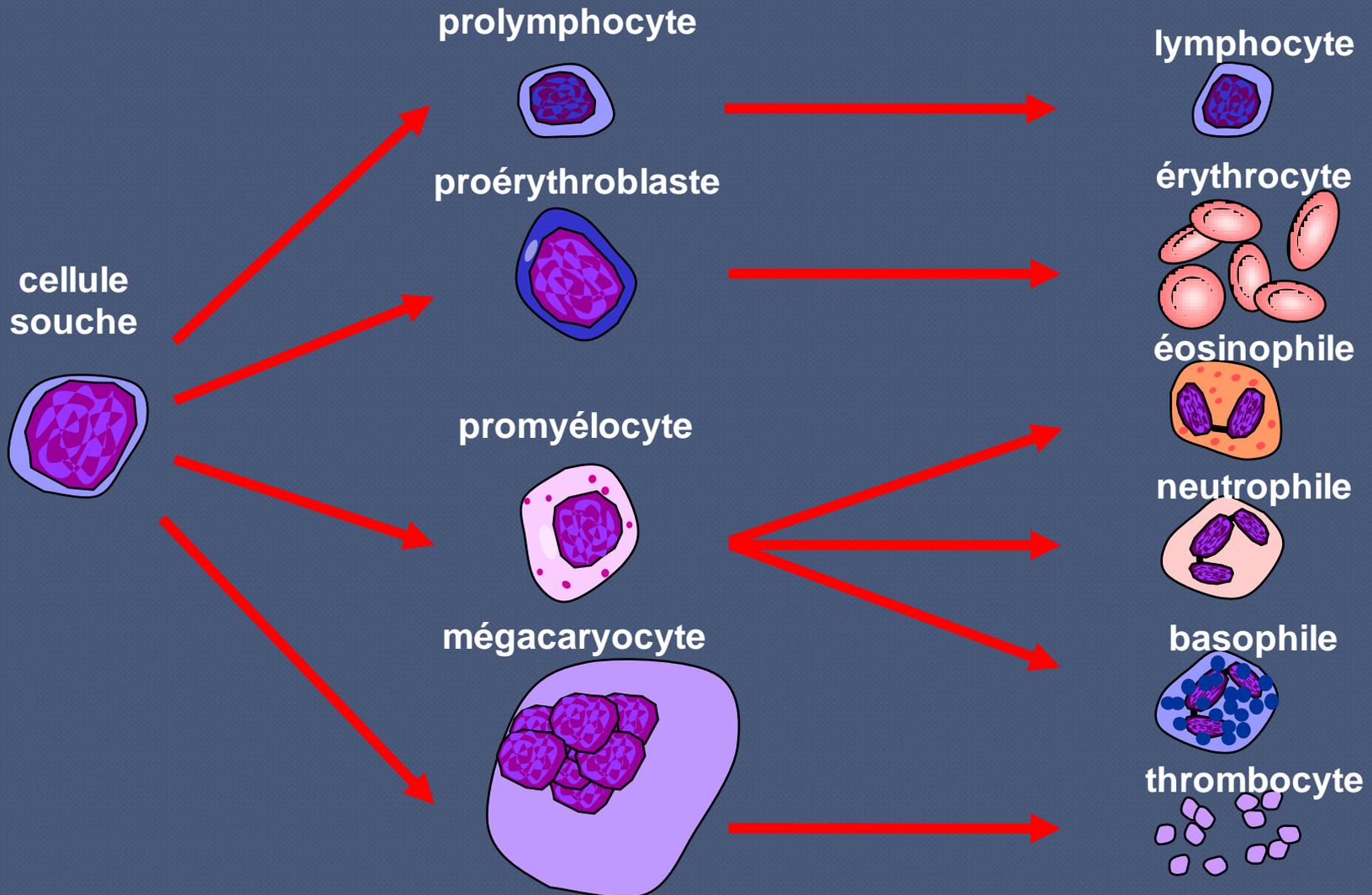


Syndromes myéloprolifératifs

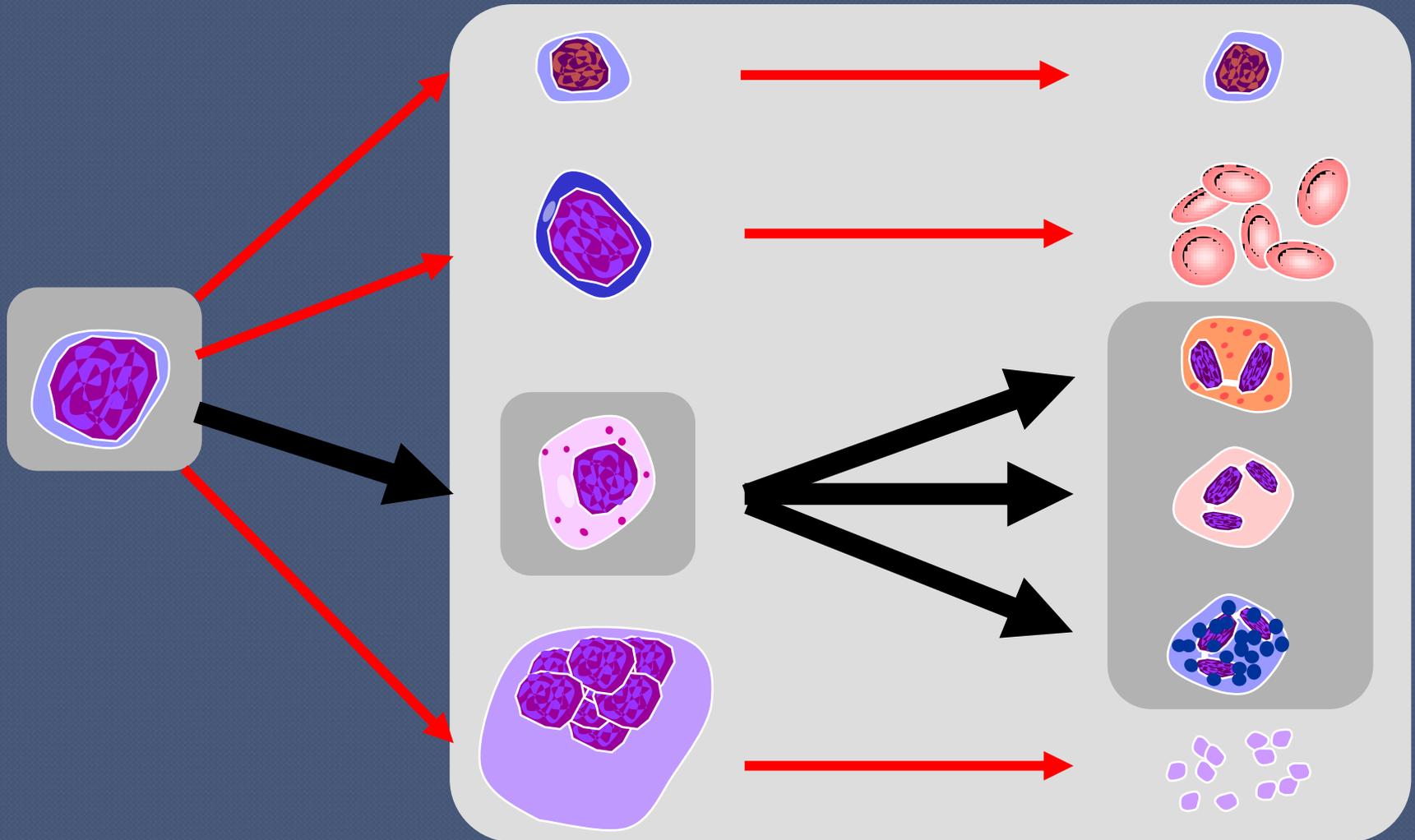
*Alors...
Quoi de neuf??*



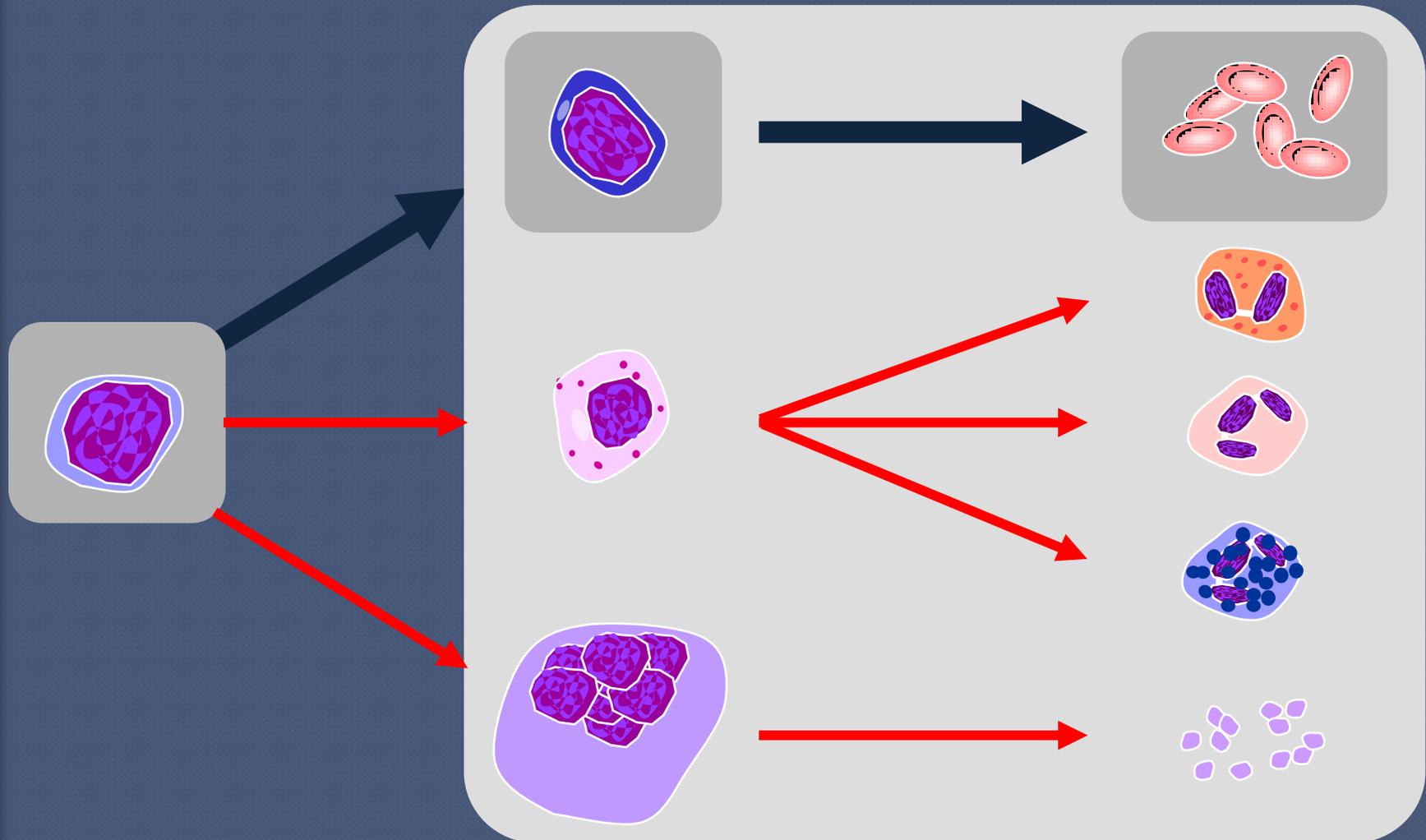
SMP: maladie de la cellule souche



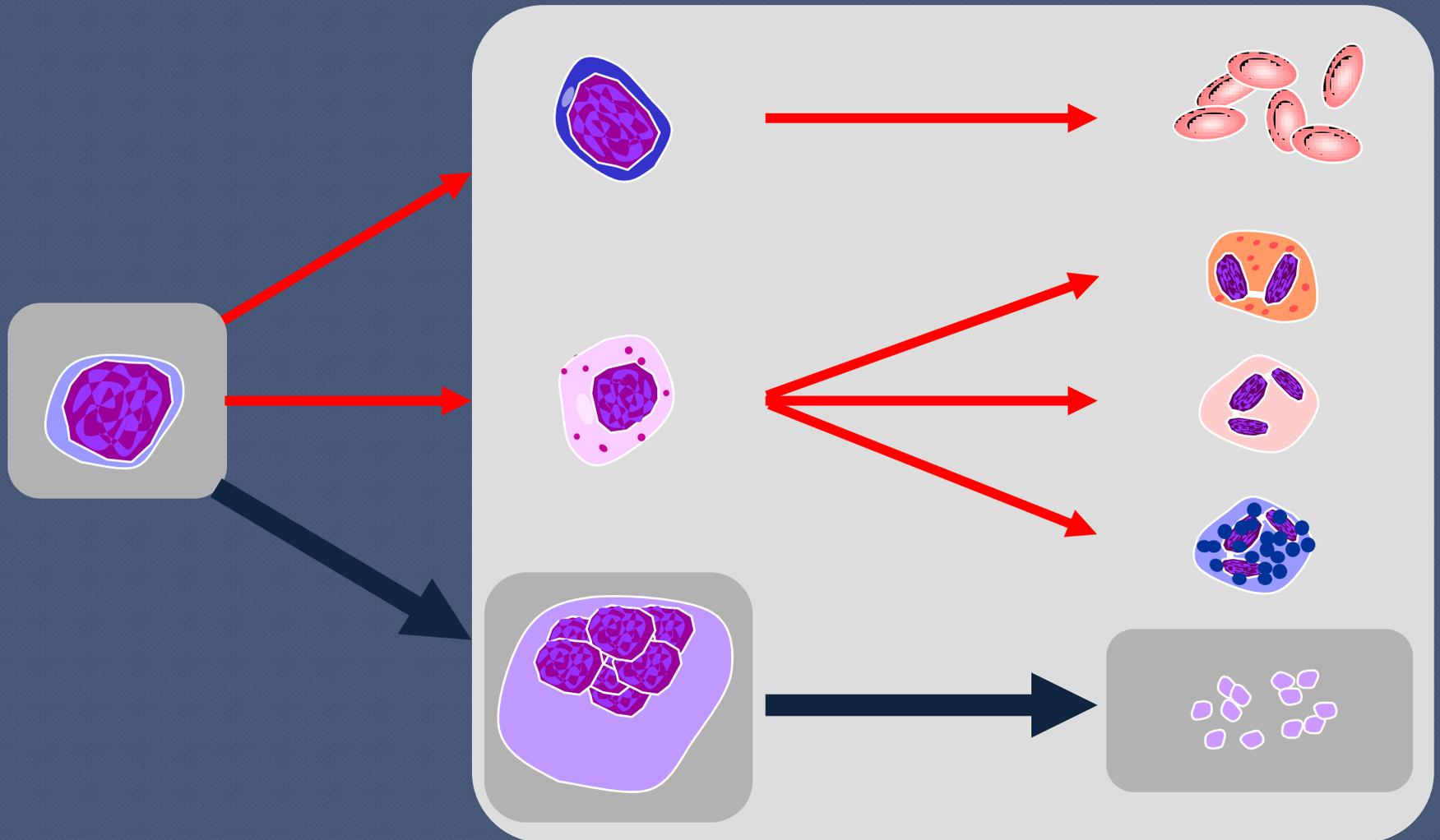
Leucémie myéloïde chronique



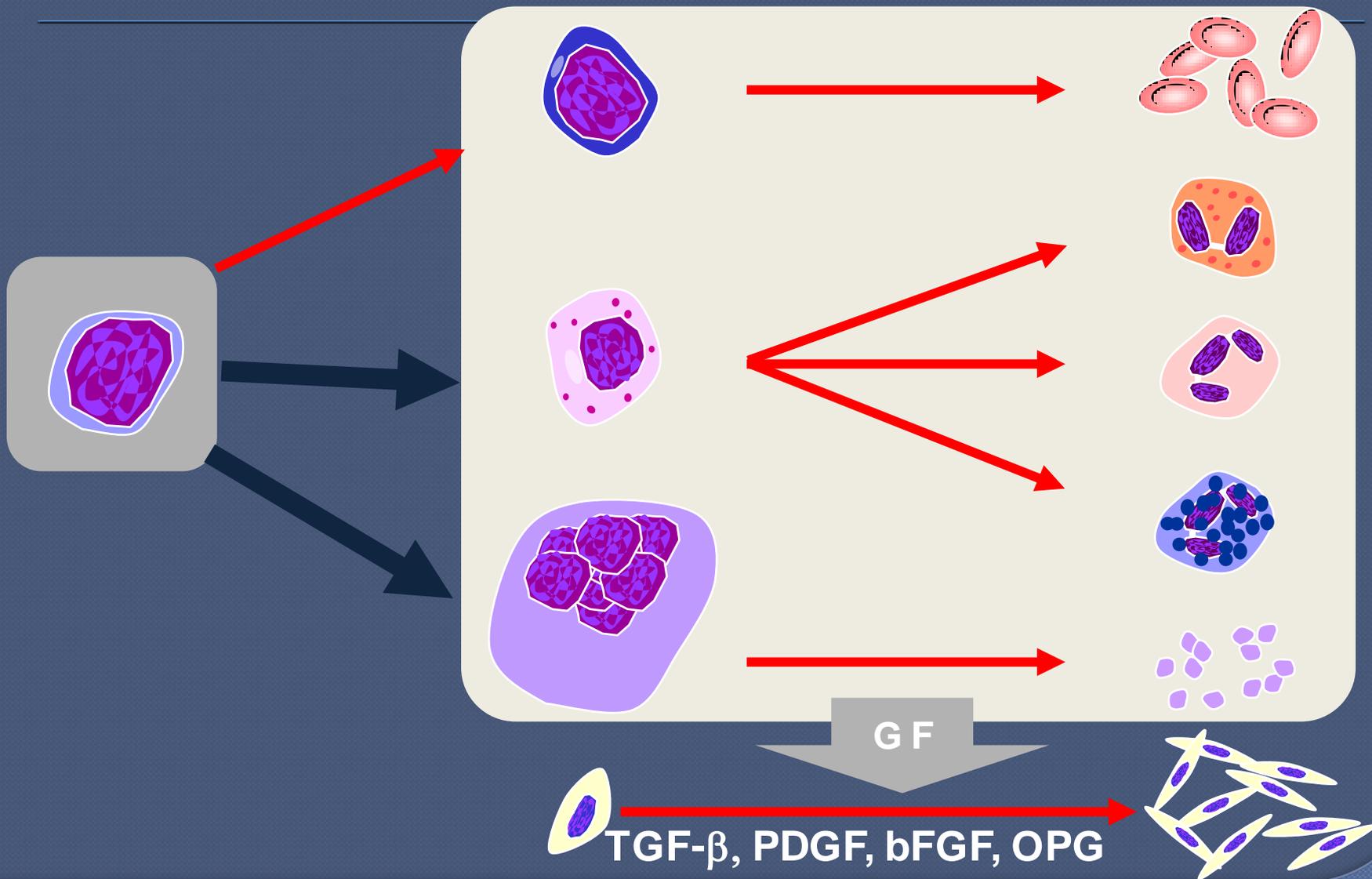
Polycythémie Vraie (Vaquez)



