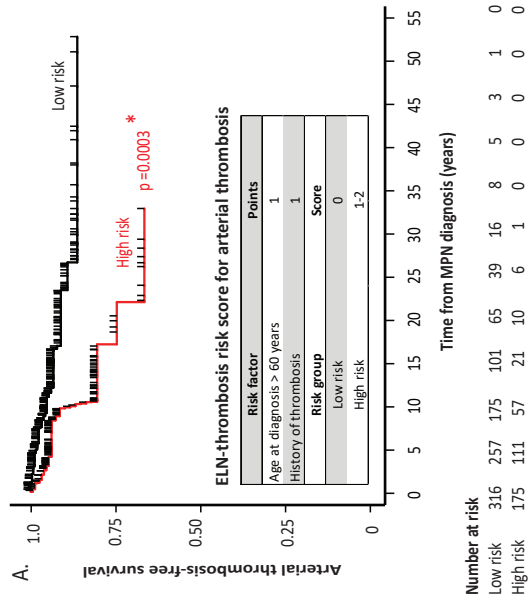


Figure S5 - ET Patients

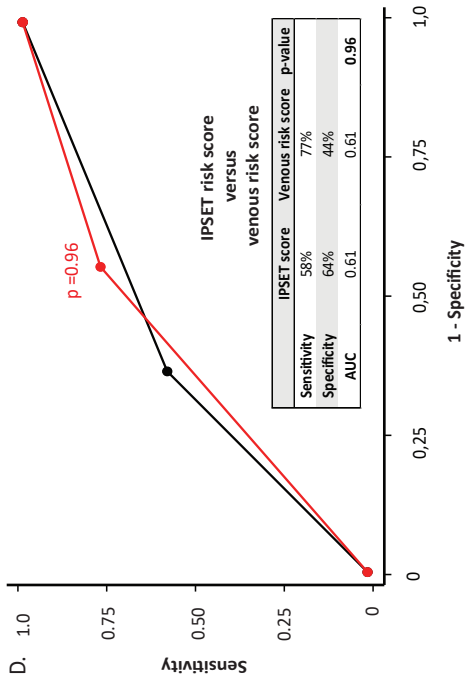
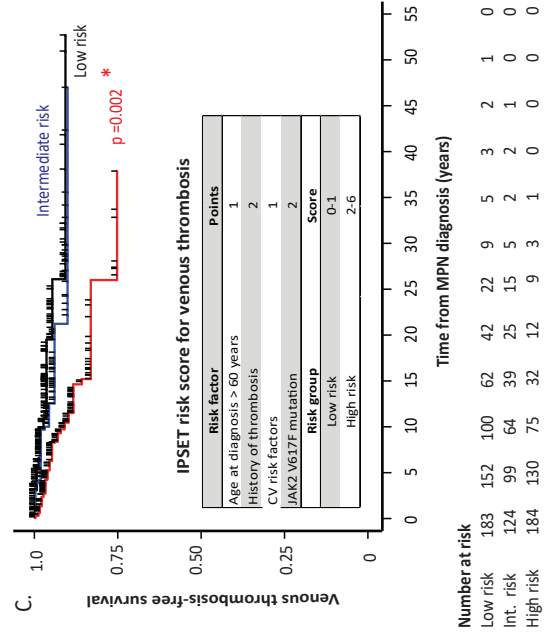
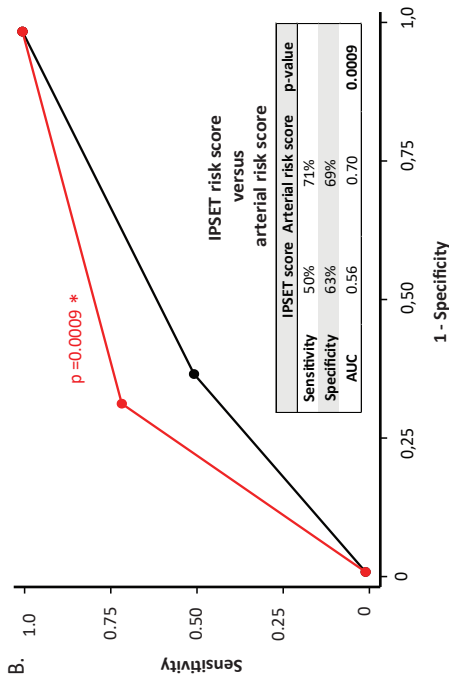
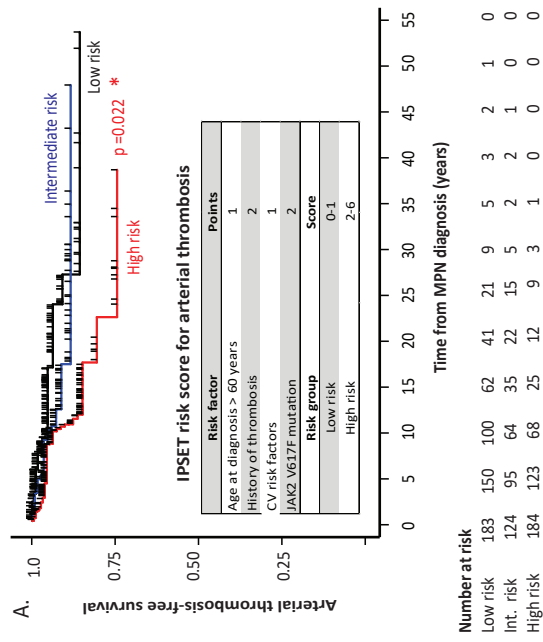
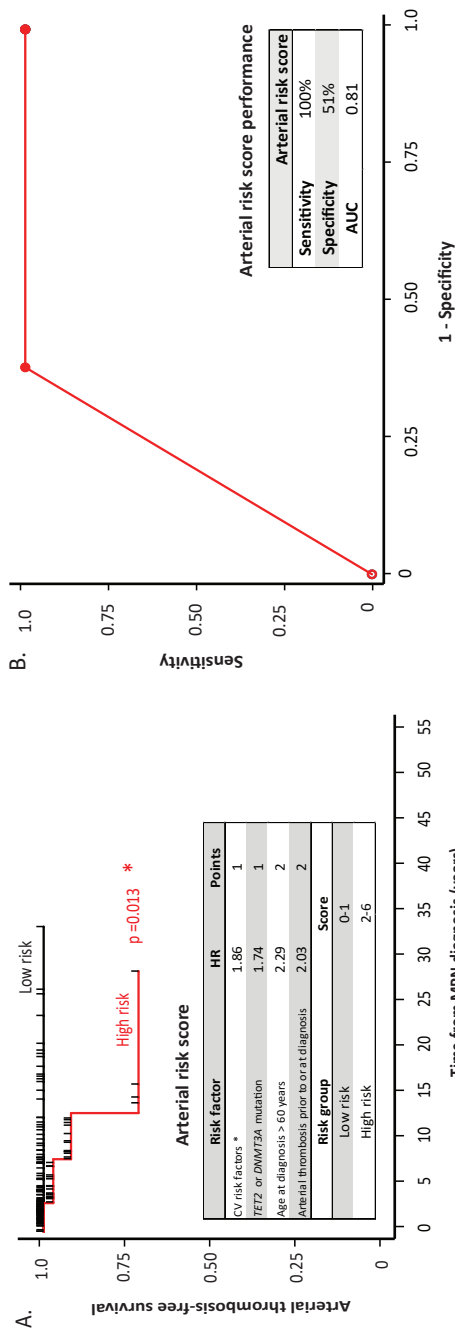
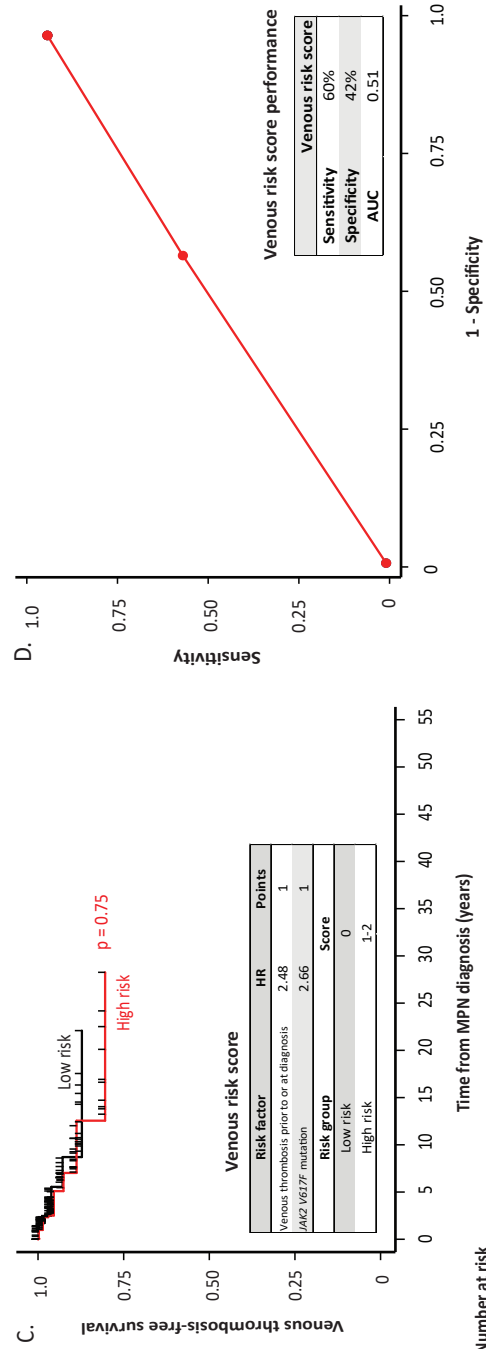


Figure S6 - MF patients



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Low risk	98	44	22	13	4	3	1	0	0	0	0	0
High risk	63	26	11	2	1	1	0	0	0	0	0	0



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Low risk	67	33	16	6	1	1	0	0	0	0	0	0
High risk	94	37	17	9	4	3	1	0	0	0	0	0

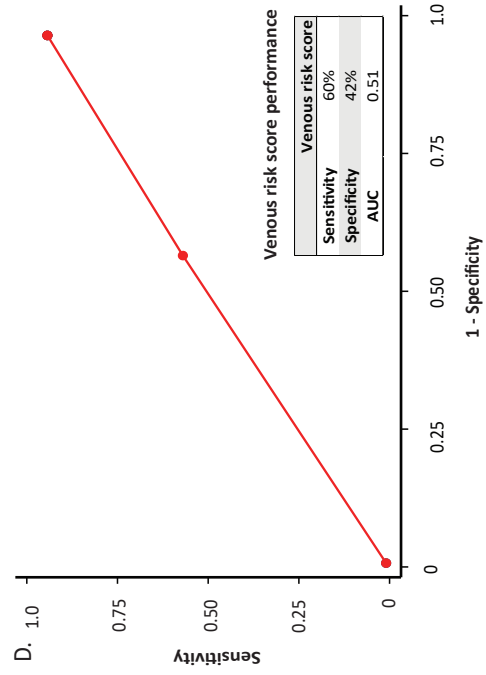
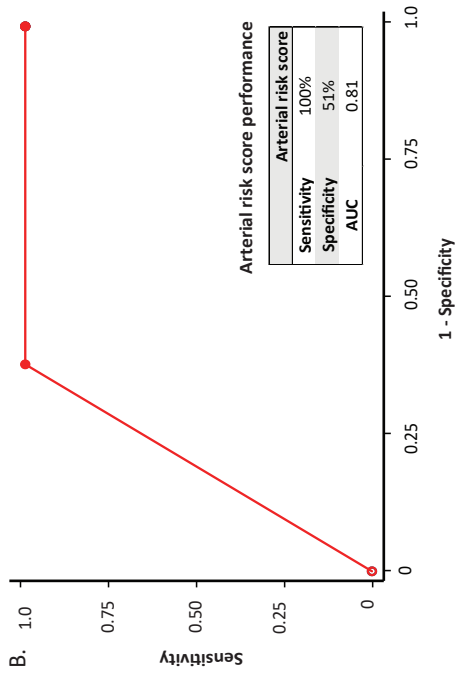
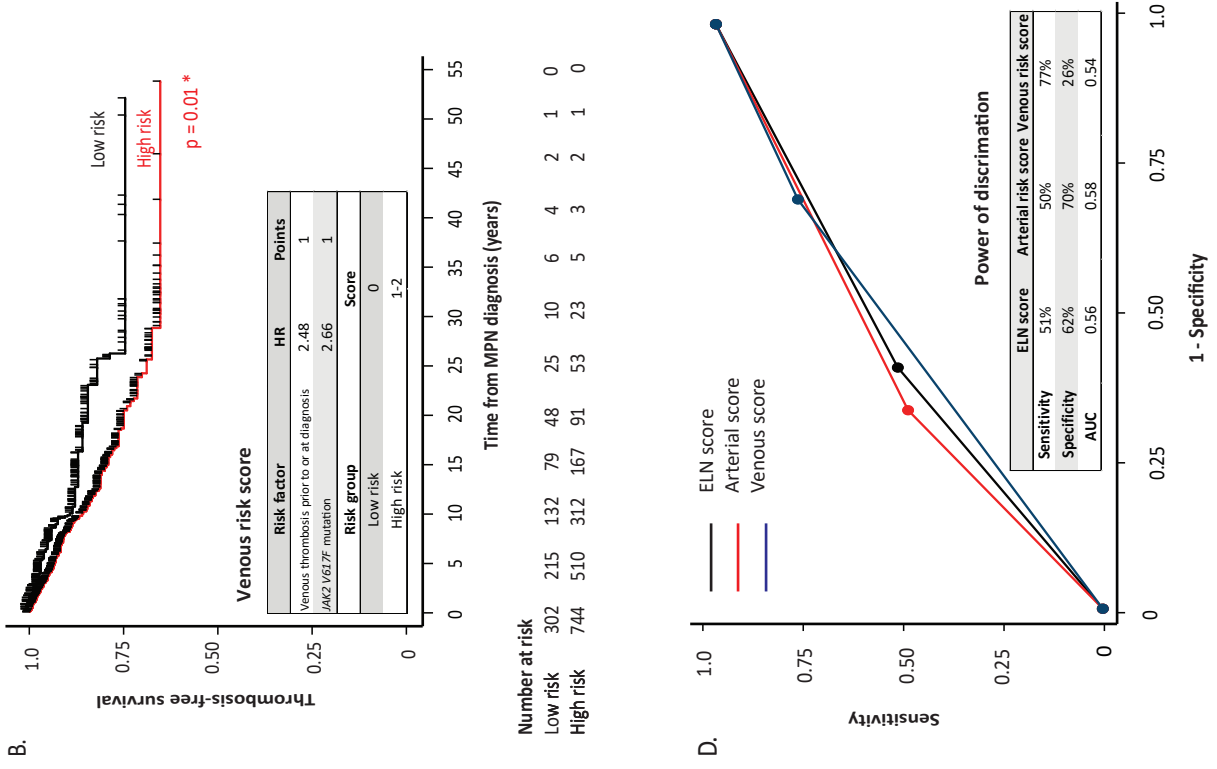
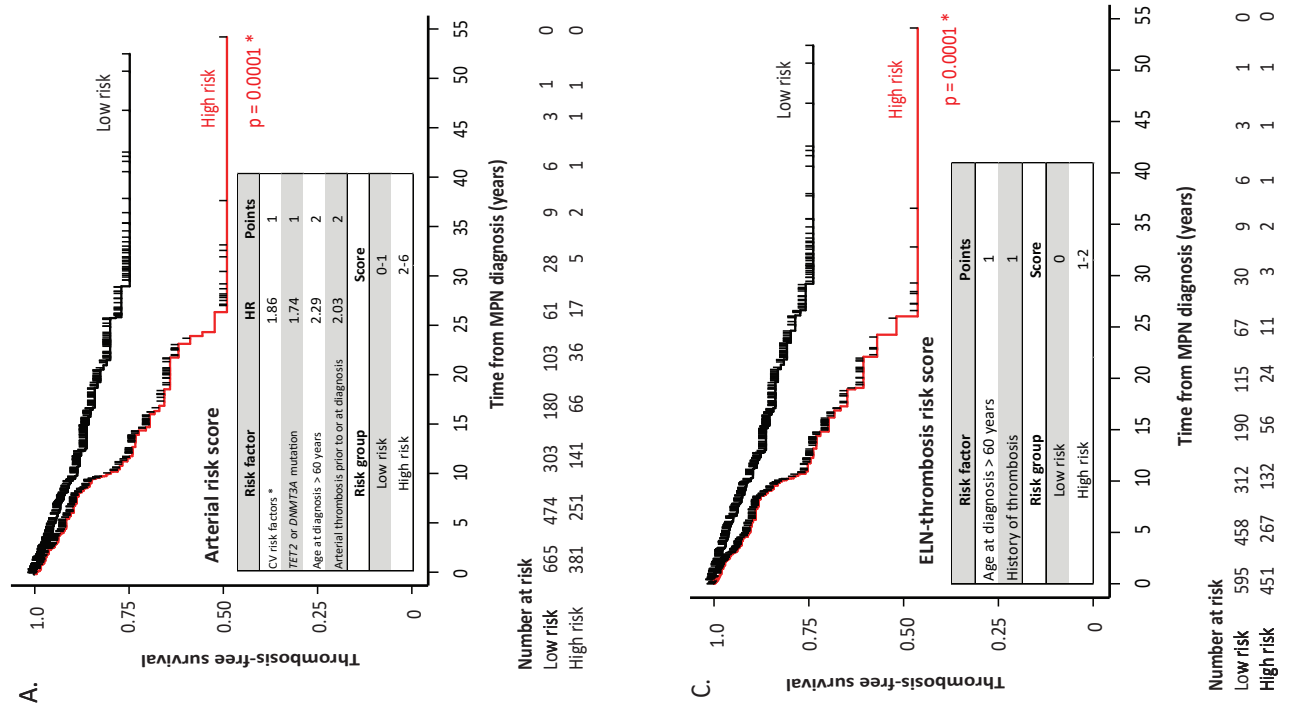


Figure S7



Supplemental tables

Table S1A: PV patients' characteristics according to occurrence of arterial thrombotic events during follow-up.

