

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N°099/22

LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES PHI NÉGATIF :
Expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 26 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2022

PAR

Mlle. BERHI ASMAE

Née le 09 Septembre 1996 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Les néoplasies myéloprolifératives – Classification – Jak2

JURY

- M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM**..... PRÉSIDENT
Professeur de Médecine interne
- M. EDDOU HICHAM** RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Hématologie clinique
- M. SINAA MOHAMED** }
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique
- M. BAZINE AZIZ** } JUGES
Professeur agrégé en oncologie
- M. ZINEBI ALI**..... }
Professeur de Médecine interne
- M. JENNANE SELIM** MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'Hématologie clinique

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
GENERALITE	17
I. Classification OMS 2016.....	18
1. Classification OMS 2016 des hémopathies myéloïdes.....	18
2. Classification OMS 2016 des NMP :.....	20
II. Physiopathologie des NMP classiques non-Phi	21
1. Physiopathologie commune	21
2. Role physiologique de la voie JAK/STAT	24
3. Mutations responsables des NMP classiques phi négatif.....	27
3.1 Mutation JAK2 V617F.....	27
3.2 Mutations de l'exon 12 de JAK2	30
3.3 Mutations MPL.....	31
3.4 Mutations CALR	32
3.5 MUTATIONS LNK ET CBL	33
3.6 SMP triple négatifs.....	34
3.7 Mutations acquises associées aux NMP	35
3.8 Modèle mutationnel des NMP :.....	37
III. Historique	39
MATERIELS ET METHODES	42
I. Type d'étude :.....	43

II. Objectif de l'étude :.....	43
III. Critères d'inclusion :	43
IV. Critères d'exclusion :	43
V. Collecte de données :	44
VI. L'analyse des données :.....	44
RESULTATS	45
I. Répartition des néoplasies myéloprolifératives classiques:	46
II. Profil épidémiologique:	47
1. Age :.....	47
2. Sexe.....	48
3. Antécédents :	49
III. La présentation clinique et biologique :	50
1. La présentation clinique :	50
1.1 Circonstances de découverte :	50
1.2 Etat général :	52
1.3 Données cliniques :	52
2. La biologie	53
2.1 L'hémogramme :	53
2.2 BOM :.....	54
2.3 EPO :	55
2.4 la biologie moléculaire : mutation JAK2 /CALR/MPL :.....	55

IV. Les facteurs pronostiques :.....	58
V. Les aspects thérapeutiques :	61
DISCUSSION	63
I. Les aspects épidémiologiques :	64
1. Incidence :	64
2. Age :.....	66
3. Sexe :.....	68
II. La polyglobulie de Vaquez :.....	72
1. La présentation clinique	72
2. la biologie :.....	75
3. Les critères diagnostiques	85
4. Diagnostic différentiel	89
5. Complications	95
6. Facteurs pronostiques :	99
7. Traitement	100
III. Thrombocythémie essentielle :	113
1. La présentation clinique :	114
2. La biologie :	115
2.3 La biopsie ostéomédullaire	116
3. Critères diagnostiques.....	121
4. Les diagnostics différentiels	126

5. Les complications :.....	127
6. Facteurs pronostiques :.....	130
7. Traitement :	133
III. La Myelofibrose primitive :.....	141
1. La présentation clinique	141
2. La biologie	142
3. Critères diagnostiques de l'Organisation mondiale de la santé	149
4. Diagnostic différentiel :	151
5. Scores et facteurs pronostiques	153
6. Traitement :	159
6.1 Orientations thérapeutiques.....	159
CONCLUSION	168
RESUME	170
ANNEXES.....	174
BIBLIOGRAPHIE.....	177

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification OMS 2016 des neoplasies myeloïdes	19
Tableau 2 : Repartition des cas selon l'age	47
Tableau 3 : Resumant les antecedents chez nos patients	49
Tableau 4 : Resumant les circonstances de decouverte dans notre serie.....	51
Tableau 5 : Resumant les donnees cliniques et hematologiques.....	57
Tableau 6 : Repartition des cas de PV selon le risque de thrombose et pour la survie.....	58
Tableau 7 : Repartition des cas de te selon les scores pronostiques	60
Tableau 8 : Repartition de l'age moyen selon les auteurs	68
Tableau 9 : Repartition du sex ratio selon les auteurs	69
Tableau 10 : Etude comparative de la prevalence de splenomegalie par rapport aux autres series	75
Tableau 11 : Etude comparative d'hemogramme par rapport aux differentes series.....	77
Tableau 12 : Synthese des differentes etudes publiees des mars 2005 sur la prevalence de la mutation V617F de JAK2 dans la maladie de vaquez....	84
Tableau 13 : Criteres pour le diagnostic de la maladie de vaquez selon l'organisation mondiale de la sante (OMS), 2016.....	86
Tableau 14 : Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la pv.	100
Tableau 15 : Definition de la reponse au traitement de la maladie de vaquez en pratique quotidienne selon l'european leukemianet, 2011.....	110
Tableau 16 : Etude comparative de la prevalence de splenomegalie par rapport aux autres series	115

Tableau 17 : Etude comparative de l'hémogramme par rapport aux autres series.....	116
Tableau 18 : Synthèse des différentes études publiées des mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de JAK2 /CARL/MPL dans la thrombocytemie essentielle.....	120
Tableau 19 : Critères diagnostiques de la thrombocytemie essentielle. D'après la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016.....	122
Tableau 20 : Critères diagnostiques de la myélofibrose post-thrombocytemie essentielle.....	124
Tableau 21 : Aspects médullaires permettant de différencier thrombocytemie essentielle et myélofibrose primitive à un stade préfibrotique	125
Tableau 22 : Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la te .	131
Tableau 23 : Score de l'international prognostic score for thrombosis in essential thrombocythemia (IPSET)-thrombose revise: quatre groupes pronostiques, utilisés pour l'algorithme thérapeutique 2018 de tefferi et al.....	132
Tableau 24 : Critères de réponse dans la te selon la définition de l'european leukemianet (ELN)	139
Tableau 25 : Etude comparative de l'hémogramme par rapport aux autres series.....	143
Tableau 26 : Consensus de gradation de la myélofibrose	146
Tableau 27 : Synthèse des différentes études publiées des mars 2005 sur la prévalence de la mutation JAK2/CALR/MPL dans la myélofibrose primitive	149

Tableau 28 : Criteres diagnostiques de la mfp d'apres l'OMS 2016	151
Tableau 29 : Definition des scores pronostiques utilises dans la MFP	156
Tableau 30 : Categorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques IPSS/DIPSS/DIPSS+	157
Tableau 31 : Categorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques MIPSS 70	158
Tableau 32 : Categorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques MIPSS70+ version 2.0.....	158
Tableau 33 : Categorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques GIPSS	159
Tableau 34 : Criteres de reponse au traitement dans la MFP	166

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Classification 2016 des neoplasies myeloproliferatives.....	20
Figure 2 : Differentiation hematoïetique et facteurs de croissance.....	22
Figure 3 : Les neoplasies myeloproliferatives	23
Figure 4 : Structure de la proteine JAK2	24
Figure 5 : Fonctionnement de la voie des recepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT : Activation par les cytokines hematopoïetiques EPO, TPO, G-CSF.	26
Figure 6 : Suractivation de de la voie des recepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT dans les nmp classiques phi negatif.....	27
Figure 7 : Culture des progeniteurs erythroïdes in vitro, avec ou sans EPO ..	28
Figure 8 : Role des recepteurs aux cytokines dans la signalisation CALR	33
Figure 9 : Repartition des principales mutations retrouvees dans les NMP classiques non phi	35
Figure 10 : Modele tumoral simplifie des NMP	37
Figure 11 : Quelques dates cles dans l'histoire des NMP.....	41
Figure 12 : Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une polyglobulie de vaquez.....	81
Figure 13 : Algorithme diagnostique d'une polyglobulie	88
Figure 14 : Algorithme decisionnel d'une polyglobulie (50).....	89
Figure 15 : Principaux diagnostics differentiels devant une polyglobulie	94
Figure 16 : Proposition d'algorithme de traitement de la PV	112
Figure 17 : Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une thrombocytemie essentielle	117

Figure 18 : Critères diagnostiques permettant la distinction entre le stade de thrombocytemie essentielle et le stade de pre-myelofibrose a la BOM	126
Figure 19 : Principaux diagnostics différentiels devant une thrombocytose	127
Figure 20 : Proposition d'algorithme de traitement de la TE.....	138
Figure 21 :Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une MFP au stade de fibrose medullaire	145
Figure 22 : Courbe de survie en fonction des mutations JAK2, CALR ET MPL	157
Figure 23 : Prise en charge thérapeutique des myelofibroses en fonction de leur score IPSS/DIPSS/DIPSS+	165

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphe 1 : Repartition selon le nombre des cas	46
Graphe 2 : Repartition des cas selon les tranches d'âge	48
Graphe 3 : Repartition des cas selon le sexe	49
Graphe 4 : Resumant les donnees cliniques dans notre serie	53
Graphe 5 : Resumant la repartition des mutations clonales dans notre serie	56
Graphe 6 : Incidence de la polyglobulie de vaquez ajustee selon l'age au moment du diagnostic et le sexe selon les donnees de surveillance, d'epidemiologie et des resultats finaux du programme data (seer), 2001 a 2016	70
Graphe 7 : Incidence de la thrombocythemie essentielle ajustee selon l'age au moment du diagnostic et le sexe selon les donnees du programme de surveillance, d'epidemiologie et de resultats finaux (seer), 2001 a 2016 ...	70
Graphe 8 : Incidence de la myelofibrose primitive ajustee selon l'age au moment du diagnostic et le sexe selon les donnees du programme de surveillance, d'epidemiologie et de resultats finaux (seer), 2001 a 2016 ...	71

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG : Altération de l'état général

BOM : Biopsie ostéomédullaire

CALR : Calréticuline

ERP-O : Recepteur de l'érythropoïétine

GAP : GTPase activating protein

GDP : Guanosine diphosphate

GTP : Guanosine triphosphate

HMMI : Hopital militaire d'instruction Moulay Ismail

IBMTR : International bone marrow transplantation registry

INF-a : Interferon a

IL3-R : Recepteur de l'interleukine

IRIS : International randomized study of interferon vs STI571

ISCN : international system for human cytogenetic nomenclature

ITK : Inhibiteur tyrosine kinase

JAK : Janus activated kinase

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique

MDS : Myélodysplasie syndromes

MP : Myélofibrose primitive

OMS : Organisation mondiale de la santé

PNN : Polynucléaire neutrophile

PPMF : Post polycythémib myélofibrosis

PV : Polyglobulie de vaquez

PVSG : Polycythémia vera study group

RCC : Réponse cytogénétique complète

RHC : Réponse hématologique complète

SMP : Syndromes myéloprolifératifs

SPM : Splénomégalie

TE : Trombocytémie essentielle

TPO-R/MPL : Récepteurs de thrombopoïétine

INTRODUCTION

Les néoplasies myéloprolifératives chroniques (NMP), connues sous le terme de syndromes myéloprolifératifs (SMP) constituent un groupe de maladies caractérisées par une prolifération anormale des cellules de la lignée myéloïde et parfois de cellules du tissu conjonctif (1). Il existe une prolifération clonale médullaire de cellules jusqu'à maturation sans blocage.

Les NPM classiques regroupent la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP) (1). La LMC est caractérisée par la présence du chromosome Philadelphie (Ph1), translocation entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 ou son équivalent moléculaire le transcrite de fusion Bcr-abl qui a une activité tyrosine kinase (2) (3). En dehors de la LMC, les autres SMP, dits chromosome Philadelphie négatifs (Ph-), ont vu leur diagnostic transformé par la découverte en 2005 de la mutation JAK2 qui a révolutionné leur compréhension ainsi que le diagnostic et le pronostic (4). Cette mutation a pour conséquences une activation constitutive de JAK2 qui est l'étape initiale clé de l'activation des voies de signalisation de l'érythropoïétine (EPO), conduisant à une hypersensibilité à l'EPO des cellules porteuses de la mutation (4) (5). Cette mutation est retrouvée dans 95 % des PV, 50 % des TE et 50 % des MFP.

Les NMP, sont des hémopathies malignes rares, ils touchent essentiellement le sujet âgé. Il y a peu de données sur leur épidémiologie. Leur incidence dans les pays occidentaux est de 5 à 10 nouveaux cas/ an/100 000 habitants (6).

Ses affections restent longtemps asymptomatiques, et dans la majorité des cas, le diagnostic est suspecté devant les données d'une numération formule sanguine, réalisée pour une autre cause. La confirmation nécessite la réalisation d'autres examens, cytologiques, cytogénétiques et moléculaires.

Ces pathologies sont caractérisées par une moelle de cellularité augmentée avec une maturation hématopoïétique complète, conduisant à une augmentation du nombre de cellules circulantes (granulocytes, érythrocytes et/ou plaquettes). Cliniquement, ces hyperplasies des lignées myéloïdes se traduisent par un syndrome tumoral, avec une splénomégalie et/ou une hépatomégalie, un syndrome d'hyperviscosité et un risque accru de complications thrombotiques ou hémorragiques. Ces pathologies présentent un risque d'évolution vers l'insuffisance médullaire par myélofibrose secondaire, et/ou vers la leucémie aiguë myéloblastique.

L'évolution qu'a reconnue la physiopathologie, a influencé la prise en charge des patients, ainsi de nouvelles thérapeutiques ont vu le jour, notamment la thérapie ciblée, ce qui a amélioré le pronostic.

L'objectif de notre étude, est d'établir le profil épidémiologique, clinique et cytologique des NMP classiques (PV, TE et MFP), en rapportant l'expérience du service d'hématologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI).

GENERALITE

I. Classification OMS 2016

1. Classification OMS 2016 des hémopathies myéloïdes

Les hémopathies malignes font l'objet d'un système de classification périodiquement mis à jour.

La classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2016 répartit les hémopathies malignes myéloïdes (ou néoplasies myéloïdes) en 7 sous-groupes majeurs de fréquence variable, dont le sous-groupe des néoplasies myéloprolifératives (NMP) (7) (tableau1) :

Tableau 1: Classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes

Classification OMS 2016 des hémopathies myéloïdes

Néoplasies Myéloprolifératives (NMP) :

- Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), BCR-ABL1+
- Leucémie Chronique à Neutrophiles (LCN)
- Polyglobulie de Vaquez(PV)
- Myélofibrose primitive (MFP)
 - Forme préfibrotique
 - Forme fibrosante
- Thrombocytémie Essentielle (TE)
- Leucémie Chronique à Eosinophiles
- NMP Inclassables

Mastocytose

Néoplasies Myéloïdes/Lymphoïdes à Eosinophiles avec :

- réarrangement de PGFRA
- réarrangement de PGFRB
- réarrangement de FGFR1
- transcrit PCM1-JAK2

Néoplasies Myélodysplasiques/Myéloprolifératives :

- Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC)
- Leucémie Myéloïde Chronique atypique (LMCa), BCR-ABL1-
- Leucémie Myélo-Monocytaire Juvénile (LMMJ)
- MDS/MPN avec sidéroblastes en couronne et Thrombocytose (RS-T)
- MDS/MPN inclassable

Syndromes Myélodysplasiques (SMD):

- SMD avec dysplasie unilignée
- SMD avec sidéroblastes en couronne
 - Et dysplasie unilignée
 - Et dysplasie multilignée
- SMD avec dysplasie multilignée
- SMD avec excès de blastes
- SMD avec anomalies del(5q) isolée
- SMD inclassable

NMP avec prédisposition familiale

Leucémies Aiguës Myéloïdes :

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes
- LAM post-SMD
- LAM secondaire à une thérapie
- LAM non spécifiques (→ Classification FAB)
- Sarcomes myéloïdes
- Proliférations myéloïdes liées au Syndrome de Down

2. Classification OMS 2016 des NMP :

D'après la classification OMS 2016, font partie des NMP (Figure 1):

- La leucémie myéloïde chronique classique,
- La polyglobulie de Vaquez,
- La thrombocytémie essentielle,
- La myélofibrose primitive (forme préfibrotique et forme fibrosante)
- La leucémie chronique à neutrophiles,
- La leucémie chronique à éosinophiles,
- Ainsi que l'entité « syndromes myéloprolifératifs inclassables ».

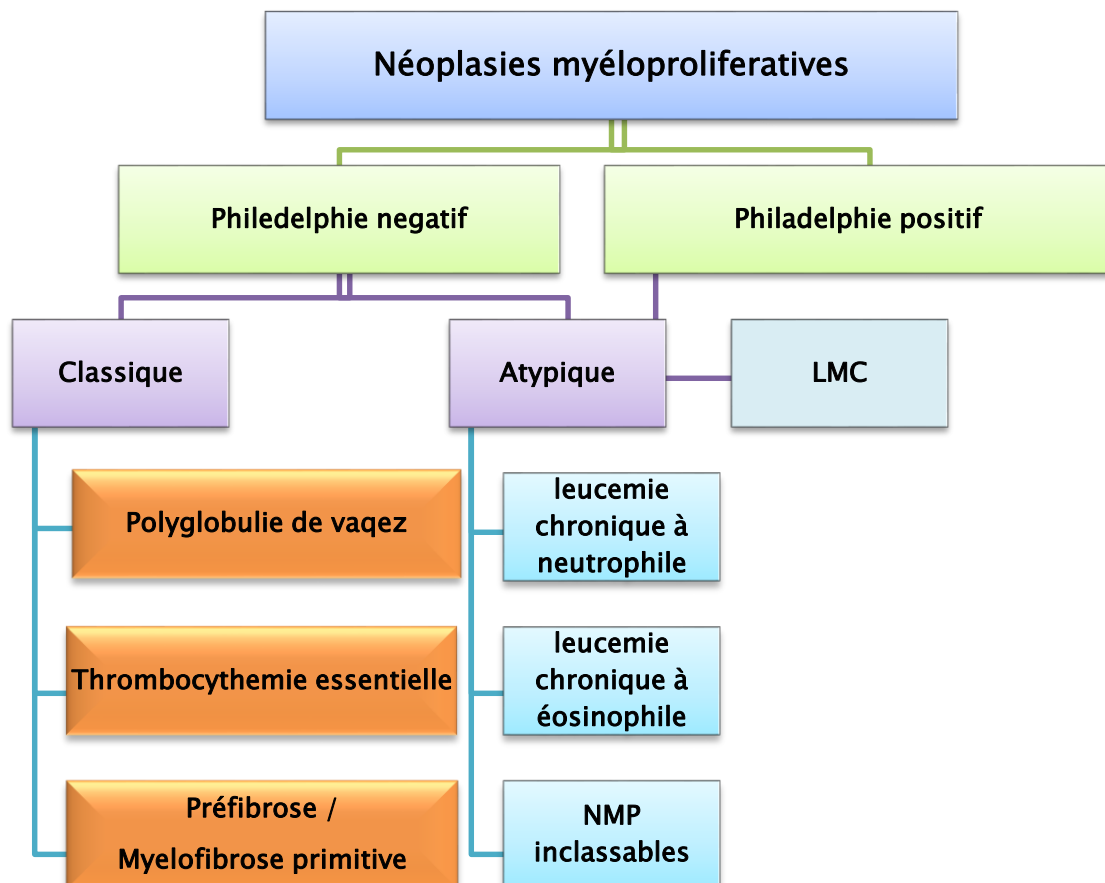


Figure 1:Classification 2016 des néoplasies myéloprolifératives

II. Physiopathologie des NMP classiques non-Phi

1. Physiopathologie commune

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des NMP classiques « non-Phi » a connu une grande avancée en 2005, lorsque la mutation V617F de JAK2 a été découverte par quatre équipes indépendantes menées par Gary Gilliland (8) , William Vainchenker (3), Radek Skoda (6) et Anthony Green (5).

L'hématopoïèse est un processus dynamique, qui implique des étapes successives de différenciation et de prolifération afin d'aboutir, à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH), à une production quotidienne contrôlée de cellules matures au sein de chaque lignée. Ce processus est rendu possible grâce à la stimulation des cellules par des facteurs de croissance et des cytokines, qui se fixent sur leur récepteur spécifique.