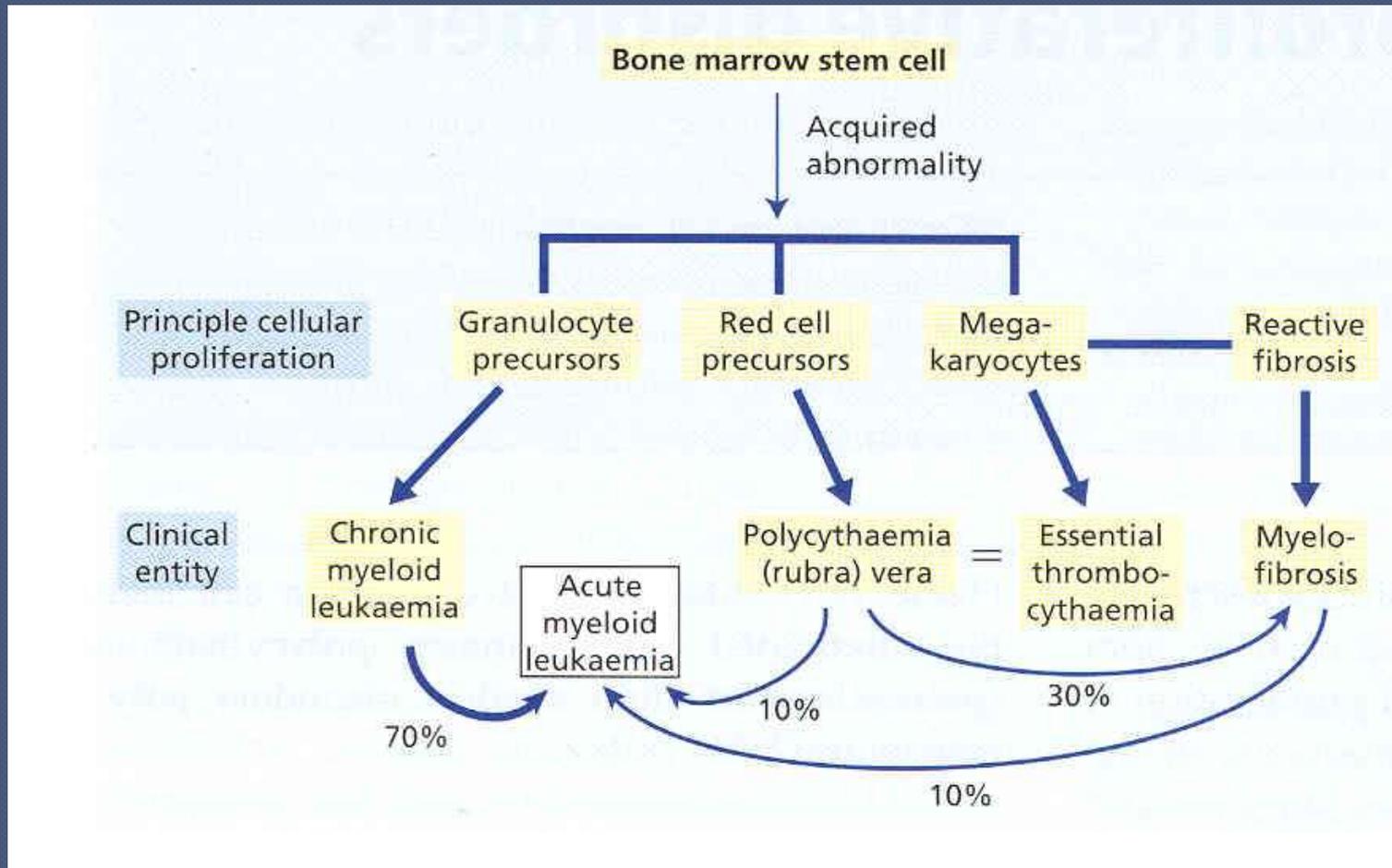
Thrombocythémie essentielle



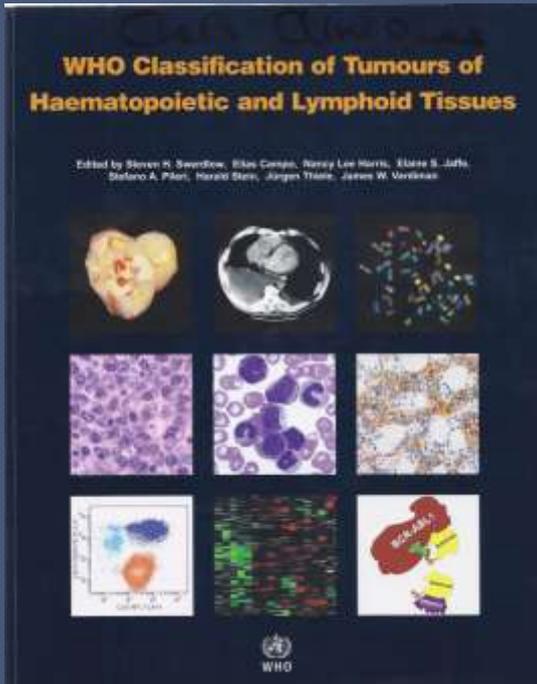
Myélofibrose primaire



Relation entre les différents SMP



SMP : Diagnostic



MORPHOLOGIE

CLINIQUE

Diagnostic

CYTOGENETIQUE
BIOLOGIE MOLECULAIRE

Translocation 9;22 (BCR-ABL) - LMC
Mutation de Jak2 (V617F) – PV, TE, MF
FIP1L1-PDGFRa - syndrome hyperéosinophile

Myeloproliferative neoplasms

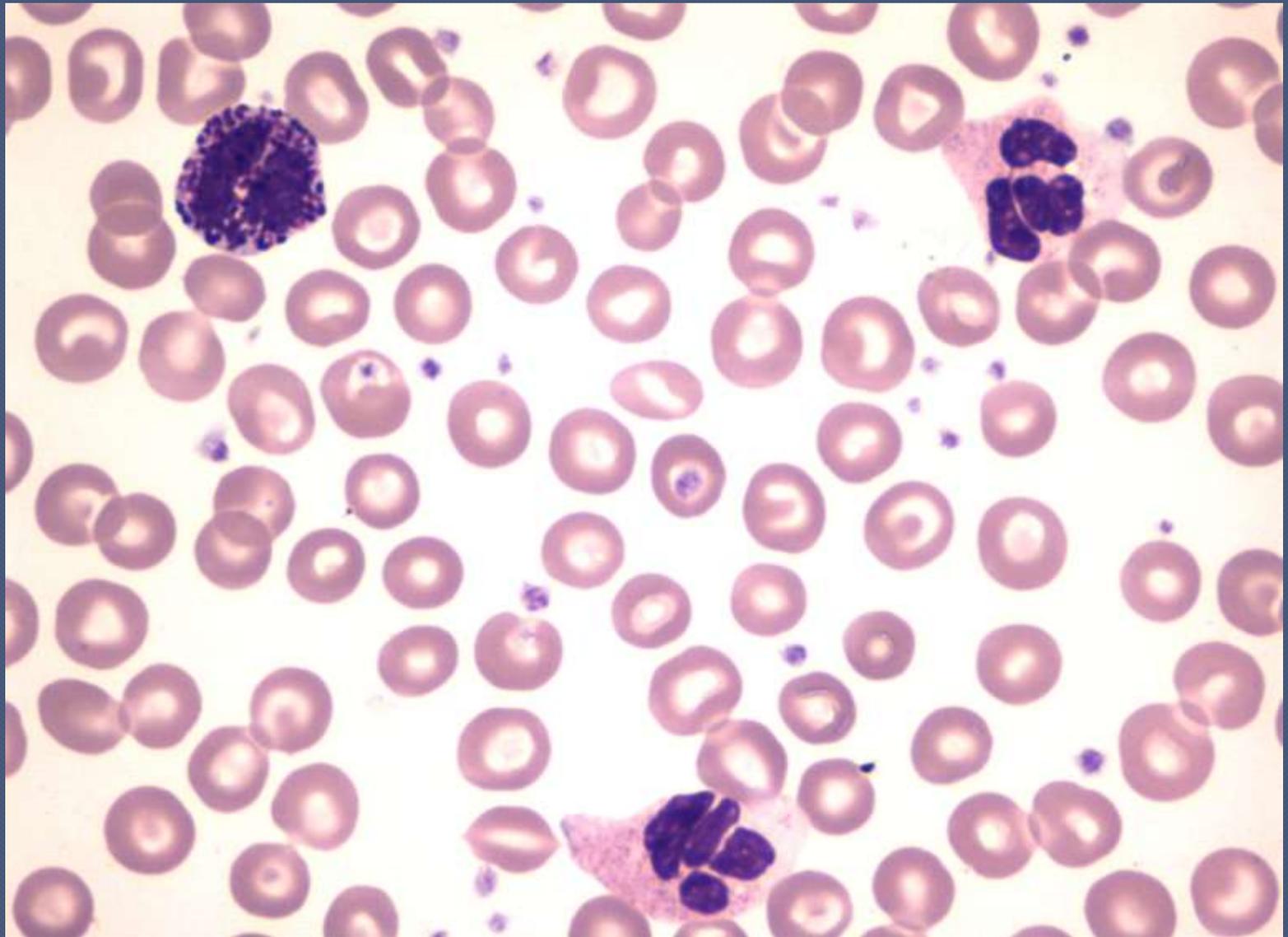
- Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1 positive*
- Polycythemia vera *mutation JAK2 (97%)*
- Primary myelofibrosis *mutation JAK2 (50%)*
- Essential thrombocythemia *mutation JAK2 (50%)*

- Myeloid (and lymphoid) neoplasms associated with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1*
- Chronic neutrophilic leukemia
- Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
- Systemic mastocytosis
- MPN, unclassifiable

Cas clinique

- Patiente de 58 ans, BSH, contrôle de routine chez son médecin traitant
- Présente depuis 2 ans une thrombocytose
- Antécédents: thyroïdectomie, encéphalite à tiques
- Anamnèse: légère fatigue

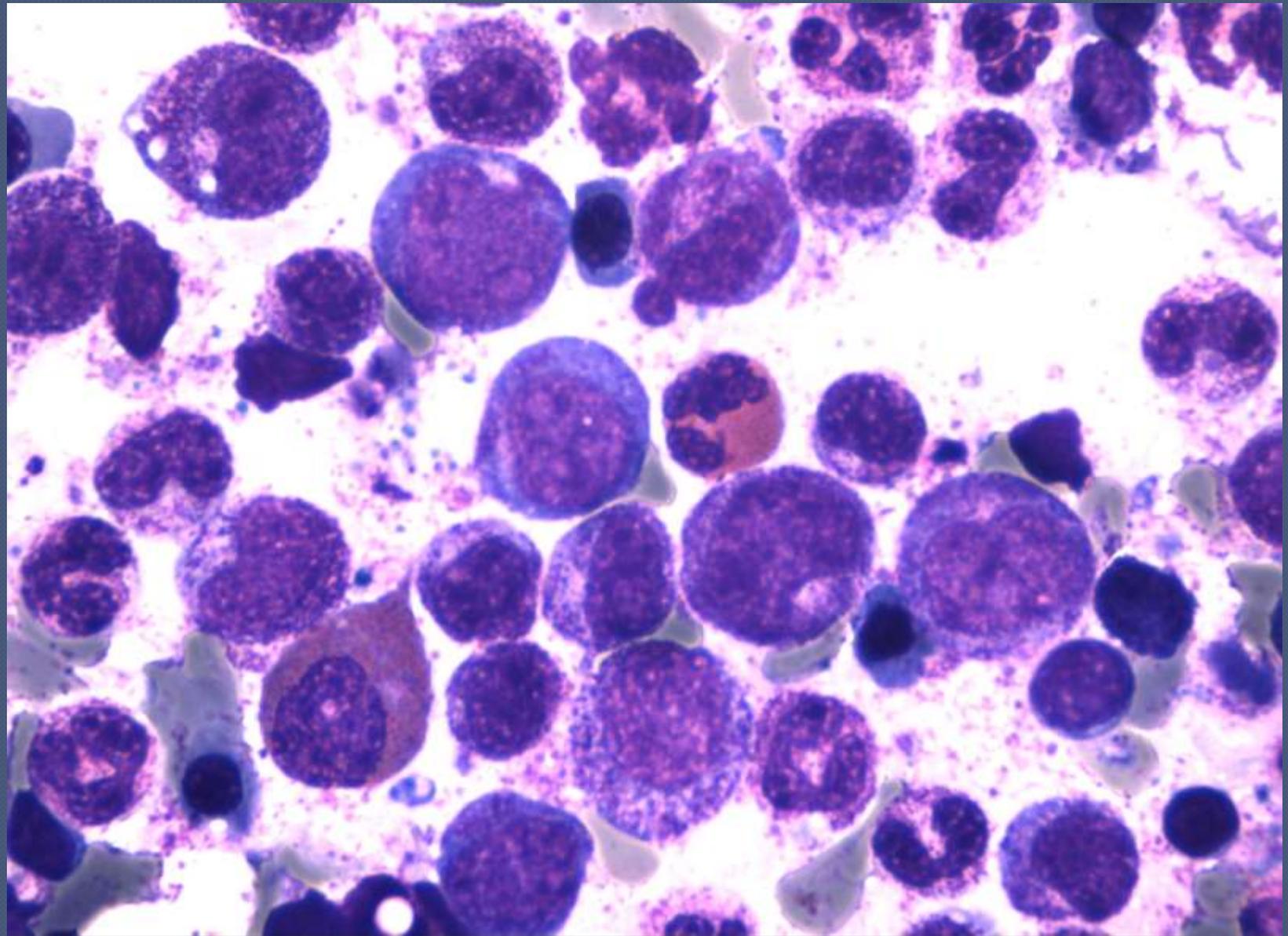
HEMATOLOGIE				
FORMULE SANGUINE				
Erythrocytes	4.19	T/l	3.80-5.20	12/10/2010 4.80
Hémoglobine	129	g/l	117-157	12/10/2010 145
Hématocrite	0.38	l/l	0.35-0.47	12/10/2010 0.43
M.C.V.	91	f	81-99	12/10/2010 96
M.C.H.	31	pg	28-32	12/10/2010 32
M.C.H.C.	339	pg	310-360	12/10/2010 337
Morphologie érythrocytaire				12/10/2010:
			Anisocytose +	
			Macrocytes ++	
Leucocytes	* 24.0	G/l	3.8-10.0	12/10/2010 13.0
Thrombocytes	* 889	G/l	150-350	12/10/2010 603
Neutrophiles non-segmentés	11	%		
	* 2.54	G/l	0.00-1.80	
Neutrophiles segmentés	69.0	%		
	* 16.56	G/l	1.80-7.00	
Eosinophiles	7.00	%		
	* 1.58	G/l	0.00-0.30	
Basophiles	2.00	%		
	* 0.48	G/l	0.00-0.15	
Monocytes	1.0	%		
	0.24	G/l	0.10-0.70	
Lymphocytes	19.0	%		
	2.40	G/l	1.50-4.00	
Morphologie leucocytaire				
			Cellules cibles (+)	

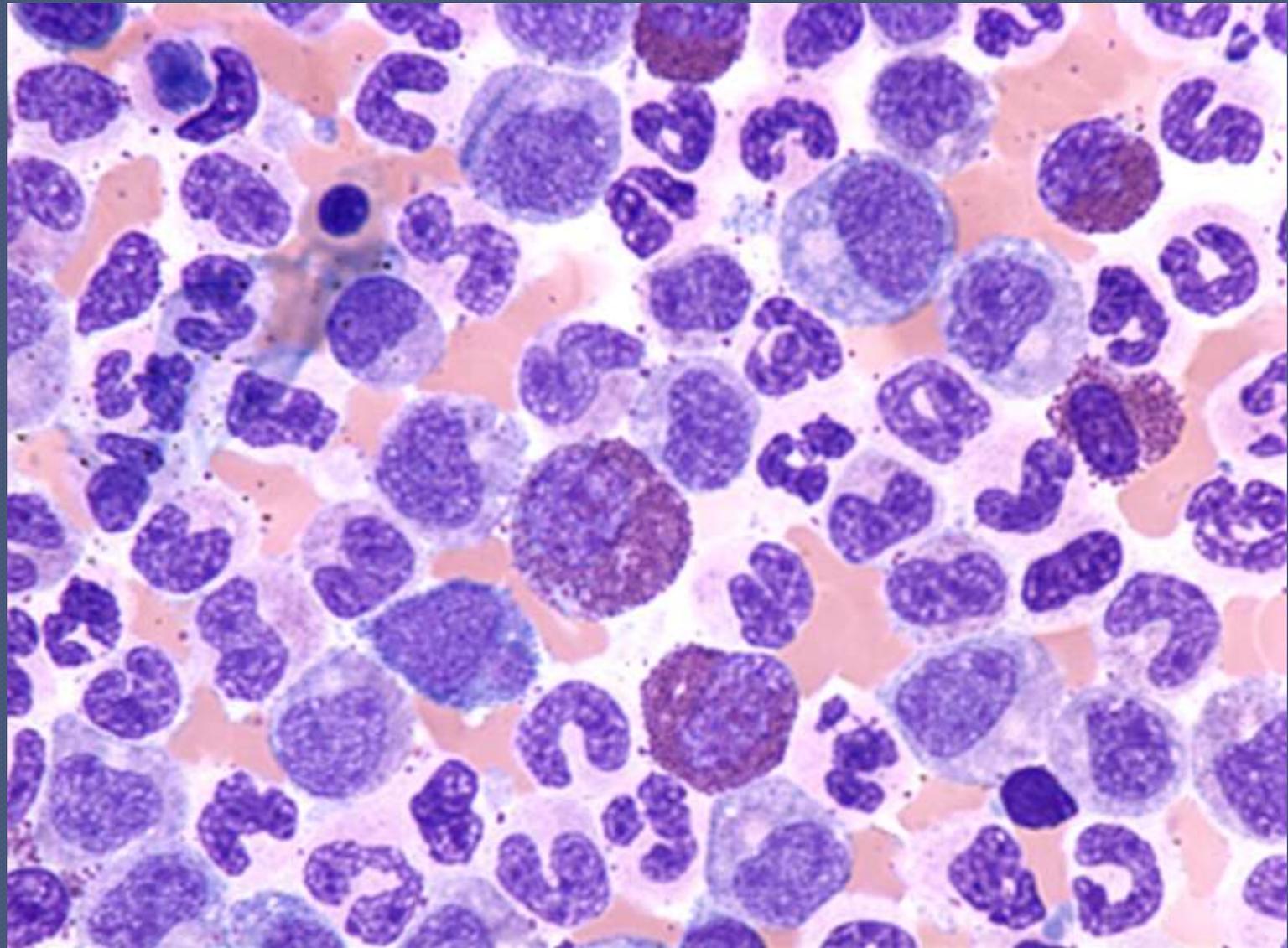


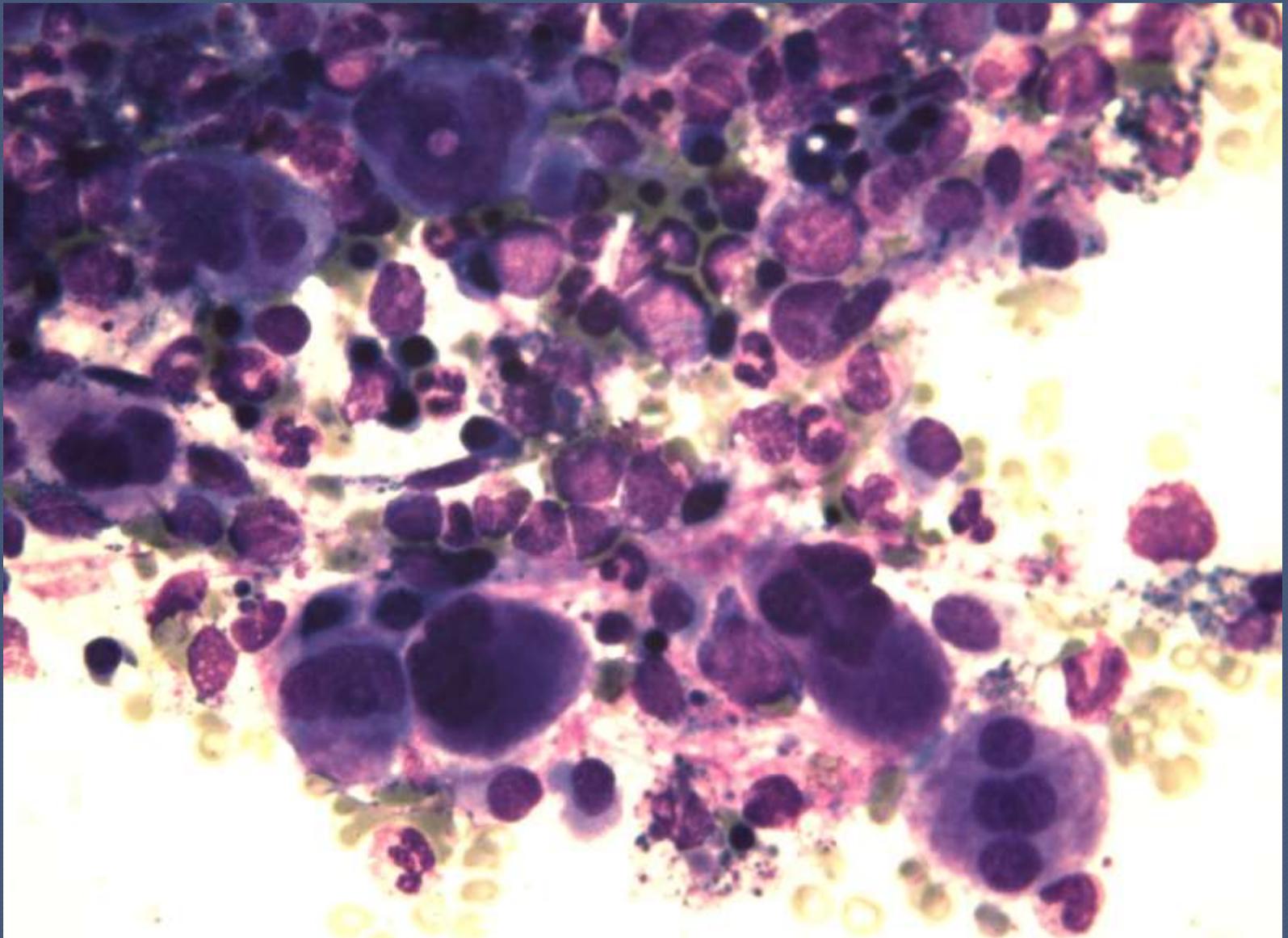
Cas clinique

Démarche diagnostique:

- ⦿ Phénomène réactionnel ou SMP ?
- ⦿ PBM ?
- ⦿ Autre ?