	All (n=362)	Patients with no arterial thrombotic event during FU (n=334)	Patients with arterial thrombotic events during FU (n=28)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	51 [41;60]	50 [41;60]	54.5 [47;66]	0.041
Female nb (%)				0.532
No	190 (52.49%)	175 (52.40%)	15 (53.57%)	
Yes	172 (47.51%)	159 (47.60%)	13 (46.43%)	
WHO Performance status, nb (%)				0.643
0	100 (27.62%)	94 (28.14%)	6 (21.43%)	
1	23 (6.35%)	21 (6.29%)	2 (7.14%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				0.460
No	146 (40.33%)	137 (41.02%)	9 (32.14%)	
Yes	9 (2.49%)	8 (2.40%)	1 (3.57%)	
Microvascular symptoms, nb (%)				0.311
No	96 (26.52%)	91 (27.25%)	5 (17.86%)	
Yes	50 (13.81%)	45 (13.47%)	5 (17.86%)	
Splenomegaly, nb (%)				0.268
No	104 (28.73%)	94 (28.14%)	10 (35.71%)	
Yes	85 (23.48%)	81 (24.25%)	4 (14.29%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				0.004
No	214 (59.12%)	205 (61.38%)	9 (32.14%)	
Yes	148 (40.88%)	129 (38.62%)	19 (67.86%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	17.3 [15.8;19.1]	17.4 [15.6;19.2]	16.5 [16.2;17.4]	0.681
Ht (%), median (IQR)	52 [46.9;57.7]	52.35 [46.7;58]	50.7 [49;56]	0.196
Platelets (G/L), median (IQR)	478 [332;700]	468 [325;683]	656 [482;900]	0.019
WBC (G/L), median (IQR)	10 [7.8;13]	10 [7.81;13]	9.25 [7.15;13.8]	0.703
ANC (G/L), median (IQR)	6.6 [4.95;10.14]	6.69 [4.94;10.22]	5.4 [5.2;6.99]	0.605
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.57 [1.17;2.2]	1.57 [1.17;2.2]	2.14 [1.2;3.07]	0.560
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				
No	43 (11.88%)	41 (12.28%)	2 (7.14%)	0.520
Yes	26 (7.18%)	26 (7.78%)	0 (0%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				NA
< 2%	283 (78.18%)	260 (77.84%)	23 (82.14%)	
≥ 2%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Circulating Blasts, nb (%)				NA
No	276 (76.24%)	254 (76.05%)	22 (78.57%)	

≥ 1%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Elevated LDH, nb (%)				NA
No	49 (13.54%)	46 (13.77%)	3 (10.71%)	
Yes	11 (3.04%)	11 (3.29%)	0 (0%)	
ELN-thrombosis score at diagnosis, nb (%)				0.167
Low	188 (51.93%)	177 (52.99%)	11 (39.29%)	
High	169 (46.69%)	152 (45.51%)	17 (60.71%)	
Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.663
No	260 (71.82%)	241 (72.16%)	19 (67.86%)	
Yes	102 (28.18%)	93 (27.84%)	9 (32.14%)	
Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0.567
Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.165
No	328 (90.61%)	305 (91.32%)	23 (82.14%)	
Yes	34 (9.39%)	29 (8.68%)	5 (17.86%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.622
No	292 (80.66%)	268 (80.24%)	24 (85.71%)	
Yes	70 (19.34%)	66 (19.76%)	4 (14.29%)	
Hemorrhagic events anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				0.333
No	357 (98.62%)	330 (98.80%)	27 (96.43%)	
Yes	5 (1.38%)	4 (1.20%)	1 (3.57%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.257
No	92 (25.41%)	82 (24.55%)	10 (35.71%)	
Yes	270 (74.59%)	252 (75.45%)	18 (64.29%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.516
Aspirine	252 (69.61%)	235 (70.36%)	17 (60.71%)	
Clopidogrel	10 (2.76%)	9 (2.69%)	1 (3.57%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.474
No	283 (78.18%)	259 (77.54%)	24 (85.71%)	
Yes	79 (21.82%)	75 (22.46%)	4 (14.29%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.743
No	35 (9.67%)	32 (9.58%)	3 (10.71%)	
Yes	327 (90.33%)	302 (90.42%)	25 (89.29%)	
Hydroxyurea during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.375
No	94 (25.97%)	89 (26.65%)	5 (17.86%)	
Yes	268 (74.03%)	245 (73.35%)	23 (82.14%)	
Interferon-alpha during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.005
No	188 (51.93%)	166 (49.70%)	22 (78.57%)	
Yes	174 (48.07%)	168 (50.30%)	6 (21.43%)	

Ruxolitinib during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.004
No	293 (80.94%)	265 (79.34%)	28 (100%)	
Yes	69 (19.06%)	69 (20.66%)	0 (0%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.809
No	289 (79.83%)	267 (79.94%)	22 (78.57%)	
Yes	73 (20.17%)	67 (20.06%)	6 (21.43%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.141
CR, CHR	245 (67.68%)	231 (69.16%)	14 (50%)	
PR	33 (9.12%)	28 (8.38%)	5 (17.86%)	
CI	14 (3.87%)	13 (3.89%)	1 (3.57%)	
SD	43 (11.88%)	39 (11.68%)	4 (14.29%)	
PD	21 (5.80%)	18 (5.39%)	3 (10.71%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				0.101
No	347 (95.86%)	322 (96.41%)	25 (89.29%)	
Yes	15 (4.14%)	12 (3.59%)	3 (10.71%)	
MF transformation during FU, nb (%)				0.289
No	301 (83.15%)	280 (83.83%)	21 (75%)	
Yes	61 (16.85%)	54 (16.17%)	7 (25%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				0.154
No	344 (95.03%)	319 (95.51%)	25 (89.29%)	
Yes	18 (4.97%)	15 (4.49%)	3 (10.71%)	
Death during FU, nb (%)				0.255
No	334 (92.27%)	310 (92.81%)	24 (85.71%)	
Yes	28 (7.73%)	24 (7.19%)	4 (14.29%)	

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table S1B: PV patients' characteristics according to occurrence of venous thrombotic events during follow-up.

	All (n=362)	Patients with no venous thrombotic event during FU (n=328)	Patients with venous thrombotic events during FU (n=34)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	51 [41;60]	50 [41;60]	52 [41;60]	0.644
Female nb (%)				0.368
No	190 (52.49%)	175 (53.35%)	15 (44.12%)	
Yes	172 (47.51%)	153 (46.65%)	19 (55.88%)	
WHO Performance status, nb (%)				0.062
0	100 (27.62%)	95 (28.96%)	5 (14.71%)	
1	23 (6.35%)	19 (5.79%)	4 (11.76%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				0.146
No	146 (40.33%)	136 (41.46%)	10 (29.41%)	
Yes	9 (2.49%)	7 (2.13%)	2 (5.88%)	
Microvascular symptoms, nb (%)				0.495
No	96 (26.52%)	88 (26.83%)	8 (23.53%)	
Yes	50 (13.81%)	48 (14.63%)	2 (5.88%)	
Splenomegaly, nb (%)				0.611
No	104 (28.73%)	96 (29.27%)	8 (23.53%)	
Yes	85 (23.48%)	76 (23.17%)	9 (26.47%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				0.098
No	214 (59.12%)	189 (57.62%)	25 (73.53%)	
Yes	148 (40.88%)	139 (42.38%)	9 (26.47%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	17.3 [15.8;19.1]	17.3 [15.8;19]	17.9 [15.65;19.55]	0.700
Ht (%), median (IQR)	52 [46.9;57.7]	51.95 [46.95;57.1]	53.3 [46.2;62]	0.540
Platelets (G/L), median (IQR)	478 [332;700]	491 [332;700]	414 [343;606]	0.391
WBC (G/L), median (IQR)	10 [7.8;13]	10 [7.8;13]	8.99 [7.85;11.2]	0.300
ANC (G/L), median (IQR)	6.6 [4.95;10.14]	6.69 [4.95;10.3]	6.06 [3.7;8.33]	0.602
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.57 [1.17;2.2]	1.57 [1.2;2.2]	1.29 [0.865;1.81]	0.350
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				1
No	43 (11.88%)	40 (12.20%)	3 (8.82%)	
Yes	26 (7.18%)	25 (7.62%)	1 (2.94%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				NA
< 2%	283 (78.18%)	255 (77.74%)	28 (82.35%)	
≥ 2%	0 (0%)	73 (22.26%)	0 (0%)	
Circulating Blasts, nb (%)				NA
No	276 (76.24%)	248 (75.61%)	28 (82.35%)	
≥ 1%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Elevated LDH, nb (%)				0.302

No	49 (13.54%)	45 (13.72%)	4 (11.76%)	
Yes	11 (3.04%)	9 (2.74%)	2 (5.88%)	
ELN-thrombosis score at diagnosis, nb (%)				1
Low	193 (53.31%)	175 (53.35%)	18 (52.94%)	
High	169 (46.69%)	153 (46.65%)	16 (47.06%)	
Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				1
No	260 (71.82%)	235 (71.65%)	25 (73.53%)	
Yes	102 (28.18%)	93 (28.35%)	9 (26.47%)	
Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0.258
Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				1
No	328 (90.61%)	297 (90.55%)	31 (91.18%)	
Yes	34 (9.39%)	31 (9.45%)	3 (8.82%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				1
No	292 (80.66%)	264 (80.49%)	28 (82.35%)	
Yes	70 (19.34%)	64 (19.51%)	6 (17.65%)	
Hemorrhagic events anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				1
No	357 (98.62%)	323 (98.48%)	34 (100%)	
Yes	5 (1.38%)	5 (1.52%)	0 (0%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.296
No	89 (24.59%)	78 (23.78%)	11 (32.35%)	
Yes	273 (75.41%)	250 (76.22%)	23 (67.65%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.427
Aspirine	252 (69.61%)	231 (70.43%)	21 (61.76%)	
Clopidogrel	10 (2.76%)	8 (2.44%)	2 (5.88%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.815
No	300 (82.87%)	271 (82.62%)	29 (85.29%)	
Yes	62 (17.13%)	57 (17.38%)	5 (14.71%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.010
No	35 (9.67%)	27 (8.23%)	8 (23.53%)	
Yes	327 (90.33%)	301 (91.77%)	26 (76.47%)	
Hydroxyurea during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.046
No	104 (28.73%)	89 (27.13%)	15 (44.12%)	
Yes	258 (71.27%)	239 (72.87%)	19 (55.88%)	
Interferon-alpha during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				<0.0001
No	186 (51.38%)	157 (47.87%)	29 (85.29%)	
Yes	176 (48.62%)	171 (52.13%)	5 (14.71%)	
Ruxolitinib during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.092
No	299 (82.60%)	267 (81.40%)	32 (94.12%)	

Yes	63 (17.40%)	61 (18.60%)	2 (5.88%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.077
No	288 (79.56%)	265 (80.79%)	23 (67.65%)	
Yes	74 (20.44%)	63 (19.21%)	11 (32.35%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.468
CR, CHR	245 (67.68%)	222 (67.68%)	23 (67.65%)	
PR	33 (9.12%)	32 (9.76%)	1 (2.94%)	
CI	14 (3.87%)	13 (3.96%)	1 (2.94%)	
SD	43 (11.88%)	37 (11.28%)	6 (17.65%)	
PD	21 (5.80%)	18 (5.49%)	3 (8.82%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				0.158
No	347 (95.86%)	316 (96.34%)	31 (91.18%)	
Yes	15 (4.14%)	12 (3.66%)	3 (8.82%)	
MF transformation during FU, nb (%)				0.052
No	301 (83.15%)	277 (84.45%)	24 (70.59%)	
Yes	61 (16.85%)	51 (15.55%)	10 (29.41%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				1
No	344 (95.03%)	311 (94.82%)	33 (97.06%)	
Yes	18 (4.97%)	17 (5.18%)	1 (2.94%)	
Death during FU, nb (%)				0.165
No	334 (92.27%)	305 (92.99%)	29 (85.29%)	
Yes	28 (7.73%)	23 (7.01%)	5 (14.71%)	

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table S2A: ET patients' characteristics according to occurrence of arterial thrombotic events during follow-up.