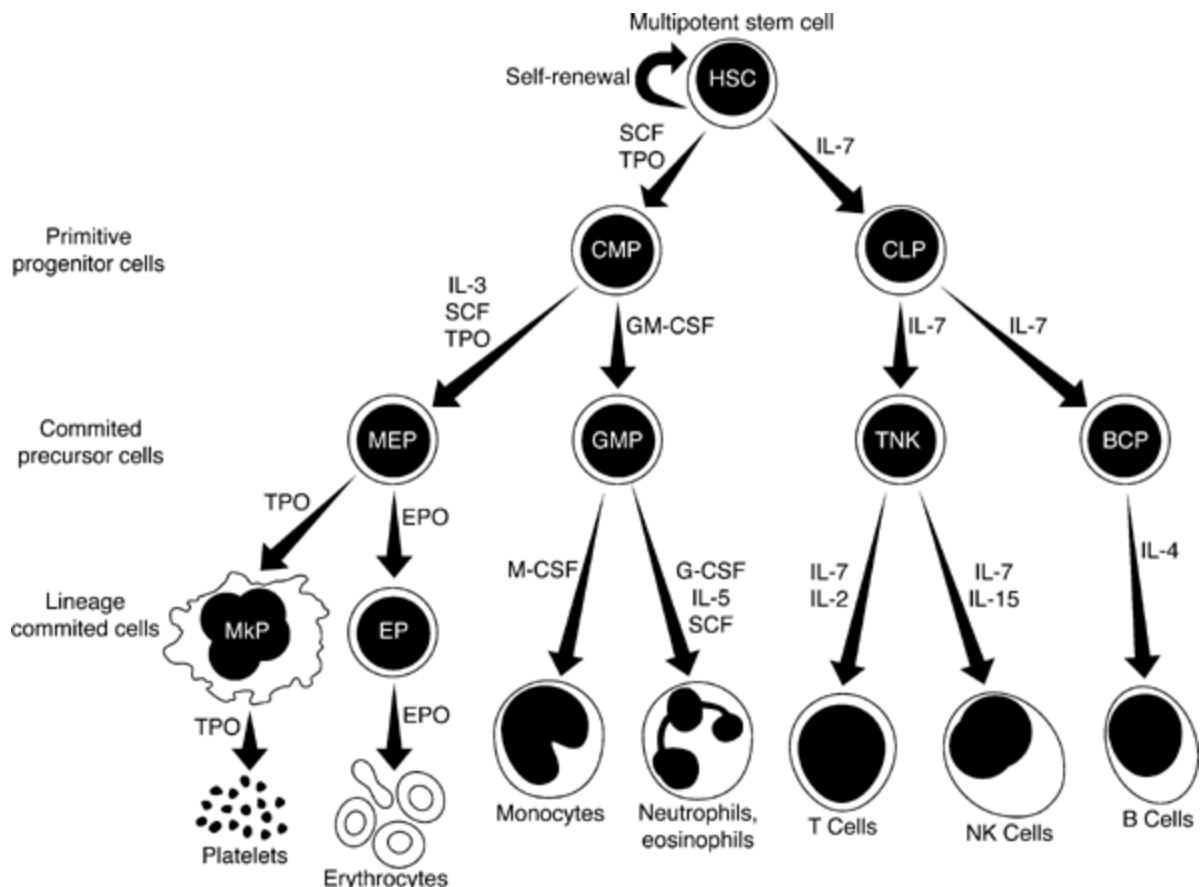


Figure 2 : Différenciation Hématoïétique et facteurs de croissance

Parmi les cytokines myéloïdes, l'érythropoïétine (EPO) est essentielle pour la lignée rouge, la thrombopoïétine (TPO) pour la lignée plaquettaire et le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) pour la lignée granuleuse. Ces trois cytokines, en se fixant sur leur récepteur spécifique, entraînent l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT, transmettant un signal de survie et de prolifération cellulaire.

Les NMP classiques Phi- (PV, TE et MFP) sont des maladies clonales résultant de l'acquisition d'une mutation au sein d'une CSH, entraînant une surproduction anormale de cellules myéloïdes. Les mutations responsables de ces myéloproliférations sont toutes responsables de dérégulations de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT, qui confèrent aux cellules tumorales une

indépendance ou une hypersensibilité vis-à-vis des cytokines et un avantage de prolifération et de survie.

La PV et la TE sont associées à une myéloprolifération pure, avec peu ou pas de dysplasie ni d'anomalies de maturation, alors que dans la MFP, il existe des anomalies de différenciation des mégacaryocytes qui pourraient être responsables de la fibrose.

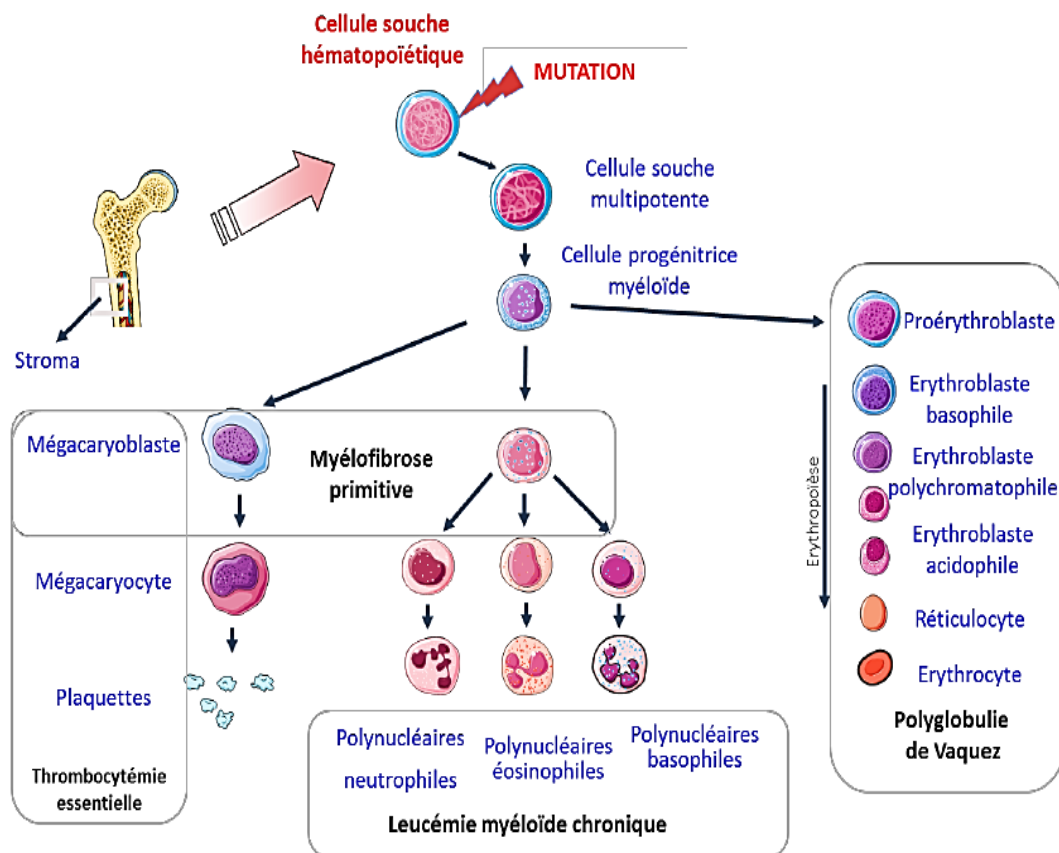


Figure 3 : Les néoplasies myéloprolifératives

Hormis la myélofibrose, toutes les NMP sont associées à une myéloprolifération pure, conduisant à une augmentation de la production de cellules sanguines matures qui prédomine sur une autre lignée. Pour la thrombocythémie essentielle : la lignée mégacaryocytaire est touchée; pour la leucémie myéloïde chronique : la lignée granulocytaire est touchée et pour la polyglobulie de Vaquez la lignée érythrocytaire

est touchée. Concernant la MF, les lignées mégacaryocytaires et granuleuses sont touchées.

2. Role physiologique de la voie JAK/STAT

JAK2 est une protéine kinase de la famille JAK (Janus Activated Kinase), fondamentale pour la signalisation cellulaire des cytokines et des facteurs de croissance, responsable de signaux de survie et de prolifération cellulaire. Elle se lie notamment aux trois grands récepteurs myéloïdes : le récepteur de l'érythropoïétine (EPO-R), le récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R, aussi appelé MPL pour myeloproliferative leukemia), et le récepteur du G-CSF (G-CSF-R). Ces trois récepteurs sont des récepteurs homodimériques de type I.

Comme les autres membres de la famille JAK, JAK2 est formée d'un domaine kinase actif, d'un domaine pseudokinase qui régule négativement le domaine kinase, d'un domaine SH2 (Src Homology 2) qui permet l'interaction avec d'autres protéines, et d'un domaine de liaison à la partie cytosolique des récepteurs aux cytokines (11).

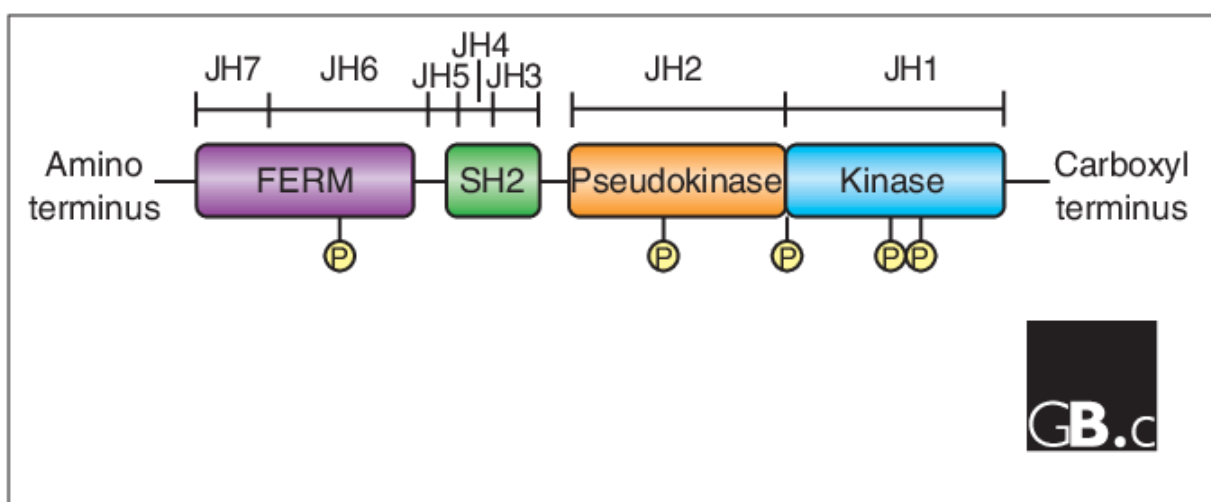


Figure 4 : Structure de la protéine JAK2

JAK2 permet dans un premier temps la stabilisation et l'ancrage à la surface cellulaire des trois récepteurs EPO-R, MPL et G-CSF-R. La fixation de la cytokine (EPO, TPO, G-CSF) à son récepteur entraîne une homodimérisation (pour le G-CSF-R) ou une modification de la conformation du récepteur (pour les récepteurs EPO-R et MPL qui existent déjà à l'état dimérique). Cette fixation entraîne l'activation de JAK2 par auto-phosphorylation, qui va ensuite recruter des protéines impliquées dans les voies de signalisation STAT, MAPK/ERK et PI3K/AKT (12). Concernant la voie STAT, EPO-R active majoritairement STAT5 (signal transducer and activator of transcription), MPL active STAT1, 3 et 5, et G-CSF-R active STAT1 et 3.

Les protéines STAT, une fois activées par phosphorylation, s'homo- ou s'hétéro-dimérisent et vont jouer le rôle de facteur de transcription dans le noyau, favorisant la prolifération, la différenciation et la survie des cellules cibles. La voie MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase) est également impliquée dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. La voie PI3K/AKT (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase / protein kinase B) joue principalement un rôle dans la survie et le contrôle du stress cellulaire.

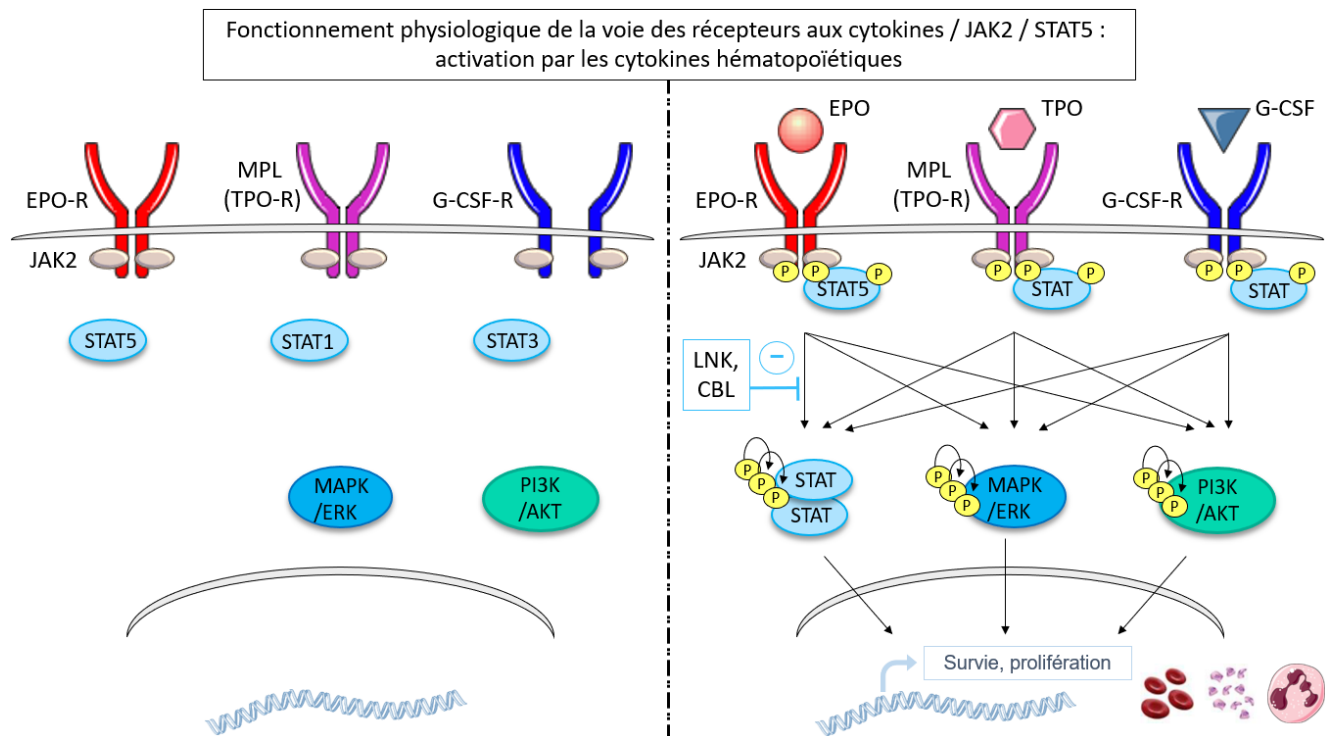


Figure 5 : Fonctionnement de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT : activation par les cytokines hématopoïétiques EPO, TPO, G-CSF

Afin d'éviter une suractivation de ces voies, il existe un contrôle par régulation négative (13). Les protéines LNK (lymphocyte adapter protein) et CBL (casitas B-lineage lymphoma) font partie des régulateurs négatifs de cette voie : LNK inhibe l'activation de JAK2 par EPO-R ou MPL, et CBL induit l'ubiquitination et la dégradation de JAK2 et du récepteur associé, via le protéasome et la voie des lysosomes (14).

Les mutations « driver » responsables des SMP entraînent une suractivation de cette voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT, par mutations gain-de-fonction de JAK2 ou MPL ou des mutations perte-de-fonction des inhibiteurs tels que LNK et CBL. Comme nous le verrons plus loin, les mutations de CALR activent

également la voie JAK2 / STAT en activant MPL, ainsi que, dans une moindre mesure, le G-CSF-R (Figure 6).

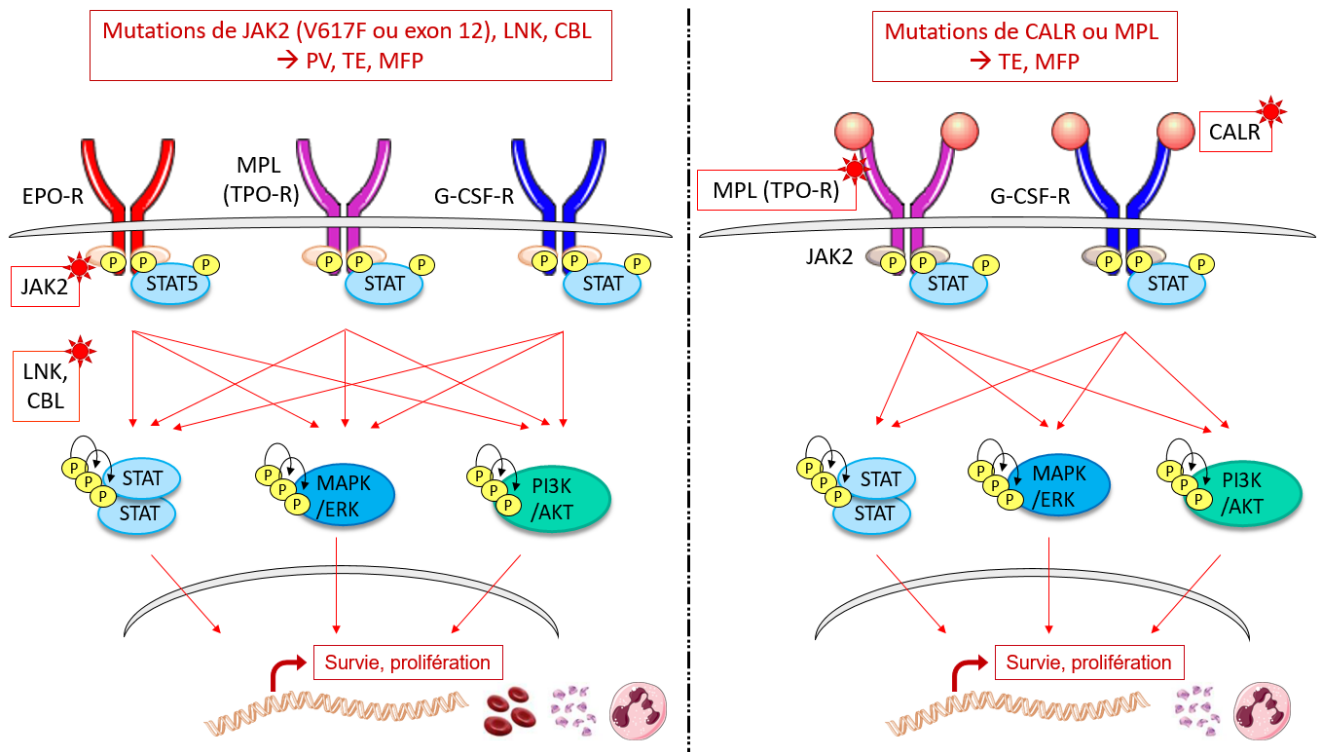


Figure 6 : Suractivation de de la voie des récepteurs aux cytokines / JAK2 / STAT dans les NMP classiques Phi négatif

3. Mutations responsables des NMP classiques phi négatif

3.1 Mutation JAK2 V617F

La mutation V617F de JAK2 est une mutation acquise, située dans le domaine pseudokinase. Cette mutation empêche l'auto-inhibition du domaine kinase par le domaine pseudokinase, ce qui entraîne une activation constitutive de la protéine JAK2, indépendamment de la liaison du facteur de croissance au récepteur (15). Ainsi, en l'absence de cytokine, la mutation JAK2 V617F induit l'activation des voies de signalisation STAT, MAPK/ERK et PI3K/AKT.

Ceci explique donc que l'on observe une pousse spontanée des précurseurs érythroïdes en culture, en l'absence d'EPO. Cette propriété des progéniteurs érythroïdes mutés peut être testée en culture pour différencier la polyglobulie primaire (causée par des mutations conférant l'indépendance de l'EPO) et la polyglobulie secondaire (sans anomalies intrinsèques des cellules hématopoïétiques, non indépendantes de "l'EPO") (Figure7).