Diagnostic

Recherche des transcrits BCR-ABL:

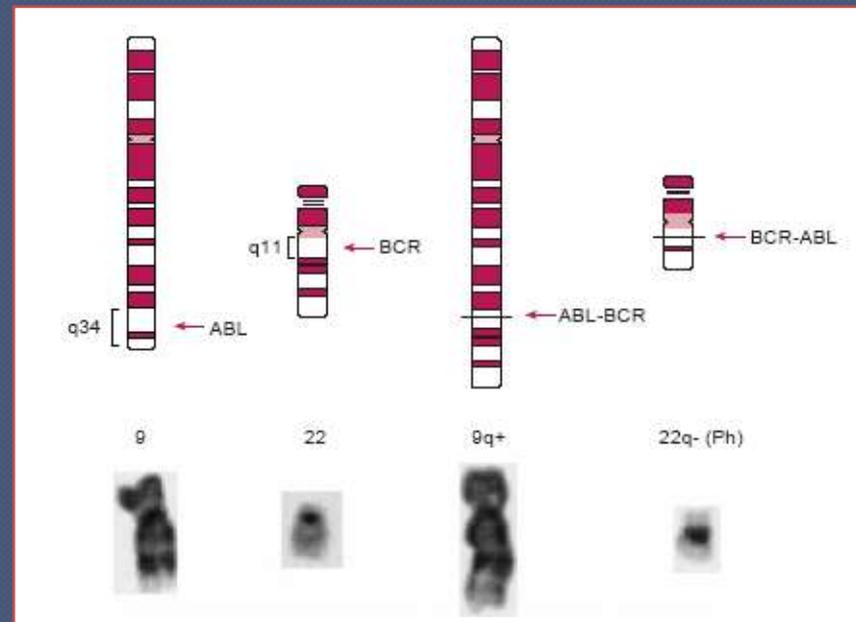
- M BCR-ABL: positif

Diagnostic: LMC en phase chronique

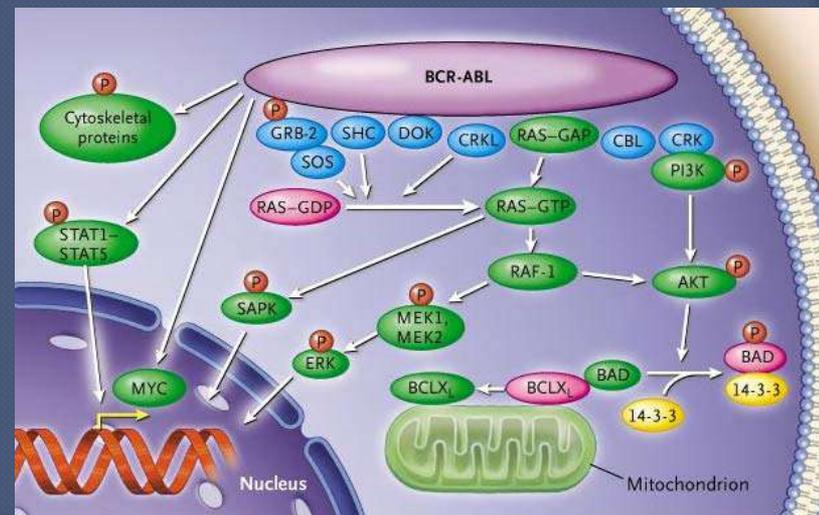
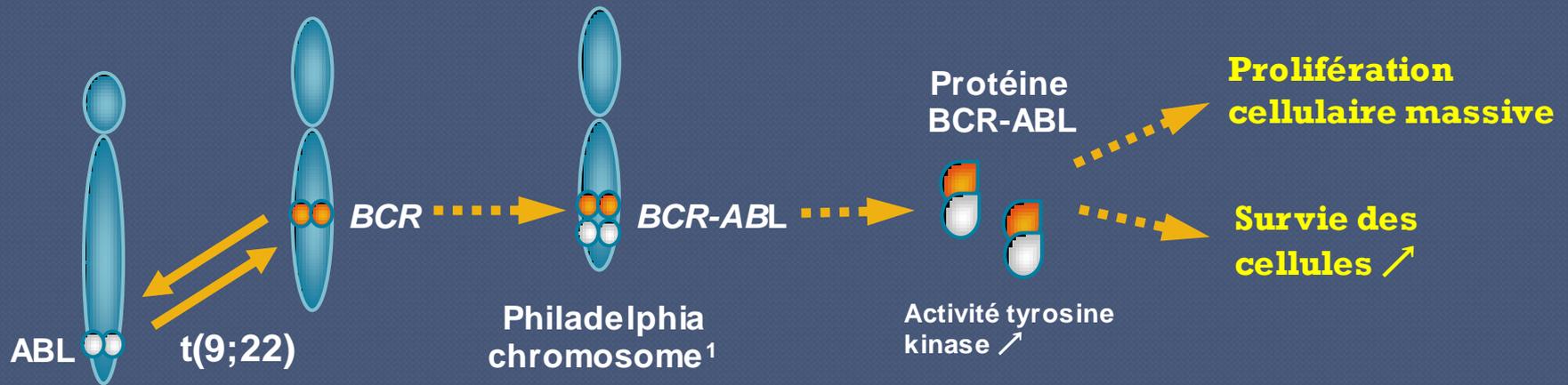
Traitement: imatinib

Leucémie myéloïde chronique

- Premier patient décrit en 1845 par les pathologues JH Bennett et R Virchow
- Découverte du chromosome de Philadelphie en 1960
- Découverte du gène de fusion BCR-ABL avec augmentation de l'activité tyrosine-kinase en 1980

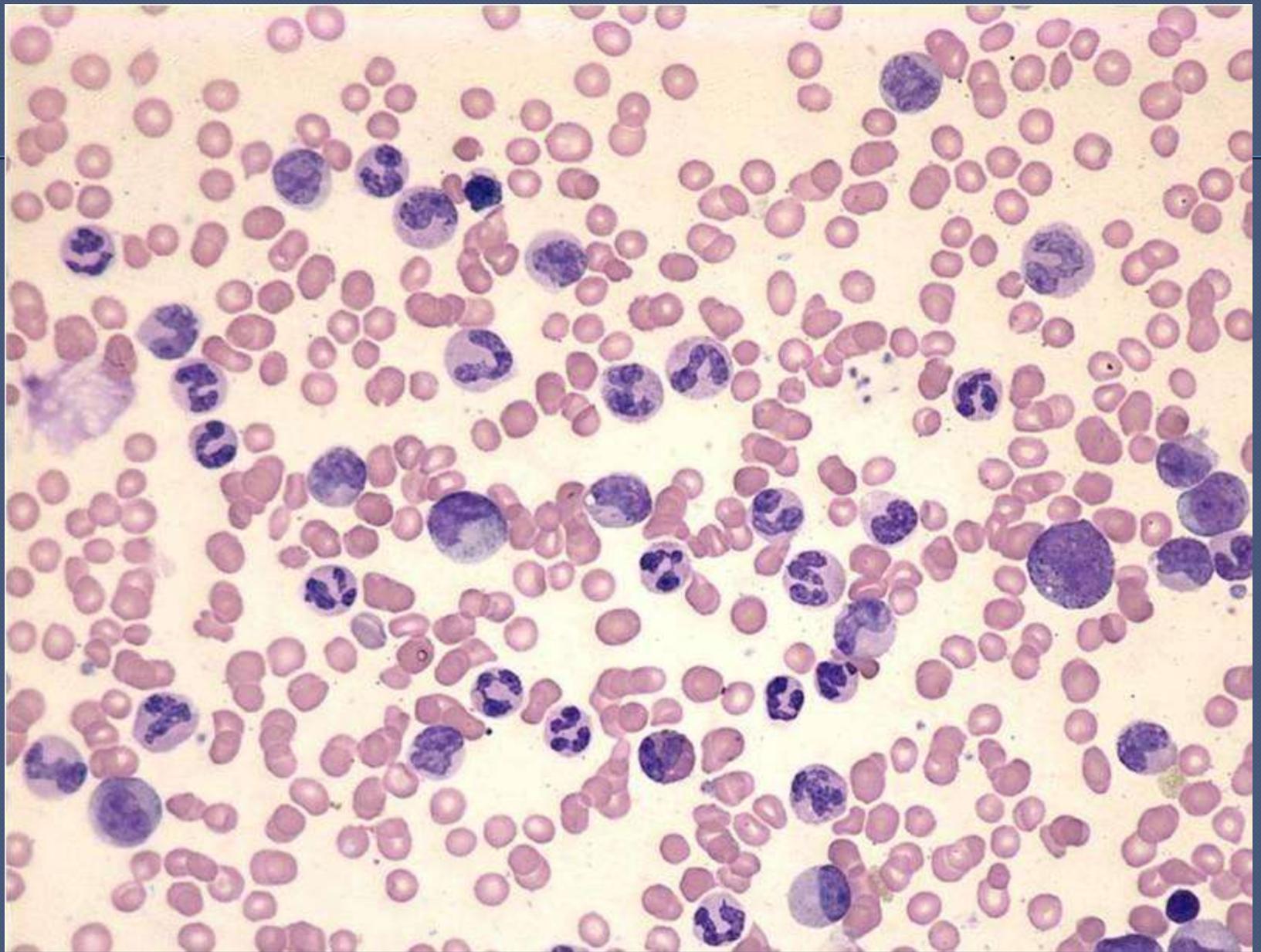


Identification du chromosome de Philadelphie



Diagnostic

- Tableau clinique: peu spécifique: fatigue, perte de poids, douleurs abdominales,..
- Tableau sanguin: Leucocytose neutrophile avec myélémie, basophilia et/ou eosinophilia, blastes périphériques <10%, thrombocytose, anemia normocytaire
- t(9;22) en cytogénétique
- Réarrangement BCR-ABL (habituellement p210BCR-ABL)
- Moelle osseuse: hyperplasie médullaire myéloïde et mégacaryocytaire, fibrose légère/modérée, < 10% blasts, dysplasia minime; permet de définir le stade de la maladie



Evolution naturelle de la LMC

Phase chronique

Phi+ /BCR-ABL
Historiquement
durée 5-6 ans

Phase accélérée

Blastose (10-19%)
et basophilie
Durée 6-9 mois

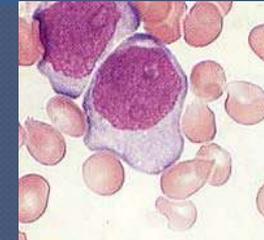
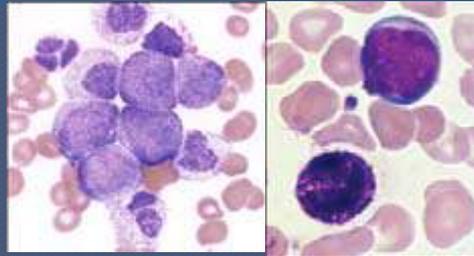
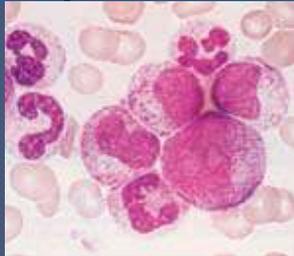
Phase blastique