	All (n=494)	Patients with no arterial thrombotic event during FU (n=456)	Patients with arterial thrombotic event during FU (n=38)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	47 [37;58]	47 [37;58]	54 [41;64]	0.050

Female nb (%)					0.293
No	170 (34.41%)	154 (33.77%)	16 (42.11%)		
Yes	324 (65.59%)	302 (66.23%)	22 (57.89%)		
WHO Performance status, nb (%)					0.648
0	159 (32.19%)	151 (33.11%)	8 (21.05%)		
1	25 (5.06%)	23 (5.04%)	2 (5.26%)		
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
3	1 (0.20%)	1 (0.22%)	0 (0%)		
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Constitutional symptoms, nb (%)					1
No	208 (42.11%)	198 (43.42%)	10 (26.32%)		
Yes	9 (1.82%)	9 (1.97%)	0 (0%)		
Microvascular symptoms, nb (%)					0.702
No	167 (33.81%)	160 (35.09%)	7 (18.42%)		
Yes	51 (10.32%)	48 (10.53%)	3 (7.89%)		
Splenomegaly, nb (%)					0.697
No	210 (42.51%)	199 (43.64%)	11 (28.95%)		
Yes	40 (8.10%)	39 (8.55%)	1 (2.63%)		
Cardiovascular risk factors *, nb (%)					<0.0001
No	299 (60.53%)	289 (63.38%)	10 (26.32%)		
Yes	195 (39.47%)	167 (36.62%)	28 (73.68%)		
Hb (g/dL), median (IQR)	13.6 [12.8;14.5]	13.6 [12.8;14.5]	13.8 [12.3;14.4]		0.150
Ht (%), median (IQR)	41.2 [39;44.7]	41.1 [39;44.7]	42 [38.8;42]		0.939
Platelets (G/L), median (IQR)	733 [581;1000]	724 [581;992]	898 [600;1400]		0.160
WBC (G/L), median (IQR)	8.41 [6.78;10.66]	8.46 [6.78;10.8]	7.32 [6.1;8.9]		0.163
ANC (G/L), median (IQR)	5.67 [4.42;7.14]	5.7 [4.5;7.16]	4.97 [3.48;6.82]		0.386
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.88 [1.42;2.2]	1.92 [1.44;2.2]	1.47 [1.32;1.82]		0.400
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)					1
No	79 (15.99%)	75 (16.45%)	4 (10.53%)		
Yes	17 (3.44%)	16 (3.51%)	1 (2.63%)		
Immature myeloid cells, nb (%)					1
< 2%	398 (80.57%)	367 (80.48%)	31 (81.58%)		
≥ 2%	6 (1.21%)	6 (1.32%)	0 (0%)		
Circulating Blasts, nb (%)					NA
No	398 (80.57%)	366 (80.26%)	32 (84.21%)		
≥ 1%	96 (19.43%)	0 (0%)	0 (0%)		
Elevated LDH, nb (%)					1
No	81 (16.40%)	76 (16.67%)	5 (13.16%)		
Yes	18 (3.64%)	17 (3.73%)	1 (2.63%)		
ELN-thrombosis score at diagnosis, nb (%)					0.033
Low	316 (63.97%)	298 (65.35%)	18 (47.37%)		
High	175 (35.43%)	155 (33.99%)	20 (52.63%)		
IPSET-thrombosis score at diagnosis, nb (%)					0.218
Low	183 (37.04%)	173 (37.94%)	10 (26.32%)		
Intermediate	124 (25.10%)	115 (25.22%)	9 (23.68%)		
High	184 (37.25%)	165 (36.18%)	19 (50%)		

Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.676
No	392 (79.35%)	363 (79.61%)	29 (76.32%)	
Yes	102 (20.65%)	93 (20.39%)	9 (23.68%)	
Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0.980
Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.070
No	436 (88.26%)	406 (89.04%)	30 (78.95%)	
Yes	58 (11.74%)	50 (10.96%)	8 (21.05%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.158
No	445 (90.08%)	408 (89.47%)	37 (97.37%)	
Yes	49 (9.92%)	48 (10.53%)	1 (2.63%)	
Hemorrhagic events anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				0.612
No	482 (97.57%)	444 (97.37%)	38 (100%)	
Yes	12 (2.43%)	12 (2.63%)	0 (0%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.634
No	69 (13.97%)	65 (14.25%)	4 (10.53%)	
Yes	425 (86.03%)	391 (85.75%)	34 (89.47%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				1
Aspirine	392 (79.35%)	363 (79.61%)	29 (76.32%)	
Clopidogrel	11 (2.23%)	11 (2.41%)	0 (0%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.293
No	436 (88.26%)	400 (87.72%)	36 (94.74%)	
Yes	58 (11.74%)	56 (12.28%)	2 (5.26%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.849
No	127 (25.71%)	118 (25.88%)	9 (23.68%)	
Yes	367 (74.29%)	338 (74.12%)	29 (76.32%)	
Hydroxyurea during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.594
No	169 (34.21%)	158 (34.65%)	11 (28.95%)	
Yes	325 (65.79%)	298 (65.35%)	27 (71.05%)	
Interferon-alpha during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.049
No	343 (69.43%)	313 (68.64%)	30 (78.95%)	
Yes	151 (30.57%)	143 (31.36%)	8 (21.05%)	
Ruxolitinib during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.105
No	440 (89.07%)	403 (88.38%)	37 (97.37%)	
Yes	54 (10.93%)	53 (11.62%)	1 (2.63%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.848
No	364 (73.68%)	335 (73.46%)	29 (76.32%)	
Yes	130 (26.32%)	121 (26.54%)	9 (23.68%)	

Hematological Response at last FU, nb (%)				0.527
CR, CHR	242 (48.99%)	220 (48.25%)	22 (57.89%)	
PR	72 (14.57%)	66 (14.47%)	6 (15.79%)	
CI	22 (4.45%)	22 (4.82%)	0 (0%)	
SD	66 (13.36%)	61 (13.38%)	5 (13.16%)	
PD	28 (5.67%)	24 (5.26%)	4 (10.53%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				0.694
No	471 (95.34%)	435 (95.39%)	36 (94.74%)	
Yes	23 (4.66%)	21 (4.61%)	2 (5.26%)	
MF transformation during FU, nb (%)				1
No	398 (80.57%)	367 (80.48%)	31 (81.58%)	
Yes	96 (19.43%)	89 (19.52%)	7 (18.42%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				0.011
No	475 (96.15%)	442 (96.93%)	33 (86.84%)	
Yes	19 (3.85%)	14 (3.07%)	5 (13.16%)	
Death during FU, nb (%)				0.029
No	453 (91.70%)	422 (92.54%)	31 (81.58%)	
Yes	41 (8.30%)	34 (7.46%)	7 (18.42%)	

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table S2B: ET patients' characteristics according to occurrence of venous thrombotic events during follow-up.

	All (n=494)	Patients with no venous thrombotic event during FU (n=463)	Patients with venous thrombotic event during FU (n=31)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	47 [37;58]	48 [37;58.5]	39 [25;53]	0.014
Female nb (%)				0.848
No	170 (34.41%)	160 (34.56%)	10 (32.26%)	
Yes	324 (65.59%)	303 (65.44%)	21 (67.74%)	
WHO Performance status, nb (%)				1
0	159 (32.19%)	153 (33.05%)	6 (19.35%)	
1	25 (5.06%)	24 (5.18%)	1 (3.23%)	

2	0 (0%)	1 (0.22%)	0 (0%)	
3	1 (0.20%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				1
No	208 (42.11%)	198 (42.76%)	10 (32.26%)	
Yes	9 (1.82%)	9 (1.94%)	0 (0%)	
Microvascular symptoms, nb (%)				0.289
No	167 (33.81%)	160 (34.56%)	7 (22.58%)	
Yes	51 (10.32%)	47 (10.15%)	4 (12.90%)	
Splenomegaly, nb (%)				0.221
No	210 (42.51%)	199 (42.98%)	11 (35.48%)	
Yes	40 (8.10%)	40 (8.64%)	20 (64.52%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				0.570
No	299 (60.53%)	282 (60.91%)	17 (54.84%)	
Yes	195 (39.47%)	181 (39.09%)	14 (45.16%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	13.6 [12.8;14.5]	13.6 [12.8;14.5]	13 [13.85;14.9]	0.339
Ht (%), median (IQR)	41.2 [39;44.7]	41.1 [38.9;44.5]	44.2 [39.8;44.8]	0.325
Platelets (G/L), median (IQR)	733 [581;1000]	745 [586;1000]	600 [533;899]	0.106
WBC (G/L), median (IQR)	8.41 [6.78;10.66]	8.41 [6.76;10.77]	8.55 [7.68;10.5]	0.977
ANC (G/L), median (IQR)	5.67 [4.42;7.14]	5.69 [4.42; 7.15]	4.95 [4.85;5.8]	0.490
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.88 [1.42;2.2]	1.85 [1.4;2.2]	2 [2;2]	0.720
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				1
No	79 (15.99%)	77 (16.63%)	2 (6.45%)	
Yes	17 (3.44%)	17 (3.67%)	0 (0%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				1
< 2%	398 (80.57%)	371 (80.13%)	27 (87.10%)	
≥ 2%	6 (1.21%)	6 (1.30%)	0 (0%)	
Circulating Blasts, nb (%)				NA
No	398 (80.57%)	371 (80.13%)	27 (87.10%)	
≥ 1%	96 (19.43%)	0 (0%)	0 (0%)	
Elevated LDH, nb (%)				1
No	81 (16.40%)	80 (17.28%)	1 (3.23%)	
Yes	18 (3.64%)	18 (3.89%)	0 (0%)	
ELN-thrombosis score at diagnosis, nb (%)				0.252
Low	316 (63.97%)	299 (64.58%)	17 (54.84%)	
High	175 (35.43%)	161 (34.77%)	14 (45.16%)	
IPSET-thrombosis score at diagnosis, nb (%)				0.053
Low	183 (37.04%)	176 (38.01%)	7 (22.58%)	
Intermediate	124 (25.10%)	118 (25.49%)	6 (19.35%)	
High	184 (37.25%)	166 (35.85%)	18 (58.06%)	
Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.063
No	392 (79.35%)	372 (80.35%)	20 (64.52%)	
Yes	102 (20.65%)	91 (19.65%)	11 (35.48%)	
Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0.045

Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				1
No	436 (88.26%)	408 (88.12%)	28 (90.32%)	
Yes	58 (11.74%)	55 (11.88%)	3 (9.68%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.007
No	445 (90.08%)	422 (91.14%)	23 (74.19%)	
Yes	49 (9.92%)	41 (8.86%)	8 (25.81%)	
Hemorrhagic events anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				0.545
No	482 (97.57%)	452 (97.62%)	30 (96.77%)	
Yes	12 (2.43%)	11 (2.38%)	1 (3.23%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.060
No	69 (13.17%)	61 (13.17%)	8 (25.81%)	
Yes	425 (86.03%)	402 (86.83%)	23 (74.19%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.48
Aspirine	392 (79.35%)	370 (79.91%)	22 (70.97%)	
Clopidogrel	11 (2.23%)	10 (2.16%)	1 (3.23%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.018
No	448 (90.69%)	424 (91.58%)	24 (77.42%)	
Yes	46 (9.31%)	39 (8.42%)	7 (22.52%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.002
No	127 (25.71%)	111 (23.97%)	15 (48.39%)	
Yes	367 (74.29%)	352 (76.03%)	16 (51.61%)	
Hydroxyurea during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.174
No	176 (35.63%)	161 (34.77%)	15 (48.39%)	
Yes	318 (64.37%)	302 (65.23%)	16 (51.61%)	
Interferon-alpha during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.002
No	348 (70.45%)	319 (68.90%)	29 (93.55%)	
Yes	146 (29.55%)	144 (31.10%)	2 (6.45%)	
Ruxolitinib during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.061
No	445 (90.08%)	414 (89.42%)	31 (100%)	
Yes	49 (9.92%)	49 (10.58%)	0 (0%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.290
No	365 (73.89%)	339 (73.22%)	26 (83.87%)	
Yes	129 (26.11%)	124 (26.78%)	5 (16.13%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.070
CR, CHR	242 (48.99%)	225 (48.60%)	17 (54.84%)	
PR	72 (14.57%)	67 (14.47%)	5 (16.13%)	
CI	22 (4.45%)	18 (3.89%)	4 (12.90%)	
SD	66 (13.36%)	65 (14.04%)	1 (3.23%)	
PD	28 (5.67%)	25 (5.40%)	3 (9.68%)	

Hemorrhagic events during FU, nb (%)				0.002
No	471 (95.34%)	446 (96.33%)	25 (80.65%)	
Yes	23 (4.66%)	17 (3.67%)	6 (19.35%)	
MF transformation during FU, nb (%)				0.351
No	398 (80.57%)	375 (80.99%)	23 (74.19%)	
Yes	96 (19.43%)	88 (19.01%)	8 (25.81%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				0.623
No	475 (96.15%)	444 (95.90%)	31 (100%)	
Yes	19 (3.85%)	19 (4.10%)	0 (0%)	
Death during FU, nb (%)				1
No	453 (91.70%)	424 (91.58%)	29 (93.55%)	
Yes	41 (8.30%)	39 (8.42%)	2 (6.45%)	

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table S3A: MF patients' characteristics according to occurrence of arterial thrombotic events during follow-up.

	All (n=161)	Patients with no arterial thrombotic event during FU (n=158)	Patients with arterial thrombotic events during FU (n=3)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	58 [49;65]	58 [48;65]	61 [59;66]	0.385
Female nb (%)				0.553
No	111 (68.94%)	108 (68.35%)	3 (100%)	
Yes	50 (31.06%)	50 (31.65%)	0 (0%)	
WHO Performance status, nb (%)				0.588
0	32 (19.88)	30 (18.99%)	2 (66.67%)	
1	53 (32.92%)	52 (32.91%)	1 (33.33%)	
2	17 (10.56%)	17 (10.76%)	0 (0%)	
3	1 (0.62%)	1 (0.63%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				0.277
No	69 (42.86%)	66 (41.77%)	3 (100%)	
Yes	45 (27.95%)	45 (28.48%)	0 (0%)	

Microvascular symptoms, nb (%)				0.245
No	103 (63.98%)	101 (63.92%)	2 (66.67%)	
Yes	10 (6.21%)	9 (5.70%)	1 (33.33%)	
Splenomegaly, nb (%)				1
No	26 (16.15%)	26 (16.46%)	2 (66.67%)	
Yes	117 (72.67%)	115 (72.78%)	1 (33.33%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				0.587
No	89 (55.28%)	88 (55.70%)	1 (33.33%)	
Yes	72 (44.72%)	70 (44.30%)	2 (66.67%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	11.25 [9.5;13.1]	11.2 [9.5;13.1]	12.55 [11.5;13.6]	0.391
Ht (%), median (IQR)	35.7 [30.2;39.8]	35.7 [30.1;39.8]	36.7 [33.3;40.1]	0.706
Platelets (G/L), median (IQR)	240 [132;510]	238 [132;500]	774 [535;1012]	0.078
WBC (G/L), median (IQR)	11.1 [7.1;16]	11.1 [7.1;16]	12.85 [10.3;15.4]	0.675
ANC (G/L), median (IQR)	8.17 [4.25;11.9]	8.17 [4.11;12]	7.8 [5.9;9.7]	0.837
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.6 [1.1;2.27]	1.62 [1.1;2.29]	0.76 [0.76;0.76]	0.130
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				0.470
No	30 (18.63%)	30 (18.99%)	0 (0%)	
Yes	27 (16.77%)	26 (16.46%)	1 (33.33%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				0.249
< 2%	36 (22.36%)	34 (21.52%)	2 (66.67%)	
≥ 2%	74 (45.96%)	73 (46.20%)	1 (33.33%)	
Circulating Blasts, nb (%)				1
No	64 (39.75%)	62 (39.24%)	2 (66.67%)	
≥ 1%	43 (26.71%)	42 (26.58%)	1 (33.33%)	
Elevated LDH, nb (%)				0.427
No	22 (13.66%)	21 (13.29%)	1 (33.33%)	
Yes	69 (42.86%)	68 (43.04%)	1 (33.33%)	
IPSS score for MF, nb (%)				1
Low	27 (16.77%)	26 (16.46%)	1 (33.33%)	
Intermediate 1	24 (14.91%)	24 (15.19%)	0 (0%)	
Intermediate 2	29 (18.01%)	28 (17.72%)	1 (33.33%)	
High	20 (12.42%)	20 (12.65%)	0 (0%)	
Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.004
No	135 (83.85%)	135 (85.44%)	0 (0%)	
Yes	26 (16.15%)	23 (14.56%)	3 (100%)	
Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;0]	0 [0;0]	1 [1;1]	0.0001
Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.030
No	144 (89.44%)	143 (90.51%)	1 (33.33%)	
Yes	17 (10.56%)	15 (9.49%)	2 (66.67%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.192
No	150 (93.17%)	148 (93.67%)	2 (66.67%)	
Yes	11 (6.83%)	10 (6.33%)	1 (33.33%)	

Hemorrhagic events anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				1
No	157 (97.52%)	154 (97.47%)	3 (100%)	
Yes	4 (2.48%)	4 (2.53%)	0 (0%)	
Antiplatelet drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.025
No	113 (70.19%)	113 (71.52%)	0 (0%)	
Yes	48 (29.81%)	45 (28.48%)	3 (100%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to thrombotic event, nb (%)				NA
Aspirine	39 (24.22%)	36 (22.78%)	3 (100%)	
Clopidogrel	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.271
No	145 (90.06%)	143 (90.51%)	2 (66.67%)	
Yes	16 (9.94%)	15 (9.49%)	1 (33.33%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.557
No	47 (29.19%)	47 (29.75%)	0 (0%)	
Yes	114 (70.81%)	111 (70.25%)	3 (100%)	
Hydroxyurea during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.064
No	96 (59.63%)	96 (60.76%)	0 (0%)	
Yes	65 (40.37%)	62 (39.24%)	3 (100%)	
Interferon-alpha during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				1
No	131 (81.37%)	128 (81.01%)	3 (100%)	
Yes	30 (18.63%)	30 (18.99%)	0 (0%)	
Ruxolitinib during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.256
No	90 (55.90%)	87 (55.06%)	3 (100%)	
Yes	71 (44.10%)	71 (44.94%)	0 (0%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to arterial thrombotic event, nb (%)				0.553
No	111 (68.94%)	108 (68.35%)	3 (100%)	
Yes	50 (31.06%)	50 (31.65%)	0 (0%)	
EPO during FU, nb (%)				1
No	150 (93.17%)	147 (93.04%)	3 (100%)	
Yes	11 (6.83%)	11 (6.96%)	0 (0%)	
Androgens during FU, nb (%)				1
No	156 (96.89%)	153 (96.84%)	3 (100%)	
Yes	5 (3.11%)	5 (3.16%)	0 (0%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.718
CR, CHR	48 (29.81%)	47 (29.75%)	1 (33.33%)	
PR	9 (5.59%)	9 (5.70%)	0 (0%)	
CI	17 (10.56%)	17 (10.76%)	0 (0%)	
SD	37 (22.98%)	35 (22.15%)	2 (66.67%)	
PD	35 (21.74%)	35 (22.15%)	0 (0%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				NA

No	159 (98.76%)	156 (98.73%)	3 (100%)
Yes	2 (1.24%)	2 (1.27%)	0 (0%)
AML/MDS transformation during FU, nb (%)			NA
No	138 (85.71%)	135 (85.44%)	3 (100%)
Yes	23 (14.29%)	23 (14.56%)	0 (0%)
Death during FU, nb (%)			NA
No	126 (78.26%)	123 (77.85%)	3 (100%)
Yes	35 (21.74%)	35 (22.15%)	0 (0%)

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table S3B: MF patients' characteristics according to occurrence of venous thrombotic events during follow-up.