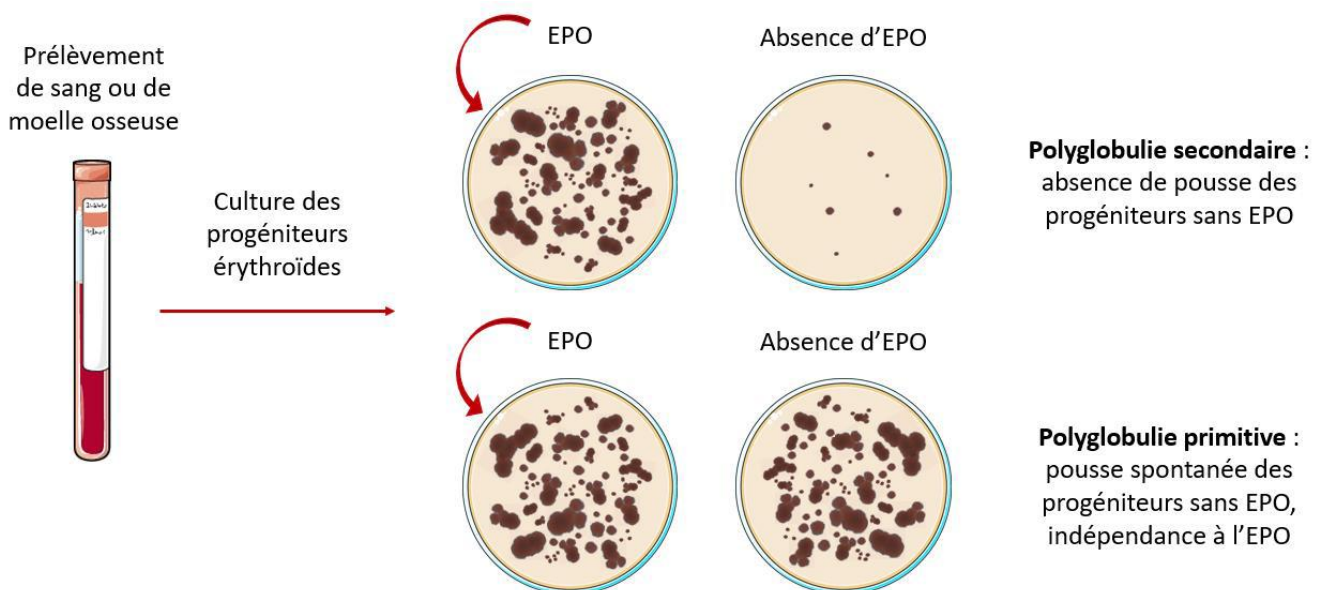


Figure 7 : Culture des progéniteurs érythroïdes in vitro, avec ou sans EPO

A noter que parmi les polyglobulies primitives, on distingue la polyglobulie primitive acquise (polyglobulie de Vaquez) et les polyglobulies primitives congénitales. Ces dernières sont très rares, et représentées quasi-exclusivement par des mutations du récepteur à l'EPO. Elles ont été décrites initialement dans une famille finlandaise comprenant 33 apparentés sur 5 générations, dont certains avaient la particularité d'être de grands sportifs – un des membres étant même champion olympique de sports d'endurance (16).

Depuis, environ une centaine de cas issus de 22 familles ont été reportés à ce jour, toutes les mutations ayant comme conséquence la perte de la portion régulatrice de l'EPO-R en position C terminale (17).

La même technique est également réalisable pour les progéniteurs mégacaryocytaires, afin d'identifier les thrombocytoses primitives des thrombocytoses secondaires. La pousse spontanée des progéniteurs mégacaryocytaires semble même plus souvent retrouvée que celle des progéniteurs érythroïdes (18).

Dans les PV, les TE ou les MFP, on retrouve une pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes et mégacaryocytaires plus fréquemment en cas de mutation JAK2 V617F ou de mutation de CALR (19), par rapport aux mutations de MPL (20) (21) ou aux cas de SMP « triple négatifs »

Dans des modèles murins, l'expression de la mutation JAK2 V617F induit un SMP avec une phase polyglobulique puis une phase de myélofibrose secondaire, similaire à l'évolution de la PV chez l'homme (22). Cette mutation est suffisante pour induire un SMP chez la souris, elle a donc bien un caractère oncogénique.

Plusieurs études ultérieures ont cherché à comprendre comment la même mutation pouvait conduire à des phénotypes différents, puisque l'on retrouve cette mutation dans les PV, dans les TE ainsi que dans les MFP.

Dans un modèle murin transgénique permettant de contrôler le niveau d'expression de la mutation JAK2 V617F, il a été démontré que lorsque JAK2 V617F est exprimé à des niveaux similaires à ceux du JAK2 endogène, les souris développent un phénotype de type PV, alors que lorsque JAK2 V617F est exprimé à des niveaux inférieurs, les souris développent un phénotype de type TE (23). Dans

d'autres modèles murins, on observe un phénotype de PV lorsque JAK2 V617F est exprimé à l'état homozygote, et un phénotype de TE à l'état hétérozygote (24) (25) .

De façon similaire, chez les patients, la mutation V617F de JAK2 est retrouvée à l'état homozygote dans les PV et les myélofibroses secondaires (post-PV ou post-TE), et à l'état hétérozygote dans les TE (26). L'obtention d'une mutation acquise à l'état homozygote suppose la survenue de phénomènes de recombinaison mitotique, observés dans la PV mais pas dans la TE – dans laquelle la recombinaison mitotique soit n'a pas lieu, soit ne permet pas la croissance des clones homozygotes (26) .

L'activation de JAK2 par la mutation V617F nécessite la présence d'un récepteur homodimérique, tel que EPO-R, MPL et G-CSF-R. Ceci explique que, même si cette mutation survient dans les cellules souches, ses conséquences ne s'exprimeront que dans les lignées myéloïdes. Par ailleurs, la mutation JAK2 V617F, comme la plupart des mutations connues dans les SMP classiques Phi- , n'est pas située dans le domaine kinase : les cellules tumorales ne sont donc pas sensibles aux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase. De même, les inhibiteurs de JAK2 dirigés contre le domaine kinase ne sont pas sélectifs, et leur action sera similaire sur les cellules mutées ou non mutées.

3.2 Mutations de l'exon 12 de JAK2

A la suite de la découverte de la mutation JAK2 V617F, située dans l'exon 14 de JAK2, tous les exons de JAK2 ont été séquencés dans le but d'identifier les mutations en cause dans les PV, TE et MFP JAK2 V617F négatifs. Ces efforts ont permis de mettre en évidence des mutations de l'exon 12 de JAK2, présentes

uniquement dans la PV, chez environ 3–4% des patients JAK2 V617F négatifs (27). Ainsi, la quasi-totalité des patients porteurs d'une PV ont une mutation de JAK2.

Ces mutations surviennent dans un domaine adjacent au domaine pseudokinase, et ont un effet similaire à celui de la mutation JAK2 V617F. Elles sont souvent retrouvées à l'état hétérozygote.

Par rapport à la mutation JAK2 V617F, les patients porteurs d'une mutation de l'exon 12 de JAK2 sont habituellement diagnostiqués à un âge plus jeune et présentent un phénotype principalement érythrocytaire, avec un taux d'hémoglobine souvent plus élevé et des taux de leucocytes et de plaquettes souvent normaux (28). Il ne semble pas y avoir d'impact majeur sur le risque de thrombose – les mutations de JAK2 V617F étant associées à un plus fort risque de thrombose dans les NMP – ou le risque d'évolution en myélofibrose secondaire ou en LAM (28).

3.3 Mutations MPL

Après la découverte de ces mutations de JAK2, plusieurs équipes ont recherché des mutations dans les récepteurs associés à JAK2, tels que l'EPO-R, MPL ou le G-CSF-R. C'est ainsi que des mutations gain-de-fonction de MPL ont été trouvées, MPL W515L, W515K, puis de nombreuses autres.

Ces mutations entraînent l'activation du récepteur MPL en l'absence de ligand, elles sont retrouvées dans environ 7–8% des MFP et 4% des TE (29). Elles n'ont été retrouvées ni dans la PV, ni dans d'autres hémopathies myéloïdes.

Par rapport aux patients atteints d'une TE avec mutation JAK2 V617F, les patients TE porteurs d'une mutation de MPL sont plus âgés au diagnostic, ont un taux d'hémoglobine plus bas et une thrombocytose plus importante (30).

3.4 Mutations CALR

De nombreuses mutations de CALR ont été décrites depuis 2013 (31). La protéine CALR est une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique (32), impliquée dans le repliement des protéines N-glycosylées, l'homéostasie du calcium et certaines réponses immunitaires – le lien avec les NMP n'était donc initialement pas évident. Cependant, il a été démontré que les mutations de CALR activent la voie JAK2/STAT en activant MPL, et dans une moindre mesure le G-CSF-R, par interaction entre le domaine d'interaction aux lectines de CALR et les sites de glycosylation de la partie N-terminale de MPL (33) (34) .

Chez la souris, les mutations de CALR entraînent une thrombocytose avec progression en myélofibrose fréquente (35). Chez l'homme, elles sont retrouvées principalement dans les TE et les MFP, mais également dans de rares cas d'ARSI-T (ou SMD/SMP-RS-T). De rares cas de PV avec mutation de CALR avaient été décrits (36), mais ces cas ne remplissaient pas tous les critères nécessaires au diagnostic d'une vraie PV.

Une large étude récente ne retrouve aucun cas de mutation de CALR associée à une vraie PV, sur 578 patients avec polyglobulie inexplicée sans mutation de JAK2 (37).

Par rapport aux patients atteints d'une TE avec mutation JAK2 V617F, les patients TE porteurs d'une mutation de CALR sont généralement plus jeunes, ont une thrombocytose plus importante, mais un risque thrombotique qui semble plus faible.

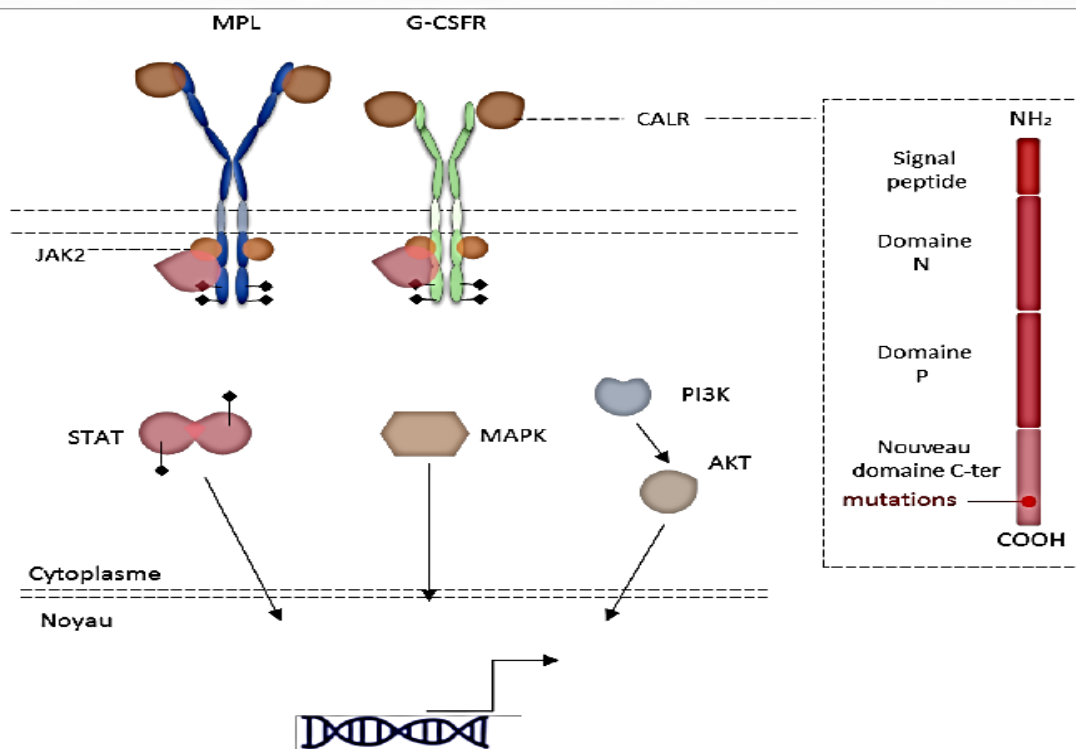


Figure 8 : Rôle des récepteurs aux cytokines dans la signalisation CALR

Les mutations CALR activent en leur partie extracellulaire le récepteur MPL et faiblement le récepteur G-CSFR. Ils induisent la dimérisation et l'activation constitutive de JAK2 ainsi que les voies de signalisation en aval telles que les voies des STAT 1/3/5, de PI3-K et des MAPKs. La structure de la calréticuline et la localisation des mutations sont représentées.

3.5 MUTATIONS LNK ET CBL

Comme mentionné plus haut, les protéines LNK et CBL sont des protéines inhibitrices de la voie JAK2/STAT.

Des mutations de LNK ont été décrites dans de rares cas de NMP (38) . Dans un certain nombre de cas, elles sont associées à d'autres mutations « drivers » telles que JAK2 V617F. La protéine LNK normale se lie à JAK2 et entraîne l'inhibition de la voie JAK2/STAT, que cette voie ait été activée par la liaison du ligand à son

récepteur ou par des mutations « drivers ». Les mutations de LNK retrouvées dans les NMP altèrent cette fonction inhibitrice.

CBL est une protéine à activité ubiquitine ligase, qui ubiquitine et dégrade les protéines à activité tyrosine kinase et leurs récepteurs, mais également une protéine adaptatrice multifonctionnelle, impliquée dans la régulation de la transmission du signal (39) . Des mutations de CBL sont retrouvées dans de rares cas de PV, TE ou MFP, mais également dans certaines formes frontières SMD/SMP et certains SMD (40). Dans les NMP, elles sont associées à un phénotype particulier, avec monocytose et fibrose médullaire, et à un mauvais pronostic (40).

3.6 SMP triple négatifs

Au total, on retrouve donc des mutations activatrices de la voie JAK/STAT chez la majorité des patients présentant une NMP (Figure 9).

Les patients présentant une NMP sans mutation de JAK, de MPL ni de CALR sont appelés « triple négatifs », ils représentent jusqu'à 15% des cas de TE (41). Cependant, même chez ces patients, il a été montré qu'il existait une activation de la voie JAK/STAT, par un mécanisme encore inconnu à ce jour (42).

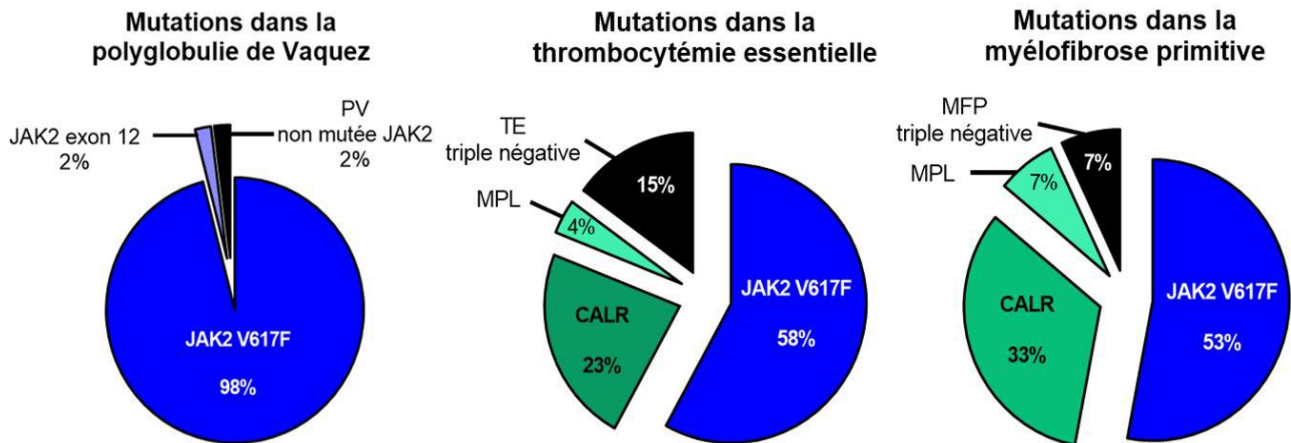


Figure 9 : Répartition des principales mutations retrouvées dans les NMP classiques Phi-, d'après (37)

3.7 Mutations acquises associées aux NMP

En dehors de ces mutations « drivers », responsables de la myéloprolifération, de nombreuses mutations associées ont été décrites dans les NMP, et pourraient être responsables de l'hétérogénéité de ces pathologies. Il s'agit principalement de mutations impliquées dans l'épigénétique ou l'épissage.

Parmi les mutations impliquées dans l'épigénétique, les mutations de TET2 (tet méthylcytosine dioxygénase 2) sont les plus fréquentes : elles sont retrouvées dans 4 à 11% des TE, 15% des PV, 20% des MFP et jusqu'à 26% des LAM secondaires aux SMP (43) (44) .Ce sont des mutations perte-de-fonction, qui favorisent l'amplification des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques (CSH), et pourraient donc favoriser la dominance clonale des CSH mutées dans les SMP (45) . Ces mutations peuvent survenir avant ou après les mutations « drivers », et l'ordre d'apparition des mutations semble avoir une importance : ainsi, lorsque la mutation

de TET2 précède la mutation JAK2 V617F, on observe plus fréquemment des cas de TE, alors que lorsque la mutation de JAK2 V617F apparaît en premier, on observe plutôt des cas de PV (46). Les mutations de TET2, fréquemment associées à une hématopoïèse clonale chez les sujets âgés, peuvent également être acquises au cours de l'évolution d'un SPM : elles sont alors de mauvais pronostic (45). Les mutations de DNMT3A (DNA (cytosine-5)-méthyltransférase 3A) sont également fréquentes : 3% des TE, 7% des PV, 7 à 15% des MFP et 14% des LAM post-SMP (48), et leur rôle semble similaire à celui des mutations de TET2. D'autres mutations impliquées dans l'épigénétique sont associées aux SMP, notamment : EZH2 (enhancer of zeste homolog 2), ASXL1 (additional sex comb like 1), IDH 1 et 2 (isocitrate déshydrogénase 1 et 2). Les mutations d'ASXL1 et d'IDH 1/2 sont de très mauvais pronostic, et associées à un risque d'évolution en LAM (48). On peut également retrouver des mutations impliquées dans la machinerie de l'épissage, comme les mutations de SF3B1 (splicing factor 3b subunit 1) et SRSF2 (serine/arginine-rich splicing factor 2).

Enfin, d'autres molécules peuvent être impliquées dans la physiopathologie des NMP et notamment dans la transformation en LAM, comme le suppresseur de tumeur P53, et les facteurs de transcription RUNX1 (runt-related transcription factor 1), IKZF1 (IKAROS family zinc finger 1), ou ETV6 (ETS translocation variant 6) (47).

3.8 Modèle mutationnel des NMP :

Un des modèles tumoraux actuellement proposé des NMP est présenté sous forme simplifiée sur la (figure 10).

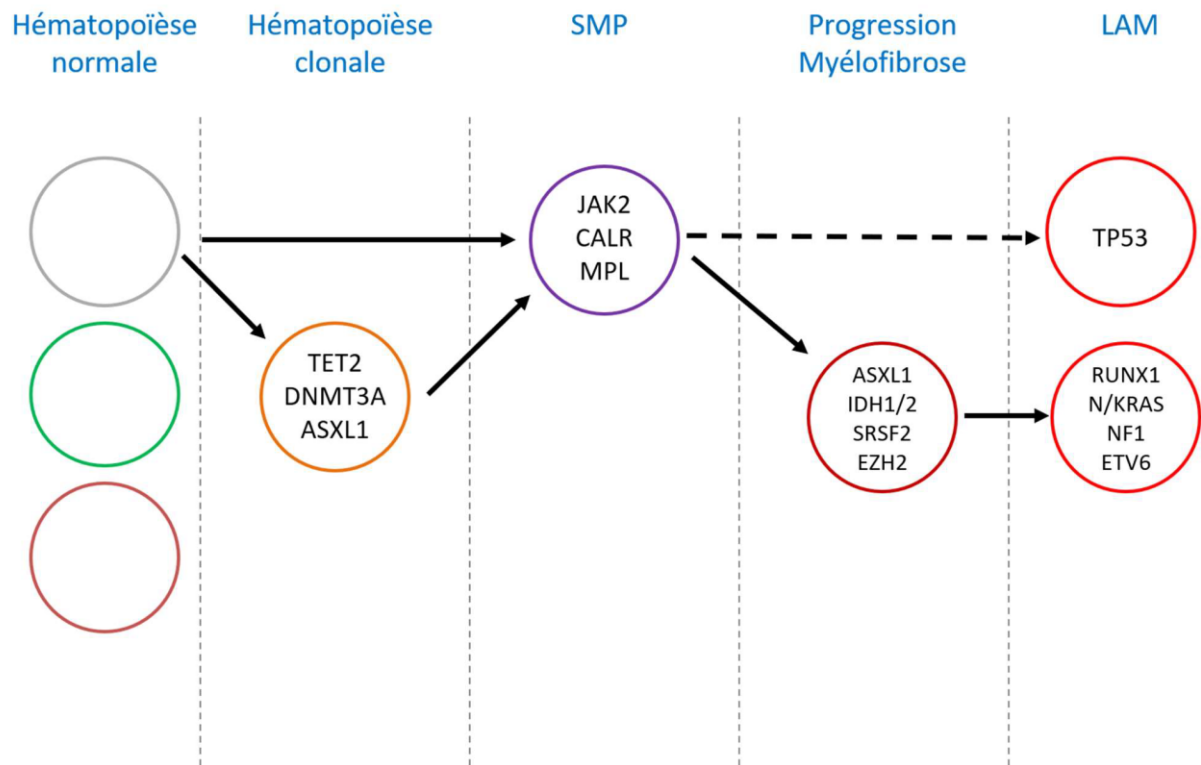


Figure 10 : Modèle tumoral simplifié des NMP

Le premier évènement peut être une mutation somatique, le plus souvent sur des gènes de l'épigénétique, entraînant une hématopoïèse clonale qui est retrouvée chez certains sujets sains. Les mutations de TET2 ou DNMT3A qui sont les plus souvent retrouvées dans l'hématopoïèse clonale sont associées à une augmentation de la réplication, ce qui pourrait induire indirectement d'autres mutations à l'origine du développement de l'hémopathie. En fonction du gène touché par ce second évènement mutationnel, le patient développera un syndrome myéloprolifératif, un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloïde. Dans le cas des NMP, ce deuxième évènement sera l'acquisition d'une mutation promotrice de JAK2, CALR ou MPL.