Blastose > 20%
Survie quelques mois

↑ prolifération

nouvelles anomalies
cytogénétiques

↓ Différentiation
↑ cycles cellulaire
↓ apoptose



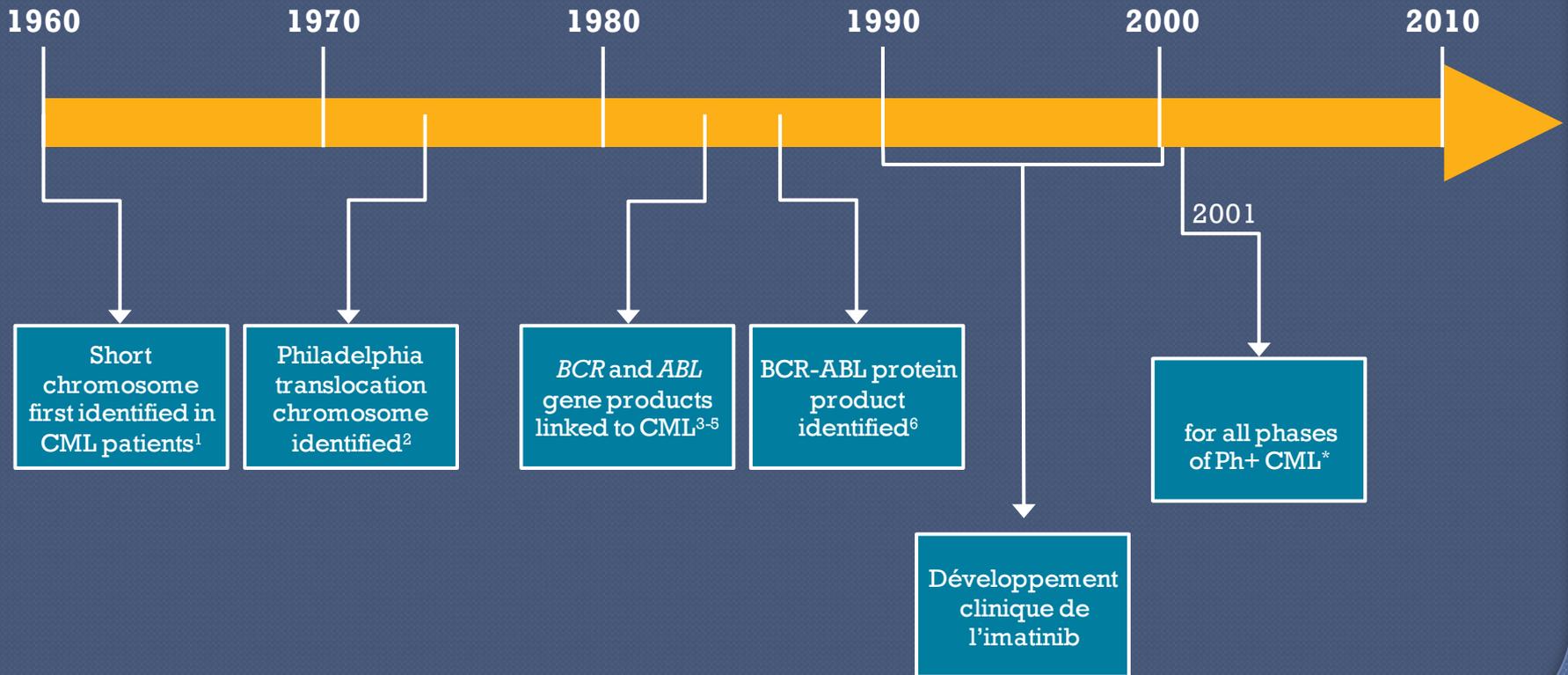
Différenciation

neutrophilie, basophilie,
myélémie, thrombocytose, anémie

Bloc de différenciation

Blastes, neutropénie,
thrombopénie, anémie

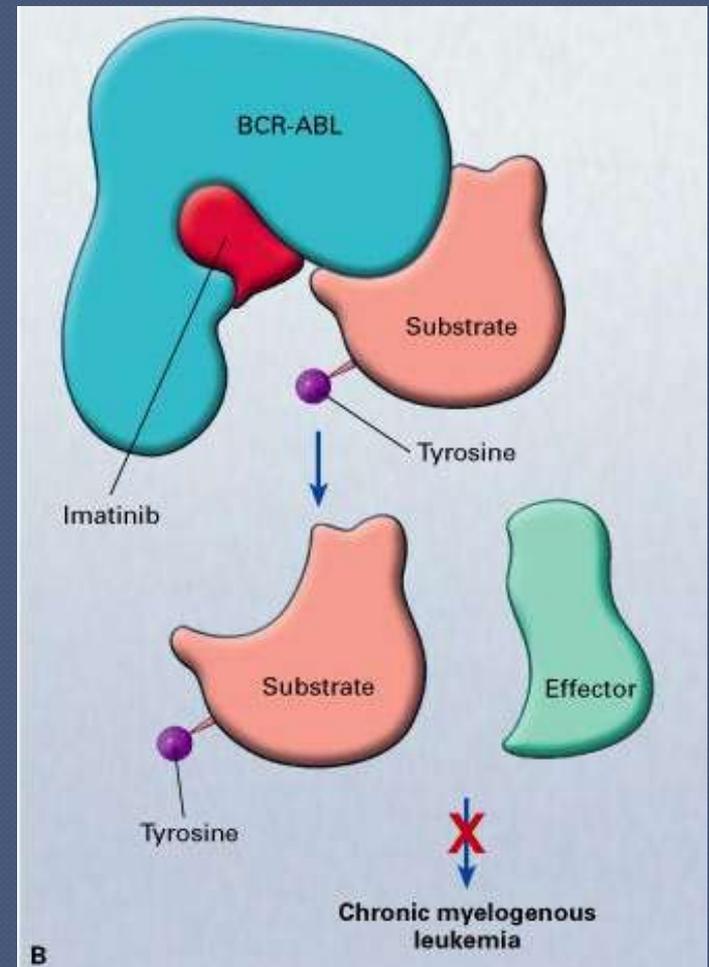
LMC - Traitement



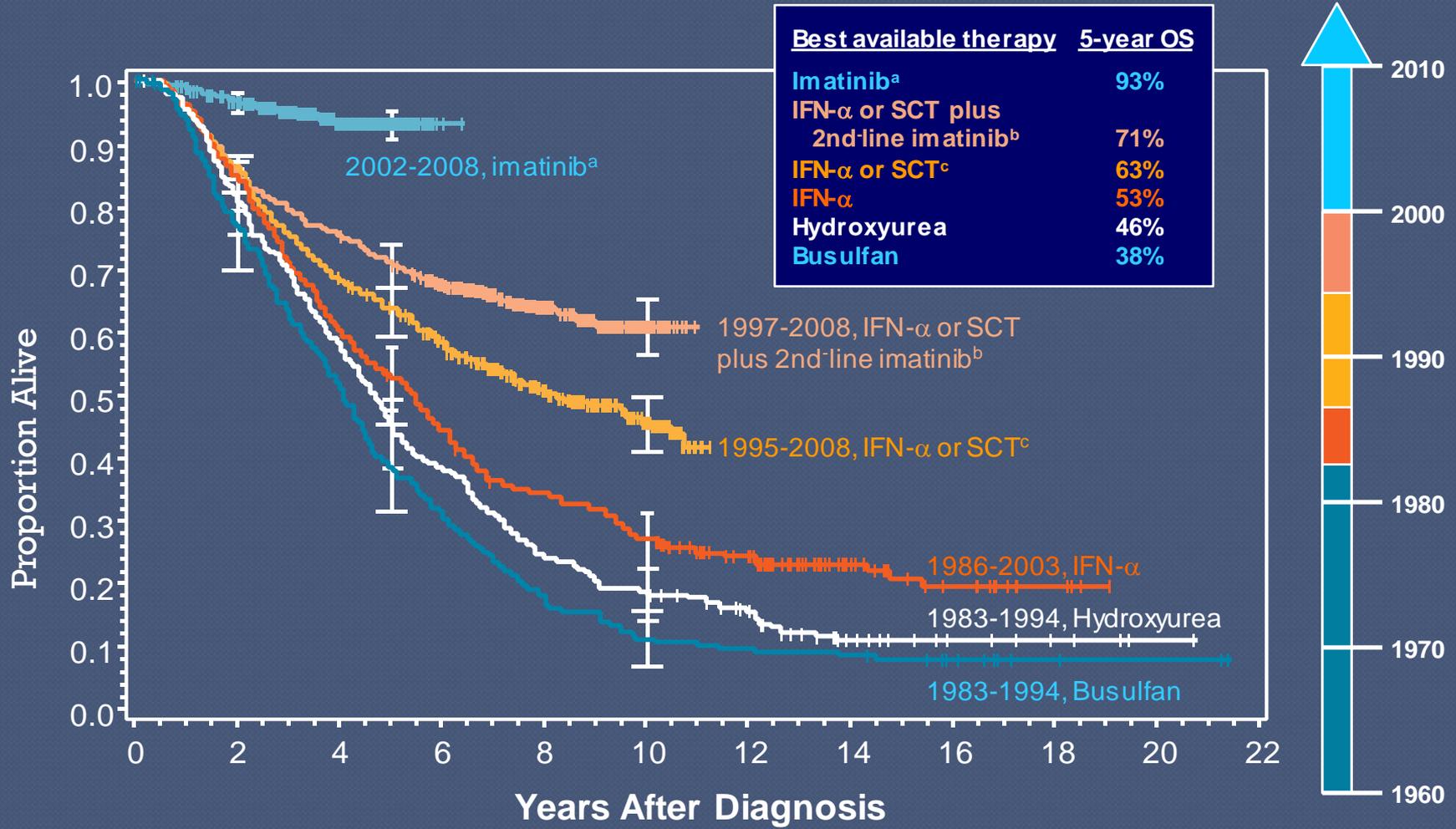
LMC - Traitement

○ Glivec ® - imatinib

- Molécule développée pour inhiber la tyrosine kinase BCR-ABL

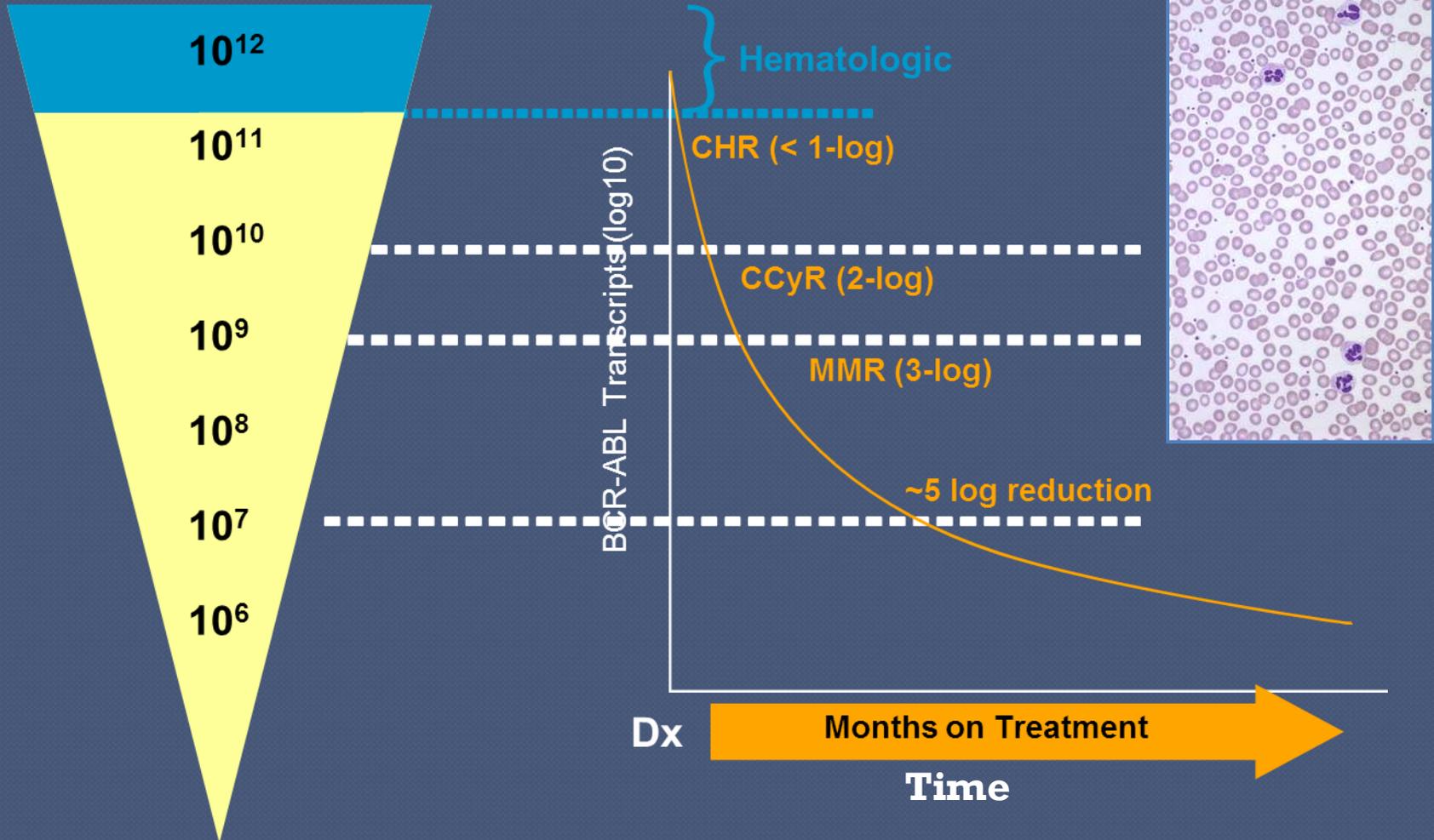


Survie des patients



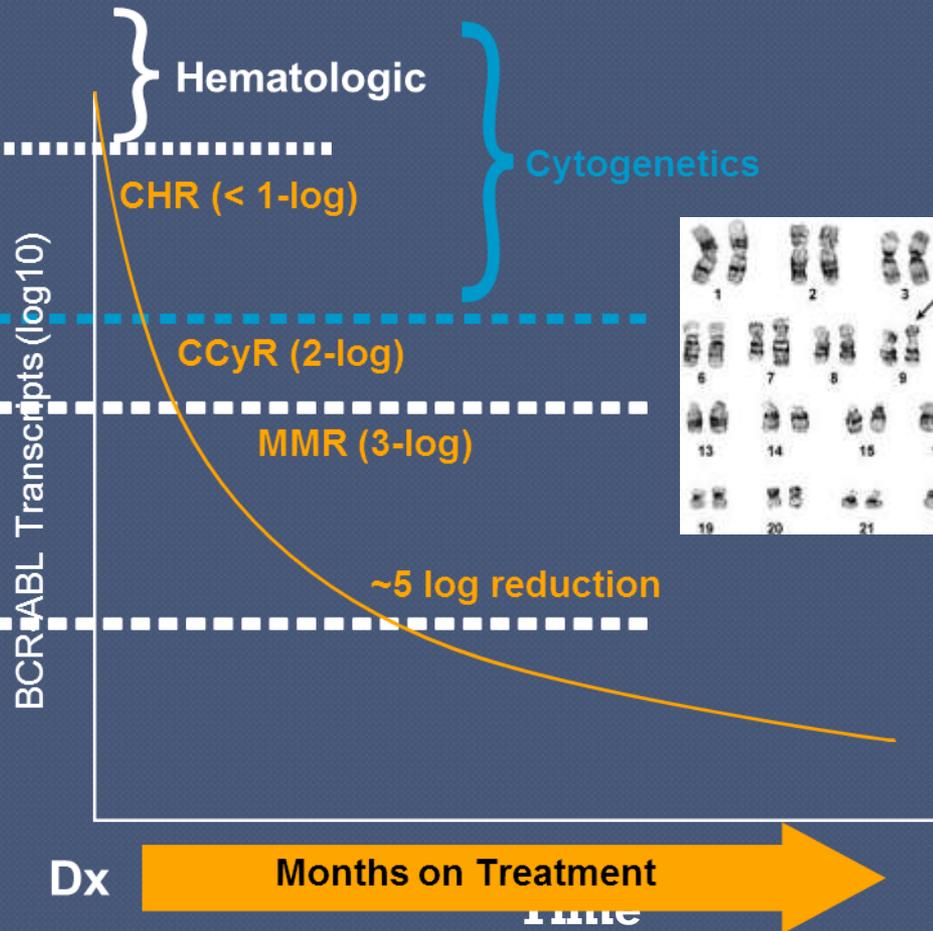
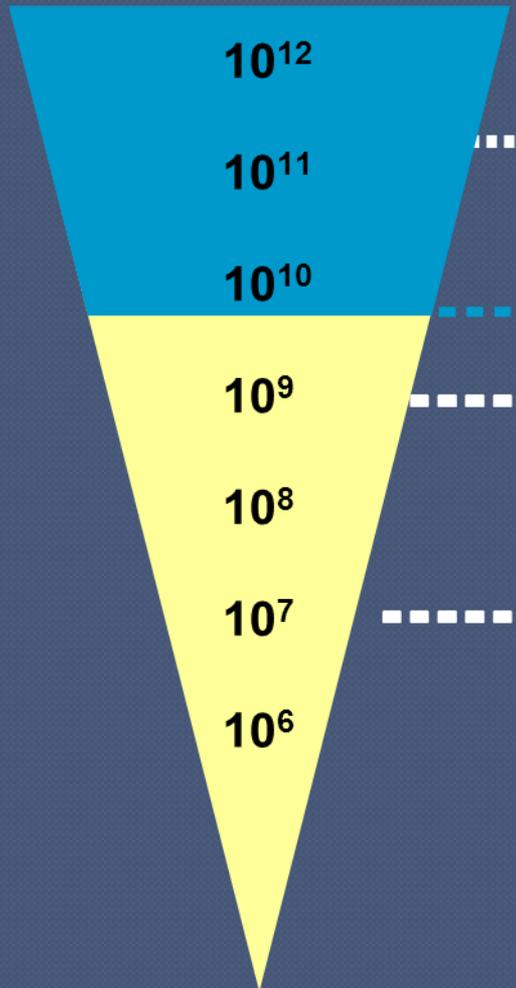
Réponse hématologique

Number of Leukemic Cells



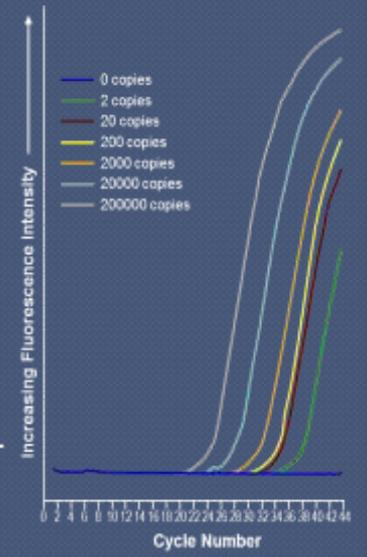
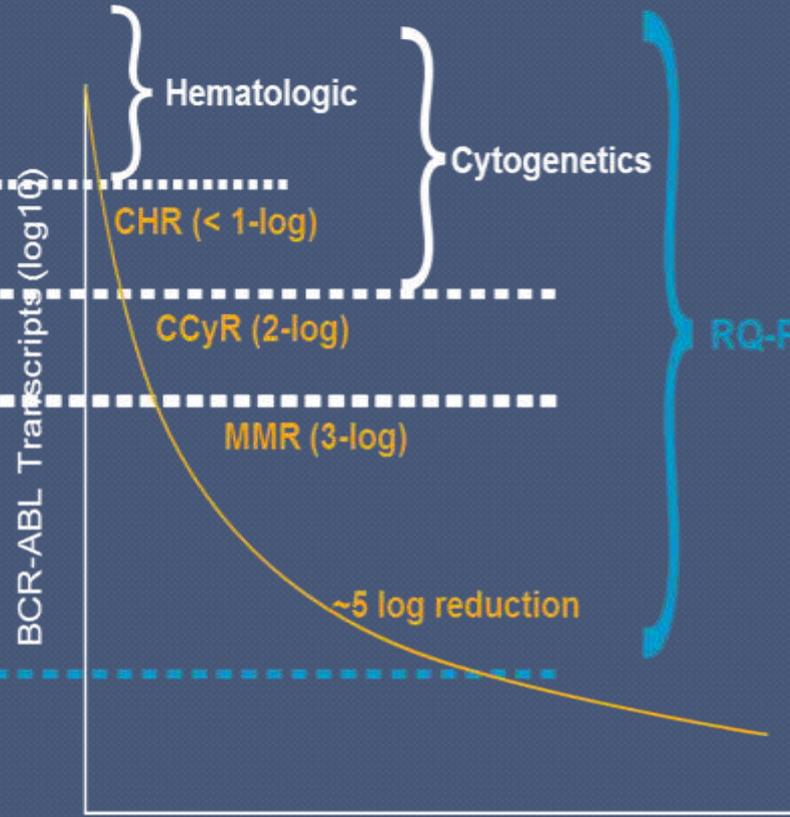
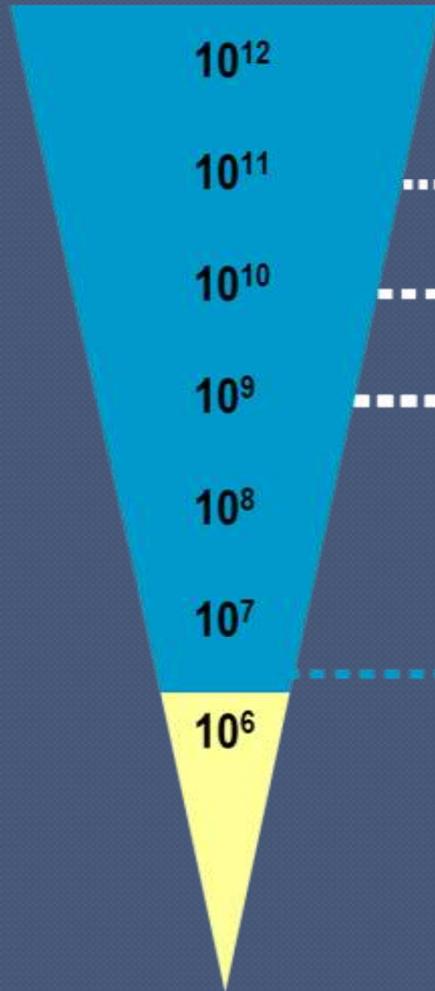
Réponse cytogénétique

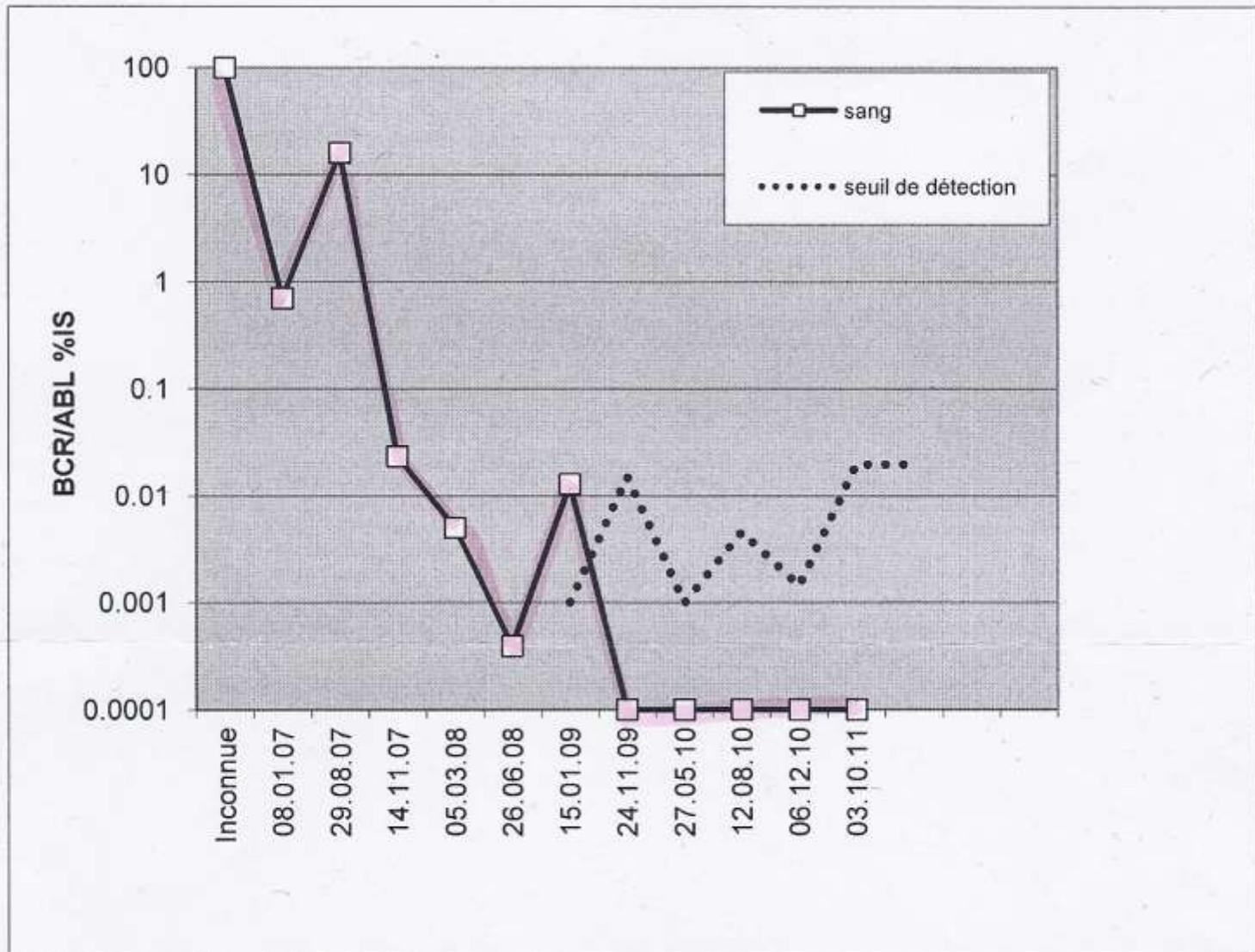
Number of Leukemic Cells



Réponse moléculaire

Number of Leukemic Cells





Cas clinique 2

- Patiente de 82 ans
- thrombocytose depuis 2 ans
- se sent fatiguée avec mise en évidence d'une ferritine abaissée
→ substitution en fer
- Antécédents: diverticulose, oesophagite de reflux

		Résultats
Leucos	3.8-10 G/l	7.2
Hémoglobine	117-157 g/l	174
Hématocrite	0.35-0.47	0.52
Erythrocytes	3.8-5.2 T/l	5.95
MCV	80-96	80
Plaquettes	150-390 G/l	755
Répartition		
Neutrophiles	50-75%	61.9
Eosinophiles	<5 %	3.1
Basophiles	<2 %	2.1
Monocytes	1-8 %	8.4
Lymphocytes	24-40 %	24.5

Cas clinique 2

- Érythrocytose
- Thrombocytose

Diagnostic: **SMP ?**

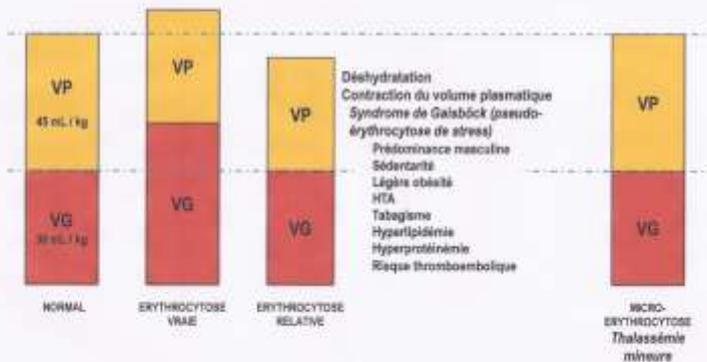
Phénomène réactionnel ?

Investigations: PBM ? Autres examens?

Cas clinique 2

- DD: Polyglobulie vraie – Pseudopolyglobulie
- DD: Polyglobulie primaire ou secondaire

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VOLUME GLOBULAIRE (VG) ET VOLUME PLASMATIQUE (VP)



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VRAIE (2)

ERYTHROCYTOSE PRIMAIRE

CONGÉNITALE

Mutation du récepteur de l'EPO*

ACQUISE

Polycythemia Vera

ERYTHROCYTOSE SECONDAIRE

CONGÉNITALE

Mutations du gène VHL[†] (Erythrocytose de Denver)
Mutations de PHD[‡]
Mutations de HIF-2[§]
Hémoglobines hyperaffines pour O₂
Déficit en 2,3-diphosphoglycérate mutase

ACQUISE

Production appropriée d'EPO[¶]

Hypoxie centrale

Affection pulmonaire chronique, afflux cardio-pulmonaire droit-gauche, intoxication au CO, tabagisme chronique, syndromes d'hypoventilation nocturne ou apnée du sommeil, séjour prolongé à haute altitude

Hypoxie rénale locale

Sténose artérielle rénale, insuffisance rénale terminale, hydronéphrose, néoplasme, érythrocytose post-transplantation rénale

Production anormale d'EPO[¶]

Tumeurs : hémangioblastome cérébelleux, méningiome, carcinome / adénome parathyroïdien, carcinome épithélioïde, hypophysioré, phéochromocytome, hémangiome utérin
Médicaments : androgènes

Apport exogène d'EPO[¶]

À visée thérapeutique
Bicite (dopage O)

ERYTHROCYTOSE IDIOPATHIQUE

* EPO : érythropoïétine
† VHL : Von Hippel-Lindau (mutation récessive)
‡ PHD2 : Prolyl hydroxylase Domain Involutions (récessive)
§ HIF : Hypoxia Inducible Factor (mutations dominantes)

Modif. d'après Wadati M, et al. Hematology Clinics, 2009, 3, 274-281.