	All (n=161)	Patients with no venous thrombotic event during FU (n=151)	Patients with venous thrombotic events during FU (n=10)	p value
Age at MPN diagnosis (years), median (IQR)	58 [49;65]	58 [48;65]	59.5 [49;67]	0.953
Female nb (%)				0.725
No	111 (68.94%)	103 (68.21%)	8 (80%)	
Yes	50 (31.06%)	48 (31.79%)	2 (20%)	
WHO Performance status, nb (%)				0.776
0	32 (19.88)	30 (19.87%)	2 (20%)	
1	53 (32.92%)	50 (33.11%)	3 (30%)	
2	17 (10.56%)	15 (9.93%)	2 (20%)	
3	1 (0.62%)	1 (0.66%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constitutional symptoms, nb (%)				0.476
No	69 (42.86%)	63 (41.72%)	6 (60%)	
Yes	45 (27.95%)	43 (28.48%)	2 (20%)	
Microvascular symptoms, nb (%)				1
No	103 (63.98%)	96 (63.58%)	7 (70%)	
Yes	10 (6.21%)	10 (6.62%)	3 (30%)	
Splenomegaly, nb (%)				0.667

No	26 (16.15%)	24 (15.89%)	2 (20%)	
Yes	117 (72.67%)	110 (72.85%)	7 (70%)	
Cardiovascular risk factors *, nb (%)				0.054
No	89 (55.28%)	87 (57.62%)	2 (20%)	
Yes	72 (44.72%)	64 (42.38%)	8 (80%)	
Hb (g/dL), median (IQR)	11.25 [9.5;13.1]	11.2 [9.5;13]	12.95 [9.6;14.95]	0.222
Ht (%), median (IQR)	35.7 [30.2;39.8]	35.7 [30.2;39.7]	34.85 [30.4;43.7]	0.663
Platelets (G/L), median (IQR)	240 [132;510]	235 [121;510]	282 [194;338]	0.438
WBC (G/L), median (IQR)	11.1 [7.1;16]	11.06 [6.8;16]	14.07 [8.8;18.51]	0.451
ANC (G/L), median (IQR)	8.17 [4.25;11.9]	7.6 [4.11;11.8]	9.5 [5.39;12.97]	0.459
Lymphocytes (G/L), median (IQR)	1.6 [1.1;2.27]	1.64 [1.1;2.3]	0.8 [0.69;1.5]	0.06
ANC/Lymphocytes ≥ 5, nb (%)				0.1
No	30 (18.63%)	30 (19.87%)	0 (0%)	
Yes	27 (16.77%)	24 (15.89%)	3 (30%)	
Immature myeloid cells, nb (%)				0.111
< 2%	36 (22.36%)	31 (20.53%)	5 (50%)	
≥ 2%	74 (45.96%)	71 (47.02%)	3 (30%)	
Circulating Blasts, nb (%)				0.14
No	64 (39.75%)	57 (37.75%)	7 (70%)	
≥ 1%	43 (26.71%)	42 (27.81%)	1 (10%)	
Elevated LDH, nb (%)				0.329
No	22 (13.66%)	22 (14.57%)	6 (60%)	
Yes	69 (42.86%)	63 (41.72%)	4 (40%)	
IPSS score for MF, nb (%)				0.144
Low	27 (16.77%)	24 (15.89%)	3 (30%)	
Intermediate 1	24 (14.91%)	24 (15.89%)	0 (0%)	
Intermediate 2	29 (18.01%)	28 (18.54%)	1 (10%)	
High	20 (12.42%)	19 (12.58%)	1 (10%)	
Thrombosis prior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.057
No	135 (83.85%)	129 (85.43%)	6 (60%)	
Yes	26 (16.15%)	22 (14.57%)	4 (40%)	
Number of thrombotic events prior to diagnosis and/or at diagnosis, median (IQR)	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	0.021
Arterial thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.074
No	144 (89.44%)	137 (90.73%)	7 (70%)	
Yes	17 (10.56%)	14 (9.27%)	3 (30%)	
Venous thrombosis anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%)				0.141
No	150 (93.17%)	142 (94.04%)	8 (80%)	
Yes	11 (6.83%)	9 (5.96%)	2 (20%)	
Hemorrhagic events anterior to diagnosis and/or at diagnosis, nb (%), nb (%)				1
No	157 (97.52%)	147 (97.35%)	10 (100%)	
Yes	4 (2.48%)	4 (2.65%)	0 (0%)	

Antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				1
No	114 (70.81%)	107 (70.86%)	7 (70%)	
Yes	47 (29.19%)	44 (29.14%)	3 (30%)	
Type of antiplatelet drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				NA
Aspirine	39 (24.22%)	35 (23.18%)	4 (40%)	
Clopidogrel	0 (0%)	0 (0%)	6 (60%)	
Anticoagulant drug during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.447
No	152 (94.41%)	143 (94.70%)	9 (90%)	
Yes	9 (5.59%)	8 (5.30%)	1 (10%)	
Cytoreductive treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.467
No	47 (29.19%)	45 (29.80%)	2 (20%)	
Yes	114 (70.81%)	106 (70.20%)	8 (80%)	
Hydroxyurea during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.526
No	96 (59.63%)	91 (60.26%)	5 (50%)	
Yes	65 (40.37%)	60 (39.74%)	5 (50%)	
Interferon-alpha during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				1
No	132 (81.99%)	124 (82.12%)	8 (80%)	
Yes	29 (18.01%)	27 (17.88%)	2 (20%)	
Ruxolitinib during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.333
No	91 (56.52%)	87 (57.62%)	4 (40%)	
Yes	70 (43.48%)	64 (42.38%)	6 (60%)	
Other cytoreductive** treatment during FU, prior to venous thrombotic event, nb (%)				0.502
No	111 (68.94%)	105 (69.54%)	6 (60%)	
Yes	50 (31.06%)	46 (30.46%)	4 (40%)	
EPO during FU, nb (%)				NA
No	150 (93.17%)	140 (92.72%)	10 (100%)	
Yes	11 (6.83%)	11 (7.28%)	0 (0%)	
Androgens during FU, nb (%)				NA
No	156 (96.89%)	146 (96.69%)	10 (100%)	
Yes	5 (3.11%)	5 (3.31%)	0 (0%)	
Hematological Response at last FU, nb (%)				0.191
CR, CHR	48 (29.81%)	46 (30.46%)	2 (20%)	
PR	9 (5.59%)	7 (4.64%)	2 (20%)	
CI	17 (10.56%)	15 (9.93%)	2 (20%)	
SD	37 (22.98%)	34 (22.52%)	3 (30%)	
PD	35 (21.74%)	34 (22.52%)	1 (10%)	
Hemorrhagic events during FU, nb (%)				1
No	159 (98.76%)	149 (98.68%)	10 (100%)	
Yes	2 (1.24%)	2 (1.32%)	0 (0%)	
AML/MDS transformation during FU, nb (%)				1
No	138 (85.71%)	129 (85.43%)	9 (90%)	

Yes	23 (14.29%)	22 (14.57%)	1 (10%)
Death during FU, nb (%)			1
No	126 (78.26%)	118 (78.15%)	8 (80%)
Yes	35 (21.74%)	33 (21.85%)	2 (20%)

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

**Other cytoreductive treatment included Anagrelide, Pipobroman, chemotherapy, Revlimid, steroids, phosphore 32, hypomethylating agents, other JAK inhibitor and Panobinostat.

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, ET=Essential Thrombocytopenia, PV=Polycythemia Vera, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, NGS=Next Generation Sequencing, IQR=Interquartile range, nb=Number of patients, Hb=Hemoglobin, Ht=Hematocrit, WBC=White blood cells, ANC=absolute neutrophil count, LDH=Lactate dehydrogenase, RBC=Red blood cells, EPO = Erythropoietin Growth Factor, FU=Follow-up, CR=Complete remission, CHR=Complete hematological response, PR=Partial response, CI=Clinical improvement, SD=Sstable disease, PD=Progressive disease.

Table S4A: Type of arterial and venous thrombosis occurring in MPN patients.

	Thrombosis prior to and/or at diagnosis (n=292 events)	Thrombosis during FU (n=172 events)
Arterial thrombotic events, nb of events (%)	130 (44.52%)	75 (43.60%)
Type of arterial thrombosis		
AMI	42 (32.30%)	24 (32%)
Stroke	45 (34.61%)	20 (26.67%)
TIA	27 (20.76%)	18 (24%)
Peripheral arterial ischemia	15 (11.53%)	13 (17.33%)
Other	1 (0.769%)	0 (0%)
Venous thrombotic events, nb of events (%)	162 (55.48%)	97 (56.40%)
Type of venous thrombosis		
Pulmonary embolism	11 (6.79%)	13 (13.40%)
Superficial vein thrombosis	11 (6.79%)	13 (13.40%)
Deep vein thrombosis	38 (23.45%)	27 (27.83%)
Cerebral thrombosis	9 (5.56%)	8 (8.24%)
Splanchnic thrombosis	93 (57.40%)	36 (37.11%)

AMI=Acute Myocardial Infarction; TIA=Transient Ischemic Attack

Table S4B: Type of arterial and venous thrombosis occurring in PV patients.

	Thrombosis prior to and/or at diagnosis (n=114 events)	Thrombosis during FU (n=69 events)
Arterial thrombotic events, nb of events (%)	37 (32.45%)	29 (42.03%)
Type of arterial thrombosis		
AMI	8 (21.62%)	12 (41.37%)
Stroke	18 (48.64%)	6 (20.68%)
TIA	8 (21.62%)	6 (20.68%)
Peripheral arterial ischemia	2 (5.405%)	5 (17.24%)
Other	1 (2.702%)	0 (0%)
Venous thrombotic events, nb of events (%)	77 (67.54%)	40 (57.97%)
Type of venous thrombosis		
Pulmonary embolism	4 (5.194%)	4 (10%)
Superficial vein thrombosis	2 (2.597%)	9 (22.5%)
Deep vein thrombosis	19 (24.67%)	15 (37.5%)
Cerebral thrombosis	1 (1.298%)	1 (2.5%)
Splanchnic thrombosis	51 (66.23%)	11 (27.5%)

AMI=Acute Myocardial Infarction; TIA=Transient Ischemic Attack

Table S4C: Type of arterial and venous thrombosis occurring in ET patients.

	Thrombosis prior to and/or at diagnosis (n=122 events)	Thrombosis during FU (n=80 events)
Arterial thrombotic events, nb of events (%)	67 (54.92%)	39 (48.75%)
Type of arterial thrombosis		
AMI	21 (31.34%)	8 (20.51%)
Stroke	25 (37.31%)	12 (30.76%)
TIA	13 (19.40%)	11 (28.20%)
Peripheral arterial ischemia	8 (11.94%)	8 (20.51%)
Other	0 (0%)	0 (0%)
Venous thrombotic events, nb of events (%)	55 (45.08%)	41 (51.25%)
Type of venous thrombosis		
Pulmonary embolism	3 (5.45%)	4 (9.75%)
Superficial vein thrombosis	8 (14.54%)	4 (9.75%)
Deep vein thrombosis	16 (29.09%)	12 (29.26%)
Cerebral thrombosis	5 (9.09%)	4 (9.75%)
Splanchnic thrombosis	23 (41.81%)	17 (41.46%)

AMI=Acute Myocardial Infarction; TIA=Transient Ischemic Attack

Table S4D: Type of arterial and venous thrombosis occurring in MF patients.

	Thrombosis prior to and/or at diagnosis (n=30 events)	Thrombosis during FU (n= 14 events)
Arterial thrombotic events, nb of events (%)	19 (63.33%)	3 (21.42%)
Type of arterial thrombosis		
AMI	9 (47.36%)	2 (66.67%)
Stroke	1 (5.26%)	0 (0%)
TIA	6 (31.57%)	1 (33.33%)
Peripheral arterial ischemia	3 (15.79%)	0 (0%)
Other	0 (0%)	0 (0%)
Venous thrombotic events, nb of events (%)	11 (36.67%)	11 (78.57%)
Type of venous thrombosis		
Pulmonary embolism	3 (27.27%)	4 (36.36%)
Superficial vein thrombosis	1 (9.090%)	0 (0%)
Deep vein thrombosis	0 (0%)	0 (0%)
Cerebral thrombosis	3 (27.27%)	0 (0%)
Splanchnic thrombosis	4 (36.36%)	7 (63.64%)

AMI=Acute Myocardial Infarction; TIA=Transient Ischemic Attack

Table S5A: MPN patients' cytogenetic and molecular characteristics according to occurrence of arterial thrombotic events during follow-up.