Les NMP peuvent également survenir directement par l'acquisition d'une mutation promotrice. Cette hypothèse s'appuie sur les modèles murins expérimentaux et sur le fait qu'une mutation additionnelle n'est pas toujours retrouvée y compris lors d'analyse d'exome.

La progression en myélofibrose ou en leucémie aiguë secondaire est liée à la survenue d'autres mutations. Le cas des mutations de TP53 qui peuvent être présentes à très faible niveau dès la phase chronique est représenté ici. Cette représentation simplifiée ne prend pas en compte l'hétérogénéité clonale ou les différents modèles de progression clonale vers la LAM post-SMP. De plus, un évènement précurseur conduisant à un clone préleucémique n'est pas toujours retrouvé et les mutations épigénétiques de TET2 et DNMT3A peuvent aussi survenir après la mutation JAK2V617F.

III. Historique

La description clinique de la MFP et de la PV remonte au milieu du XIX^{ème} siècle. En effet, le premier cas de myélofibrose primitive fut décrit par un chirurgien allemand en 1879, Gustav Heuck (1854–1940) (49). Il comprit qu'il existait une hématopoïèse extramédullaire et parla de fibrose médullaire.

Le terme de myélofibrose primitive n'apparut que bien plus tard, en 2006, et fut donné par l'International Working Group– Myeloproleferative Neoplams Research and Treatment (IWG–MRT).

C'est en 1892 que Louis Henri Vaquez (1860–1936), un médecin français, décrivit pour la première fois les symptômes que présentait un patient de 40 ans qui avait une érythrose cutanée, une hépato–splénomégalie, une dyspnée et une symptomatologie cardiaque à type de palpitations. Cette maladie porte aujourd'hui son nom en France : la polyglobulie de Vaquez (50).

Enfin, en 1934, Emil Epstein (1875–1951) et Alfred Goedel, deux anatomopathologistes autrichiens publièrent le premier cas de TE (27) . Leur patient présentait une thrombocytose importante, avec une légère polyglobulie et surtout une symptomatologie hémorragique cutané–muqueuse au premier plan.

La notion de SMP a été introduite en 1951 par William Dameshek (1900–1969) qui a constaté des caractéristiques communes clinico–biologiques entre la LMC, la PV, la TE et la MFP (1).

Dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, des avancées majeures ont été faites dans le domaine de la compréhension de la physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs, fondant les bases et permettant nos recherches actuelles.

Tout d'abord, la LMC est une entité particulière dont l'anomalie cytogénétique fut mise en évidence en 1960 par Peter Nowell (1928–...) et David Hungerford (1927–1993). Elle se caractérise par la présence d'une anomalie chromosomique non constitutionnelle, ou chromosome Philadelphie (nom de la ville où il a été découvert), conséquence d'une translocation t(9 ;22) (q34 ;q11). Le clonage du transcrit issu de la fusion BCR–ABL fut décrit en 1985. La mutation de cette tyrosine kinase engendre son activation permanente et conduit à la maladie, en perturbant de nombreuses voies de signalisation cellulaire.

En 1996, un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant la croissance des cellules transformées par l'oncogène BCR–ABL, l'imatinib mésylate, fut développé, révolutionnant par son efficacité le pronostic des patients atteints de LMC, sujet que nous ne développerons pas dans ce document.

Dans un second groupe, on distingue par opposition à la LMC, les SMP dits « classiques » ou « BCR–ABL négatifs » : la PV, la TE et la MFP.

L'identification, en 2005, de la mutation sur la protéine Januse Kinase (JAK2), appelée « JAK2 V617F », par quatre équipes indépendantes (5) (8) (9) est un point décisif dans l'aide au diagnostic puisqu'elle est retrouvée dans environ 95% des PV , dans 50% des TE et 50% des MFP . En 2006, Gilliland découvre la mutation « MPL W515L » présente dans certains cas de myélofibroses primitives ou de thrombocytémies essentielles (3). Puis, Green décrit en 2007 la mutation de l'exon 12 de la protéine JAK2 (52) permettant d'identifier 3% supplémentaires de patients présentant une polyglobulie 18 primitive (31). Puis en 2013, Nangalia (5) et Klampf (55) mettent en évidence une nouvelle mutation : Calréticuline dit «CALR », qui est retrouvée chez certains patients atteints de SMP non JAK2, 10 à 20 % des TE et MFP.

Ce fut en 2008 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) introduisit le terme de « néoplasie » afin de catégoriser les néoplasies myéloïdes et plus particulièrement les néoplasies myéloprolifératives (NMP).

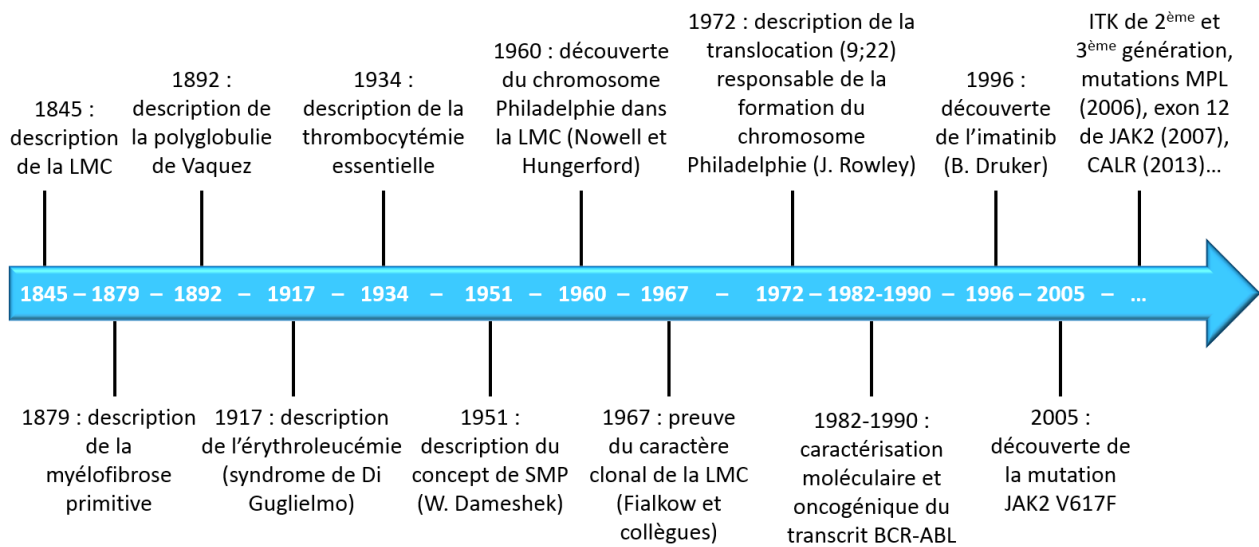


Figure 11 : Quelques dates clés dans l'histoire des NMP

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive, réalisée sur une période de 6 ans, allant de janvier 2016 à décembre 2021, concernant 26 cas dont les données sont colligées à partir des dossiers du service d'Hématologie clinique au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI).

II. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre travail est de déterminer le profil épidémiologique et l'aspect clinique paraclinique pronostique et thérapeutique de ces hémopathies en soulignant l'apport de la classification OMS 2016.

III. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude, étaient des malades suivis et traités pour une NPM classiques à savoir la PV, TE et MFP. Le diagnostic a été fait selon les critères OMS 2016.

IV. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

- Les cas de LMC et des NMP atypiques.
- Les patients perdus de vue avant de commencer le traitement.
- Les autres dossiers de NMP classiques non LMC qui ne répondent pas aux nouveaux critères diagnostiques de l'OMS 2016.

-Les dossiers avec des renseignements insuffisants pour être utilisés à ce travail.

V. Collecte de données :

Le recueil des données a été établi à partir des dossiers des patients suivis au service d'hématologie clinique.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient (cf; annexe) comprenant:

- Les données épidémiologiques générales : l'identité, l'âge, le sexe, la profession, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les antécédents : personnels et familiaux
- Les données cliniques : motif de consultation et signes physiques.
- Les données paracliniques : hémogramme, frottis sanguin, BOM, EPO, et les mutations JAK2, CALR et MPL
- La prise en charge thérapeutique : traitement de 1ere ligne, évolution et traitement de 2eme ligne.

VI.L'analyse des données :

Les données personnelles médicales, biologiques des patients ont été recueillies dans un fichier Excel, puis analysées.

Les variables qualitatives sont décrites en pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne, et médiane.

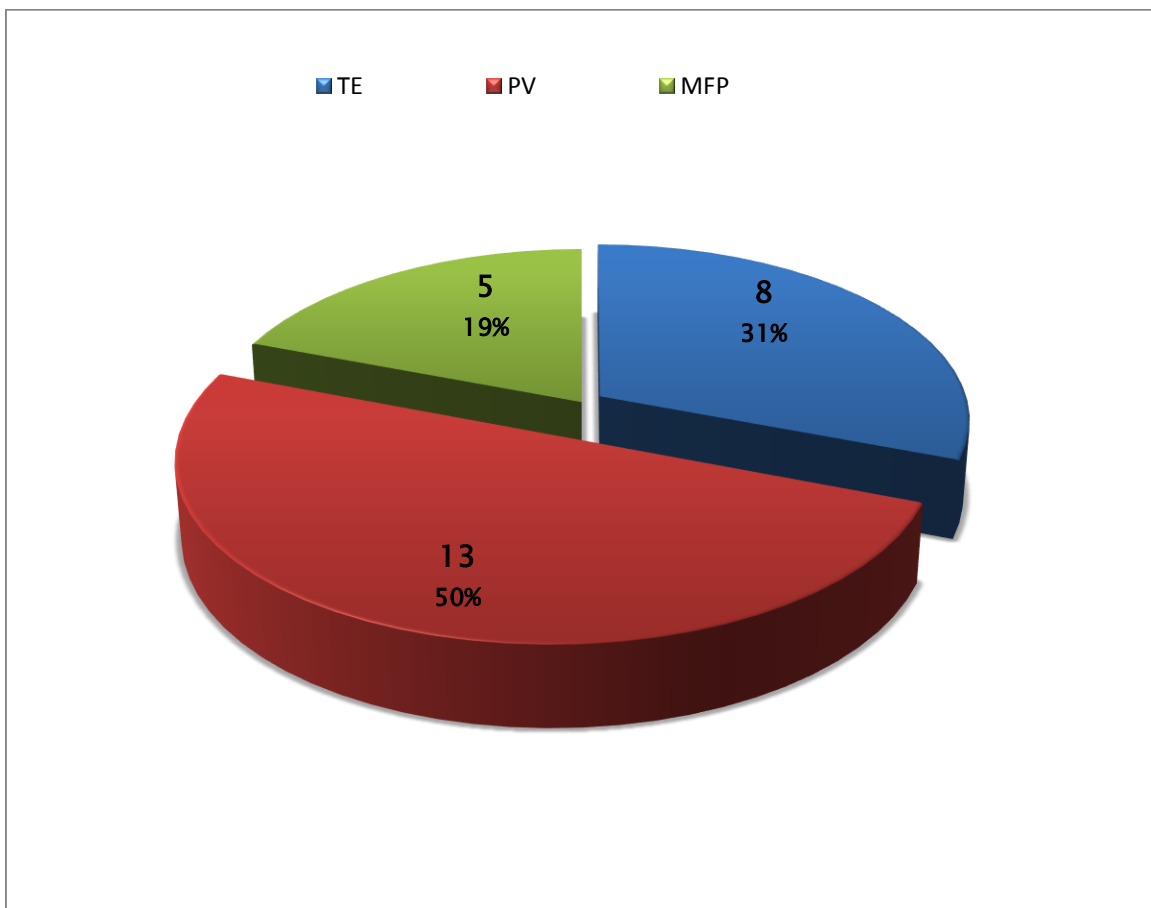
RESULTATS

I. Répartition des néoplasies myéloprolifératives

classiques:

Dans notre étude 26 cas avaient été colligés, répartis comme suit :

- 13 cas (50%) de polyglobulie de Vaquez,
- 8 cas (31%) de thrombocytémie essentielle
- et 5 cas (19%) de myélofibrose primitive.



Graphique 1: Répartition selon le nombre des cas

II. Profil épidémiologique:

1. Age :

La moyenne d'âge dans notre étude, était de 56 ans pour la PV, 57 ans pour le TE et 53 ans pour la MFP.

Tableau 2 : Répartition des cas selon l'âge

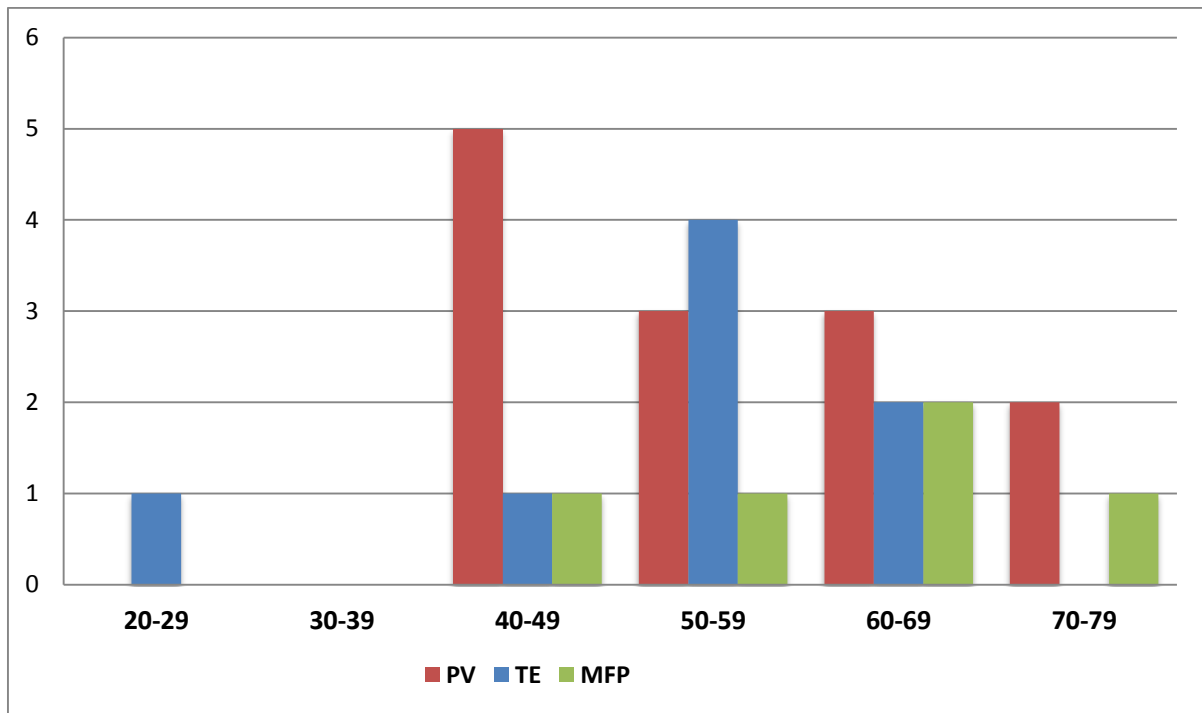
Pathologie	Age moyen	Extrêmes (ans)
PV	56,76	40-76
TE	53	27-69
MFP	59,5	45-72
NPM (PV+TE+MFP)	56,07	27-76

Sur le graphe2. La population est stratifiée selon les tranches d'âge pour chaque type de pathologie.

Pour la PV, la tranche d'âge des 40-49ans compte le plus grand nombre de cas (5), suivie de celles de 40-49 et 50-59ans avec 3 cas chacune et celle de 70-79 ans avec 2cas.

Pour la TE, une prédominance est observée pour la tranche d'âge de 50-59ans (4cas) suivie de celle de 60-69 avec (2cas) puis celles de 40-49 et 20-29 ans avec 1 cas chacune .

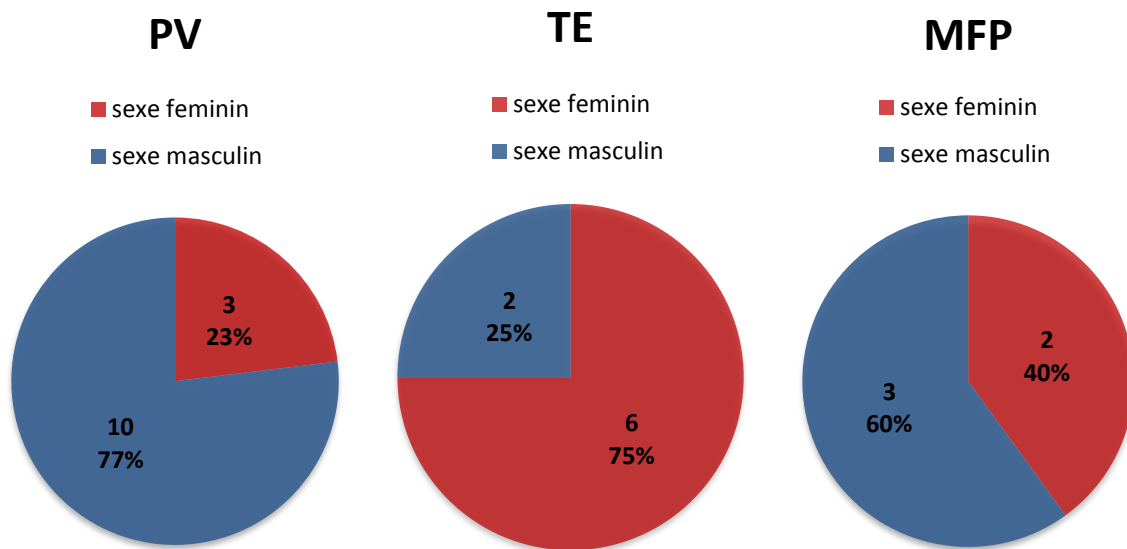
Pour la MFP, un pic de fréquence est observé dans la tranche d'âge 60-69ans avec (3cas) suivie des tranches 40-49,50-59 et 70-79ans avec un cas chacune.



Graphe 2 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

2. Sexe

Dans notre série, la prédominance masculine était nette pour la PV et MFP, avec un sexe ratio H/F de 3,3 et 1,5 respectivement, contre une prédominance féminine pour la TE avec un sexe ratio de 0,3.