Détermination du volume globulaire et plasmatique isotopique

EPO, PBM, colonies érythroïdes, scanner, gazométrie,

← Mutation JAK2

Cas clinique 2

Investigations:

mutation JAK2 : **positive**

Diagnostic: **Maladie de Vaquez**

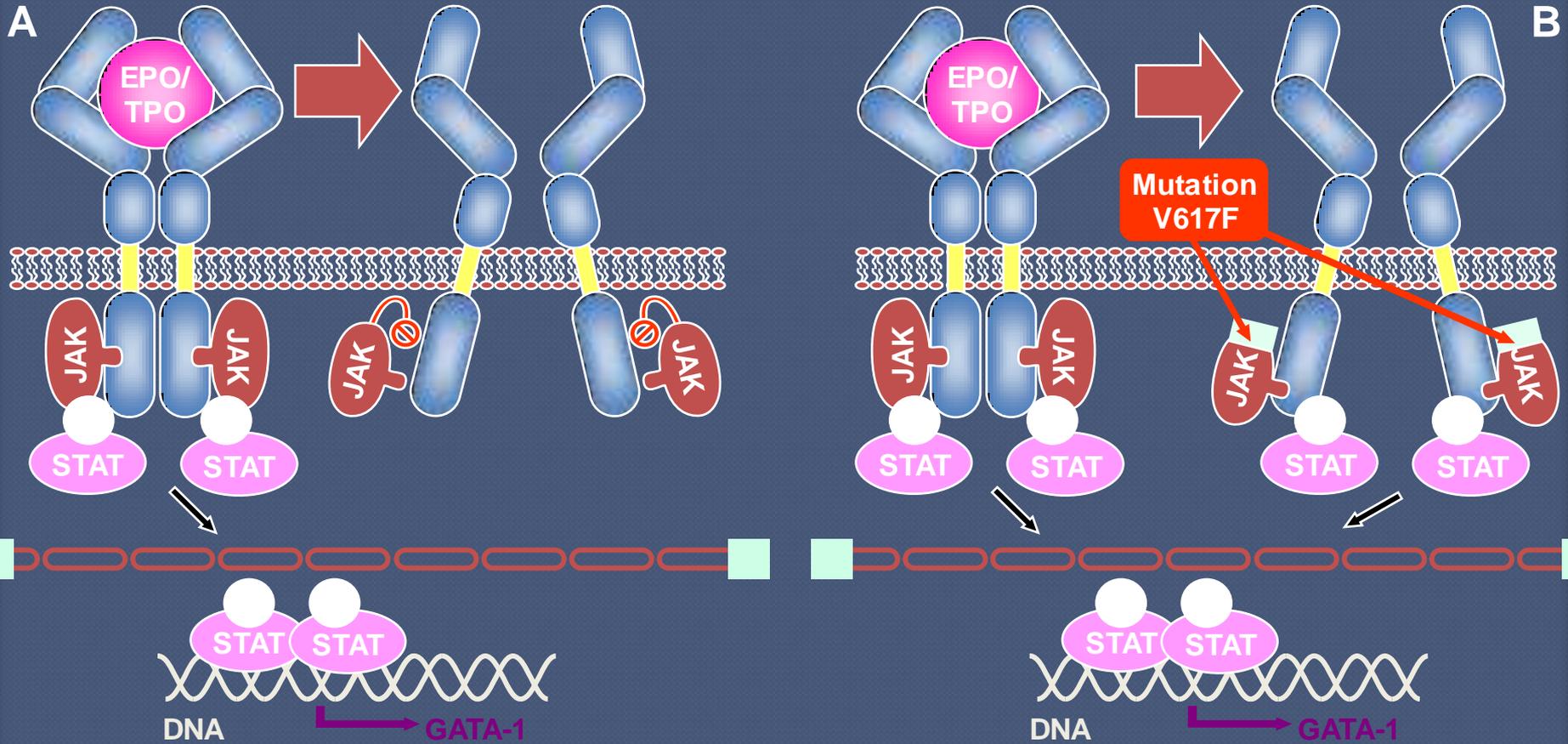
Polycythémie Vraie (Vaquez)

- Rare: 2,3/100'000 habitants/an
- Age moyen : 60 ans
- Découverte souvent fortuite lors d'un examen de routine ou à l'occasion d'une thrombose artérielle ou veineuse
- Définie par une augmentation de la masse érythrocytaire spontanément augmentée , en l'absence de causes secondaires (problème respiratoire, maladie rénale ,...

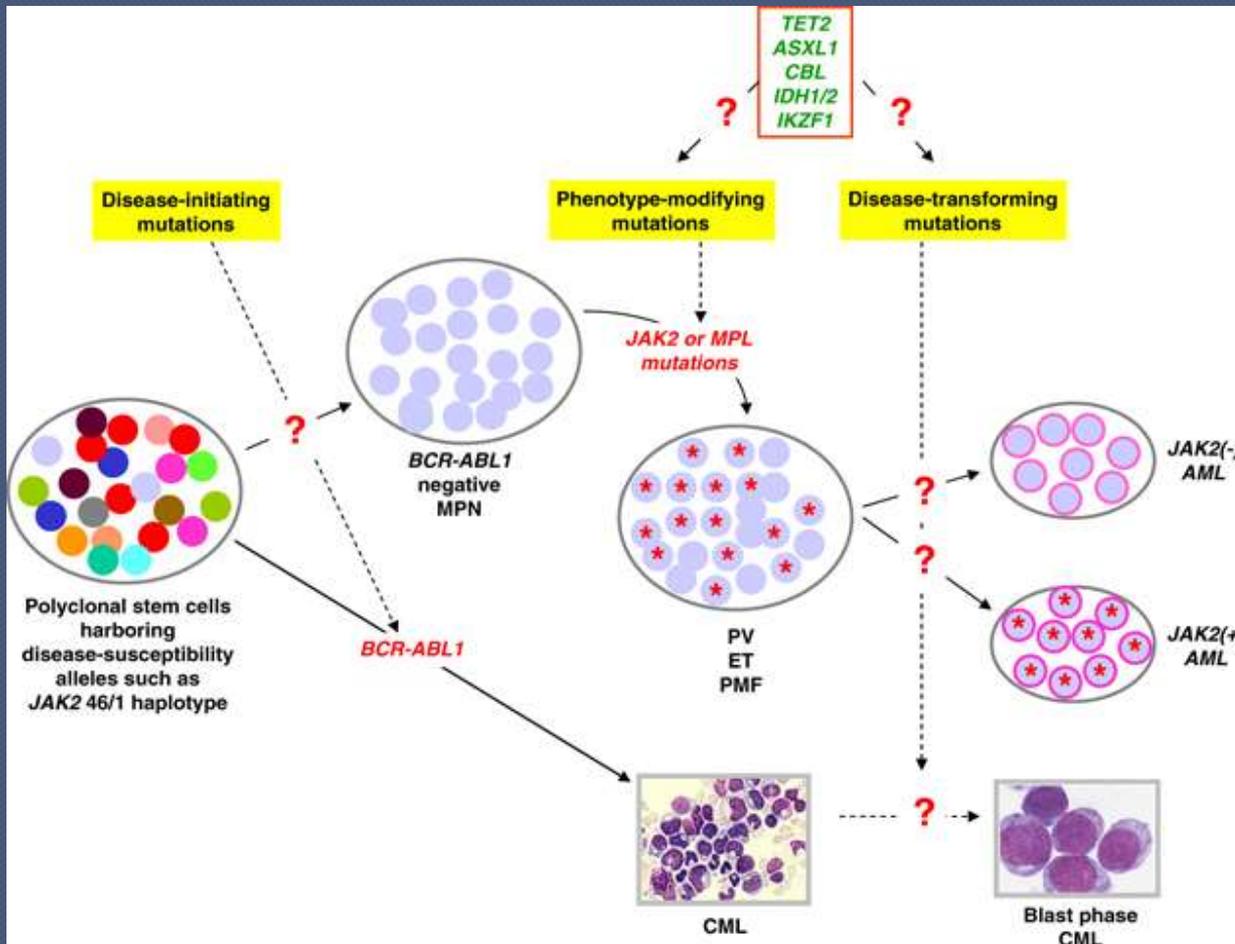
Pathophysiologie

- Origine clonale démontrée par l'analyse des isoenzymes de la glucose-6-phosphate dehydrogenase
- Découverte en 2005 de mutations d'une mutation récurrente dans le gène de la Janus kinase JAK2 qui confère aux lignées cellulaires une hypersensibilité et une indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance hématopoïtiques

Signalisation du récepteur EPO/TPO



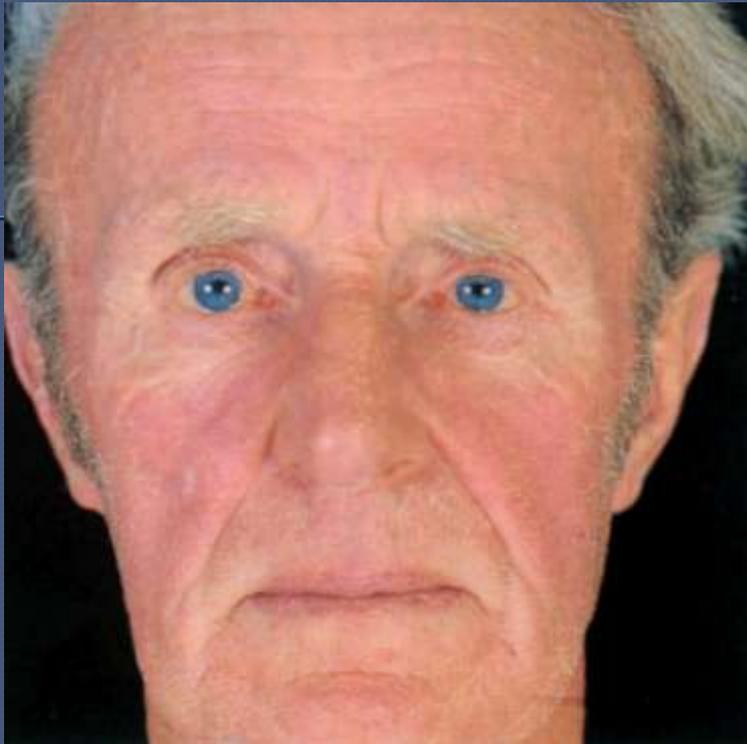
SMP: Pathogénèse



- Mutation causale?
- relation génotype – phénotype ?
- transformation : évolution clonale ?

Manifestations cliniques

- Plaintes peu spécifiques : céphalées, faiblesse, sudations excessives, vertiges
- Prurit aquagénique (après le bain)
- Erythrocyanose
- Goutte, hypertension artérielle, ulcère de l'estomac
- **Thromboses artérielles ou veineuses**
- Hémorragies
- Splénomégalie, hépatomégalie



Diagnostic

OMS 2008

Major

- A1. Hemoglobine >185 g/L chez l'homme, >165 g/L chez la femme, *ou* VGI > 25% N
- A2. **Mutation JAK2 V617F, JAK2 exon 12**

Mineur

- B1. Hypercellularité à la BPM avec prolifération des 3 lignées
- B2. EPO sérique normale ou diminuée
- B3. Formation de colonies érythroïdes endogènes in vitro

Diagnostic: 2 majeurs + 1 mineur, ou critère majeur A1. + 2 mineurs

OMS 2001

Major

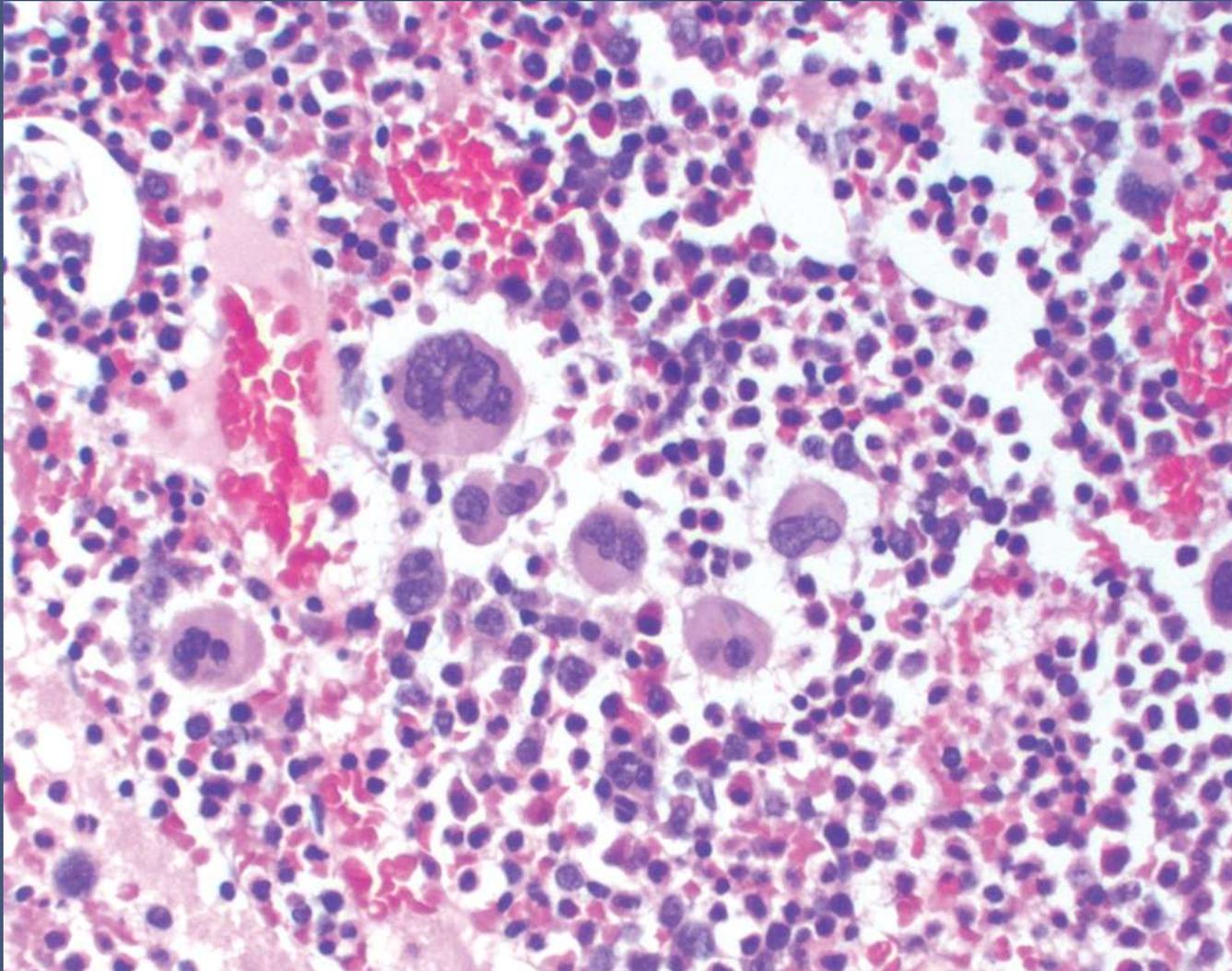
- A1. Hemoglobine >185 g/L chez l'homme, >165 g/L chez la femme, *ou* VGI > 25% N
- A2. Pas de cause de polyglobulie secondaire
- A3 Splénomégalie
- A4 Anomalie cytogénétique clonale
- A5 Formation spontanée de colonies érythrocytaire en culture

Mineur

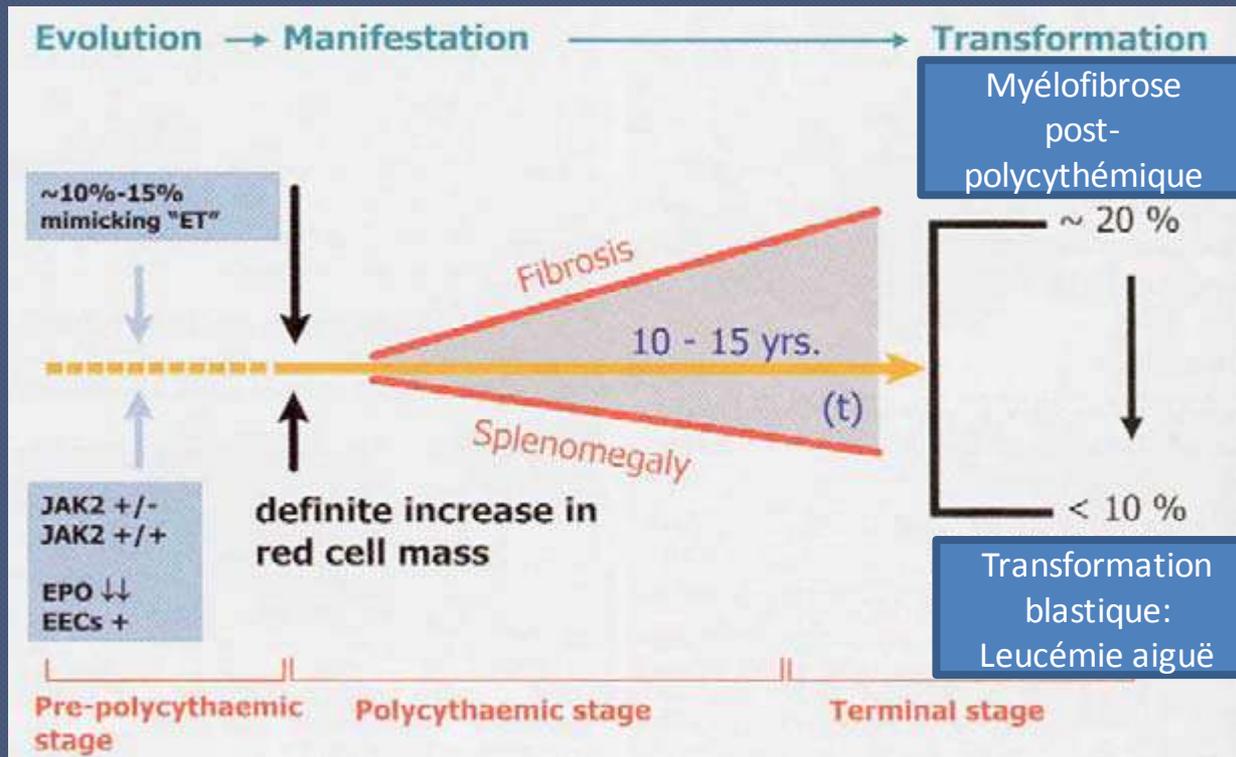
- B1. Thrombocytose > 400 G/L
- B2. Leucocytose >12 G/l
- B3. prolifération érythroïde et mégacaryocytaire à la biopsie médullaire
- B4. EPO sérique normale ou diminuée