	All (n=1055)	Patients with no arterial thrombotic event during FU (n=983)	Patients with arterial thrombotic events during FU (n=72)	p value
Karyotype, nb (%)				0.899
Normal	99 (9.38%)	91 (9.26%)	8 (11.11%)	
Not normal excluding complex/monosomal	57 (5.40%)	52 (5.29%)	5 (6.94%)	
Complex/monosomal	9 (0.85%)	8 (0.81%)	1 (1.39%)	
JAK2 V617F mutation, nb (%)				0.493
No	320 (30.33%)	299 (30.42%)	21 (29.17%)	
Yes	735 (69.67%)	684 (69.58%)	51 (70.83%)	
JAK2 exon 12 mutation, nb (%)				1
No	1048 (99.34%)	976 (99.29%)	72 (100%)	
Yes	7 (0.66%)	7 (0.71%)	0 (0%)	
CALR mutation, nb (%)				0.325
No	880 (83.41%)	823 (83.72%)	57 (79.17%)	
Yes	175 (16.59%)	160 (16.28%)	15 (20.83%)	
MPL mutation, nb (%)				0.755
No	1014 (96.11%)	945 (96.13%)	69 (95.83%)	
Yes	41 (3.89%)	38 (3.87%)	3 (4.17%)	
Triple negative, nb (%)				0.143
No	958 (90.81%)	889 (90.44%)	69 (95.83%)	

Yes	97 (9.19%)	94 (9.56%)	35 (4.17%)	
Number of additional mutations, median (IQR)	1 [0;2]	1 [0;2]	1 [0;2.5]	0.065
TET2 mutation				0.04
No	814 (77.16%)	766 (77.92%)	48 (66.67%)	
Yes	241 (22.84%)	217 (22.08%)	24 (33.33%)	
ASXL1 mutation				0.104
No	878 (83.22%)	813 (82.71%)	65 (90.28%)	
Yes	177 (16.78%)	170 (17.29%)	7 (9.72%)	
DNMT3A mutation				0.011
No	862 (81.71%)	812 (82.60%)	50 (69.44%)	
Yes	193 (18.29%)	171 (17.40%)	22 (30.56%)	
EZH2 mutation				0.571
No	1006 (95.36%)	938 (95.42%)	68 (94.44%)	
Yes	49 (4.64%)	45 (4.58%)	4 (5.56%)	
IDH1 mutation				1
No	1044 (98.96%)	972 (98.88%)	72 (100%)	
Yes	11 (1.04%)	11 (1.12%)	0 (0%)	
IDH2 mutation				1
No	1032 (97.82%)	961 (97.76%)	71 (98.61%)	
Yes	23 (2.18%)	22 (2.24%)	1 (1.39%)	
SETBP1 mutation				1
No	1048 (96.78%)	976 (99.29%)	72 (100%)	
Yes	7 (0.66%)	7 (0.71%)	0 (0%)	
SRSF2 mutation				0.408
No	1030 (97.63%)	958 (97.46%)	72 (100%)	
Yes	25 (2.37%)	25 (2.54%)	0 (0%)	
U2AF1 mutation				0.163
No	1021 (96.78%)	949 (96.54%)	72 (100%)	
Yes	34 (3.22%)	34 (3.46%)	0 (0%)	
SF3B1 mutation				0.106
No	1014 (96.11%)	942 (95.83%)	72 (100%)	
Yes	41 (3.89%)	41 (4.17%)	0 (0%)	
ZRSR2 mutation				1
No	1040 (98.58%)	969 (98.58%)	71 (98.61%)	
Yes	15 (1.42%)	14 (1.42%)	1 (1.39%)	
NFE2 mutation				0.092
No	1000 (94.79%)	935 (95.12%)	65 (90.28%)	
Yes	55 (5.21%)	48 (4.88%)	7 (9.72%)	
TP53 mutation				0.789
No	999 (94.69%)	931 (94.71%)	68 (94.44%)	
Yes	56 (5.31%)	52 (5.29%)	4 (5.56%)	
IKZF1 mutation				1
No	1054 (99.91%)	982 (99.90%)	72 (100%)	
Yes	1 (0.09%)	1 (0.10%)	0 (0%)	
CEBPa mutation				0.132
No	1053 (99.81%)	982 (99.90%)	71 (98.61%)	
Yes	2 (0.19%)	1 (0.10%)	1 (1.39%)	

CUX1 mutation				0.24
No	1030 (97.63%)	961 (97.76%)	69 (95.83%)	
Yes	25 (2.37%)	22 (2.24%)	3 (4.17%)	
RUNX1 mutation				1
No	1043 (98.86%)	971 (98.78%)	72 (100%)	
Yes	12 (1.14%)	12 (1.22%)	0 (0%)	
ETV6 mutation				1
No	1046 (99.15%)	974 (99.08%)	72 (100%)	
Yes	9 (0.85%)	9 (0.92%)	0 (0%)	
CBL mutation				0.167
No	1002 (94.98%)	936 (95.22%)	66 (91.67%)	
Yes	53 (5.02%)	47 (4.78%)	6 (8.33%)	
KRAS mutation				1
No	1044 (98.96%)	972 (98.88%)	72 (100%)	
Yes	11 (1.04%)	11 (1.12%)	0 (0%)	
SH2B3 mutation				0.606
No	993 (94.12%)	926 (94.20%)	67 (93.06%)	
Yes	62 (5.88%)	57 (5.80%)	5 (6.94%)	
CSF3R mutation				1
No	1050 (99.53%)	978 (99.49%)	72 (100%)	
Yes	5 (0.47%)	5 (0.51%)	0 (0%)	
NRAS mutation				1
No	1041 (98.67%)	970 (98.68%)	71 (98.61%)	
Yes	14 (1.33%)	13 (1.32%)	1 (1.39%)	
KIT mutation				1
No	1054 (99.91%)	982 (99.90%)	72 (100%)	
Yes	1 (0.09%)	1 (0.10%)	0 (0%)	
BRAF mutation				1
No	1051 (99.62%)	979 (99.59%)	72 (100%)	
Yes	4 (0.38%)	4 (0.41%)	0 (0%)	
FLT3 mutation				1
No	1053 (99.81%)	981 (99.80%)	72 (100%)	
Yes	2 (0.19%)	2 (0.20%)	0 (0%)	
ABL1 mutation				1
No	1055 (100%)	983 (100%)	72 (100%)	
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
HRAS mutation				1
No	1055 (100%)	983 (100%)	72 (100%)	
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PTPN11 mutation				1
No	1055 (99.43%)	977 (99.39%)	72 (100%)	
Yes	6 (0.57%)	6 (0.61%)	0 (0%)	
WT1 mutation				1
No	1055 (100%)	983 (100%)	72 (100%)	
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
ETNK1 mutation				1
No	1055 (100%)	983 (100%)	72 (100%)	

Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CCND2 mutation			1
No	1050 (99.53%)	978 (99.49%)	72 (100%)
Yes	5 (0.47%)	5 (0.51%)	0 (0%)
NPM1 mutation			1
No	1055 (100%)	983 (100%)	72 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Table S5B: MPN patients' cytogenetic and molecular characteristics according to occurrence of venous thrombotic events during follow-up.

	All (n=1055)	Patients with no venous thrombotic event during FU (n=976)	Patients with venous thrombotic events during FU (n=79)	p value
Karyotype, nb (%)				0.172
Normal	99 (9.38%)	94 (9.63%)	5 (6.33%)	
Not normal excluding complex/monosomal	57 (5.40%)	50 (5.12%)	7 (8.86%)	
Complex/monosomal	9 (0.85%)	8 (0.82%)	1 (1.27%)	
JAK2 V617F mutation, nb (%)				0.011
No	320 (30.33%)	306 (31.35%)	14 (17.72%)	
Yes	735 (69.67%)	670 (68.85%)	65 (82.28%)	
JAK2 exon 12 mutation, nb (%)				
No	1048 (99.34%)	969 (99.28%)	79 (100%)	
Yes	7 (0.66%)	7 (0.72%)	0 (0%)	
CALR mutation, nb (%)				0.118
No	880 (83.41%)	809 (82.89%)	71 (89.87%)	
Yes	175 (16.59%)	167 (17.11%)	8 (10.13%)	
MPL mutation, nb (%)				0.763
No	1014 (96.11%)	937 (96%)	77 (97.47%)	
Yes	41 (3.89%)	39 (4%)	2 (2.53%)	
Triple negative, nb (%)				0.227
No	958 (90.81%)	883 (90.47%)	75 (94.94%)	
Yes	97 (9.19%)	93 (9.53%)	4 (5.06%)	
Number of additional mutations, median (IQR)	1 [0;2]	1 [0;2]	1 [0;2]	0.87
TET2 mutation				0.781
No	814 (77.16%)	754 (77.25%)	60 (75.95%)	
Yes	241 (22.84%)	222 (22.75%)	19 (24.05%)	
ASXL1 mutation				0.875
No	878 (83.22%)	811 (83.09%)	67 (84.81%)	
Yes	177 (16.78%)	165 (16.91%)	12 (15.19%)	
DNMT3A mutation				0.763
No	862 (81.71%)	796 (81.56%)	66 (83.54%)	
Yes	193 (18.29%)	180 (18.44%)	13 (16.46%)	
EZH2 mutation				0.575
No	1006 (95.36%)	929 (95.18%)	77 (97.47%)	

Yes	49 (4.64%)	47 (4.82%)	2 (2.53%)	
IDH1 mutation				0.043
No	1044 (98.96%)	968 (99.18%)	76 (96.20%)	
Yes	11 (1.04%)	8 (0.82%)	3 (3.80%)	
IDH2 mutation				0.688
No	1032 (97.82%)	955 (97.85%)	77 (97.47%)	
Yes	23 (2.18%)	21 (2.15%)	2 (2.53%)	
SETBP1 mutation				1
No	1048 (96.78%)	969 (99.28%)	79 (100%)	
Yes	7 (0.66%)	7 (0.72%)	0 (0%)	
SRSF2 mutation				0.71
No	1030 (97.63%)	953 (97.64%)	77 (97.47%)	
Yes	25 (2.37%)	23 (2.36%)	2 (2.53%)	
U2AF1 mutation				1
No	1021 (96.78%)	944 (96.72%)	77 (97.47%)	
Yes	34 (3.22%)	32 (3.28%)	2 (2.53%)	
SF3B1 mutation				0.541
No	1014 (96.11%)	939 (96.21%)	75 (94.94%)	
Yes	41 (3.89%)	37 (3.79%)	4 (5.06%)	
ZRSR2 mutation				0.311
No	1040 (98.58%)	963 (98.67%)	77 (97.47%)	
Yes	15 (1.42%)	13 (1.33%)	2 (2.53%)	
NFE2 mutation				0.059
No	1000 (94.79%)	929 (95.18%)	71 (89.87%)	
Yes	55 (5.21%)	47 (4.82%)	8 (10.13%)	
TP53 mutation				1
No	999 (94.69%)	924 (94.67%)	75 (94.94%)	
Yes	56 (5.31%)	52 (5.33%)	4 (5.06%)	
IKZF1 mutation				0.075
No	1054 (99.91%)	976 (100%)	78 (98.73%)	
Yes	1 (0.09%)	0 (0%)	1 (1.27%)	
CEBPa mutation				1
No	1053 (99.81%)	974 (99.80%)	79 (100%)	
Yes	2 (0.19%)	2 (0.20%)	0 (0%)	
CUX1 mutation				0.71
No	1030 (97.63%)	953 (97.64%)	77 (97.47%)	
Yes	25 (2.37%)	23 (2.36%)	2 (2.53%)	
RUNX1 mutation				0.609
No	1043 (98.86%)	965 (98.87%)	78 (98.73%)	
Yes	12 (1.14%)	11 (1.13%)	1 (1.27%)	
ETV6 mutation				0.141
No	1046 (99.15%)	969 (99.28%)	77 (97.47%)	
Yes	9 (0.85%)	7 (0.72%)	2 (2.53%)	
CBL mutation				0.423
No	1002 (94.98%)	925 (94.77%)	77 (97.47%)	
Yes	53 (5.02%)	51 (5.23%)	2 (2.53%)	
KRAS mutation				0.577

No	1044 (98.96%)	966 (98.98%)	78 (98.73%)
Yes	11 (1.04%)	10 (1.02%)	1 (1.27%)
SH2B3 mutation			1
No	993 (94.12%)	918 (94.06%)	75 (94.94%)
Yes	62 (5.88%)	58 (5.94%)	4 (5.06%)
CSF3R mutation			1
No	1050 (99.53%)	971 (99.49%)	79 (100%)
Yes	5 (0.47%)	5 (0.51%)	0 (0%)
NRAS mutation			0.616
No	1041 (98.67%)	962 (98.57%)	79 (100%)
Yes	14 (1.33%)	14 (1.43%)	0 (0%)
KIT mutation			1
No	1054 (99.91%)	975 (99.90%)	79 (100%)
Yes	1 (0.09%)	1 (0.10%)	0 (0%)
BRAF mutation			1
No	1051 (99.62%)	972 (99.59%)	79 (100%)
Yes	4 (0.38%)	4 (0.41%)	0 (0%)
FLT3 mutation			1
No	1053 (99.81%)	974 (99.80%)	79 (100%)
Yes	2 (0.19%)	2 (0.20%)	0 (0%)
ABL1 mutation			1
No	1055 (100%)	976 (100%)	79 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HRAS mutation			1
No	1055 (100%)	976 (100%)	79 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PTPN11 mutation			1
No	1055 (99.43%)	970 (99.39%)	79 (100%)
Yes	6 (0.57%)	6 (0.61%)	0 (0%)
WT1 mutation			1
No	1055 (100%)	976 (100%)	79 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ETNK1 mutation			1
No	1055 (100%)	976 (100%)	79 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CCND2 mutation			0.323
No	1050 (99.53%)	972 (99.59%)	78 (98.73%)
Yes	5 (0.47%)	4 (0.41%)	1 (1.27%)
NPM1 mutation			1
No	1055 (100%)	976 (100%)	79 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Table S6A: Univariate and multivariate Cox model of arterial thrombosis associated factors in MPN patients.

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	pval	HR	95% CI	pval
Age at MPN diagnosis > 60 years						
No	1					
Yes	3.43	[2.08;5.66]	0.0001	2.29	[1.34;3.91]	0.002
MPN subtype						
ET	1					
PV	0.96	[0.58;1.58]	0.89			
MF	0.44	[0.14;1.45]	0.179			
MDS/MPN	4.78	[0.64;35.30]	0.125			
MPN unclassified	1.67	[0.40;6.91]	0.482			
Cardiovascular Risk Factor *						
No	1					
Yes	2.28	[1.31;3.99]	0.004	1.86	[1.09;3.46]	0.023
Arterial thrombosis event anterior to diagnosis and/or at diagnosis						
No	1					
Yes	2.68	[1.51;4.75]	0.001	2.03	[1.09;3.58]	0.024
Venous thrombosis event anterior to diagnosis and/or at diagnosis						
No	1					
Yes	0.85	[0.39;1.86]	0.687			
Ht (%)	1.01	[0.97;1.05]	0.629			
Platelets (G/L)	1	[0.99;1.00]	0.053			
WBC (G/L)	0.96	[0.87;1.05]	0.401			
JAK 2 V617F mutation						
No	1					
Yes	1.11	[0.67;1.86]	0.675			
CALR mutation						
No	1					
Yes	1.2	[0.68;2.13]	0.519			
MPL mutation						
No	1					
Yes	1.07	[0.34;3.40]	0.907			
Triple negative						
No	1					
Yes	0.43	[0.14;1.39]	0.161			
Number of additionnal mutations						
	1.12	[0.98;1.29]	0.096			
Epigenetic regulator mutations						
No	1					
Yes	2.08	[1.31;3.31]	0.002	1.74	[1.08;2.80]	0.022
Spliceosome mutations						
No	1					
Yes	0.15	[0.02;1.11]	0.063			
Signalisation transducer mutations						

No	1					
Yes	1.51	[0.80;2.89]	0.202			
Transcriptional factor mutations						
No	1					
Yes	1.51	[0.75;3.05]	0.243			
Adverse prognosis mutations						
No	1					
Yes	0.56	[0.30;1.04]	0.068			
Antiplatelet drug prior to event during FU						
No	1					
Yes	1.37	[0.77;2.47]	0.283			
Anticoagulant drug prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.84	[0.40;1.76]	0.648			
Hydroxyurea prior to event during FU						
No	1					
Yes	1.27	[0.73;2.20]	0.381			
Interferon-alpha prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.34	[0.19;0.62]	0.0001	0.45	[0.24;0.83]	0.011
Ruxolitinib prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.05	[0.007;0.38]	0.004	0.049	[0.006;0.35]	0.003
Other cytoreductive treatment prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.59	[0.34;1.02]	0.062			

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

Table S6B: Univariate and multivariate Cox model of venous thrombosis associated factors in MPN patients.

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	pval	HR	95% CI	pval
Age at MPN diagnosis > 60 years						
No	1					
Yes	1.15	[0.82;2.39]	0.224			
MPN subtype						
ET	1					
PV	1.47	[0.91;2.40]	0.115			
MF	1.64	[0.80;3.38]	0.174			
MDS/MPN	4.78	0.65;35.42]	0.125			
MPN unclassified	2.83	[0.86;9.29]	0.085			

Cadiovascular Risk Factor *

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.86	[0.55;1.35]	0.524			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Arterial thrombosis event anterior to diagnosis and/or at diagnosis

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	1.4	[0.73;2.74]	0.311			
-----	-----	-------------	-------	--	--	--

Venous thrombosis event anterior to diagnosis and/or at diagnosis

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	2.05	[1.19;3.50]	0.009	2.48	[1.42;4.34]	0.001
-----	------	-------------	--------------	------	-------------	--------------

Ht (%)	1.01	[0.97;1.04]	0.775			
---------------	------	-------------	-------	--	--	--

Platelets (G/L)	0.99	[0.99;1.00]	0.064			
------------------------	------	-------------	-------	--	--	--

WBC (G/L)	1.01	[0.98;1.06]	0.426			
------------------	------	-------------	-------	--	--	--

JAK 2 V617F mutation

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	2.13	[1.20;3.80]	0.01	2.66	[1.47;4.86]	0.001
-----	------	-------------	-------------	------	-------------	--------------

CARL mutation

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.52	[0.25;1.07]	0.077			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

MPL mutation

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.65	[0.16;2.63]	0.543			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Triple negative

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.53	[0.19;1.45]	0.216			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Number of additionnal mutations	0.96	[0.82; 1.12]	0.658			
--	------	--------------	-------	--	--	--

Epigenetic regulator mutations

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.99	[0.62;1.57]	0.962			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Spliceosome mutations

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	1.32	[0.66;2.65]	0.43			
-----	------	-------------	------	--	--	--

Signalisation transducer mutations

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.55	[0.22;1.36]	0.197			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Transcriptionnal factor mutations

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	1.52	[0.79;2.96]	0.213			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Adverse prognosis mutations

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.88	[0.53;1.48]	0.64			
-----	------	-------------	------	--	--	--

Antiplatelet drug prior to event during FU

No	1					
----	---	--	--	--	--	--

Yes	0.67	[0.42;1.07]	0.093			
-----	------	-------------	-------	--	--	--

Anticoagulant drug prior to event during FU

No	1					
Yes	1.53	[0.84;2.78]	0.159			
Hydroxyurea prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.49	[0.31;0.77]	0.002	0.43	[0.28;0.68]	0.0001
Interferon-alpha prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.18	[0.09;0.36]	0.0001	0.15	[0.07;0.31]	0.0001
Ruxolitinib prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.47	[0.22;0.99]	0.047	0.48	[0.23;0.99]	0.049
Other cytoreductive treatment prior to event during FU						
No	1					
Yes	0.74	[0.45;1.24]	0.264			

*Cardiovascular risk factors included at least one of the following factors: male sex, use of tobacco, arterial hypertension, diabetes or hypercholesterolemia.