Graphe 3 : Répartition des cas selon le sexe

3. Antécédents :

Tableau 3 : Résumant les antécédents chez nos patients

Antécédents	Nombre de cas
Sans antécédent	15
HTA	2
Diabète	1
Hyperthyroïdie	2
Cardiopathie ischémique	1
AVCI	2
Asthme	1
SPA	2
Tabagisme chronique et éthylysme	1
Hémopathie chez la fratrie	1

III. La présentation clinique et biologique :

1. La présentation clinique :

1.1 Circonstances de découverte :

- La polyglobulie de vaquez venait au premier rang dans notre série, avec 13 cas. Les circonstances de découverte étaient comme suit :
 - La découverte fortuite suite à des résultats d'hémogramme demandé pour d'autres raisons : 5 cas (38,46%),
 - Syndrome d'hyperviscosité sanguine retrouvé chez 4 cas (30,76%),
 - Une complication thrombotique (AVCI, IDM et thrombophlébite cérébrale) était révélatrice chez 3cas (23,07%).
 - Un syndrome hémorragique chez un seul cas (7,69%).
- La throbocythémie essentielle venait au 2ème rang dans notre série, avec 8 cas. Les circonstances de découverte étaient les suivantes :
 - La découverte fortuite est retrouvée chez 3 cas (37,5%),
 - Une complication thrombotique : 3 cas (37,5%) (Une thrombophlébite cérébrale chez un cas et thrombose veineuse mésentérique chez l'autre),
 - Une érythromelalgie est retrouvée chez 2 cas (25%).
- La myélofibrose primitive venait au troisième rang dans notre série, avec 5 cas. La découverte est faite devant :
 - une altération de l'état général fait d'amaigrissement, d'asthénie et un syndrome anémique : 4 cas (80%)
 - syndrome hémorragique : 1 cas (20%)

Tableau 4 : Résumant les circonstances de découverte dans notre série

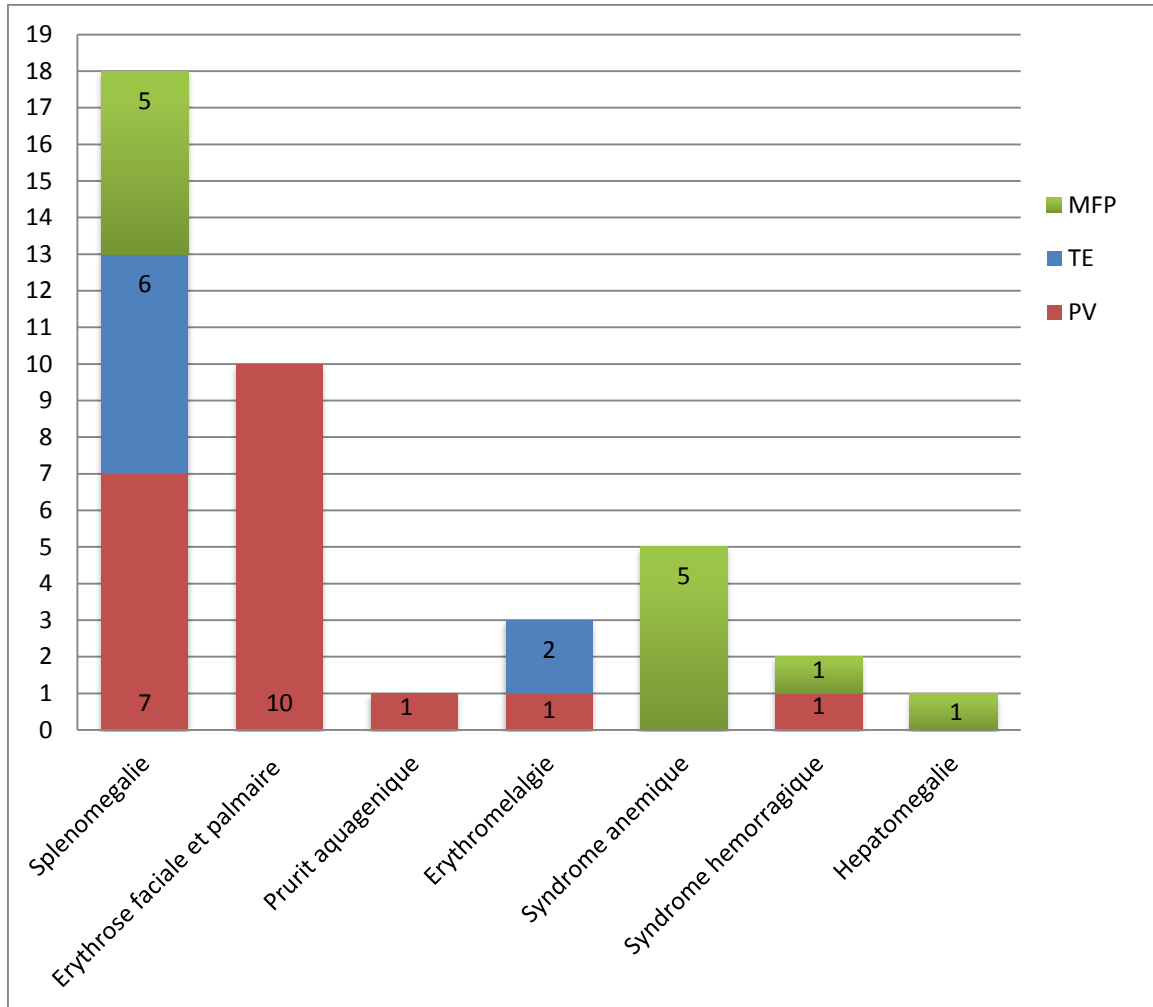
Circonstance de découverte	PV (n=13)		TE (n=8)		MFP (n=5)	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Découverte fortuite	5	38,46%	3	37,5%	-	-
Syndrome d'hyperviscosité	4	30,76%	-	-	-	-
Complication thrombotique	3	23,07%	3	37,5%	-	-
Complication hémorragique	1	7,69%	-	-	1	20%
Erythromélgie	-	-	2	25%	-	-
AEG et syndrome anémique	-	-	-	-	4	80%

1.2 Etat général :

L'état général de nos patients était évalué en se basant sur l'indice de performance (Performance status) comme décrit par les critères de l'ECOG (eastern cooperative oncology group). Dans notre série l'état général est conservé chez les 13 cas de PV étudiés ainsi que chez les 8 cas de TE. Cependant, les 5 cas de la MFP avaient une altération de l'état général révélatrice faite d'amaigrissement et asthénie.

1.3 Données cliniques :

- La splénomégalie est retrouvée chez 7 cas (53,84%) de la PV, chez 6 cas (75%) de la TE et chez les 5 cas (100%) de la MFP, alors que l'hépatomégalie n'est retrouvée que chez 1 seul cas de MFP.
- L'érythrose faciale et palmaire a été constaté chez 10 cas de la PV (76,92%).
- Le prurit aquagenique a été objectivé chez 1 seul cas de PV.
- L'érythromélgie est retrouvée chez 1 seul cas de PV et chez 2 cas de la TE.
- Le syndrome anémique est observé chez les 5 cas de la MFP.
- Le syndrome hémorragique est retrouvé chez 1 seul cas de PV et 1 seul cas de MFP.



Graph 4 : Résumant les données cliniques dans notre série

2. La biologie

2.1 L'hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez tous nos patients,

- Dans la polyglobulie de Vaquez :
 - Le taux d'hémoglobine moyen était de 19,1g/dl avec des extrêmes entre 17-22 g/dl.
 - Le taux d'hématocrite moyen était de 56,51 avec des extrêmes allant de 51 à 62,8%.

- Une hyperleucocytose a été détectée chez 8 cas (61,53%), comprise entre 10,5 et 20 G/l.
- Une hyperplaquettose a été détectée chez 4 cas (30,76%), comprise entre 490 G et 970 G/l
- Le frottis sanguin a montré dans 6 cas une myélémie sans excès de blastes.
- Dans la thrombocytémie essentielle l'hémogramme montrait :
 - Une hyperplaquettose chez les 8 cas, avec un taux moyen de 1256 G/l avec des extrêmes allant de 775 à 1902 G/l.
 - Un taux d'hémoglobine, d'hématocrite et leucocytes normal chez les 8 cas.
 - Le frottis sanguin était sans anomalies dans tous les cas.
- Chez les 5 cas de MFP, l'hémogramme avait révélé
 - Une anémie entre 8,2 et 9,6 g/dl, normochrome normocytaire,
 - Une hyperplaquettose à 655 G/l chez un seul cas,
 - et une hyperleucocytose chez 2 cas (13 et 58G/l).
 - Le frottis sanguin montrait de nombreuses hématies en larme ou dacryocytes, et une érythromyélie dans tous les cas.

2.2 BOM :

- La BOM a été réalisée chez 6 cas avec PV, montrant une moelle de cellularité abondante, avec une hyperplasie érythrocytaire et mégacaryocytaire.
- Chez les 8 cas de TE, la BOM avait montré un aspect de SMP avec hyperplasie mégacaryocytaire chez tous les cas.

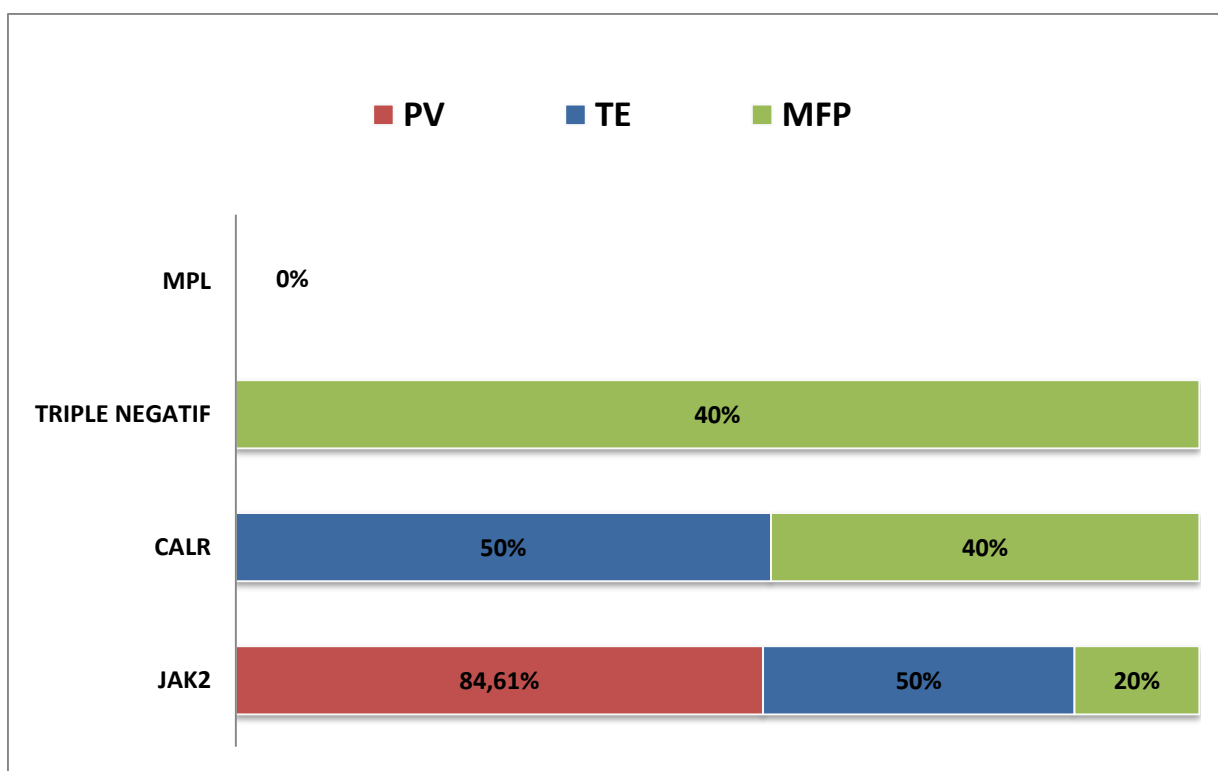
- Chez les cas de MFP, la BOM avait objectivé une myélofibrose sévère avec ostéosclérose chez 4 cas, et une pré-fibrose avec hyperplasie mégacaryocytaire chez 1 seul cas.

2.3 EPO :

Le dosage sérique de l'EPO a été réalisé chez les cas de PV, un taux normal est retrouvé chez 9cas, et un taux bas chez 4 cas.

2.4 La biologie moléculaire : mutation JAK2 /CALR/MPL :

- Dans la polyglobulie de vaquez
 - o La mutation JAK2 a été recherché chez les treize cas et a été retrouvée présente chez 11 cas (84,61%) et absente chez 2 cas (15,38%).
 - o La mutation JaK2 exon 12 a été recherchée chez 2 patients mais revenus négatif.
- La recherche de mutation clonale a été faite chez les 8 cas de TE.
 - o La mutation JAK 2 est retrouvée chez 4 cas (50%),
 - o La mutation CALR chez 4 cas (50%),
 - o La mutation MPL n'est retrouvée chez aucun cas.
- Chez les cas de MFP,
 - o La mutation JAK2 était retrouvée chez 1 cas (20%),
 - o La mutation CALR chez 2cas (40%)
 - o et la mutation MPL chez aucun cas,
 - o avec 2cas triple-négatif (40%).



Graphe 5 : Résumant la répartition des mutations clonales dans notre série

Tableau 5: Résumant les données cliniques et hématologiques

		PV	TE	MFP
Nombre		13	8	5
Age médian		56,76 (40-76)	53 (27-69)	59,5 (45-72)
Sex ratio H/F		3,3	0,3	1,5
Splénomégalie %		53,84	75	100
Médiane Hb (g/dl)		19,1 (17-22)	13,17 (12-14,6)	8,48 (8,2-9,6)
Médiane Ht (%)		56,51 (51-62,8)	-	-
Médiane GB		11,92 (4,9-20)	7,60 (2,42-9,25)	15,624 (2,8-58,8)
Médiane Plaquettes (*10⁹/l)		437,84 (154-970)	1256,87 (775-1902)	314,08 (158-655)
Mutations clonales %	JAK2	84,61	50	20
	CALR	-	50	40
	MPL	-	-	-

IV. Les facteurs pronostiques :

1. PV :

- Dans notre étude, un risque faible de thrombose est retrouvé chez 6 cas (46,15%) contre un risque élevé chez 7 cas (53,84%).
- Pour la prédiction de la survie, 4 cas (30,76%) avaient un bas risque (survie médiane 28 ans), 5 cas (38,46%) un risque intermédiaire (19ans) et 4 cas (30,76%) avaient un haut risque (11 ans).

Tableau 6 : répartition des cas de PV selon le risque de thrombose et pour la survie

Risque de thrombose	Nombre de cas	Pourcentage %
Risque faible	5 cas	38,46%
Risque élevé	8 cas	61,53%

Risque pour la survie	Nombre de cas	Pourcentage%
Bas risque	4 cas	30,76%
Risque intermédiaire	5 cas	38,46%
Risque élevé	4 cas	30,76%

2. TE :

- Selon le **score ELN** 3 cas avaient un faible risque contre 5 cas avec un haut risque de développer des complications vasculaires.
- Selon le **score IPSET-thrombosis** ,4 cas avaient un risque intermédiaire et 4 cas avaient un haut risque de thrombose.
- Selon le **score IPSET-thrombosis révisé**, 4 cas avaient un risque très faible et 4 cas avaient un haut risque de thrombose.
- Selon le **score IPSET** pour la prédiction de la survie ,4cas avaient un faible risque ,3cas avaient un risque intermédiaire et 1 cas avait un haut risque.

Tableau 7 : Répartition des cas de TE selon les scores pronostiques

Score ELN (European LeukemiaNet) : prédiction des complications vasculaires		
Classification	Nombre de cas	Pourcentage
Faible risque	3 cas	37,5%
Haut risque	5 cas	62,5%
Score IPSET–thrombosis : estimation du risque de thrombose		
Classification	Nombre de cas	Pourcentage %
Faible risque	–	–
Risque intermédiaire	4 cas	50%
Haut risque	4 cas	50%

Score IPSET–thrombosis révisé				
classification	Risque très faible	Risque faible	Risque intermédiaire	Haut risque
Nombre de cas	4cas	–	–	4cas
Pourcentage %	50%	–	–	50%

3. MFP :

Selon l'index pronostique international IPSS (International Pronostic Score System), 1 cas avait un risque intermédiaire 1, 2 cas avaient un risque intermédiaire 2 et les 2 cas restant avaient un risque fort.

V. Les aspects thérapeutiques :

1. Traitement :

1.1 PV :

- Tous les patients ont bénéficié d'un traitement d'urgence par les saignées associées à des antiagrégants plaquettaires,
- Les patients avec des complications thrombotiques veineuses ont reçu un traitement anticoagulant,
- Le traitement de 1^{ère} ligne a fait appel à l'hydroxyurée chez tous les patients,
- L'évolution était favorable chez 12/13 des patients avec un bon contrôle de l'hématocrite et avec une bonne tolérance. Un seul patient a développé une myélofibrose secondaire nécessitant un traitement de 2^{ème} ligne à base de Ruxolutinib.

1.2 TE :

- Chez 7 patients/8 le traitement a fait appel à de l'hydroxyurée avec aspirine. Pour la dernière patiente le traitement a fait appel à de l'interféron en raison de son jeune âge.

- L'évolution a été marquée par la survenue d'une intolérance cutanée chez 3 patients nous obligeant à switcher le traitement vers l'interféron.
- Chez la patiente traitée par interféron en première ligne, le non contrôle du taux plaquettaire a amené à changer vers l'hydroxyurée.

1.3 MFP :

- Pour le traitement de l'anémie, 3cas ont reçu l'érythropoïétine, les 2 cas restants ont été mis sous un régime transfusionnel étant donné qu'ils avaient un taux d'EPO endogène élevée.
- La thérapie ciblée par le Ruxolitinib a été administré chez 2cas comme traitement de 1ere ligne, alors que 3 cas ont reçu l'hydroxyurée dont 2 cas ont connu une aggravation et chez qui on a changé le traitement par le Ruxolitinib.

2. Survie :

Après un suivi médian de 48 mois, la survie globale était de 96,15% (100% pour les TE, 92% pour la PV et 80% pour la MFP)

On a eu 2 décès dont un seul été lié à la progression de la maladie (un cas avec MFP), et l'autre suite à la complication d'une cardiopathie (un cas avec PV).

DISCUSSION

I. Les aspects épidémiologiques :

Les néoplasies myéloprolifératives chroniques, en dehors de la leucémie myéloïde chronique, ou NMP PH1 négatif, sont des pathologies connues depuis longtemps par les hématologues mais qui n'ont été reconnues comme malignes que relativement récemment par la classification internationale des maladies (CIM). Elles ont en effet été intégrées à la partie oncologie de la classification (ICD-O-3) en 2000 avec une actualisation des critères diagnostiques en 2008 et 2016 (56). Cela explique que les données sur leurs caractéristiques épidémiologiques sont rares.

1. Incidence :

À partir de la base FRANCIM des registres de cancer en France, le nombre de cas de NMP PH1 négatif, en 2012, était estimé à 1965 (988 chez les hommes et 977 chez les femmes).

Les taux d'incidence brute étaient respectivement de 3,2 et 3,0 nouveaux cas/100 000 h/an alors que les taux standardisés sur la population mondiale étaient de 1,8 et 1,4 nouveaux cas/100 000 h/an.

Au Maroc, l'incidence des NMP n'est pas encore connue vu l'absence d'un registre national de pathologies tumorales.

Les taux d'incidence de la PV sont sensiblement identiques dans les 3 régions françaises couvertes avec une incidence de 0,7 en Basse Normandie, 0,9 en Côte-d'Or et 1,2 en Gironde (57) (58) . On peut ainsi grossièrement évaluer le nombre de nouveaux cas en France à 600 par an. En Norvège, les taux d'incidence standardisée sont un peu inférieurs mais augmentent régulièrement depuis 1993. Ils sont actuellement de 0,8 et de 0,7 chez l'homme et chez la femme et l'âge de survenue est identique (59). En Allemagne il est de 0,7 mais en Suède il monte à 2,2/100 000

h/an. Les données européennes issues de la base Haemacare montrent que cette incidence est de 1,5/100 000h/an. Aux États Unis, l'incidence est de 1,3 chez l'homme et 0,8 chez la femme, légèrement supérieure chez les sujets de race blanche et les non hispaniques. En Corée ces taux d'incidence sont très proches, variant de 1,0 à 1,5 /100 000h/an. Là aussi la pathologie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. L'évolution de l'incidence au fil du temps de la PV est assez stable partout dans le monde (59) (60) (61).

Les taux d'incidence de la TE ont beaucoup changé à la suite de deux évènements : le passage de 600 000 à 450 000/mm³ plaquettes comme seuil de suspicion dans la classification OMS 2008 et la découverte de la mutation JAK2 V617F. En effet chez de nombreux patients, il était difficile de porter de façon certaine un tel diagnostic, en particulier au début de la maladie, ce qui sous estimait l'incidence réelle de cette pathologie. En Côte-d'Or, la pratique systématique de la recherche de cette mutation a fait passer le taux d'incidence standardisée de 1,2 à 3 (62). Ce résultat est aussi observé dans d'autres pays d'Europe et aux USA (59) (60) (61). C'est la raison pour laquelle les taux d'incidence publiés avant cette classification et la découverte de la mutation, dans les différents registres en Europe, sont relativement bas, voisins de 0,4 à partir des données Haemacare, 0,8 en Allemagne et 1,6 en Suède (63).