Diagnostic: A1+A2+1 autre A ou A1 + A2 + 2 critères B

Diagnostic



Evolution de la PV



PV - Prise en charge

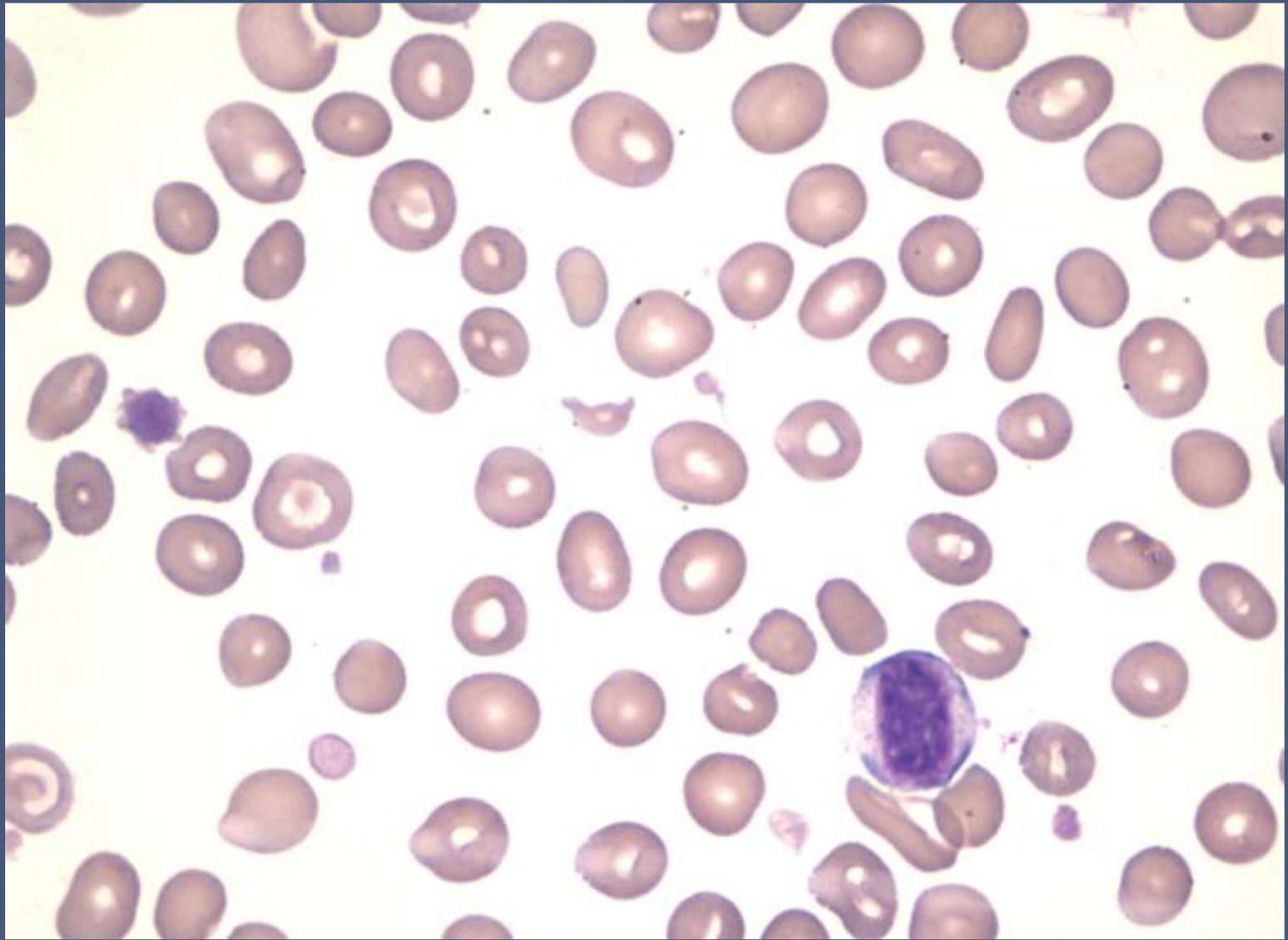
But du traitement: prévenir le risque thrombotique et hémorragique

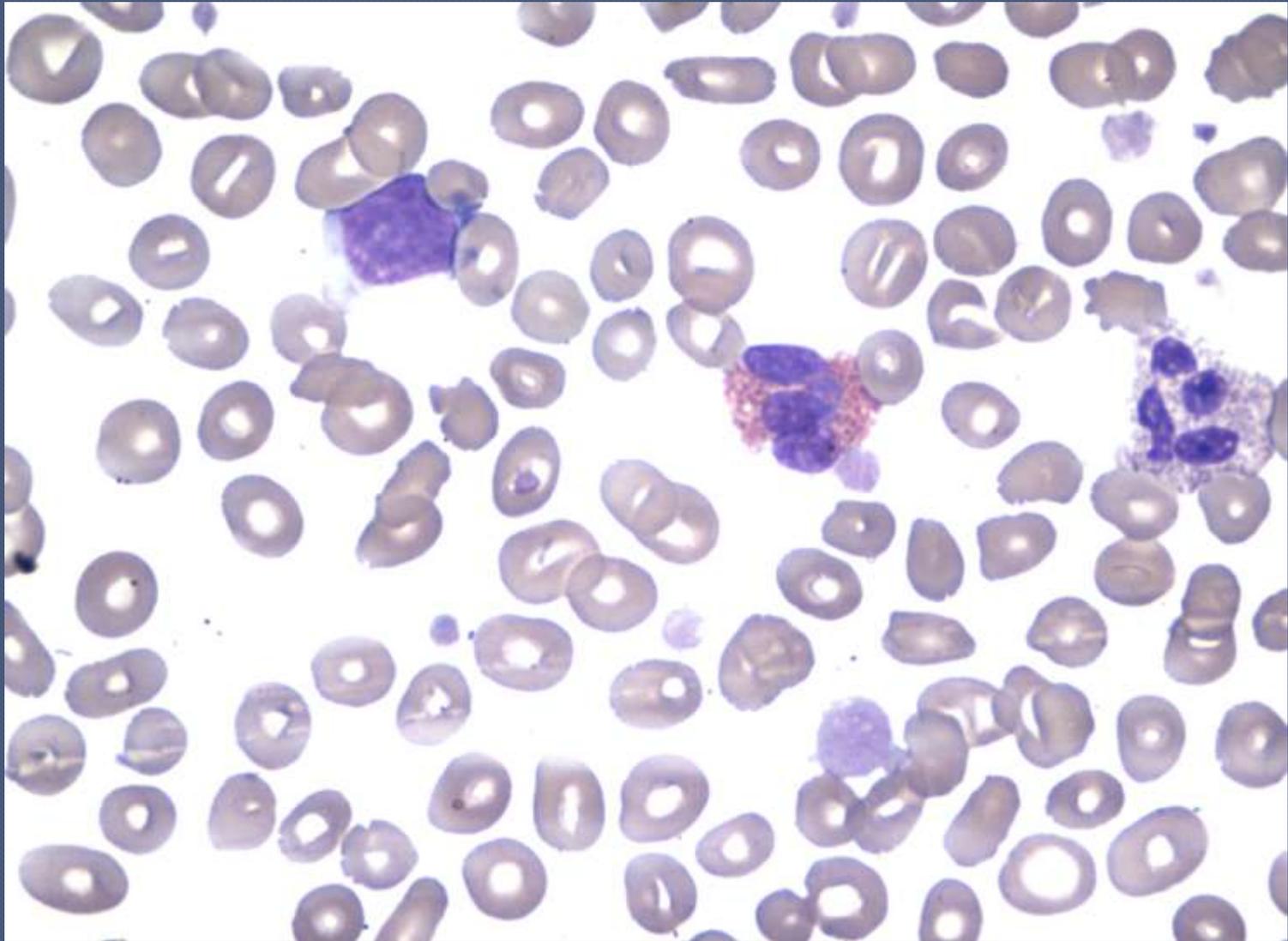
- Aspirine 100mg
- Saignées But: Hct <45 H, <42 F
- Si thrombocytose ou risque thrombotique
 - Hydroxyurée (Litalir®)
 - Anagrelide (<60 ans)
 - Interféron alpha (grossesse)
 - Si évolution défavorable: splénectomie, allogreffe,
Inhibiteurs du JAK2 en cours d'évaluation

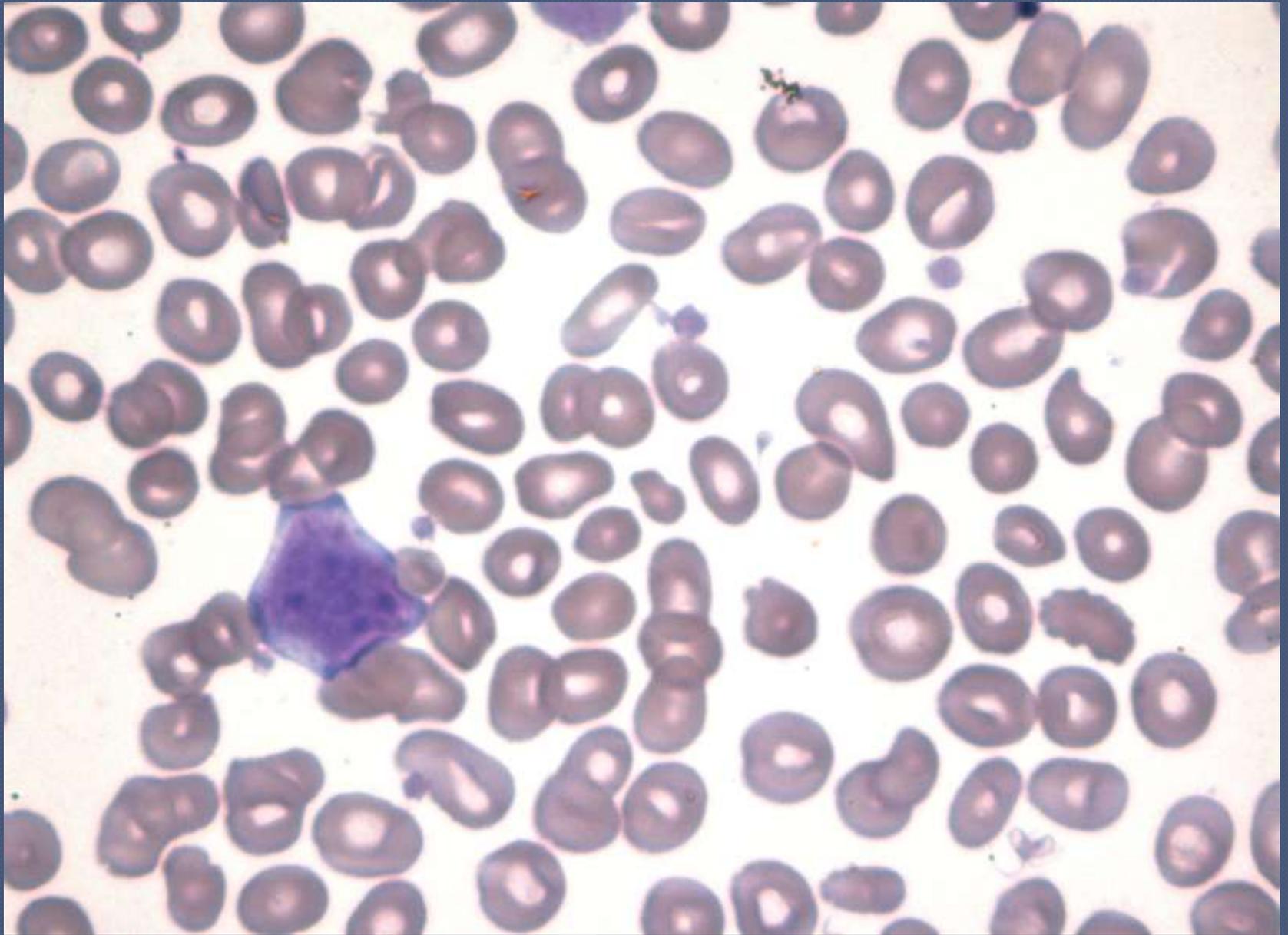
Cas clinique 3

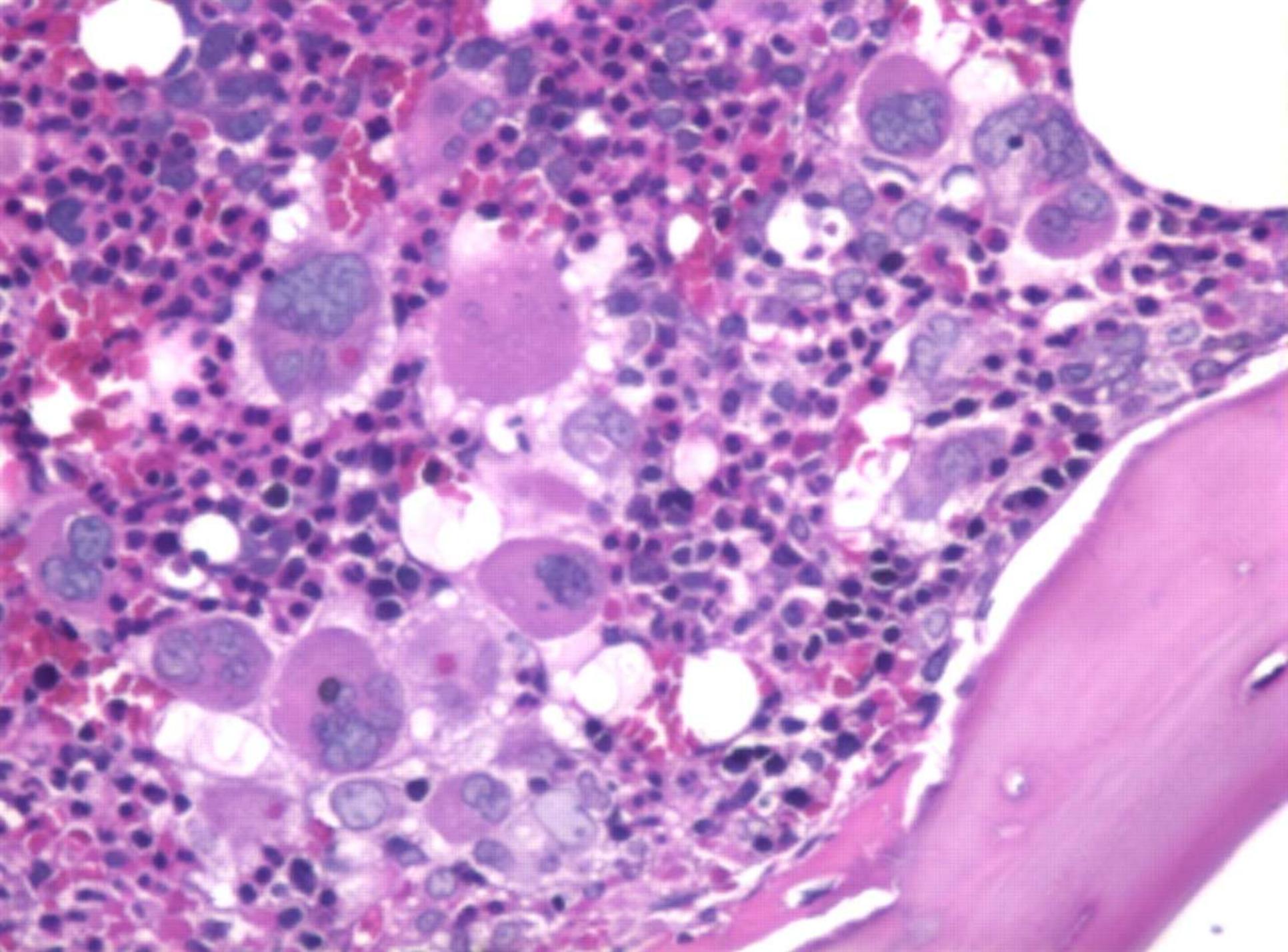
- ⊙ Patient de 50 ans adressé en consultation en raison d'une leucocytose évoluant depuis 2004, avec apparition depuis début 2011 d'une érythroblastomyélie avec quelques blastes
- ⊙ AP: ostéosarcome de la mandibule d ttt par chirurgie et chimiothérapie 15 ans auparavant
- ⊙ SMD ?

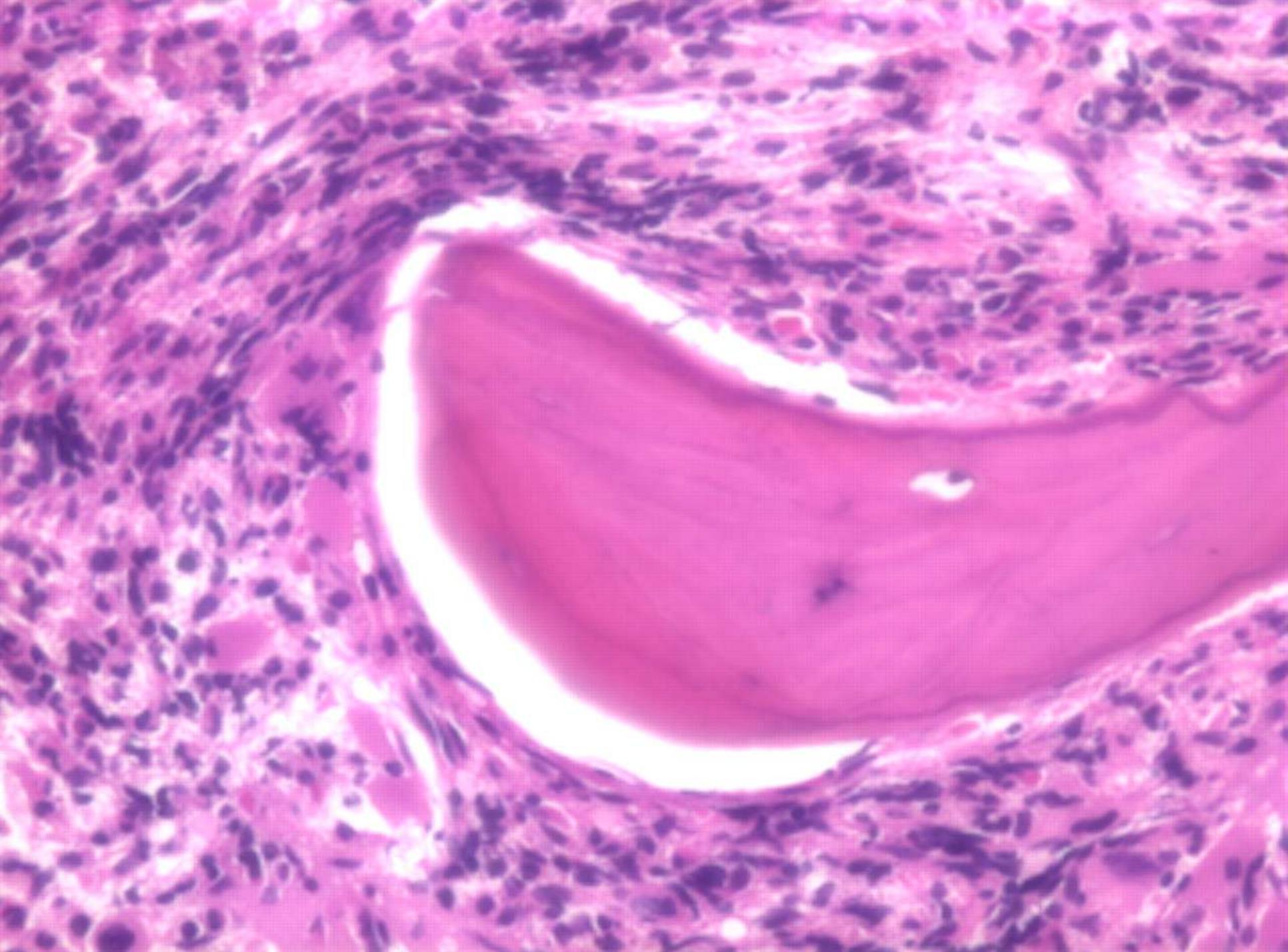
Date / heure du prélèvement Date / heure de la saisie NLAB		08.02.12 10:05 08.02.12 11:12 512-05223	28.06.11 14:50 28.06.11 16:12 511-23620	12.04.11 11:45 12.04.11 12:36 511-13677	08.03.11 09:30 08.03.11 09:42 511-09082	28.02.11 14:00 28.02.11 14:30 511-08068	27.07.10 13:45 27.07.10 13:50 510-24552
Analyses	Valeurs usuelles Unités	Résultats	Résultats	Résultats	Résultats	Résultats	Résultats
Hémostase							
TP	80-127 s					93	_____
PTT	25-35 s					30	_____
Hématologie							
Numération							
Leucocytes	3,8-10,0 G/l	21,0 *	15,0 *	14,5 *	13,7 *	14,4 *	19,8 *
Hémoglobine	133-177 g/l	137	123 *	130 *	121 *	131 *	135
Hématocrite	0,40-0,52 l/l	0,41	0,38 *	0,41	0,37 *	0,40	0,42
Erythrocytes	4,40-5,80 T/l	4,58	4,10 *	4,32 *	4,04 *	4,36 *	4,63
MCV	80-100 fl	90	92	94	91	91	90
MCH	28-33 pg	30	30	30	30	30	29
MCHC	310-360 g/l	331	325	322	328	332	325
Plaquettes	150-390 G/l	148 *	188	180	209 ②	219 ②	512 ①
Répartition							
Type de répartition		Manuelle	Manuelle	Manuelle		Manuelle	
Blastes	0 %	1,0 *	1,0 *	1,0 *	3,0 *	2,0 *	_____
Pronyéocytes	0 %		1,0 *				_____
Myélocytes	0 %			2,0 *			_____
Métamyélocytes	0 %		1,0 *	1,0 *			_____
Neutrophiles non segmentés	< 5 %	8,5 *	12,0 *	3,0	10,0 *	7,0 *	0,0
Neutrophiles segmentés	50-70 %	56,5	59,0	63,0	63,0	68,5	76,0 *
Eosinophiles	< 5 %	4,0	3,0	5,0	4,0	4,5	2,0
Basophiles	< 2 %	3,0 *		1,0		1,0	
Monocytes	1-8 %	3,5	4,0	6,0	1,0	1,0	4,0
Lymphocytes	25-40 %	23,5 *	19,0 *	18,0 *	19,0 *	16,0 *	18,0 *
Erythroblastes	0 /100 lcs		3,0 *			0,5 *	_____
Morphologie							
Anisocytose			++	+	+	++	+
Macrocytes			(+)	++	+	+	_____
Microcytes				+	+	(+)	(+)
Poikilocytose					+	+	_____
Polychromasie				+	+	+	_____
Acanthocytes					+	+	_____
Dacryocytes			(+)	_____	+	+	_____
Ovalocytes				+	+	+	+
Schizocytes					+	_____	(+)
Granulations des neutrophiles					(+)	_____	_____
Lympho. Polymorphes						_____	+
Lymphocytes stimulés					+	+	(+)
Anisocytose des thrombo.			+	_____	_____	_____	_____
THR géants			(+)	_____	_____	_____	_____
Vacuoles des neutrophiles					(+)	_____	_____