Table S7: Causes of death in MPN patients according to occurrence of arterial or venous thrombotic events during follow-up.

	All (n=1055)	Patients with arterial thrombotic events during FU (n=72)	Patients with venous thrombotic events during FU (n=79)	p value
Death during FU, nb (%)				0.63
No	946 (89.67%)	61 (84.72%)	70 (88.61%)	
Yes	109 (10.33%)	11 (15.28%)	9 (11.39%)	
Cause of death, nb (%)				0.116
Arterial thrombotic event	2 (0.19%)	2 (2.78%)	0 (0%)	
Venous thrombotic event	2 (0.19%)	0 (0%)	2 (2.53%)	
Hemorrhagic event	10 (0.95%)	0 (0%)	1 (1.27%)	
General condition deterioration	7 (0.66%)	2 (2.78%)	2 (2.78%)	
Pulmonary or cerebral leukostasis	9 (0.85%)	1 (1.39%)	1 (1.39%)	
HSCT	14 (1.33%)	0 (0%)	0 (0%)	
Infection	32 (3.03%)	4 (5.56%)	0 (0%)	
Solid cancer	8 (0.76%)	0 (0%)	1 (1.27%)	
Other	5 (0.47%)	0 (0%)	1 (1.27%)	
Indetermined	20 (1.90%)	2 (2.78%)	1 (1.27%)	
MPN state at death, nb (%)				0.642
Chronic initial MPN	70 (6.64%)	6 (8.33%)	7 (8.86%)	
MF transformation	9 (0.85%)	1 (1.39%)	1 (1.27%)	
AML/MDS transformation	30 (2.84%)	4 (5.56%)	1 (1.27%)	

MPN=Myeloproliferative Neoplasms, MF=Myelofibrosis, MDS=Myelodysplastic Syndrom, AML=Acute Myeloid Leukemia, HSCT=Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

DISCUSSION – PERSPECTIVES

Discussion

Les évènements thrombotiques artériels et veineux demeurent la principale complication des NMP, avec une morbi-mortalité élevée. Les scores de risque et les traitements préventifs actuels ne font pas de distinction entre thromboses artérielles et thromboses veineuses, malgré des physiopathologies différentes. De plus, l'impact des mutations additionnelles sur la survenue des thromboses artérielles et veineuses dans les NMP a très peu été étudié.

En analysant les facteurs cliniques, biologiques et moléculaires associés à la survenue de thromboses artérielles d'une part et à la survenue de thromboses veineuses d'autre part, dans une large cohorte de 1055 patients atteints de NMP, nous avons montré que les thromboses artérielles et les thromboses veineuses étaient deux entités très différentes.

Concernant les thromboses artérielles, notre analyse multivariée a confirmé qu'un âge supérieur à 60 ans au diagnostic, des facteurs de risque cardiovasculaires et un antécédent d'évènements thrombotiques artériels, étaient des facteurs associés de manière indépendante à la survenue de thromboses artérielles. Carrobio et al. avaient mis en évidence en 2011, chez 891 patients atteints de TE, qu'un âge supérieur à 60 ans, un antécédent de thrombose artérielle ou veineuse et la présence de facteurs de risque cardiovasculaires (consommation de tabac, HTA ou diabète) étaient des facteurs de risque indépendants de thrombose artérielle (59). Plus récemment, Barbui et al. ont également montré qu'un âge supérieur à 65 ans et un antécédent de thrombose artérielle étaient les deux facteurs de risque associés de manière indépendante à la survenue de thrombose artérielle au sein d'une cohorte de 1500 patients atteints de PV (114). De manière plus intéressante, nous avons mis en évidence pour la première fois dans une large cohorte incluant l'ensemble des NMP, que certaines mutations additionnelles avaient un impact sur la survenue des évènements thrombotiques artériels. En effet, des mutations au sein des gènes *TET2* ou *DNMT3A* apparaissent comme des facteurs de risque moléculaires indépendants de thrombose artérielle, suggérant que ces mutations additionnelles identifiées par NGS pourraient être incluses dans de nouveaux scores de risque. Les études de Segura-Diaz et al. en 2020 (147) et de Ortmann et al. en 2015 (148), chez 55 patients atteints de PV et 246 patients atteints de NMP *JAK2*^{V167F} mutées respectivement, suggéraient déjà le rôle de la mutation *TET2* sur le risque de survenue de thrombose, sans toutefois faire de distinction entre évènements artériels et veineux.

D'un point de vu physiopathologique, les événements thrombotiques artériels dans les NMP semblent être la conséquence d'un phénomène inflammatoire accru lié à i) l'âge et aux facteurs de risque cardiovasculaire et ii) aux clones hématopoïétiques *TET2/DNMT3A* mutés. En effet, plusieurs études ont montré que l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires étaient associés de manière indépendante au phénomène inflammatoire, lui-même responsable d'une augmentation de la plaque athéromateuse, point de départ principal des événements thrombotiques artériels (149–152). D'autre part, *TET2* et *DNMT3A* sont les deux mutations les plus fréquemment retrouvées chez les personnes atteintes d'hématopoïèse clonale à pronostic indéterminé (CHIP). Le risque augmenté d'évènements cardiovasculaires chez les personnes présentant une CHIP est maintenant bien établi (38,153). Par analogie, l'hyperactivation de la voie JAK-STAT dans les NMP associée à des mutations additionnelles retrouvées dans les CHIP, pourrait être responsable d'un phénomène inflammatoire accru, responsable d'une incidence plus élevée d'évènements thrombotiques artériels. D'un point de vu mécanistique, Avagyan et al. (154) ont montré dans un modèle de zebrafish que des mutations dans les CSH des gènes impliqués dans la régulation épigénétique entraînaient une augmentation des voies pro-inflammatoires dans les cellules myéloïdes matures. Cette inflammation chronique participe à la survenue d'évènements cardiovasculaires d'une part, et d'autre part, conduit au développement de réponses anti-inflammatoires dans les CSH mutées. Ainsi, cette résistance à l'inflammation développée par les CSH mutées leur confère un avantage clonal et explique l'expansion clonale de cette sous-population et *in fine* le phénomène de CHIP. Cette augmentation de la réponse inflammatoire induite par les mutations *TET2* et *DNMT3A* chez les patients atteints de NMP, pourrait donc expliquer la survenue plus fréquente d'évènements cardiovasculaires mais aussi, l'incidence accrue des transformations en LAM/SMD, comme ce que nous avons observé dans notre cohorte artérielle.

D'un point de vu thérapeutique, cette hypothèse d'évènements thrombotiques artériels induits par l'inflammation, pourrait expliquer l'absence d'effet de l'hydroxyurée dans la prévention des thromboses artérielles, contrairement à l'interféron alpha ou au ruxolitinib. En plus de leur effet cytoréducteur, l'effet immunomodulateur de l'interféron alpha (155,156), et l'effet immunosupresseur du ruxolitinib (157–159) pourraient diminuer la réponse inflammatoire, impliquée dans la genèse des événements thrombotiques artériels ce qui expliquerai ainsi leur efficacité dans la prévention de ces événements. A notre connaissance, l'effet protecteur de l'interféron alpha et du ruxolitinib n'avait encore jamais été rapporté dans une large cohorte, bien qu'il ait été suggéré par plusieurs méta-analyses (131,132,138,139). L'effet préventif de l'interféron alpha sur la survenue de thromboses artérielles associées à des clones *DNMT3A* mutés, peut paraître en désaccord avec les études récentes qui ont montré une résistance des clones *DNMT3A* à l'interféron alpha (160,161).

Dans notre analyse de sous-groupe dans la population de patients traités par interféron alpha, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre l'incidence des évènements thrombotiques artériels dans le groupe de patients avec une mutation de *DNMT3A* et dans le groupe de patients sans mutation de *DNMT3A* (2/59 (3.39%) versus 12/306 (3.92%); $p=0.99$); suggérant qu'un traitement par interféron alpha pourrait prévenir la survenue des évènements thrombotiques artériels quel que soit le statut mutationnel de *DNMT3A*. Ainsi, les effets pro-inflammatoires des clones *DNMT3A* mutés semblent rester sensibles à l'immunomodulation induite par l'interféron alpha, malgré la sélection clonale de *DNMT3A* décrite sous traitement par l'interféron alpha (162).

Un traitement préventif par anti-agrégant plaquettaire, n'a pas montré d'efficacité dans la prévention des évènements thrombotiques artériels dans notre cohorte, quelque soit le sous-type de NMP étudié. Dans la TE, une anti-agrégation plaquettaire n'a jamais prouvé son efficacité dans la prévention du risque thrombotique dans des essais prospectifs. En revanche, dans la PV, l'étude CYTO-PV a mis en évidence de manière prospective qu'un traitement préventif par aspirine était protecteur de la survenue de thromboses artérielles et/ou veineuses (120). Dans l'étude rétrospective récente de Barbui et al. au sein d'une cohorte de 1500 patients atteints de PV, un traitement par anti-agrégation plaquettaire n'était pas non plus associé à une moindre survenue de thromboses artérielles (114). Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, nos résultats concernant les effets des différents traitements devront être confirmés dans des études prospectives.

L'incidence des évènements thrombotiques artériels dans notre cohorte était plus faible que celle observée dans la littérature (163). L'âge médian inférieur de notre cohorte (55 ans) comparativement à un âge médian de 65 ans dans la grande majorité des cohortes de NMP explique probablement en partie cette différence ; l'incidence des évènements thrombotiques artériels augmentant avec l'âge. La plus grande proportion de patients (33%) ayant reçu un traitement par interféron alpha dans notre cohorte comparativement aux chiffres retrouvés dans la littérature pourrait aussi expliquer l'incidence plus faible d'évènements artériels au cours du suivi dans notre cohorte de NMP.

A contrario des évènements thrombotiques artériels, l'incidence des évènements thrombotiques veineux dans notre cohorte était plus élevée que celle décrite dans la littérature. Notre service d'hématologie, en collaboration avec le service d'hépatologie de l'hôpital Beaujon, est un centre de référence des thromboses splanchniques associées aux NMP. Cette spécificité explique probablement l'incidence plus élevée d'évènements thrombotiques veineux antérieurs ou lors du diagnostic de la NMP, observée dans notre cohorte. Cette incidence plus élevée n'a pas introduit de biais dans notre analyse multivariée qui s'est uniquement intéressée aux évènements thrombotiques postérieurs.

Concernant la survenue d'évènements thrombotiques veineux au cours du suivi, notre analyse multivariée a mis en évidence qu'un antécédent de thrombose veineuse et la présence d'une mutation driver $JAK2^{V617F}$ étaient des facteurs associés à la survenue de ces évènements. En revanche, dans notre cohorte ni un âge supérieur à 60 ans ni la présence de mutations additionnelles n'étaient associés à la survenue de thromboses veineuses. Ces résultats sont cohérents avec ceux des études récentes (114) et mettent en évidence la physiopathologie différente des thromboses artérielles et veineuses dans les NMP. De plus, l'hydroxyurée, l'interféron alpha ou le ruxolitinib étaient tous indépendamment associés à une diminution de survenue de thromboses veineuses, suggérant que les thromboses veineuses sont en lien avec la prolifération clonale myéloïde et sont ainsi sensibles à l'effet cytoréducteur des traitements.

En raison de caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires différentes entre les évènements thrombotiques artériels et veineux dans notre cohorte de NMP, suggérant une physiopathologie différente, nous avons développé deux scores de risque, prédictifs des évènements thrombotiques artériels d'une part et veineux d'autre part. Dans notre score de risque artériel, nous avons inclus les quatre facteurs de risque indépendants en analyse multivariée (antécédents de thrombose artérielle, âge > 60 ans, facteurs de risque cardiovasculaire et mutations de $TET2$ ou $DNMT3A$) permettant de classer les patients en faible risque ou risque élevé. Le pouvoir de discrimination de ce score artériel, quel que soit le sous-type de NMP, était meilleur que les scores de risque actuellement recommandés pour identifier les patients à risque thrombotique artériel. Dans notre score de risque veineux, nous avons inclus uniquement les deux facteurs de risque indépendants en analyse multivariée (antécédents de thrombose veineuse ou mutation $JAK2^{V617F}$) permettant de classer les patients en faible risque et risque élevé. Le pouvoir de discrimination de ce score veineux était limité, tout comme celui des scores de risque actuellement recommandés au sein de notre cohorte. La sensibilité de notre score était bonne mais sa spécificité était faible. Les performances de notre score veineux, pourraient être améliorées par l'adjonction de facteurs actuellement non mesurés au moment du diagnostic et participant probablement à la genèse des évènements thrombotiques veineux, notamment le taux de NETose (82) ou la présence de la mutation $JAK2^{V617F}$ dans les cellules endothéliales (93). Effectivement, certains patients présentant la mutation $JAK2^{V617F}$ dans leur CSH, présentent probablement la même mutation dans leurs cellules endothéliales, potentiellement dérivées d'un même clone ancestral. Sélectionner uniquement les patients présentant à la fois la mutation $JAK2^{V617F}$ dans leur compartiment hématopoïétique et endothélial, permettrait sans doute de mieux sélectionner les patients à risque de thromboses veineuses et de réduire le nombre de faux positifs, pour *in fine* améliorer la spécificité de notre score veineux.

Pour certains facteurs de risque, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative dans les analyses par sous-type de NMP, notamment pour les mutations *TET2* ou *DNMT3A* chez les patients présentant une TE et chez les patients présentant une MF. La faible incidence des mutations additionnelles dans la TE et la faible fréquence d'évènements thrombotiques artériels dans notre cohorte de MF pourraient expliquer l'absence de différence statistiquement significative dans ces deux cohortes, malgré une tendance non statistiquement significative.

Enfin, dans notre cohorte le rapport du taux de PNN/lymphocytes n'est pas un facteur associé aux évènements thrombotiques veineux, contrairement à l'étude récente de Barbui et al. (114). Le nombre important de données manquantes pourrait être l'une des explications à cette absence de significativité.

L'ensemble de nos résultats et de nos hypothèses physiopathologiques sont résumées dans la **Figure 12**.