La mise en évidence des autres mutations (exon 12 de JAK2, MPL, CALR) contribuera encore à améliorer ces données. L'incidence en Corée est de 2,4/100 000 h/an (2,1 chez l'homme et 2,7 chez la femme) (61). Aux États Unis les taux d'incidence standardisés, sur la population américaine, sont de 0,9 avec un sex ratio de 0,8 (63). En Europe, elle est de 1,0 en Norvège (0,9 chez l'homme et 1,1 chez la

femme) et de 1,25 à 2 en France selon les régions et les périodes (57) (58). Le nombre de nouveaux cas de TE peut être évalué à environ 1 000 par an en France.

La MFP est beaucoup plus rare et de façon homogène puisque son taux d'incidence standardisée est de 0,2 à 0,4/100 000 h/an en France, 0,5 en Norvège, 0,3 aux USA et 0,4 en Corée. Le nombre de nouveaux cas en France est ainsi voisin de 200 par an. Cette incidence augmente en Norvège mais est stable aux USA et en Corée probablement à cause de différences de pratiques cliniques.

2. Age :

Ces pathologies surviennent 1,3 fois plus chez l'homme que chez la femme à un âge avancé puisque l'âge médian de survenue est de 69 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme (59).

L'âge médian de survenue de la PV est de 69 ans, identique dans tous les pays du monde sauf en Corée où il est de 59 ans.

Dans les pays en voie de développement comme le nôtre, il n'y a pas d'études à grande échelle pour illustrer ces constatations, mais on peut citer des études réalisées au niveau des centres hospitaliers.

Au Maroc une étude, réalisée au CHU de Marrakech incluant 53 cas, a objectivé un âge médian de 56 ans.

Une autre étude réalisée en Algérie incluant 344 cas, a montré un âge médian au diagnostic de 57,81 ans.

Dans notre étude l'âge médian était de 56,76 ans, ce qui concorde avec les résultats constatés en Corée, Algérie et Marrakech.

L'âge médian de survenue de la TE est sensiblement le même que celui des autres SMP Ph1 négatif, proche de 70 ans dans les pays occidentaux alors qu'il n'est

que de 55 ans en Corée (61). Dans notre étude l'âge médian est de 53ans ce qui est en désaccord avec les pays occidentaux, mais proche des résultats retrouvés en Corée, Algérie, Casa et Marrakech.

Pour la MFP, l'âge de survenue est de 64 ans en Corée, 68 ans aux USA, 65 ans en Côte-d'Or mais généralement plus élevé dans les séries européennes avant 2010 probablement là aussi à cause des différences de pratique. Dans notre étude, l'âge médian de diagnostic de la MFP était de 59,5ans ce qui est dans la même fourchette d'âge que les autres séries maghrébines sauf l'étude de Marrakech qui a objectivé un âge inférieur (43 ans).

Tableau 8 : Répartition de l'âge moyen selon les auteurs

Auteur	Pays	PV	TE	MFP
		Age moyen		
A.Benmoussa et coll. (64)	Maroc (casa)	56.52 (36-72)	54.87 (39-76)	56.83 (44-70)
A.Zourair (65)	Maroc (Marrakech)	56 (42-70)	50 (45-55)	43 (45-55)
M.Benmansour (66)	Algérie	57,81 (10-80)	52,88 (11-89)	55,25 (20-78)
Notre série	Maroc(Meknès)	56,76 (40-76)	53 (27-69)	59,5 (45-72)

3. Sexe :

Pour la PV, le sex ratio est globalement de 1,3. Cependant nos résultats sont en faveur d'une nette prédominance masculine soit avec un sex ratio de 3,

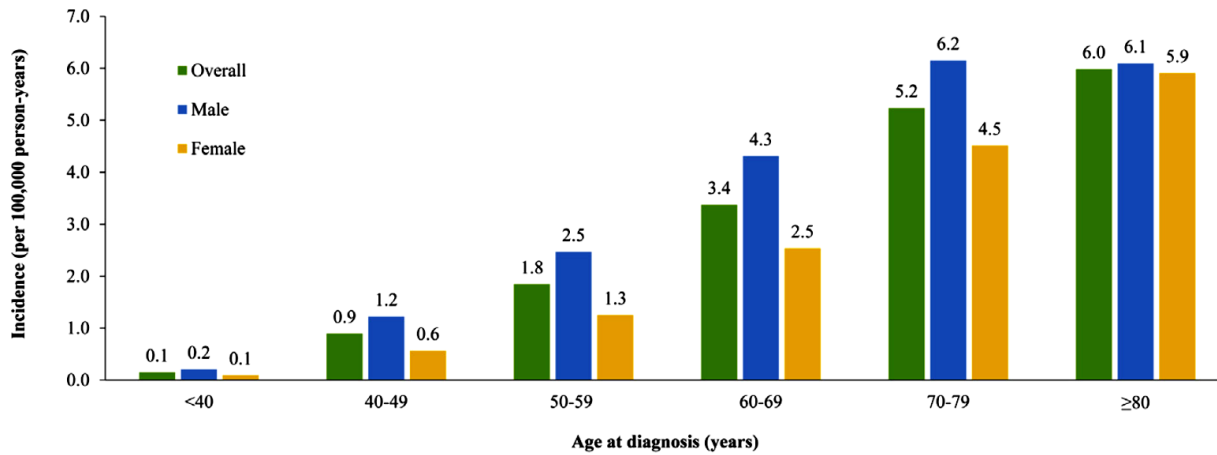
Cette prédominance masculine a été déjà rapportée dans différentes séries maghrébines notamment celles de A.Zourair (sex ratio de 4), et de Benmansour (sex ratio de 1,5).

La TE est caractérisée par un sex ratio inversé avec une prédominance féminine, ce qui concorde avec nos résultats (sex ratio de 0,3). Ces résultats vont au même sens que ceux d'Algérie (sex ratio 0,7), mais en désaccord avec ceux de Marrakech et Casa.

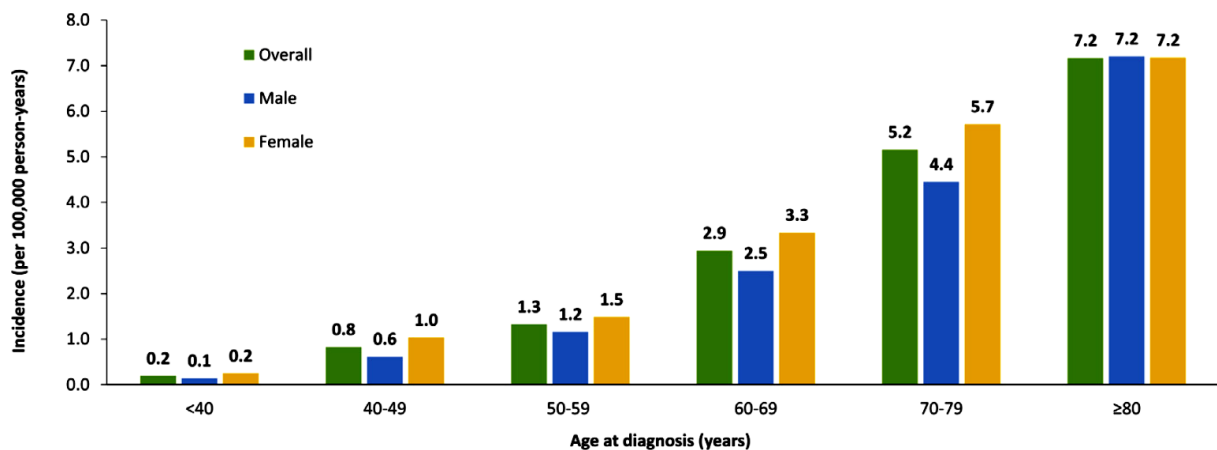
Pour la MFP, le sex ratio est là aussi homogène, avec une légère prédominance masculine (1,8 aux USA) (59) (61) (63). Ce qui concorde avec nos résultats (sex ratio de 1,5)

Tableau 9 : Répartition du sex ratio selon les auteurs

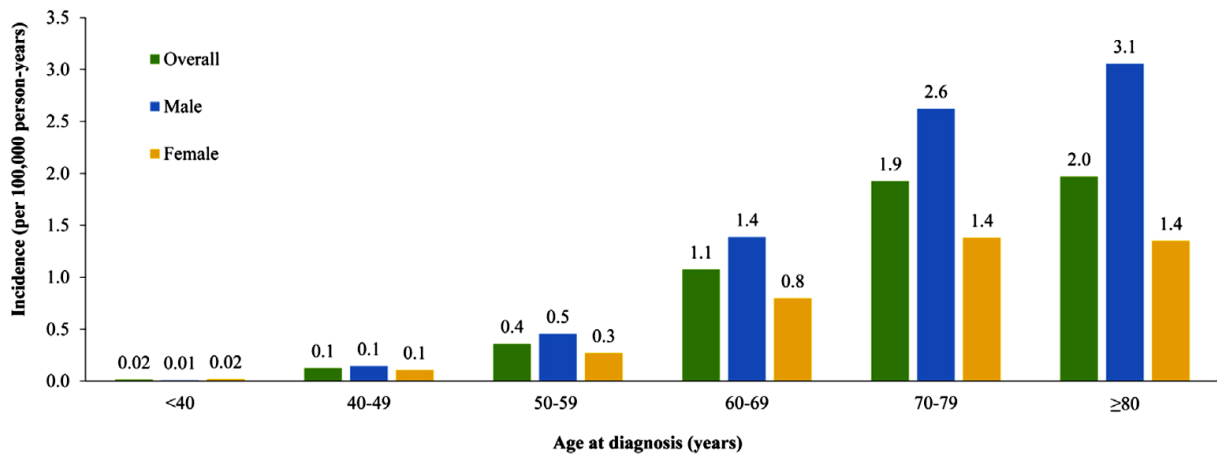
		PV	TE	MFP
Auteur	Pays	Sex ratio		
A.Benmoussa et coll. (64)	Maroc (casa)	0,5	1	1,4
A.Zourair (65)	Maroc (Marrakech)	4	2	3
M.Benmansour (66)	Algérie	1,5	0,7	3,3
Notre série	Maroc (Meknès)	3	0,3	1,5



Graph 6 : Incidence de la polyglobulie de vaquez ajustée selon l'âge au moment du diagnostic et le sexe selon les données de surveillance, d'épidémiologie et des résultats finaux du programme Data (SEER), 2001 à 2016



Graph 7 : Incidence de la Thrombocythemie essentielle ajustée selon l'âge au moment du diagnostic et le sexe selon les données du Programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER), 2001 à 2016



Graphe 8 : Incidence de la myélofibrose primitive ajustée selon l'âge au moment du diagnostic et le sexe selon les données du Programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER), 2001 à 2016

II. La polyglobulie de Vaquez :

La polyglobulie de Vaquez (Polycythemia Vera en anglais) est une affection clonale, caractérisée par une augmentation de la masse érythrocytaire totale et de l'hémoglobine, sans stimulation excessive par l'érythropoïétine (3).

La PV, est une NMP compatible avec une survie prolongée, elle entraîne une polyglobulie dont le risque majeur à court terme, est la thrombose. Le risque à long terme est la transformation en leucémie aiguë ou en myélofibrose (67).

La physiopathologie de cette maladie est de découverte récente, suite à la découverte de la mutation JAK2, qui est présente dans 95% des cas.

Le diagnostic de la maladie de Vaquez, repose sur des signes cliniques et sur des signes biologiques dont le groupement a fait l'objet de propositions successives.

Le traitement doit chercher surtout à éviter les complications vasculaires, qui sont une des grandes causes de mortalité, et éviter de favoriser les transformations hématologiques.

1. La présentation clinique

C'est une pathologie qui demeure longtemps asymptomatique. Les signes cliniques révélateurs sont souvent liés à l'hyperviscosité sanguine, certains sont commun à toutes les polyglobulies, d'autres sont plus particuliers à la PV, tel que le prurit acquagénique, l'érythromélgie et les accidents hémorragiques (68).

- **L'érythrose** est le signe clinique le plus caractéristique. Son apparition progressive peut retarder sa reconnaissance comme signe clinique anormal et la faire prendre à tort comme un signe de bonne santé. D'intensité variable, elle prédomine sur les parties découvertes du corps, le visage, les

mains. L'excès de globules rouges s'exprime aussi sur les muqueuses, surtout buccales, donnant au voile du palais un aspect lie de vin et au fond de l'œil un engorgement veineux.

- **Le prurit au contact de l'eau chaude** est un symptôme fréquent et caractéristique. Il peut précéder l'apparition de l'érythroïdémie. Il survient le plus souvent au décours d'une douche ou d'un bain. Généralement diffus à tout le corps, il doit être distingué d'un prurit à l'eau, qui se produit quelle que soit la température et peut varier selon la qualité de l'eau.
- **Les érythromélgies** sont un signe plus rare, mais, là encore, de reconnaissance étiologique souvent retardée. Ces douleurs concernent les extrémités des doigts ou des orteils. Elles peuvent parfois prédominer sur une partie des extrémités et faire penser à une atteinte neurologique. Les territoires douloureux sont rouges et chauds, dans un état bien distinct de celui des troubles vasculaires ischémiques habituels. L'intensité et la durée de ces douleurs sont très variables ; elles peuvent aller jusqu'à empêcher l'usage de souliers fermés.
- **Des céphalées** sont fréquentes ainsi que **des vertiges**, une **impression de lourdeur dans la tête**, des **difficultés de concentration**, des **paresthésies des mains ou des orteils**, ainsi que **des troubles visuels**. Leur variabilité en intensité, en durée, et l'absence de localisation préférentielle sont caractéristiques.
- **La fatigue** est un symptôme souvent rapporté, qui peut gêner l'activité ; **des sueurs nocturnes** sont fréquentes, **une fébricule** plus rare. **Une perte de poids** peut accompagner le développement de la maladie.

- Tous ces symptômes ne sont parfois retrouvés que par l'interrogatoire ou l'examen clinique (69) .

À l'examen, il faut surtout rechercher une **splénomégalie**, qui n'est présente que dans 60 % des cas environ ; elle est de volume modéré et non douloureuse, son existence est un très bon argument pour une origine primitive de la polyglobulie. Une **hépatomégalie** est rarement palpée en dehors de complications thrombotiques splanchniques.

Une hypertension artérielle est fréquente.

Dans notre série, L'érythrose faciale et palmaire est objectivée chez 76,92% des cas, le prurit aquagénique et l'erythromelalgie sont retrouvés chez un seul cas chacun, le syndrome d'hyperviscosité était révélateur chez 30,76% des cas. L'examen clinique a trouvé une splénomégalie chez près de la moitié des cas proche de la série de Marrakech, Algérie et Italie mais en désaccord avec celle du Togo.

Tableau 10: Etude comparative de la prévalence de splénomégalie par rapport aux autres séries

Série	Prévalence de splénomégalie (%)
Marrakech (65)	50%
Algérie (66)	42,9%
Togo (70)	0%
Italie (71)	32%
Notre série	54%

2. La biologie :

2.1 Hémogramme

L'hémogramme se caractérise par une augmentation du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine au-delà des valeurs normales.

Le taux d'hémoglobine est le plus souvent compris entre **16.5 et 24 g/dl**, l'hématocrite entre **50 et 60 %**, et le nombre de globules rouges peut s'élever au-delà de $7 \times 10^{12}/l$. Cette élévation est d'importance variable, ce qui rend difficile son interprétation dans les formes débutantes ou peu marquées.

La morphologie des globules rouges est normale. Une anisocytose avec microcytose peut être constatée dans les polyglobulies importantes, traduisant une carence en fer due à la surconsommation médullaire ou à une complication hémorragique. De rares érythroblastes peuvent être observés, mais la présence

d'une érythromyélie évidente doit faire évoquer une myélofibrose. Le nombre de réticulocytes est normal.

Une augmentation des leucocytes est observée dans 40 à 60 % des cas. Portant sur la lignée granuleuse neutrophile, elle est habituellement comprise entre **10 et 20** × 10⁹/l. Des valeurs plus élevées ont été rapportées. Une augmentation des polynucléaires éosinophiles et basophiles est possible. La présence de métamyélocytes ou de myélocytes est peu fréquente.

Une élévation du nombre des plaquettes est constatée aussi dans 40 à 60 % des cas, sans qu'il y ait toujours une concomitance avec l'augmentation des leucocytes. Le nombre de plaquettes se situe le plus souvent entre **500 et 1000** × 10⁹/l, rarement au-delà. Les plaquettes peuvent être de grande taille et de forme bizarre. Des fragments de mégacaryocytes peuvent être observés.

L'hémogramme, avait montré chez nos patients une hémoglobine moyenne de 19,1g/dl, un hématocrite moyen de 56,51. Un taux élevé des globules blancs et de plaquettes était constaté respectivement chez 61,53% et 30,76% des patients. Nos résultats étaient proches de la littérature.

Tableau 11: Etude comparative d'hémogramme par rapport aux différentes séries

Série	Médiane d'Hb	Médiane d'Ht	Médiane d'GB	Médiane PLQ
Algérie (66)	19,2 (17,2-21,5)	59,48 (50,6-67)	10,82 (3,9-21,7)	463,09 (329-585)
Italie (71)	18,1 (11,3-24)	-	12,5 (4,3-35,3)	461 (44-2347)
Togo (70)	18,6 (14,4-22,4)	57 (43-74)	7,6 (3,3-12,8)	464 (110-1282)
Notre série	19,1 (17-22)	56,51 (51-62,8)	11,92 (4,9-20)	437,84 (154-970)

Tous ces éléments sont des arguments en faveur du caractère primitif de la maladie, car la probabilité d'existence d'une PV est de 99% pour un taux d'hématocrite supérieure à 60% chez l'homme, et supérieure à 53% chez la femme. En plus la présence d'une leucocytose et d'une thrombocytose a une grande valeur en dehors d'une inflammation ou d'une infection, le cas de nos patients.

2.2 Mesure de la masse sanguine

La mesure de la masse sanguine apporte une appréciation exacte de l'expansion globulaire que l'hémogramme ne peut fournir. La principale cause de cette difficulté d'interprétation de l'hémogramme est l'absence de corrélation précise entre l'hématocrite, qu'il soit déterminé par centrifugation ou calculé à partir du volume globulaire moyen et du nombre de globules rouges, et le volume globulaire total. Cette difficulté s'amplifie en cas de splénomégalie (72). Pour un hématocrite à 52 % chez l'homme et à 47 % chez la femme, la probabilité d'hypervolémie globulaire n'est que de 30 % ; elle s'élève à 99 % lorsque l'hématocrite atteint 60 % chez l'homme et 53 % chez la femme (73).

La méthode de référence est la mesure de la volémie sanguine par dilution des hématies autologues marquées au chrome 51, dont on déduit la volémie globulaire à partir d'un hématocrite veineux corrigé (74). La double mesure du volume globulaire par le chrome 51 et du volume plasmatique par l'albumine marquée à l'iode radioactif est encore plus précise.

Dans tous les cas, l'examen doit se faire dans des conditions rigoureuses de repos et d'hydratation, chez un patient non à jeun et n'ayant pas fumé.

On admet comme anormales des valeurs s'écartant des valeurs de référence de deux déviations standard ou plus. Ainsi, l'hypervolémie globulaire est définie par un taux égal ou supérieur à 36 ml/kg chez l'homme et à 32 ml/kg chez la femme, soit une augmentation de plus de 25 % par rapport aux valeurs normales.

Chez les sujets obèses, une correction est nécessaire pour tenir compte de la plus lente circulation des globules rouges dans le tissu graisseux. De la même

manière, il faut tenir compte de la présence d'une splénomégalie importante. La mesure de la masse sanguine et la détermination du volume globulaire total permettent de reconnaître une vraie hypervolémie globulaire en cas d'expansion du volume plasmatique, et à l'inverse d'éliminer les fausses polyglobulies par réduction du volume plasmatique alors que le volume globulaire total est normal.

Le nombre limité des laboratoires qui réalise cette analyse fait qu'aucun de nos patients ne l'a effectuée.

2.3 Dosage de l'érythropoïétine sérique (EPO)

Le taux sérique de l'érythropoïétine est bas ou très bas, mais des taux situés dans la zone normale peuvent être observés. Ce qui est en accord avec nos résultats (un taux normal est retrouvé chez 9 cas, et un taux bas chez 4 cas).

Le dosage de l'EPO sérique, a été développé afin de distinguer les polyglobulies secondaires des primitives. Ainsi, si un taux d'EPO élevé suggère une hypoxie tissulaire à l'origine de la polyglobulie, un taux normal ne permet pas d'exclure une polyglobulie secondaire (75).