Cas clinique 3

- Diagnostic

Myélofibrose primaire

Mutation JAK2 V617f positive

Cytogénétique: der (1;7), +9

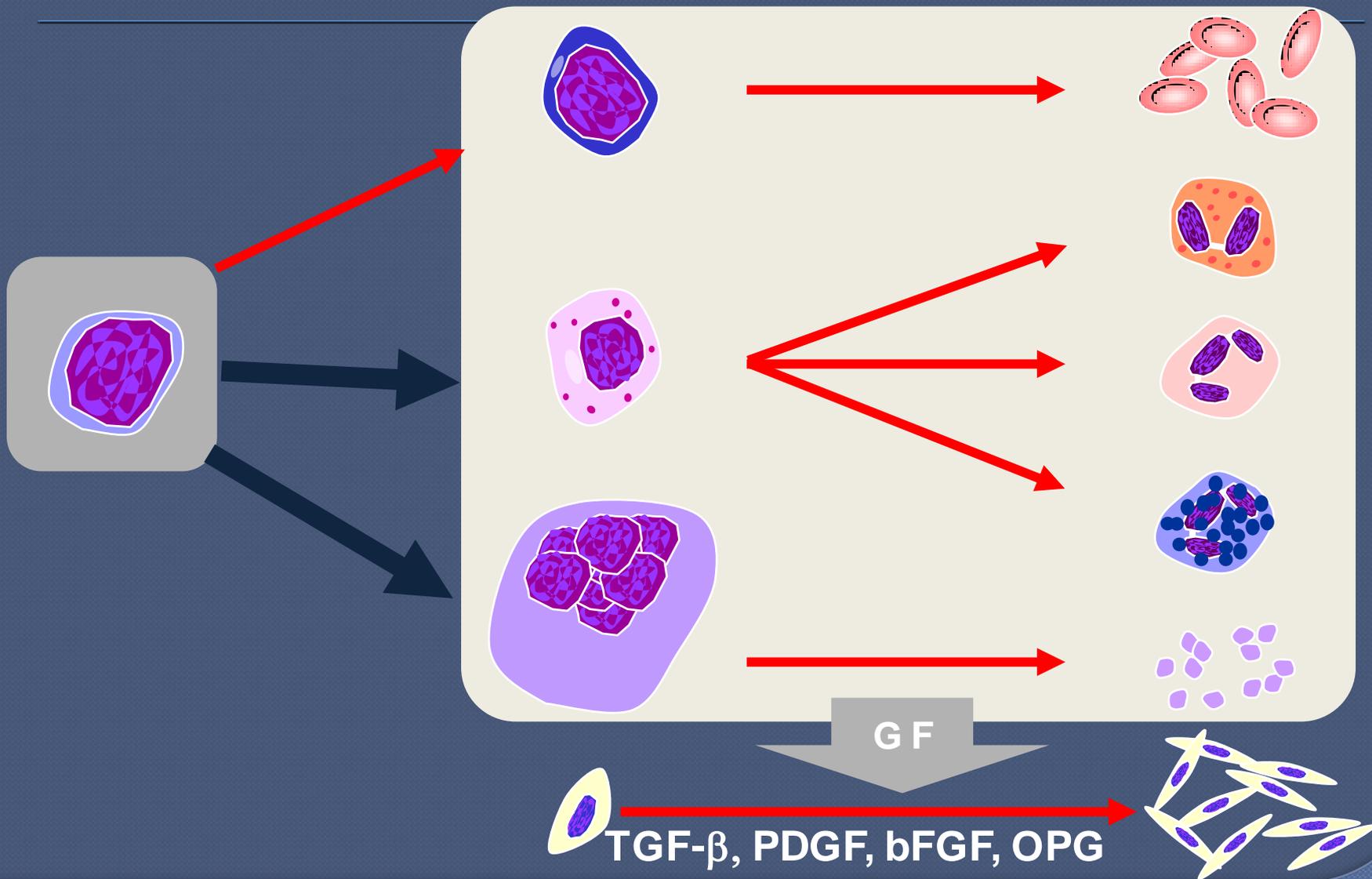
Myélofibrose

- Le plus rare des 4 SMP principaux
- Mauvais pronostic avec survie médiane 3-5 ans
- Age médian 65 ans
- Caractérisé par une fibrose médullaire progressive avec hématopoïèse extramédullaire (le plus souvent rate et foie)

Pathogénèse

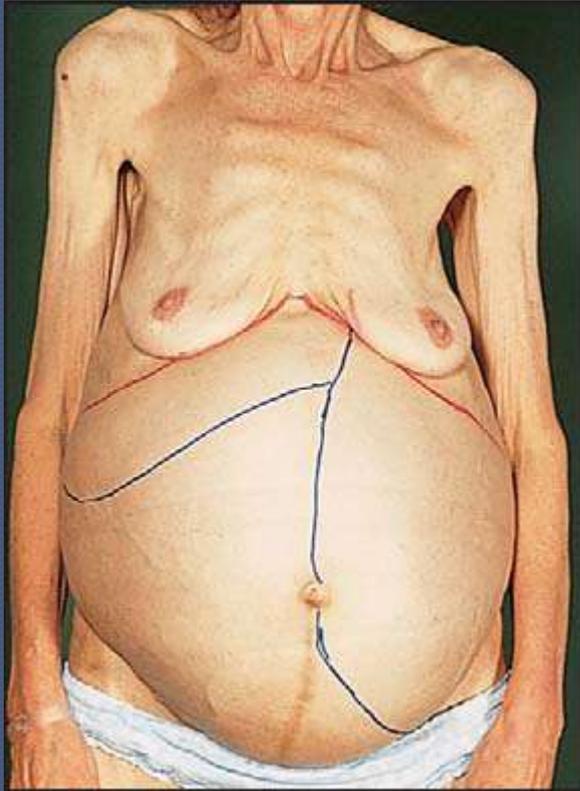
- Hématopoïèse clonale avec **libération de cytokines dans le microenvironnement médullaire** qui augmentent la prolifération des fibroblastes et cellules mésenchymateuses
- Emigration de cellules souches depuis la moelle
→ **hématopoïèse extramédullaire**
- Mutation JAK2 Chez environ 50% des patients
- Mutation MPL chez 5-10% des patients
- Anomalie cytogénétique chez environ 30% des patients

Myélofibrose primaire



PMF - Clinique

- 2/3 des patients sont asymptomatiques lors du diagnostic.
- Développement progressif d'une splénomégalie qui peut devenir très importante; association fréquente d'une hépatomégalie
- Symptômes généraux : fatigue, sudations nocturnes, perte pondérale, dyspnée, saignements.
- Causes de décès: infections, thromboses, hémorragies, insuffisance cardiaque, transformation en leucémie aiguë dans 5-30 % des cas



PMF - Diagnostic

Critères diagnostiques OMS 2008

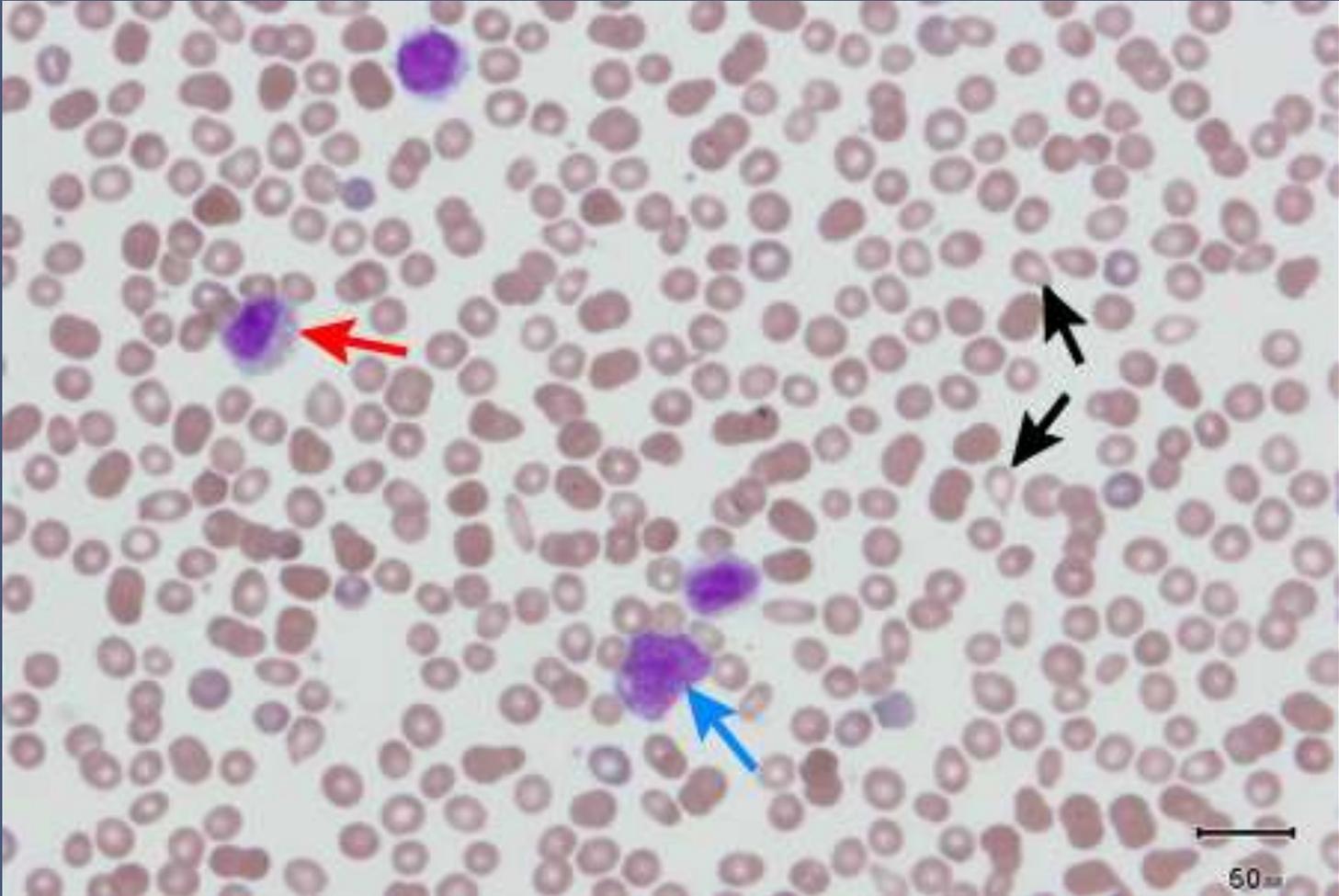
Majeurs

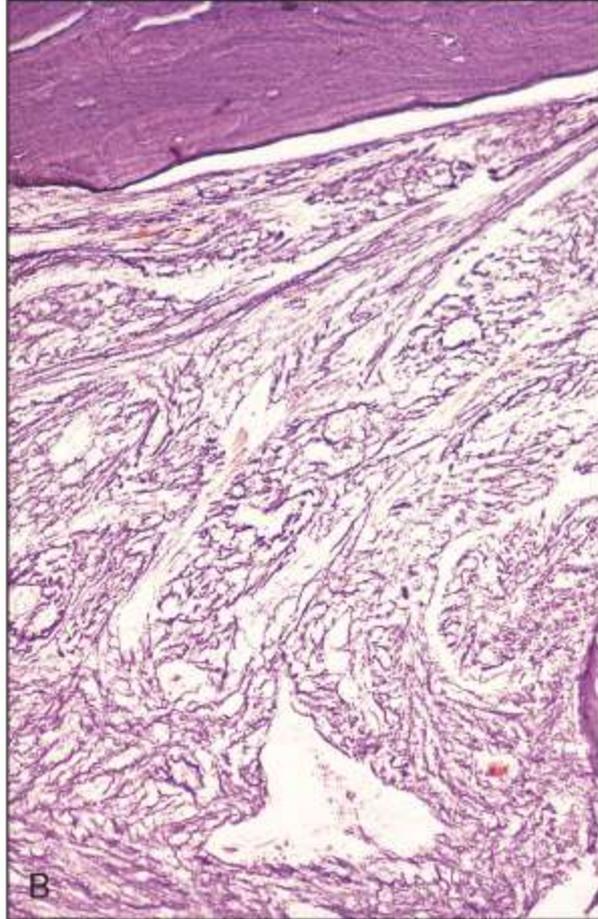
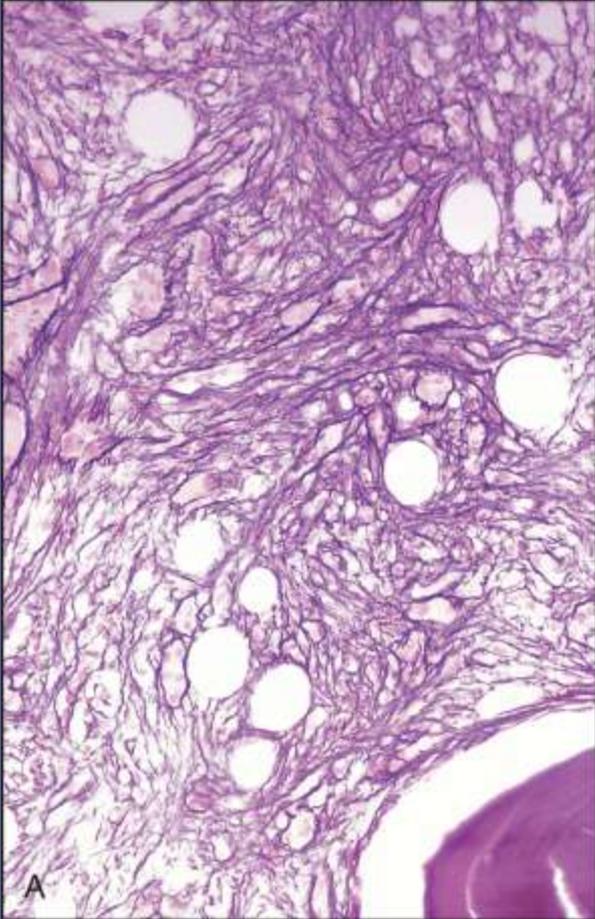
- A. Prolifération mégacaryocytaire avec atypies, accompagnée soit d'une fibrose réticulinique et/ou collagène, ou si absence de fibrose réticulinique d'une augmentation de la cellularité médullaire avec prolifération myéloïde et souvent diminution de l'érythropoïèse (maladie pré-fibrotique en phase cellulaire)).
- B. Absence de critères OMS pour une PV, LMC, SMD ou autre néoplasie myéloïde
- C. Démonstration d'une mutation du JAK2 V617F ou d'un autre marqueur de clonalité (p ex MPL W515L/K) ou, en l'absence de marqueur clonal, absence d'évidence pour une fibrose médullaire secondaire à une maladie inflammatoire ou néoplasique sous-jacente.

Mineurs

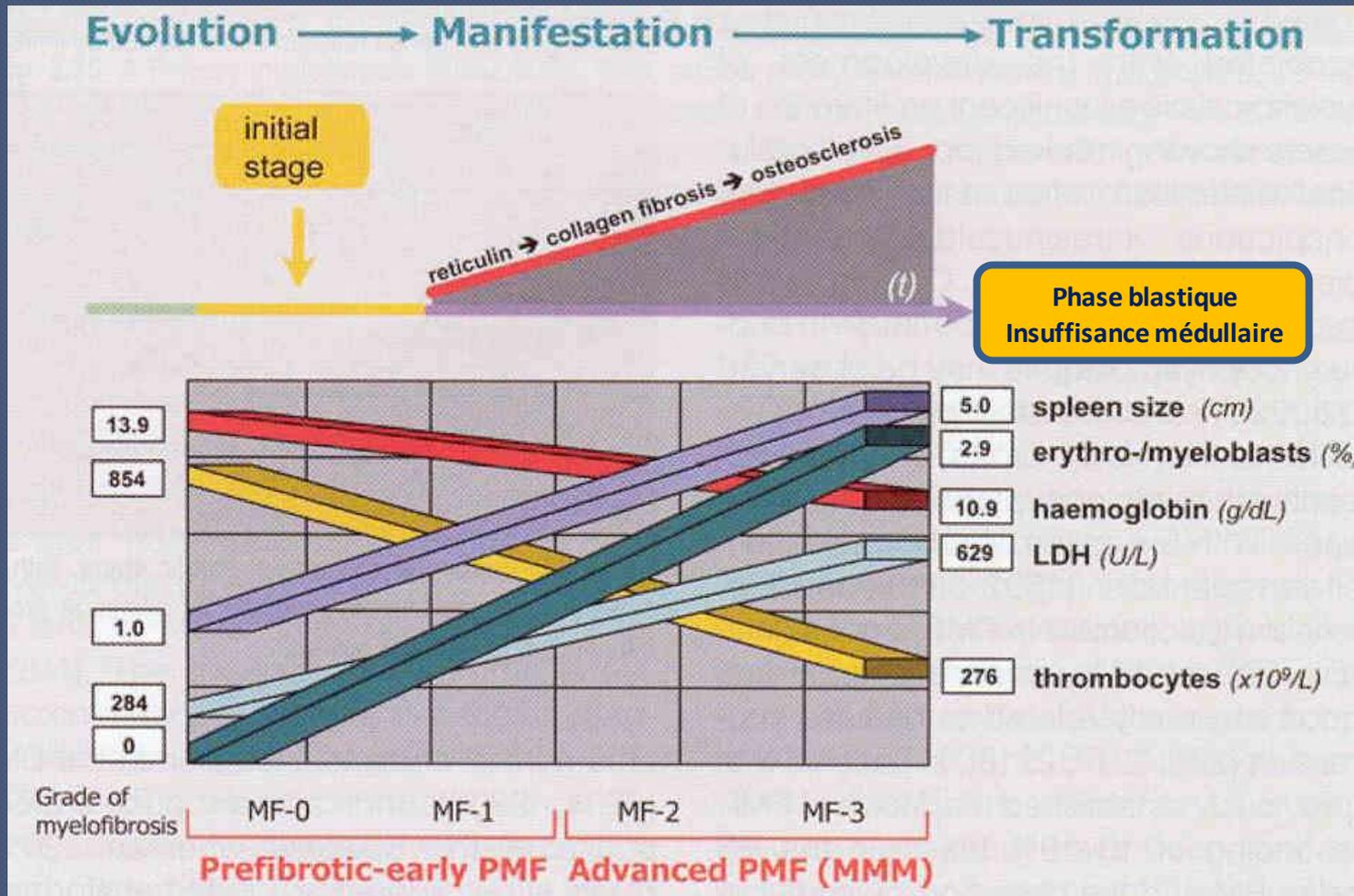
1. Leukoerythroblastosis
2. Augmentation des LDH
3. Anémie
4. Splénomégalie palpable

Diagnostic: 3 critères majeur + 2 critères mineurs.