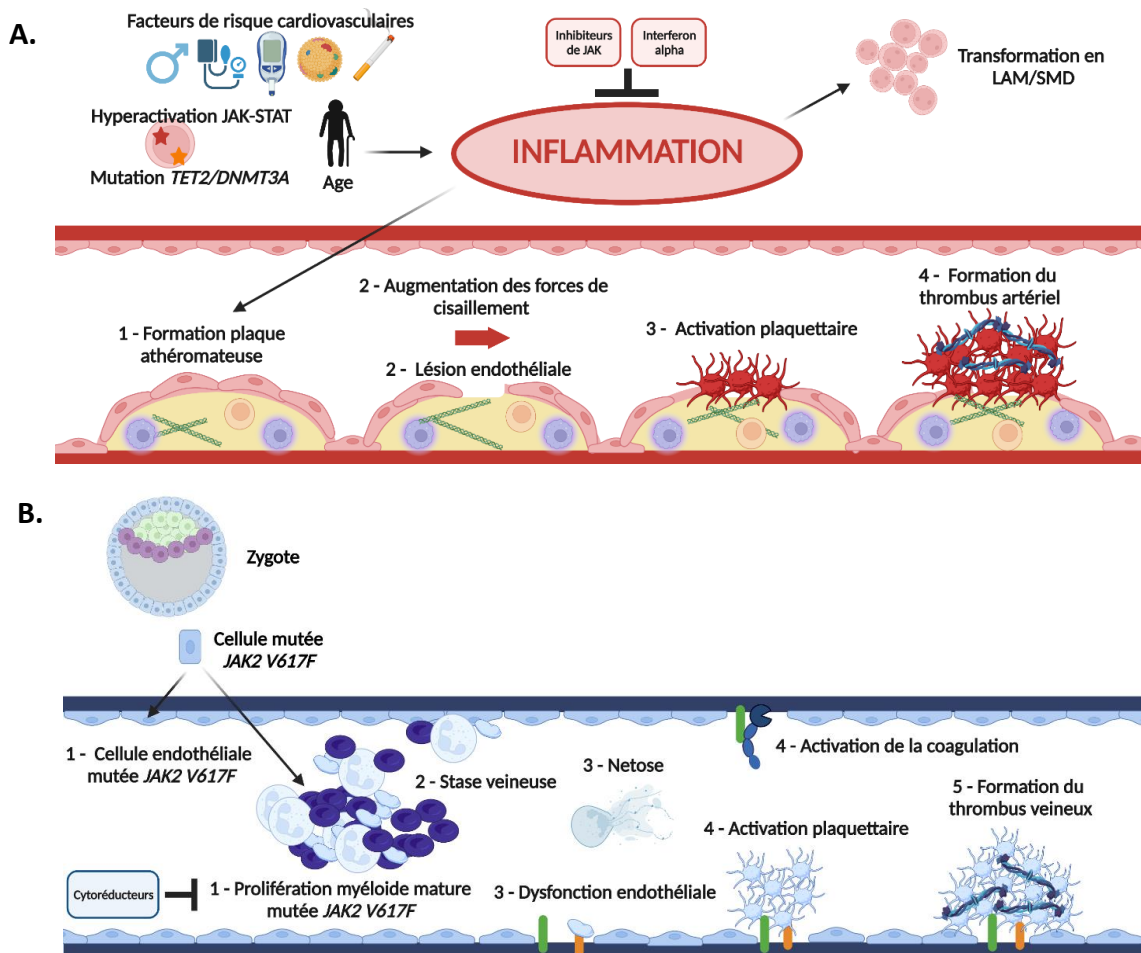


Figure 12 : Facteurs associés aux thromboses artérielles et veineuses dans les NMP.

A – Facteurs associés aux thromboses artérielles dans les NMP.

Les facteurs de risque cardiovasculaires (sexe masculin, HTA, diabète, hypercholestérolémie ou tabac), l'âge, l'hyperactivation de la voie JAK-STAT et les mutations additionnelles des gènes *TET2* ou *DNMT3A* participent au phénomène inflammatoire. Ce dernier favorise la formation d'une plaque athéromateuse, point de départ des thromboses artérielles dans la majorité des cas. Elle est responsable d'une augmentation des forces de cisaillement et de lésion endothéliale, contribuant à une activation plaquettaire accrue et *in fine* à la formation du thrombus artériel. D'autre part, ce phénomène inflammatoire pourrait également participer à la transformation en syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM) des NMP. L'interféron alpha, traitement immunomodulateur et le ruxolitinib, traitement immunopresseur, en diminuant ces signaux pro-inflammatoires pourraient permettre de diminuer le risque de survenue de thromboses artérielles et de transformation en hémopathies plus agressives.

B- Facteurs associés aux thromboses veineuses dans les NMP.

La mutation *JAK2*^{V617F} pourrait survenir dans une cellule ancestrale commune aux cellules souches hématopoïétiques et cellules endothéliales ; à l'origine à la fois d'une prolifération myéloïde mature et de cellules endothéliales au phénotype pro-coagulant (augmentation de l'expression de la P-Selectin). L'augmentation du nombre de cellules sanguines dans le réseau veineux est responsable d'une stase veineuse, entraînant une hypoxie relative et une dysfonction endothéliale. Cette dernière favorise alors l'activation et l'adhésion plaquettaire au sous endothélium. D'autre part, les polynucléaires neutrophiles présentant la mutation *JAK2*^{V617F} libèrent des filets de leur ADN décondensé (NETs, neutrophil Extracellular Traps) qui vont activer à la fois les plaquettes et les phénomènes de coagulation ; ces deux phénomènes aboutissant *in fine* à la formation du thrombus veineux. Les traitements cytoréducteurs permettraient de diminuer le risque de survenue de thromboses veineuses en inhibant la prolifération myéloïde mature *JAK2*^{V617F} mutée.

Schéma réalisé à l'aide de biorender.

Perspectives

Dans un premier temps, nous prévoyons de valider les performances de nos scores de risque de thromboses artérielles et veineuses dans une cohorte externe de NMP afin de confirmer leur pouvoir de discrimination.

D'autre part, le pouvoir de discrimination de notre score veineux mais aussi celui de notre score artériel, pourraient être améliorés par l'inclusion de certains paramètres déjà identifiés comme de potentiels facteurs de risque, mais actuellement non-mesurés au diagnostic. Parmi eux, le phénomène de NETose qui semble jouer un rôle important dans la genèse des évènements thrombotiques et la présence de cellules endothéliales possédant la mutation $JAK2^{V617F}$. Une étude française est actuellement en cours chez 350 patients atteints de NMP pour mesurer dans le plasma de ces patients la présence de NET. Elle permettra de confirmer ou non si ce phénomène joue un rôle dans la genèse des évènements thrombotiques veineux et/ou artériels au cours des NMP et si sa mesure nécessite d'être implémentée pour mieux prédire le risque thrombotique dans ces hémopathies. Identifier au diagnostic les patients porteurs d'une mutation $JAK2^{V617F}$ dans leurs cellules endothéliales et évaluer de manière prospective leur risque de thrombose artérielle ou veineuse pourrait aussi être une piste d'amélioration intéressante.

Enfin, au sein de notre cohorte initiale de 1622 patients, 567 patients n'avaient jamais eu d'analyse moléculaire par NGS et ont donc été exclus de notre analyse finale. Nos résultats suggèrent que certaines mutations additionnelles sont impliquées dans la genèse des évènements thrombotiques au cours des NMP. Ainsi, implémenter la réalisation d'un NGS lors du diagnostic de toute NMP, pourrait permettre de confirmer nos résultats sur de plus larges cohortes et de mettre en évidence d'autres mutations additionnelles potentiellement impliquées dans la genèse des évènements thrombotiques au cours des NMP ; non identifiées dans notre étude par manque de puissance.

A partir de nos résultats et après leur validation dans d'autres cohortes de NMP, les futurs scores de risque et les futures recommandations de traitement préventif dans les NMP devront probablement considérer les thromboses artérielles et les thromboses veineuses comme deux entités distinctes.

CONCLUSION

Au total, notre étude monocentrique portant sur 1055 patients, a mis en évidence que les thromboses artérielles et les thromboses veineuses dans les NMP étaient deux entités très différentes avec une physiopathologie et des facteurs de risque cliniques, biologiques et moléculaires spécifiques.

En effet, un âge supérieur à 60 ans, un antécédent de thrombose artérielle, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou d'une mutation additionnelle dans les gènes *TET2* ou *DNMT3A* sont associés de manière indépendante à la survenue de thromboses artérielles au cours des NMP ; alors qu'un antécédent de thrombose veineuse et une mutation « driver » *JAK2*^{V617F} sont associés à la survenue de thromboses veineuses.

A partir de ces facteurs identifiés en analyse multivariée nous avons développé deux scores: l'un prédictif de la survenue de thromboses artérielles et l'autre prédictif de la survenue de thromboses veineuses, séparant tous les deux les patients en deux groupes, à faible et à haut risque thrombotique. Notre score de risque artériel permet une meilleure prédiction de la survenue des événements thrombotiques artériels que l'ensemble des scores actuellement utilisés, quel que soit le sous type de NMP. En revanche, le pouvoir de discrimination de notre score de risque veineux est faible, au même titre que celui des autres scores de risque actuellement recommandés.

Incrémenter ces scores prédictifs avec de nouveaux paramètres identifiés comme facteurs associés aux thromboses dans les NMP, tels que la présence de cellules endothéliales portant la mutation *JAK2*^{V617F} ou la présence de NETs, pourrait permettre à l'avenir d'améliorer la performance de nos scores, ouvrant la voie vers une meilleure prévention de la survenue des événements thrombotiques dans les NMP.

JK  22/02/2022

BIBLIOGRAPHIE

1. Tremblay D, Yacoub A, Hoffman R. Overview of Myeloproliferative Neoplasms: History, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* avr 2021;35(2):159-76.
2. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood.* avr 1951;6(4):372-5.
3. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med.* 21 oct 1976;295(17):913-6.
4. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood.* nov 1981;58(5):916-9.
5. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature.* 1 juin 1973;243(5405):290-3.
6. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 28 avr 2005;434(7037):1144-8.
7. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* juill 2006;3(7):e270.
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 19 déc 2013;369(25):2391-405.
9. Soret J, Kiladjian K. [Myeloproliferative syndromes]. *Rev Prat.* févr 2021;71(2):e39-49.
10. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 22 juin 2022;
11. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* juill 2020;42:100706.
12. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Baratè C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica.* janv 2003;88(1):13-8.
13. Cario H, Schwarz K, Herter JM, Komrska V, McMullin MF, Minkov M, et al. Clinical and molecular characterisation of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera. *Br J Haematol.* août 2008;142(4):622-6.

14. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol.* août 2016;174(3):382-96.
15. Van Egeren D, Escabi J, Nguyen M, Liu S, Reilly CR, Patel S, et al. Reconstructing the Lineage Histories and Differentiation Trajectories of Individual Cancer Cells in Myeloproliferative Neoplasms. *Cell Stem Cell.* 4 mars 2021;28(3):514-523.e9.
16. Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene.* 23 mai 2013;32(21):2601-13.
17. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 22 mars 2017;18(4):374-84.
18. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* janv 2016;12(1):25-36.
19. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 1 févr 2007;356(5):459-68.
20. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood.* 15 nov 2006;108(10):3472-6.
21. Lee TS, Kantarjian H, Ma W, Yeh CH, Giles F, Albitar M. Effects of clinically relevant MPL mutations in the transmembrane domain revealed at the atomic level through computational modeling. *PLoS One.* 2011;6(8):e23396.
22. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 19 déc 2013;369(25):2379-90.
23. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv.* 13 déc 2016;1(2):105-11.
24. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv.* 29 nov 2016;1(1):21-30.
25. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* mai 2018;32(5):1057-69.
26. Marcault C, Zhao LP, Maslah N, Verger E, Daltro de Oliveira R, Soret-Dulphy J, et al. Impact of NFE2 mutations on AML transformation and overall survival in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 25 nov 2021;138(21):2142-8.
27. Zhao LP, Boy M, Azoulay C, Clappier E, Sébert M, Amable L, et al. Genomic landscape of MDS/CMML associated with systemic inflammatory and autoimmune disease. *Leukemia.* sept 2021;35(9):2720-4.
28. W V, R K. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* [Internet]. 2 sept 2017 [cité 11 juin 2022];129(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028029/>

29. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.* 11 oct 2018;379(15):1416-30.
30. Jones AV, Chase A, Silver RT, Oscier D, Zoi K, Wang YL, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet.* avr 2009;41(4):446-9.
31. Oddsson A, Kristinsson SY, Helgason H, Gudbjartsson DF, Masson G, Sigurdsson A, et al. The germline sequence variant rs2736100_C in TERT associates with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* juin 2014;28(6):1371-4.
32. Bao EL, Nandakumar SK, Liao X, Bick AG, Karjalainen J, Tabaka M, et al. Inherited myeloproliferative neoplasm risk affects haematopoietic stem cells. *Nature.* oct 2020;586(7831):769-75.
33. Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 25 août 2016;128(8):1121-8.
34. Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Blais N, Lalonde Y, et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood.* 1 juill 1996;88(1):59-65.
35. Champion KM, Gilbert JG, Asimakopoulos FA, Hinshelwood S, Green AR. Clonal haemopoiesis in normal elderly women: implications for the myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* juin 1997;97(4):920-6.
36. Buscarlet M, Tessier A, Provost S, Mollica L, Busque L. Human blood cell levels of 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) decline with age, partly related to acquired mutations in TET2. *Exp Hematol.* nov 2016;44(11):1072-84.
37. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med.* déc 2014;20(12):1472-8.
38. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):111-21.
39. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 25 déc 2014;371(26):2477-87.
40. Braun LM, Zeiser R. Immunotherapy in Myeloproliferative Diseases. *Cells.* 26 juin 2020;9(6):E1559.
41. Kitagawa M, Kurata M, Onishi I, Yamamoto K. Bone marrow niches in myeloid neoplasms. *Pathol Int.* févr 2020;70(2):63-71.
42. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 16 oct 2014;124(16):2507-13; quiz 2615.
43. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2014;27(2):141-53.

44. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 20 févr 2011;29(6):761-70.
45. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. sept 2013;27(9):1874-81.
46. Ruggiu M, Cassinat B, Kiladjian JJ, Raffoux E, Giraudier S, Robin M, et al. Should Transplantation Still Be Considered for Ph1-Negative Myeloproliferative Neoplasms in Transformation? *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2020;26(6):1160-70.
47. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 26 mars 2009;113(13):2895-901.
48. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 4 mars 2010;115(9):1703-8.
49. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, 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*. 1 févr 2011;29(4):392-7.
50. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 1 févr 2018;36(4):310-8.
51. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1769-70.
52. Cj F, Ltk M, Jl A, Ma C, D C, Cvp J, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society [Internet]*. 27 mars 2019 [cité 11 juin 2022];28(151). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918022/>
53. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. sept 2016;145:27-33.
54. Adelborg K, Corraini P, Darvalics B, Frederiksen H, Ording A, Horváth-Puhó E, et al. Risk of thromboembolic and bleeding outcomes following hematological cancers: A Danish population-based cohort study. *J Thromb Haemost*. août 2019;17(8):1305-18.
55. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, Thiele J, Rumi E, Gisslinger H, 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*. mai 2015;90(5):434-7.

56. Montanaro M, Latagliata R, Cedrone M, Spadea A, Rago A, Di Giandomenico J, et al. Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1,144 patients. *Am J Hematol.* mai 2014;89(5):542-6.
57. Buxhofer-Ausch V, Gisslinger H, Thiele J, Gisslinger B, Kvasnicka HM, Müllauer L, et al. Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO-defined early/prefibrotic myelofibrosis: an international study of 264 patients. *Am J Hematol.* juill 2012;87(7):669-72.
58. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood.* 28 janv 2010;115(4):778-82.
59. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2 juin 2011;117(22):5857-9.
60. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 13 déc 2012;120(25):4921-8.
61. How J, Trinkaus KM, Oh ST. Distinct clinical, laboratory and molecular features of myeloproliferative neoplasm patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol.* oct 2018;183(2):310-3.
62. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FWG, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood.* 15 mai 2008;111(10):4922-9.
63. Debureaux PE, Cassinat B, Soret-Dulphy J, Mora B, Verger E, Maslah N, et al. Molecular profiling and risk classification of patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thromboses. *Blood Adv.* 11 août 2020;4(15):3708-15.
64. Dentali F, Ageno W, Rumi E, Casetti I, Poli D, Scoditti U, et al. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. *Thromb Res.* juill 2014;134(1):41-3.
65. Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M, Franchi F, Gianniello F, Bucciarelli P, et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* juin 2012;10(6):998-1003.
66. Lamy M, Palazzo P, Agius P, Chomel JC, Ciron J, Berthomet A, et al. Should We Screen for Janus Kinase 2 V617F Mutation in Cerebral Venous Thrombosis? *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(3-4):97-104.
67. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* janv 2013;13(1):34-45.
68. Sevitt S. Thrombosis and embolism after injury. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1970;4:86-101.
69. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* sept 2009;23(5):225-9.
70. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature.* 21 févr 2008;451(7181):914-8.

71. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 22 avr 2021;137(16):2152-60.
72. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 26 sept 2013;122(13):2176-84.
73. Guy A, Poisson J, James C. Pathogenesis of cardiovascular events in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. avr 2021;35(4):935-55.
74. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. mai 2005;33(5):523-30.
75. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*. févr 2006;91(2):169-75.
76. Panova-Noeva M, Marchetti M, Buoro S, Russo L, Leuzzi A, Finazzi G, et al. JAK2V617F mutation and hydroxyurea treatment as determinants of immature platelet parameters in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients. *Blood*. 1 sept 2011;118(9):2599-601.
77. Pearson TC. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):433-9.
78. Turitto VT, Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science*. 1 févr 1980;207(4430):541-3.
79. De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, Cassinat B, Chomienne C, Colin Y, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway. *Blood*. 24 janv 2013;121(4):658-65.
80. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 15 mars 2007;109(6):2310-3.
81. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Russo L, Guerini V, et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol*. mai 2007;35(5):702-11.
82. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 11 avr 2018;10(436):eaan8292.
83. Marin Oyarzún CP, Carestia A, Lev PR, Glembotsky AC, Castro Ríos MA, Moiraghi B, et al. Neutrophil extracellular trap formation and circulating nucleosomes in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *Sci Rep*. 13 déc 2016;6:38738.
84. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. févr 2018;18(2):134-47.
85. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res*. avr 2018;164 Suppl 1:S148-52.

86. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 sept 2010;107(36):15880-5.
87. Gupta N, Edelmann B, Schnoeder TM, Saalfeld FC, Wolleschak D, Kliche S, et al. JAK2-V617F activates β 1-integrin-mediated adhesion of granulocytes to vascular cell adhesion molecule 1. *Leukemia*. mai 2017;31(5):1223-6.
88. Edelmann B, Gupta N, Schnoeder TM, Oelschlegel AM, Shahzad K, Goldschmidt J, et al. JAK2-V617F promotes venous thrombosis through β 1/ β 2 integrin activation. *J Clin Invest*. 1 oct 2018;128(10):4359-71.
89. Torres C, Fonseca AM, Leander M, Matos R, Morais S, Campos M, et al. Circulating endothelial cells in patients with venous thromboembolism and myeloproliferative neoplasms. *PLoS One*. 2013;8(12):e81574.
90. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, Vignoli A, Licini M, Balicco M, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 15 déc 2000;96(13):4261-6.
91. Belotti A, Elli E, Speranza T, Lanzi E, Pioltelli P, Pogliani E. Circulating endothelial cells and endothelial activation in essential thrombocythemia: results from CD146+ immunomagnetic enrichment--flow cytometry and soluble E-selectin detection. *Am J Hematol*. mars 2012;87(3):319-20.
92. Teofili L, Martini M, Iachininoto MG, Capodimonti S, Nuzzolo ER, Torti L, et al. Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the JAK2(V617F) mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 3 mars 2011;117(9):2700-7.
93. Guy A, Gourdou-Latyszenok V, Le Lay N, Peghaire C, Kilani B, Dias JV, et al. Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. *Haematologica*. janv 2019;104(1):70-81.
94. Marchetti M, Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(3-4):148-59.
95. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Dispensa E. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with thrombosis. *Am J Hematol*. mai 1996;52(1):14-20.
96. Dienava-Verdoold I, Marchetti MR, te Boome LCJ, Russo L, Falanga A, Koene HR, et al. Platelet-mediated proteolytic down regulation of the anticoagulant activity of protein S in individuals with haematological malignancies. *Thromb Haemost*. mars 2012;107(3):468-76.
97. Duchemin J, Ugo V, Ianotto JC, Lecucq L, Mercier B, Abgrall JF. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. sept 2010;126(3):238-42.
98. Sankar K, Stein BL, Rampal RK. Thrombosis in the Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Treat Res*. 2019;179:159-78.
99. Wang W, Liu W, Fidler T, Wang Y, Tang Y, Woods B, et al. Macrophage Inflammation, Erythrophagocytosis, and Accelerated Atherosclerosis in Jak2 V617F Mice. *Circ Res*. 9 nov 2018;123(11):e35-47.

100. Poisson J, Tanguy M, Davy H, Camara F, El Mdawar MB, Kheloufi M, et al. Erythrocyte-derived microvesicles induce arterial spasms in JAK2V617F myeloproliferative neoplasm. *J Clin Invest.* 1 mai 2020;130(5):2630-43.
101. Pósfai É, Marton I, Borbényi Z, Nemes A. Myocardial infarction as a thrombotic complication of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Anatol J Cardiol.* juin 2016;16(6):397-402.
102. Rosti V, Villani L, Riboni R, Poletto V, Bonetti E, Tozzi L, et al. Spleen endothelial cells from patients with myelofibrosis harbor the JAK2V617F mutation. *Blood.* 10 janv 2013;121(2):360-8.
103. Sozer S, Fiel MI, Schiano T, Xu M, Mascarenhas J, Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood.* 21 mai 2009;113(21):5246-9.
104. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 1 avr 2005;23(10):2224-32.
105. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 20 déc 2012;120(26):5128-33; quiz 5252.
106. Mancuso S, Santoro M, Accurso V, Agliastro G, Raso S, Di Piazza F, et al. Cardiovascular Risk in Polycythemia Vera: Thrombotic Risk and Survival: Can Cytoreductive Therapy Be Useful in Patients with Low-Risk Polycythemia Vera with Cardiovascular Risk Factors? *Oncol Res Treat.* 2020;43(10):526-30.
107. Krečak I, Morić Perić M, Zekanović I, Holik H, Coha B, Gverić-Krečak V, et al. No Impact of the Increased Number of Cardiovascular Risk Factors on Thrombosis and Survival in Polycythemia Vera. *Oncol Res Treat.* 2021;44(4):201-3.
108. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res.* sept 2009;124(4):409-17.
109. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia.* sept 2007;21(9):1952-9.
110. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, Di Buduo CA, Milanese C, Cavalloni C, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* févr 2016;30(2):431-8.
111. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 15 mars 2007;109(6):2446-52.
112. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* févr 2006;81(2):159-66.
113. Palandri F, Polverelli N, Catani L, Ottaviani E, Baccharani M, Vianelli N. Impact of leukocytosis on thrombotic risk and survival in 532 patients with essential thrombocythemia: a retrospective study. *Ann Hematol.* août 2011;90(8):933-8.

114. A C, Am V, V DS, A M, P G, Gg L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel predictor of venous thrombosis in polycythemia vera. *Blood cancer journal* [Internet]. 2 oct 2022 [cité 11 juin 2022];12(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145055/>
115. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*. 20 juin 2009;27(18):2991-9.
116. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. avr 2012;26(4):716-9.
117. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 27 nov 2015;5:e369.
118. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. juin 2016;91(4):390-4.
119. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 3 janv 2013;368(1):22-33.
120. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 8 janv 2004;350(2):114-24.
121. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 26 août 2010;116(8):1205-10; quiz 1387.
122. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. août 2016;101(8):926-31.
123. Alvarez-Larrán A, Sant'Antonio E, Harrison C, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Mesa R, et al. Unmet clinical needs in the management of CALR-mutated essential thrombocythaemia: a consensus-based proposal from the European LeukemiaNet. *Lancet Haematol*. sept 2021;8(9):e658-65.
124. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. janv 1997;34(1):17-23.
125. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 27 avr 1995;332(17):1132-6.
126. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 7 juill 2005;353(1):33-45.
127. Silver RT, Kiladjian JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. févr 2013;6(1):49-58.

128. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 15 oct 2008;112(8):3065-72.
129. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 10 nov 2009;27(32):5418-24.
130. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenson D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 12 mai 2022;139(19):2931-41.
131. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS, et al. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera-a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. juin 2021;35(6):1643-60.
132. Gu W, Yang R, Xiao Z, Zhang L. Clinical outcomes of interferon therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. sept 2021;114(3):342-54.
133. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 7 mars 2013;121(10):1720-8.
134. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 1 mars 2012;366(9):787-98.
135. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 1 mars 2012;366(9):799-807.
136. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Grieshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 29 janv 2015;372(5):426-35.
137. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood*. 26 oct 2017;130(17):1889-97.
138. Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, Ghirardi A, Barbui T. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 28 janv 2020;4(2):380-6.
139. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, Scott BL, Crowther M, Garcia D. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. sept 2016;27(6):648-52.
140. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. mars 2008;93(3):372-80.

141. Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Barba P, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol.* juin 2015;94(6):911-8.
142. De Stefano V, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Iurlo A, Randi ML, et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia.* oct 2016;30(10):2032-8.
143. Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, Mottier D, Berthou C, Guillermin G, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* oct 2017;106(4):517-21.
144. Barbui T, De Stefano V, Carobbio A, Iurlo A, Alvarez-Larrán A, Cuevas B, et al. Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. *Leukemia.* oct 2021;35(10):2989-93.
145. Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, Randi ML, Santarossa C, Rambaldi A, et al. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. *Am J Hematol.* nov 2014;89(11):E200-205.
146. De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Iurlo A, et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *Blood Cancer J.* 4 nov 2016;6(11):e493.
147. Segura-Díaz A, Stuckey R, Florido Y, González-Martín JM, López-Rodríguez JF, Sánchez-Sosa S, et al. Thrombotic Risk Detection in Patients with Polycythemia Vera: The Predictive Role of DNMT3A/TET2/ASXL1 Mutations. *Cancers (Basel).* 10 avr 2020;12(4):E934.
148. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Griffin J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 12 févr 2015;372(7):601-12.
149. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol.* 2018;9:586.
150. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 19 mai 2004;43(10):1731-7.
151. Jr P, Tj G, Rm T. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology [Internet].* mai 2018 [cité 11 juin 2022];34(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459239/>
152. Dhawan UK, Bhattacharya P, Narayanan S, Manickam V, Aggarwal A, Subramanian M. Hypercholesterolemia Impairs Clearance of Neutrophil Extracellular Traps and Promotes Inflammation and Atherosclerotic Plaque Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* oct 2021;41(10):2598-615.
153. Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders. *Blood.* 1 oct 2020;136(14):1606-14.
154. Avagyan S, Henninger JE, Mannherz WP, Mistry M, Yoon J, Yang S, et al. Resistance to inflammation underlies enhanced fitness in clonal hematopoiesis. *Science.* 5 nov 2021;374(6568):768-72.

155. How J, Hobbs G. Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 18 juill 2020;12(7):E1954.
156. Jj K, Ra M, R H. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood [Internet]*. 5 mai 2011 [cité 11 juin 2022];117(18). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389325/>
157. Heine A, Held SAE, Daecke SN, Wallner S, Yajnanarayana SP, Kurts C, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. *Blood*. 15 août 2013;122(7):1192-202.
158. K S, J R, M V, S PY, I C, M H, et al. JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer research [Internet]*. 6 janv 2015 [cité 11 juin 2022];75(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25832652/>
159. Keohane C, Kordasti S, Seidl T, Perez Abellan P, Thomas NSB, Harrison CN, et al. JAK inhibition induces silencing of T Helper cytokine secretion and a profound reduction in T regulatory cells. *Br J Haematol*. oct 2015;171(1):60-73.
160. Stetka J, Hansen N, Kubovcakova L, Hao-Shen H, Dirnhofer S, Skoda RC. Loss of Dnmt3a Confers Resistance to Pegifn α in JAK2-V617F Mouse Model. *Blood*. 5 nov 2020;136(Supplement 1):8-9.
161. Cazaux M. Chronic Exposure to Cytoreductive Treatment Shapes Clonal Evolution in Myeloproliferative Neoplasms. In *ASH; 2021 [cité 11 juin 2022]*. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper152622.html>
162. Knudsen TA, Skov V, Stevenson K, Werner L, Duke W, Laurore C, et al. Genomic profiling of a randomized trial of interferon- α vs hydroxyurea in MPN reveals mutation-specific responses. *Blood Advances*. 12 avr 2022;6(7):2107-19.
163. Barbui T, Carobbio A, De Stefano V. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms during cytoreductive and antithrombotic drug treatment. *Res Pract Thromb Haemost*. janv 2022;6(1):e12657.

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA VOIE DE SIGNALISATION JAK-STAT.....	17
FIGURE 2 : FREQUENCE DES MUTATIONS « DRIVER » JAK2, CALR ET MPL EN FONCTION DU SOUS-TYPE DE NMP.....	18
FIGURE 3: CATEGORIES FONCTIONNELLES DES GENES MUTES DANS LES NMP.....	19
FIGURE 4 : SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE NMP EN PHASE CHRONIQUE (A) ET APRES TRANSFORMATION (B).....	23
FIGURE 5 : INCIDENCE DE SURVENUE A 10 ANS DES EVENEMENTS THROMBO-HEMORRAGIQUES ET DE LA TRANSFORMATION EN LAM/SMD EN FONCTION DU SOUS-TYPE DE NPM.....	23
FIGURE 6 : ALGORITHMES THERAPEUTIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA PV, TE ET MFP.....	25
FIGURE 7 : INCIDENCE DES EVENEMENTS THROMBOTIQUES DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES	26
FIGURE 8 : INCIDENCE DES EVENEMENTS THROMBOTIQUES EN FONCTION DU SOUS TYPE DE NMP.....	27
FIGURE 9: TROIS GRANDES ETAPES DE LA COAGULATION NORMALE.....	31
FIGURE 10: ELEMENTS DE LA « TRIADE DE VIRCHOW » DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES ARTERIELLES ET THROMBOSES VEINEUSES.....	32
FIGURE 11 : PHYSIOPATHOLOGIE DES EVENEMENTS THROMBOTIQUES AU COURS DES NMP.....	37
FIGURE 12 : FACTEURS ASSOCIES AUX THROMBOSES ARTERIELLES ET VEINEUSES DANS LES NMP.....	128

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION OMS DES NMP.	15
TABLEAU 2 : SCORE ELN-THROMBOSIS UTILISE DANS LA TE ET DANS LA PV.	40
TABLEAU 3 : SCORE IPSET UTILISE DANS LA TE.....	41

Titre de la thèse : Différences cliniques, biologiques et moléculaires entre thromboses artérielles et thromboses veineuses dans les néoplasies myéloprolifératives.

Résumé :

Les événements thrombotiques artériels et veineux demeurent la principale complication des néoplasies myéloprolifératives (NMP), responsables d'un taux de morbi-mortalité élevé. Prédire la survenue de ces événements reste un véritable défi. Le but de notre étude était alors d'identifier les différences cliniques, biologiques et moléculaires entre les événements thrombotiques artériels et veineux au cours des NMP afin de définir de nouveaux facteurs de risque et de nouveaux scores pronostiques.

Nous avons inclus 1055 patients atteints de NMP, suivis à l'hôpital Saint-Louis. Un âge supérieur à 60 ans, un antécédent de thrombose artérielle, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou d'une mutation additionnelle dans les gènes *TET2* ou *DNMT3A* étaient associés de manière indépendante à la survenue de thromboses artérielles au cours des NMP ; alors qu'un antécédent de thrombose veineuse et une mutation « driver » *JAK2*^{V617F} étaient associés à la survenue de thromboses veineuses. À partir de ces facteurs identifiés en analyse multivariée nous avons développé deux scores: l'un prédictif de la survenue de thromboses artérielles et l'autre prédictif de la survenue de thromboses veineuses, séparant tous les deux les patients en deux groupes, à faible et à haut risque thrombotique. Notre score de risque artériel permet une meilleure prédiction de la survenue des événements thrombotiques artériels que l'ensemble des scores actuellement utilisés, quel que soit le sous type de NMP. En revanche, le pouvoir de discrimination de notre score de risque veineux est faible, au même titre que celui des autres scores de risque actuellement recommandés. Notre étude suggère que les thromboses artérielles et veineuses dans les NMP sont deux entités très différentes avec des facteurs de risque cliniques, biologiques et moléculaires spécifiques, soulignant une physiopathologie différente. Les futurs scores de risque et recommandations de traitement dans les NMP devront probablement considérer ces deux entités séparément.

Spécialité :

Hématologie

Mots clés français :

Néoplasies myéloprolifératives – Thromboses – Facteurs de risque

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

**Université de Paris
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**