2.4 Autres examens biologiques

La viscosité du sang est augmentée. La vitesse de sédimentation est basse. Le taux sérique de la vitamine B12 est augmenté ainsi que le score des phosphatases alcalines leucocytaires. Une hyperuricémie est fréquente. On peut constater parfois une augmentation de l'histamine sérique et urinaire, notamment en cas de prurit à l'eau important. Une carence en fer peut exister dans les formes très prolifératives.

2.5 Biopsie ostéomédullaire :

La biopsie de moelle apporte des éléments caractéristiques de la maladie. La moelle est très riche en cellules hématopoïétiques et les zones graisseuses sont rares. L'hypercellularité porte sur la lignée érythroïde et la lignée mégacaryocytaire. Les mégacaryocytes sont nombreux, souvent groupés en amas autour des sinus dilatés. Ils ont une taille variable, un noyau multilobé et un cytoplasme le plus souvent d'aspect mûr.

Une augmentation de la trame réticulinique est possible, avec une fibrose très modérée. Elle aurait tendance à s'accroître au cours de l'évolution.

Les résultats de la BOM effectuée chez nos patients, concordaient avec ceux de la littérature, en montrant une hyperplasie globale, avec un excès d'érythrocytes et mégacaryocytes.

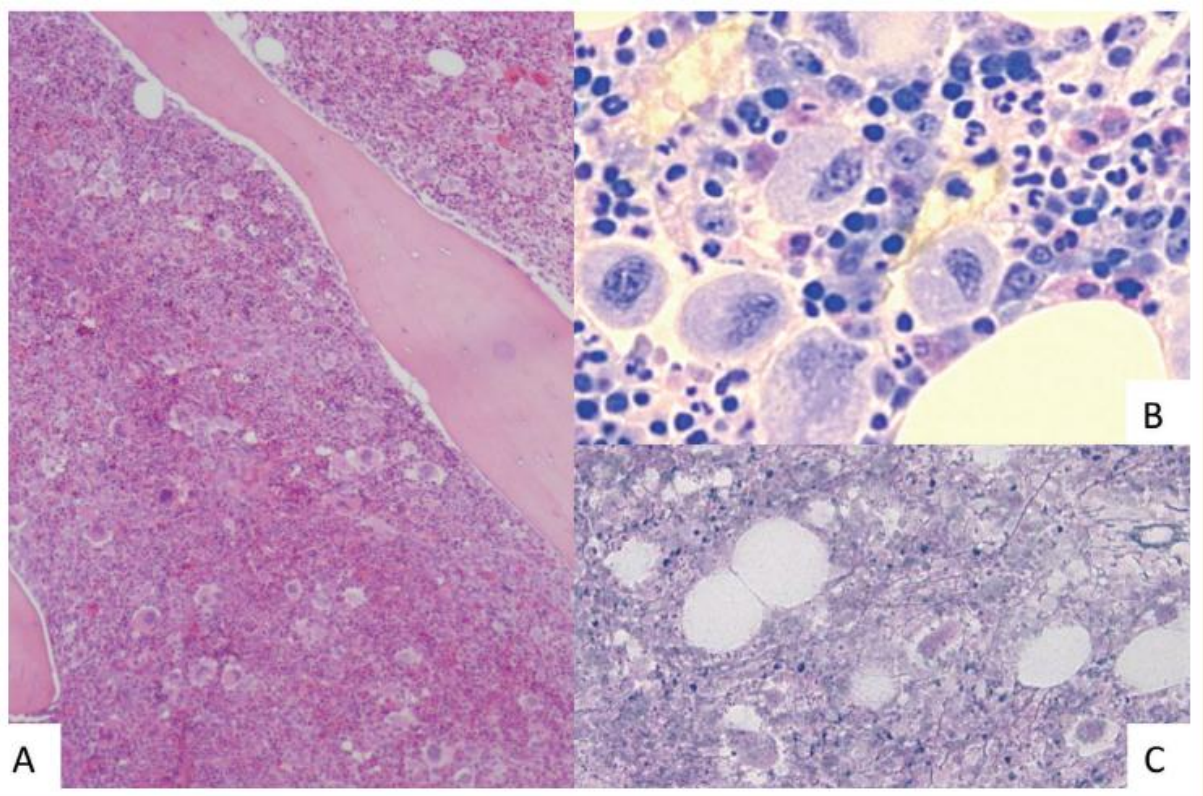


Figure 12: Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une polyglobulie de Vaquez (72)

1A A la coloration d'HES présence d'une hyperplasie trilignée avec une cellularité argumentée. **1B** A la coloration de Giemsa Lent présence d'une hyperplasie des mégacaryocytes avec des éléments pléomorphes (petits à géants), sans anomalie de leur maturation. **1C** Absence de fibrose médullaire à la coloration de Gordon Sweet (imprégnation argentique).

2.6 Caryotype :

Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans environ 20 % des cas au diagnostic, et cette fréquence paraît augmenter avec le temps et selon le traitement (76). L'apparition d'anomalies clonales paraît en effet plus fréquente après traitement par alkylants que par saignées (68).

Ces anomalies ne sont pas spécifiques. Les plus habituelles sont :

- La délétion du bras long du chromosome 20 (del 20q), qui apparaît souvent au cours de l'évolution ;
- Les trisomies 8 et 9, souvent présentes au diagnostic ;
- La délétion du bras long du chromosome 13 (del 13q) ;
- Les délétions des bras longs des chromosomes 1, 5, 7 et 11 (del 1q, del 5q, del 7q, del 11q).

Une perte du chromosome Y a été aussi rapportée. La délétion 13q- et les anomalies du chromosome 1 ont été reliées à une évolution vers la myélofibrose (77). Une forte corrélation existe entre la présence de la mutation de JAK2 V617F, les anomalies 20q et les trisomies 8 et 9.

Le caryotype sert également à éliminer une LMC, en montrant l'absence du chromosome Philadelphie.

Dans notre travail, le caryotype n'était pas effectué chez nos treize patients.

2.7 La biologie moléculaire : Mutation JAK2 V617F :

Dès sa découverte en 2005, beaucoup d'études se sont acharnées à chercher cette mutation au sein des patients ayant des SMP Ph négatifs, notamment la PV (tableau 12).

La meilleure technique utilisable pour la recherche de cette mutation est la PCR, elle s'effectue sur un échantillon de prélèvement veineux.

La mutation de JAK2 V617F est présente dans plus de 95 % des cas (78). L'évaluation quantitative de la mutation peut avoir un intérêt physiopathologique et pronostique. Une autre mutation de JAK2 doit être recherchée dans les cas où la mutation habituelle n'est pas présente : les mutations de l'exon 12 sont présentes dans 2-3 % des cas (6).

Dans notre étude, la mutation JAK2 a été recherchée chez tous les cas et a été présente chez 11 cas (84,61%) et absente chez 2 cas (15,38%).

La mutation Jak2 exon 12 a été recherchée chez 2 patients mais revenus négatif.

A l'échelle nationale, une étude marocaine publiée en 2009, faite à Casablanca, en collaboration entre le laboratoire de génétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca et le service d'hématologie de l'hôpital 20 Août, portée sur 70 malades, dont 19 avaient une PV, a montré la présence de la mutation JAK2 chez 17 patient (89,74%) (64).

Tableau 12: Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de Jak2 dans la maladie de vaguez

La série	Nombre des patients JAK2positif/Nbre étudiés	La prévalence de JAK2
Royaume unis (80)	71 / 73	97%
Suisse/Italie (81)	83 / 123	65%
France (3)	40 / 45	89%
Etats unis (82)	121 / 164	73%
Togo (70)	5 / 9	55,5
Maroc(Casablanca) (64)	17 / 19	89,46%
Egypte(Cairo) (83)	56 / 70	80%
Algérie (66)	80 / 98	81,6%
Notre série	13 / 26	84,61%

3. Les critères diagnostiques

Les critères diagnostiques définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont été révisés en 2016 avec des modifications introduites avec le passage de critère mineur à majeur de la biopsie ostéo-médullaire (BOM), l'abaissement des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite, et la suppression de la culture cellulaire comme critère mineur.

Trois critères majeurs ont été retenus :

- La preuve de l'excès globulaire ;
- L'aspect histologique de la moelle osseuse ;
- La présence de la mutation de JAK2 V617F.

L'unique critère mineur est le taux sérique de l'érythropoïétine, normal ou abaissé (84).

Le diagnostic est porté en présence des trois critères majeurs, ou des deux premiers critères majeurs et du critère mineur (tableau 13).

**Tableau 13 : Critères pour le diagnostic de la maladie de Vaquez selon
 l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2016**

Critères majeurs	<p>1 : volume globulaire total \geq 125 % de la valeur Prédite ou Hb > 16,5 g/dl chez l'homme ou > 16 g/dl chez la femme ou Ht > 49 % chez l'homme ou > 48 % chez la femme</p> <p>2 : biopsie de moelle : hyperplasie cellulaire portant sur les trois lignées, érythroïde, granuleuse et mégacaryocytaire avec un aspect pléiomorphe des mégacaryocytes</p> <p>3 : mutation de JAK2 (V617F ou exon 12)</p>
Critère mineur	EPO sérique basse
Diagnostic	<p>– 1 + 2 + 3</p> <p>– 1 + 2 + critère mineur</p>
<p>EPO : érythropoïétine ; BOM : biopsie de moelle ; VGT : volume globulaire total ; Hb : hémoglobine ; Ht : hématocrite</p> <p>La BOM n'est pas indispensable lorsque le taux d'Hb est supérieur à 18,5 g/dl chez l'homme (Ht : 55,5 %) ou supérieur à 16,5 g/dl chez la femme (HT :49,5 %) en présence du critère majeur 3 et du critère mineur. La BOM permet de reconnaître une myélofibrose initiale (20 % des cas) qui peut faire prévoir une évolution plus rapide vers une myélofibrose franche (myélofibrose postpolyglobulie primitive de Vaquez).</p>	

➤ **Excès globulaire**

Il est affirmé lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur chez l'homme à 16,5 g/dl et chez la femme à 16 g/dl, ou lorsque l'hématocrite est supérieur chez l'homme à 49 % et chez la femme à 48 %, ou lorsque le volume globulaire total est augmenté d'au moins 25 %. La mesure la plus précise de l'excès globulaire est obtenue par l'étude de la masse sanguine. Elle apporte un élément de poids pour reconnaître une maladie de Vaquez en cas de thrombocythémie.

L'intérêt de cette mesure est cependant remis en cause en première intention (85) car la difficulté d'accès à cet examen et son coût sont des facteurs limitants.

➤ **Biopsie de moelle**

Elle permet de reconnaître l'hypercellularité et la prolifération de mégacaryocytes mûrs et de taille diverse. Dans 20 % des cas, elle met en évidence un début de myélofibrose qui peut annoncer une évolution rapide vers une myélofibrose constituée.

Elle n'est pas indispensable devant une polyglobulie certaine : taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dl chez l'homme (avec un hématocrite >55,5 %) ou supérieur à 16,5 g/dl chez la femme (avec un hématocrite à 49,5%).

➤ Étude moléculaire

La détection de la mutation V617F de JAK2 est devenue l'élément essentiel du diagnostic, son absence rend le diagnostic peu probable. De ce fait, la recherche des mutations figure en première intention dans le diagnostic de polyglobulie. En son absence, une mutation de l'exon 12 doit être recherchée (86).

Dans les très rares cas où aucune mutation de JAK2 n'est identifiée, l'aspect de la moelle osseuse et un taux bas d'érythropoïétine sérique peuvent conduire au diagnostic de maladie de Vaquez devant une hypervolémie globulaire sans autre cause décelable.

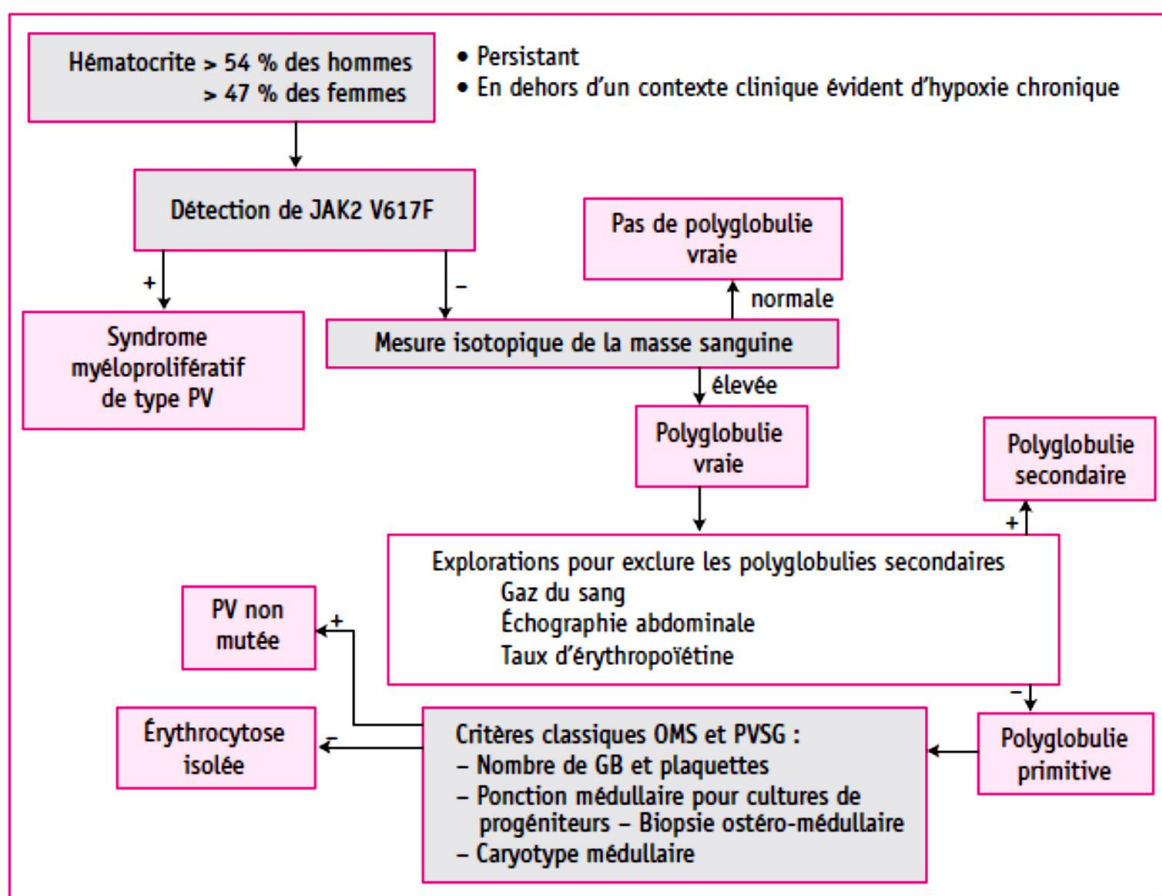


Figure 13: Algorithme diagnostique d'une polyglobulie (87)

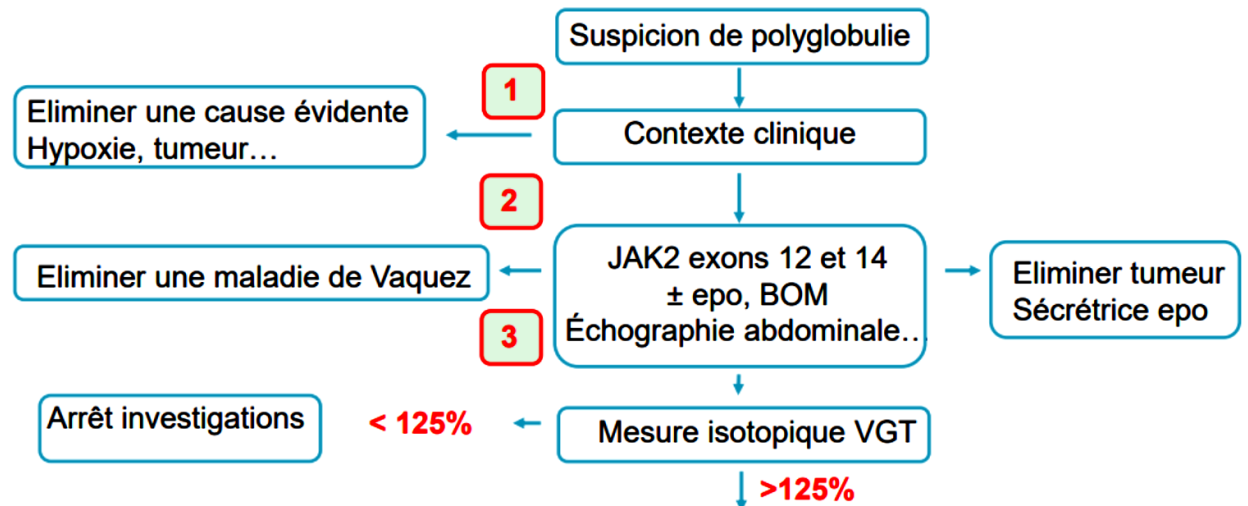


Figure 14 : Algorithme décisionnel d'une polyglobulie (88)

4. Diagnostic différentiel

4.1 Autres syndromes myéloprolifératifs

L'excès de globules rouges qui définit la maladie de Vaquez permet de la distinguer aisément des autres syndromes myéloprolifératifs, sauf dans le cas où cet excès est masqué par des hémorragies ou une carence en fer. De même, une volumineuse splénomégalie peut entraîner une expansion du volume plasmatique qui atténue la polyglobulie. Dans ces cas rares, le contexte hématologique permet de redresser le diagnostic.

4.2 Fausses polyglobulies

En l'absence de détermination de l'hypervolémie globulaire par l'étude de la masse sanguine, il faut interpréter avec prudence une simple élévation de l'hématocrite chez les sujets traités par des diurétiques au long cours ou chez les personnes âgées soumises à un régime hyposodé. L'élévation de l'hématocrite est alors modérée et reflète une réduction du volume plasmatique.

4.3 Polyglobulies secondaires

La maladie de Vaquez doit surtout être distinguée des polyglobulies secondaires. Bien plus fréquentes que la maladie de Vaquez, elles sont la conséquence d'une production élevée d'érythropoïétine. Les progéniteurs hématopoïétiques sont normaux et la moelle osseuse répond normalement à la stimulation par l'érythropoïétine. Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont élevés, mais il n'y a ni augmentation des deux autres lignées, ni splénomégalie.

4.3.1 Polyglobulies dues à une hypoxie tissulaire

L'insuffisance respiratoire chronique, les shunts droite-gauche au cours des malformations cardiovasculaires congénitales, ou parfois acquises, sont les circonstances les plus évidentes de polyglobulie secondaire et sont facilement reconnues par l'anamnèse, l'examen clinique, la mesure des gaz du sang avec l'évaluation de la saturation artérielle en O₂ (SaO₂ < 92 %).

Le tabagisme peut entraîner une polyglobulie par augmentation du taux de carboxyhémoglobine (HbCO) dans le sang : un taux supérieur à 3 % doit orienter vers cette étiologie. On constate en même temps une réduction du volume plasmatique qui contribue à l'élévation de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans le sang.

La polyglobulie d'altitude ne s'observe qu'en cas de séjour prolongé ou d'habitat permanent au-dessus de 3000 m. Une adaptation génétique paraît expliquer la tolérance constatée dans les populations du Tibet et des Andes.

Le syndrome d'apnées du sommeil peut être responsable d'une polyglobulie si la désaturation de l'oxyhémoglobine est importante durant le sommeil.

L'hypoxie tissulaire peut être enfin la conséquence d'une anomalie congénitale de l'hémoglobine qui lui confère une haute affinité pour O₂ et entrave sa délivrance aux tissus. Le déficit en 2-3 diphosphoglycérate a le même effet en déplaçant la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche. Ces anomalies sont rares et décelées par l'anamnèse familiale et par la démonstration d'une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour O₂.

4.3.2 Tumeurs

Elles peuvent s'accompagner d'une polyglobulie qui est due à une sécrétion inappropriée d'érythropoïétine par les cellules tumorales. Le traitement de la tumeur fait disparaître l'excès globulaire, dont la réapparition éventuelle peut traduire une rechute.

Les cancers du rein et du foie sont le plus souvent en cause. Des cancers de la surrénale, l'hémangioblastome du cervelet sont des causes plus rares. On peut en rapprocher les polyglobulies associées à des fibromes utérins ou à des kystes rénaux volumineux, à des hydronéphroses.

Dans les cas des transplantations rénales, une polyglobulie a pu être observée.