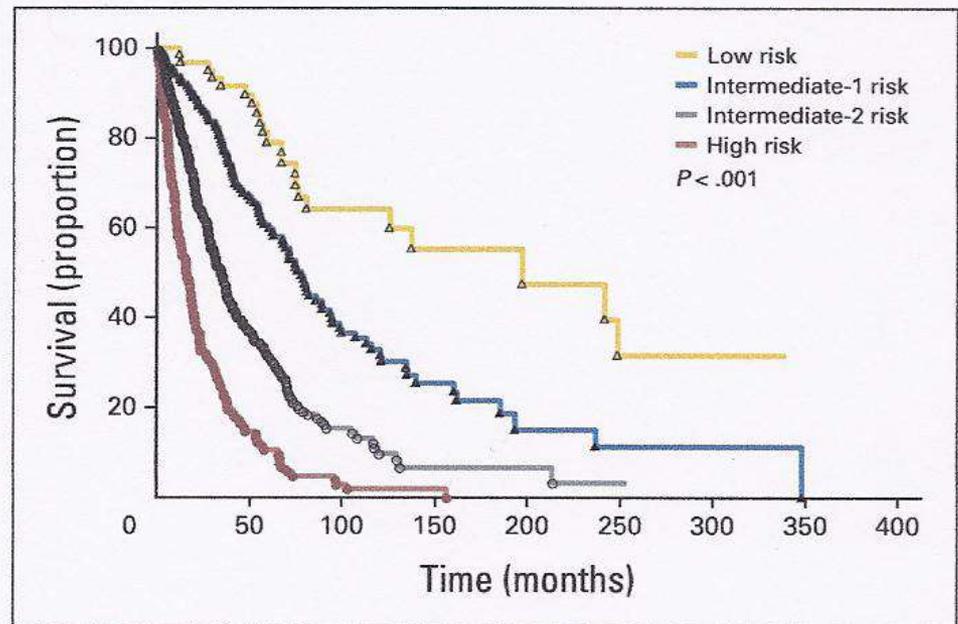
Evolution de la PMF



Date / heure du prélèvement Date / heure de la saisie NLAB		08.02.12 10:05 08.02.12 11:12 512-05223	28.06.11 14:50 28.06.11 16:12 511-23620	12.04.11 11:45 12.04.11 12:36 511-13677	08.03.11 09:30 08.03.11 09:42 511-09082	28.02.11 14:00 28.02.11 14:30 511-08068	27.07.10 13:45 27.07.10 13:50 510-24552
Analyses	Valeurs usuelles Unités	Résultats	Résultats	Résultats	Résultats	Résultats	Résultats
Hémostase							
TP	80-127 s					93	_____
PTT	25-35 s					30	_____
Hématologie							
Numération							
Leucocytes	3.8-10.0 G/l	21.0 *	15.0 *	14.5 *	13.7 *	14.4 *	19.8 *
Hémoglobine	133-177 g/l	137	123 *	130 *	121 *	131 *	135
Hématocrite	0.40-0.52 l/l	0.41	0.38 *	0.41	0.37 *	0.40	0.42
Erythrocytes	4.40-5.80 T/l	4.58	4.10 *	4.32 *	4.04 *	4.36 *	4.63
MCV	80-100 fl	90	92	94	91	91	90
MCH	28-33 pg	30	30	30	30	30	29
MCHC	310-360 g/l	331	325	322	328	332	325
Plaquettes	150-390 G/l	148 *	188	180	209 ②	219 ②	512 ①
Répartition							
Type de répartition		Manuelle	Manuelle	Manuelle		Manuelle	
Blastes	0 %	1.0 *	1.0 *	1.0 *	3.0 *	2.0 *	_____
Pronyélocytes	0 %		1.0 *				_____
Myélocytes	0 %			2.0 *			_____
Métamyélocytes	0 %		1.0 *	1.0 *			_____
Neutrophiles non segmentés	< 5 %	8.5 *	12.0 *	3.0	10.0 *	7.0 *	0.0
Neutrophiles segmentés	50-70 %	56.5	59.0	63.0	63.0	68.5	76.0 *
Eosinophiles	< 5 %	4.0	3.0	5.0	4.0	4.5	2.0
Basophiles	< 2 %	3.0 *		1.0		1.0	
Monocytes	1-8 %	3.5	4.0	6.0	1.0	1.0	4.0
Lymphocytes	25-40 %	23.5 *	19.0 *	18.0 *	19.0 *	16.0 *	18.0 *
Erythroblastes	0 /100 lcs		3.0 *			0.5 *	_____
Morphologie							
Anisocytose			++	+	+	++	+
Macrocytes			(+)	++	+	+	_____
Microcytes				+	+	(+)	(+)
Poikilocytose					+	+	_____
Polychromasie				+	+	+	_____
Acanthocytes					+	+	_____
Dacryocytes			(+)	_____	+	+	_____
Ovalocytes				+	+	+	+
Schizocytes					+	_____	(+)
Granulations des neutrophiles					(+)	_____	_____
Lympho. Polymorphes						_____	+
Lymphocytes stimulés					+	+	(+)
Anisocytose des thrombo.			+	_____	_____	_____	_____
THR géants			(+)	_____	_____	_____	_____
Vacuoles des neutrophiles					(+)	_____	_____

MPN: facteurs pronostiques PMF

- Âge > 65 ans
- Symptômes constitutionnels
- Hb < 10 g/l
- WBC > 25 G/l
- Plaquettes < 100
- Blastes sanguins $\geq 1\%$
- Cytogénétique
- Transfusions



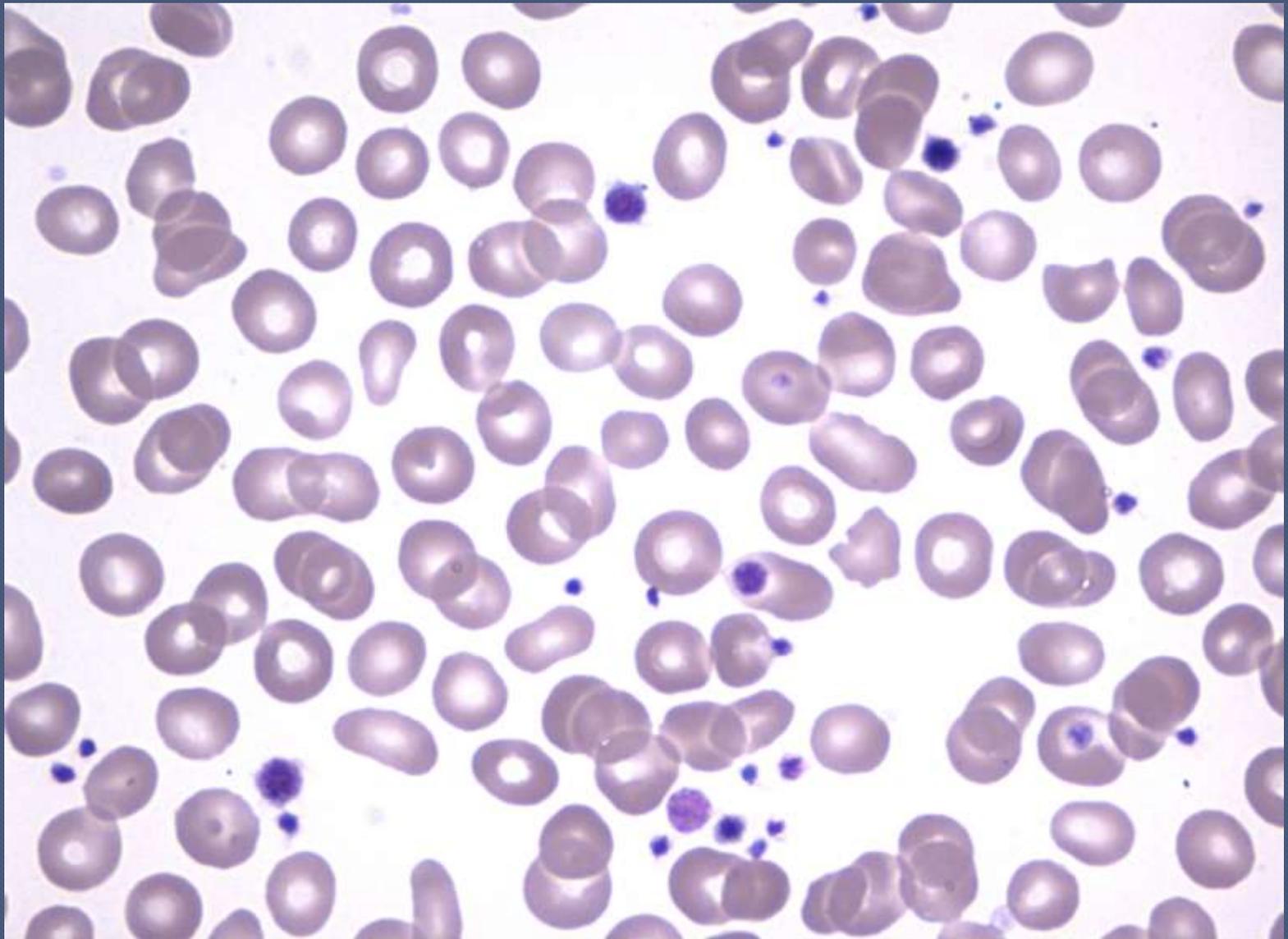
MF – Prise en charge

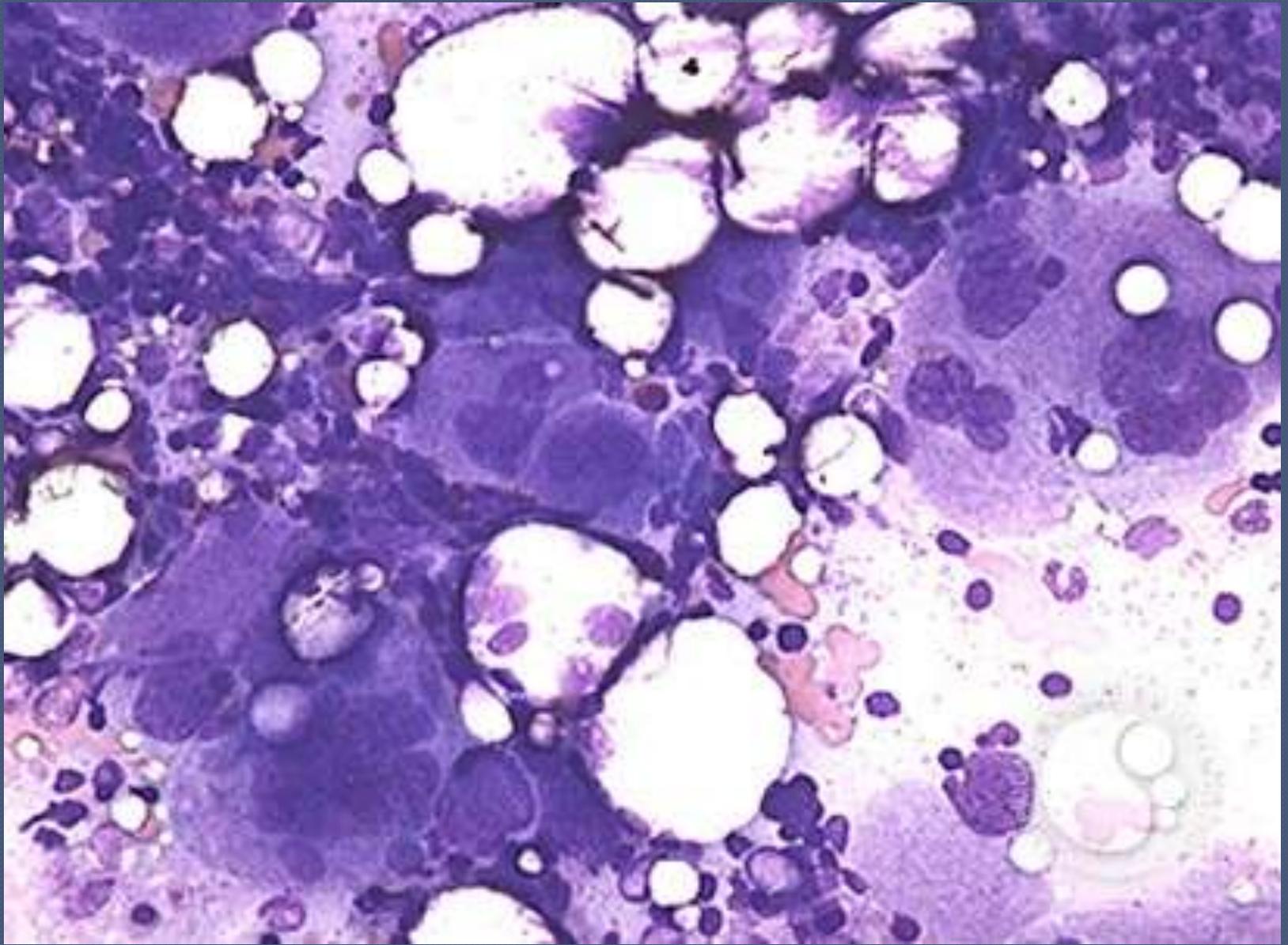
- ⊙ Soutien hématologique
- ⊙ Contrôle de la prolifération
 - hydroxyurée, INF alpha
- ⊙ Splénectomie
 - indiquée pour douleurs, anémie régénérative et mauvais pronostic
- ⊙ Transplantation de moelle allogénique
- ⊙ Molécules inhibitrices du JAK

Cas clinique 4

- Patient de 32 ans adressé en consultation en raison de la découverte fortuite d'une thrombocytose

Hémostase			
TP	80-127 %		89,0
INR			1,1
PTT	25,0-35,0 s		30,1
Hématologie			
Numération			
Leucocytes	3,8-10,0 G/l		8,7
Hémoglobine	133-177 g/l		136
Hématocrite	0,40-0,52 l/l		0,41
Érythrocytes	4,40-5,80 T/l		4,74
MCV	80-100 fl		86
MCH	28-33 pg		29
MCHC	310-360 g/l		334
Indice d'anisocytose des érythrocytes	< 15 %		19,2 *
Plaquettes	150-390 G/l		1075 * ①
Répartition			
Type de répartition			Automate
Neutrophiles totaux	50,0-75,0 %		58,4
Eosinophiles	< 5 %		2,7
Basophiles	< 2 %		2,5 *
Monocytes	1-8 %		6,8
Lymphocytes	25-40 %		29,6

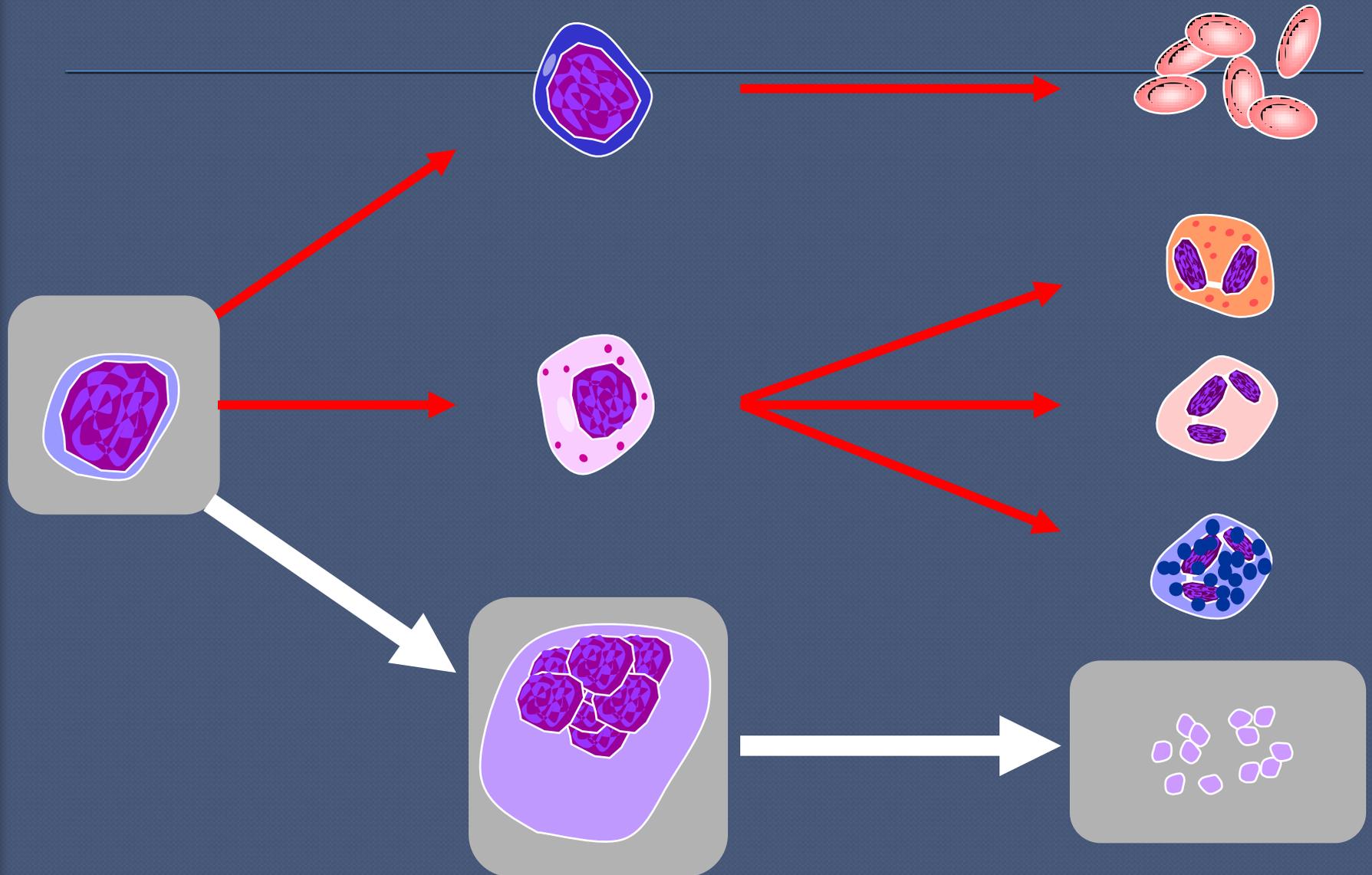




Thrombocytose Essentielle

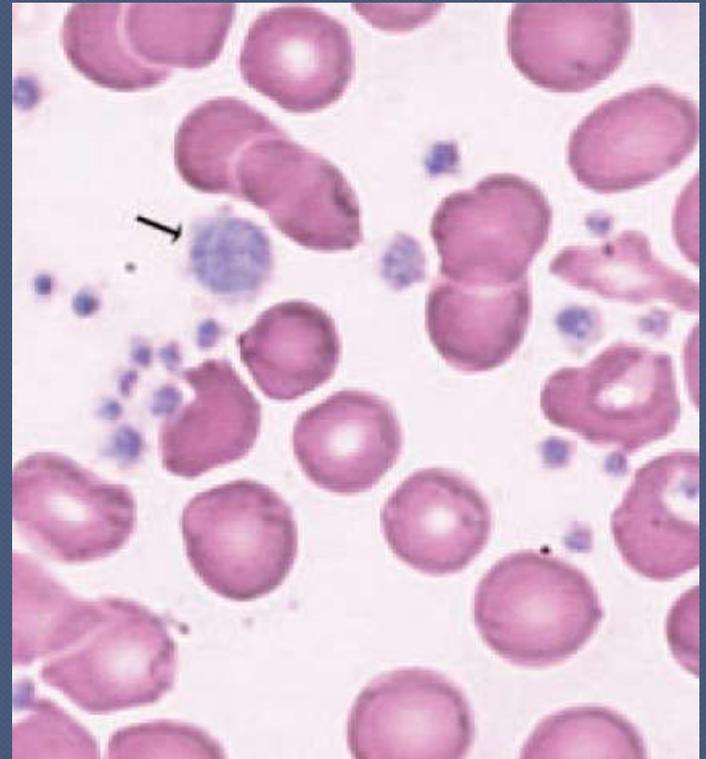
- ⊙ Le plus fréquent des SMP
- ⊙ Age médian 60 ans, femme/homme 2:1
- ⊙ Thrombocytose >600 G/l
- ⊙ Complication fréquentes
 - Céphalées, tr. visuels, dysesthésies, tr. psychiatriques, épilepsie
 - Thromboses artérielles et veineuse
 - Hémorragies (gastrointestinales, muqueuses, internes, hémarthroses)
 - Avortement spontané (1er trimestre)

Thrombocythémie essentielle



TE - diagnostic

- Plt >600 à deux reprises
- Moelle avec prolifération de mégacaryocytes
- **Mais sans**
 - Déficit en fer
 - Éléments pour PV ou LMC
 - Fibrose médullaire
 - Dysplasie médullaire
 - Éléments pour une thrombocytose secondaire
 - Inflammation chronique, cancer, splénectomie





TE – prise en charge

- Pronostic en général bon mais 2-10% progressent en myélofibrose
- Risque thrombotique et/ou hémorragique élevé si âge >60 ans et Plt >1'500 G/l
 - Indication à l'aspirine si pas de saignement
- Indication à une cytoréduction si thrombose ou Plt >1'500 G/l
 - Hydroxyurée
 - Anagrelide (second choix)
- Grossesse
 - Interféron alpha

Conclusions

- ⦿ Les SMP sont des maladies clonales des cellules souches
- ⦿ Les tyrosines kinases impliquées ont permis de nouveaux traitements très efficaces
- ⦿ La démarche diagnostique est modifiée par les nouvelles découvertes qui auront certainement des implications thérapeutiques
- ⦿ Dans les SMP Phi négatifs, la prise en charge reste de l'ordre du soutien avec option de greffe médullaire chez les < 55 ans