4.3.3 Polyglobulies par anomalie de réponse à l'hypoxie

La réponse à l'hypoxie est assurée par un système complexe qui comporte des capteurs sensibles à une modification de la pression partielle d'O₂ dans le sang artériel et les tissus [53]. Ces capteurs agissent sur un facteur de transcription, HIF-

1 (hypoxia inducible factor-1), qui est le relais essentiel de la réponse moléculaire pour aboutir à la synthèse de l'érythropoïétine. La protéine HIF-1 est sous le contrôle d'un complexe enzymatique constitué d'une protéine à domaine propyl-hydroxylase (PHD) et d'une ubiquitine ligase, qui elle-même contient comme sous-unité de reconnaissance la protéine von Hippel Lindau (VHL), également dotée d'une fonction suppressive de tumeur.

À l'état de normoxie, HIF-1 est instable et subit une dégradation par le protéasome après hydroxylation par PHD des résidus proline, fixation sur la protéine VHL et marquage par l'ubiquitine ligase.

En cas d'hypoxie, on observe au contraire une diminution de l'activité de PHD et la stabilisation d'HIF-1, qui va former un hétérodimère avec sa chaîne bêta et activer à son tour un ensemble de gènes, dont celui de l'EPO.

PHD et VHL sont donc des régulateurs négatifs de HIF-1, et une perte de fonction de l'un d'entre eux peut conduire à une élévation d'HIF-1 et à une activation anormale des gènes qui sont sous son contrôle (89). Deux types d'anomalies sont connus pour provoquer une polyglobulie :

- La mutation de VHL, responsable de la **polyglobulie des Tchouvaches**.
- Les mutations de PHD2 et de HIF-2, responsables **d'érythrocytose familiale**.

4.3.4 Polyglobulies primaires familiales et congénitales

Elles sont dues à une mutation du gène du récepteur de l'érythropoïétine (EPOR), et leur transmission est autosomique dominante. L'effet de ces mutations n'est pas toujours prévisible. On estime pour l'instant que ce type d'anomalie moléculaire n'est responsable que d'une partie de ces polyglobulies primaires familiales et congénitales (90).

L'expression hématologique est marquée par une augmentation isolée du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, alors que le nombre de globules blancs et de plaquettes est normal. Le taux sérique d'EPO est abaissé. En culture, on constate une hypersensibilité des progéniteurs érythroïdes à l'EPO, mais aucune colonie ne se développe en l'absence d'érythropoïétine. Ces polyglobulies sont peu symptomatiques, mais des complications vasculaires cardiaques et périphériques sont possibles.

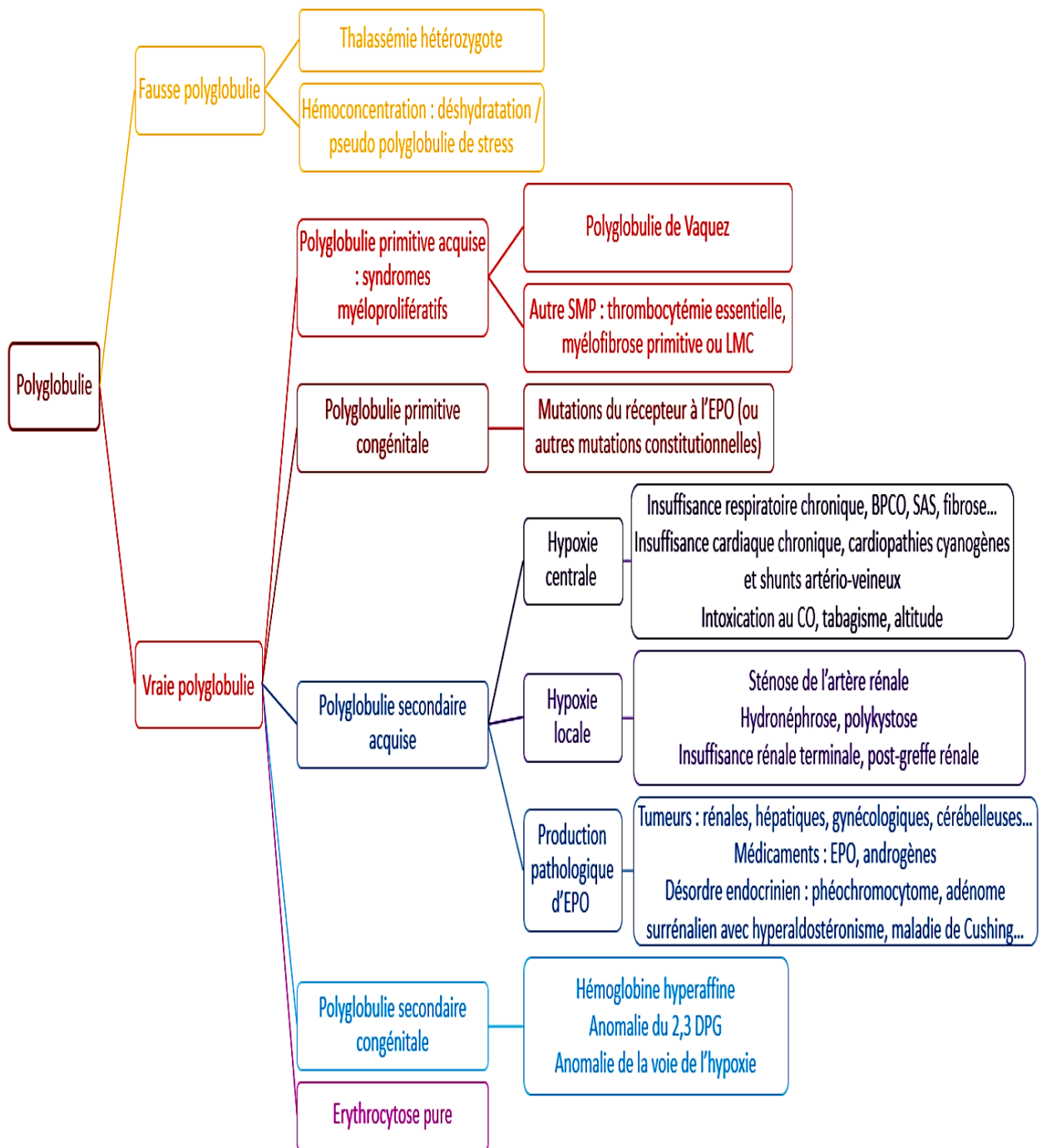


Figure 15: Principaux diagnostics différentiels devant une polyglobulie

5. Complications

5.1 Complications vasculaires

Les thromboses sont très fréquentes au cours de la maladie de Vaquez, elles sont souvent un accident révélateur de la maladie et constituent une des causes principales de décès (91).

Plusieurs facteurs concourent à favoriser la constitution d'un état prothrombotique : modifications quantitatives et qualitatives des différentes lignées sanguines, atteinte de l'endothélium vasculaire et facteurs de risque généraux (92).

5.1.1 Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles sont les plus fréquentes. Elles touchent avant tout les vaisseaux **cérébraux**, puis les vaisseaux **coronariens**, plus rarement les vaisseaux abdominaux et périphériques.

Les accidents vasculaires cérébraux sont particulièrement fréquents avant le diagnostic et la mise en place d'un traitement (93)¹. Les accidents coronariens sont moins fréquents après l'instauration du traitement, mais le risque d'accident ischémique transitoire et de thrombose des artères périphériques est toujours présent, même lorsque la maladie est contrôlée (91).

5.1.2 Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses sont observées chez moins de 15 % des patients avant le diagnostic. Elles se produisent surtout au niveau des veines profondes des membres inférieurs, avec le risque d'embolie pulmonaire. Elles peuvent aussi toucher les veines superficielles. Les thromboses splanchniques sont plus

fréquentes dans la maladie de Vaquez que dans la population générale. Elles concernent les veines sus-hépatiques ou le système porte et peuvent être révélatrices.

Les complications thrombotiques étaient révélatrices chez 23% cas dans notre étude, deux complications thrombotiques artérielles (AVCI, IDM) et une veineuse (thrombophlébite cérébrale), ce qui concorde avec la littérature.

5.1.3 Accidents hémorragiques

Les hémorragies surviennent surtout au niveau de la peau et des muqueuses. Les hémorragies viscérales sont plus rares et touchent surtout le tube digestif. Des hématomes profonds ont été rapportés. Les anomalies fonctionnelles des plaquettes et le syndrome de Willebrand acquis ont été mis en cause dans leur survenue. Les hémorragies peuvent être favorisées par les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants.

Dans notre série, le syndrome hémorragique a été révélateur chez un seul cas (7,69%).

5.2 Complications hématologiques

Les complications hématologiques sont la deuxième cause de l'évolution grave de la maladie de Vaquez.

5.2.1 Myélofibrose secondaire

La myélofibrose avec métaplasie myéloïde extramédullaire est une évolution naturelle de la maladie de Vaquez. On doit la suspecter devant une apparente stabilisation de la maladie, qui conduit à une réduction des saignées ou du traitement cytoréducteur. Une anémie progressive se développe, alors que la leucocytose ou le chiffre de plaquettes sont le plus souvent normaux ou élevés. Sur le frottis sanguin, on note la présence d'une érythromyélocytémie, faite d'érythroblastes acidophiles et de métamyélocytes et myélocytes, et d'anomalies morphologiques des hématies, très visibles sous forme de dacryocytes. Une splénomégalie est habituelle ; elle peut devenir très volumineuse et gênante par elle-même. Le taux des lactodéshydrogénases est élevé. Le diagnostic est confirmé par la biopsie de moelle, qui montre l'existence d'une fibrose collagène.

Inférieure à 10 % au cours de la première décennie, l'incidence de la myélofibrose augmente avec la durée d'évolution de la maladie, pouvant atteindre 25 % des cas après 15 ans chez des malades traités par myélosuppression et près de 50 % après 20 ans (95).

Les facteurs prédictifs de sa survenue précoce sont une fibrose médullaire initiale, un taux élevé de la mutation de JAK2, une thrombocytose, une splénomégalie, et l'âge (96).

L'apparition d'une myélofibrose symptomatique marque un tournant dans l'évolution de la maladie de Vaquez. L'anémie qu'elle provoque va nécessiter des transfusions globulaires de plus en plus rapprochées, conduisant à une surcharge en fer.

La splénomégalie peut devenir très volumineuse, provoquant une gêne mécanique intra-abdominale aggravée par une possible hépatomégalie. Une dyspnée à l'effort peut traduire cette gêne mécanique mais aussi le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire. Cette phase, qui a été aussi dénommée *spent polycythemia* ou « polyglobulie vieillie », est de durée variable, évoluant en quelques mois ou, au contraire, s'étendant sur plusieurs années. Elle peut entraîner le décès par des complications cardiovasculaires ou viscérales liées à l'hémosidérose post-transfusionnelle. L'apparition à un moment donné de cellules blastiques dans le sang marque l'évolution vers une leucémie aiguë.

5.2.2 Transformation en leucémie aiguë

L'apparition d'une leucémie aiguë peut être brutale ou faire suite à une cytopénie progressive par myélofibrose ou myélodysplasie avec excès de blastes.

Des douleurs osseuses, de la fièvre peuvent être les signes cliniques annonciateurs.

Les facteurs prédictifs sont surtout l'âge supérieur à 70 ans, l'hyperleucocytose supérieure ou égale à $15 \times 10^9/l$, la présence d'un caryotype anormal et une splénomégalie au moment du diagnostic, ainsi que le type de traitement (93).

Le lien entre la survenue d'une leucémie et le traitement est maintenant clairement établi pour les alkylants : chlorambucil, pipobroman et radiophosphore. Le rôle favorisant de l'hydroxyurée est discuté mais paraît faible. En revanche, l'utilisation de plusieurs traitements myélosuppresseurs successivement au cours de l'évolution ou en association a un rôle certain (93). On ne peut pas encore évaluer

l'effet possible de l'interféron ou de l'anagrélide. La transformation leucémique peut cependant survenir en l'absence de tout traitement myélosuppresseur (98).

Il s'agit de leucémies aiguës non lymphoblastiques, sans fréquence particulière d'un type cytologique. Le traitement de ces leucémies est le plus souvent décevant.

6. Facteurs pronostiques :

La prise en charge thérapeutique d'un patient porteur d'une PV va dépendre des facteurs pronostiques de thrombose et de survie (Tableau 14).

Dans l'évaluation du risque de thrombose, deux facteurs sont principalement à prendre en compte (99) :

- L'âge (< 60 ou ≥ 60 ans),
- Les antécédents vasculaires.

Dans l'évaluation du pronostic en termes de survie, on distingue :

- Des facteurs défavorables que sont l'âge avancé, l'hyperleucocytose, un antécédent de thrombose et un caryotype anormal.
- Un facteur considéré comme favorable : le prurit aquagénique.

Par ailleurs, une charge allélique de JAK2 V617F > 50% a été démontrée comme étant un facteur de risque de progression vers la myélofibrose (100).

Tableau 14: Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la PV

Risque de thrombose (183)		
	Caractéristiques du patient	
Risque faible	Age < 60 ans et absence d'antécédent de thrombose	
Risque élevé	Age ≥ 60 ans OU Antécédent de thrombose	
Risque pour la survie (12)		Survie médiane
Bas risque	0 points	28 ans
Risque intermédiaire	1-2 points	19 ans
Risque élevé	≥ 3 points	11 ans
Facteurs de risque pour la survie	Points assignés	
Thrombose veineuse	1	
Leucocytose ≥ 15 000/mm ³	1	
Age ≥ 57 et ≤ 66 ans	2	
Age ≥ 67 ans	5	

7. Traitement

Le traitement de la maladie de Vaquez doit être établi en tenant compte de la longue durée de son évolution. Le premier objectif est de prévenir les accidents vasculaires, qui sont le risque majeur et immédiat de l'expansion globulaire. Le second est de limiter le risque de transformation leucémique.

7.1 Moyens thérapeutiques

7.1.1 Saignées

Les saignées sont le moyen le plus efficace et le plus rapide pour réduire l'expansion globulaire. Au moment du diagnostic, elles doivent être importantes et répétées pour abaisser rapidement l'hématocrite et réduire l'hyperviscosité sanguine. Des déplétions de 300 à 400 ml sont bien tolérées. Il est préférable, si l'hématocrite est très élevé, d'y associer une compensation avec du sérum

physiologique par voie veineuse. Les premières saignées doivent être répétées toutes les 48 heures de manière à ramener rapidement l'hématocrite autour de 45 %, en tenant compte de l'âge du malade et de son état cardiovasculaire.

Le maintien de saignées régulières comme traitement unique est une option recommandée chez les sujets jeunes. La fréquence des saignées est déterminée de manière à maintenir un hématocrite proche de 45 % et va dépendre de l'évolutivité de la prolifération érythroïde. Dans la majorité des cas, ce résultat est obtenu par une saignée tous les deux mois. La nécessité de saignées plus fréquentes est une indication de traitement myélosuppresseur.

Une carence en fer va se constituer dans un délai variable et contribuer à abaisser l'hématocrite et le taux d'hémoglobine. Le nombre de globules rouges reste en revanche normal ou élevé, témoignant de l'activité médullaire. La correction de cette carence n'est en principe pas souhaitable et peut provoquer un rebond de la polyglobulie.

Les saignées itératives ont pour principal avantage d'éviter tout effet iatrogène oncogénique. Dans l'urgence, elles permettent de réduire rapidement le risque vasculaire. Au long cours, les saignées peuvent être maintenues en cas de bonne tolérance et d'acceptation par le malade. Elles peuvent être associées à d'autres traitements au cours de l'évolution.

7.1.2. Traitements myélosuppresseurs

Ils ont pour objectif de réduire le fonctionnement global de la moelle osseuse. Leur utilisation au long cours doit tenir compte de leur potentiel oncogénique. Il est maintenant possible de mieux l'évaluer à travers des études rétrospectives portant sur de longues durées d'administration (101).

On distingue ainsi les traitements à utiliser en première ligne et ceux qu'il faut réserver aux situations de résistance et d'échec.

i. Traitements de première intention : hydroxyurée et interféron

➤ L'hydroxyurée

Il agit en inhibant la ribonucléotide réductase et interfère ainsi avec la synthèse de l'ADN par un effet non alkylant. Administrée par voie orale à la dose initiale de 25 mg/kg, elle permet d'obtenir une rémission progressive en plusieurs semaines.

Un traitement d'entretien est nécessaire à dose variable selon les cas, mais aussi facilement modulable. Une macrocytose très marquée est habituelle. En dehors de très rares cas d'intolérance générale précoce (fièvre, asthénie) ou de troubles digestifs modérés, le traitement par l'hydroxyurée est bien toléré pendant plusieurs années. Les inconvénients majeurs sont à la longue une sécheresse de la peau et des muqueuses, un risque de photosensibilisation, une modification des ongles et surtout l'apparition possible d'ulcères de jambes et d'aphtes buccaux. Ces deux manifestations nécessitent l'arrêt définitif du médicament.

L'effet oncogénique de l'hydroxyurée est discuté. Des délétions de 17p ont été observées chez des malades atteints de thrombocytémie essentielle traités par l'hydroxyurée, suggérant un effet oncogène possible (102). À l'inverse, chez des

malades ayant reçu de l'hydroxyurée de façon prolongée pour un syndrome myéloprolifératif, aucun excès de mutations acquises de l'ADN n'a été retrouvé (103). L'incidence rapportée des leucémies aiguës est très variable selon les séries (95) (105) (106). Pour certains auteurs, les transformations aiguës observées sous hydroxyurée sont davantage liées à la nature clonale de la maladie et à l'instabilité génétique que provoque la mutation JAK2 V617F (107) qu'au traitement.

➤ **Interféron alpha.**

L'interféron alpha (IFN- α) est un inhibiteur de la prolifération des cellules souches pluripotentes et des progéniteurs hématopoïétiques.

L'IFN- α permet dans l'ensemble de contrôler la tendance proliférative, de réduire le volume de la splénomégalie et d'éviter dans la majorité des cas les saignées. Aucun effet oncogénique ne lui a été reconnu.

La tolérance de la forme pégylée est bien meilleure que celle de la forme simple, longtemps utilisée. Les effets secondaires immédiats, sous forme d'un syndrome pseudo-grippal, peuvent être facilement prévenus ou réduits. À long terme, la tolérance peut être rendue difficile par les effets extrahématologiques (fatigue chronique, dépression) qui peuvent amener à l'arrêt du traitement.

À la dose initiale 90 mg de polyéthylène glycol (PEG)-IFN- α 2a une fois par semaine, modulée par la suite en fonction de la réponse hématologique, le taux de réponse hématologique complète rapporté dans une série de 40 patients a été de 95 % (97).

Le PEG-IFN- α 2a paraît exercer un effet spécifique sur le clone porteur de la mutation JAK2, mesuré par un suivi séquentiel de la proportion d'allèles mutés. Une

diminution importante a en effet été notée chez 90 % des malades. La mutation de JAK2 V617F est devenue indétectable chez sept des 40 patients, et cet effet a persisté dans certains cas après arrêt de l'interféron. Cet effet a pu être analysé dans un modèle murin, où des greffes successives ont montré une disparition des cellules souches porteuses de la mutation de JAK2 V617F après traitement des souris par l'interféron (109), faisant espérer un effet curatif (110).

ii . Médicaments à utiliser en cas de résistance ou d'échec

➤ Alkylants.

Pipobroman. Il s'agit d'un dérivé bromé de la pipérazine qui a une activité proche des alkylants en inhibant les ADN et les acides ribonucléiques (ARN) polymérase et en réduisant l'incorporation à l'ADN de bases pyrimidiques. Administré per os à la dose quotidienne de 1,2 mg/kg, il est efficace en quatre à six semaines. Un traitement d'entretien aisément modulable est nécessaire qui, dans beaucoup de cas, maintient la rémission à des doses très faibles. La tolérance hématologique est bonne, mais de rares cas d'insuffisance médullaire ont été rapportés. De rares effets non hématologiques, cutanés et digestifs sont à connaître. Bien que très efficace (111) (112), il a un effet oncogénique certain qui a pu être mis en évidence par une étude prolongée sur plus de 20 ans comparant hydroxyurée et pipobroman (113).

Busulfan. Administré per os à faible dose en continu, il permet d'obtenir un contrôle de la maladie de Vaquez. Son effet oncogénique est difficile à déterminer, car il a été souvent utilisé en association (93).

Anagrélide. L'anagrélide est un dérivé quinazoline qui inhibe la phosphodiesterase nucléotidique cyclique et la libération d'acide arachidonique par la phospholipase. Il empêche ainsi la libération des plaquettes par les mégacaryocytes. Son action est très spécifique de la lignée plaquettaire, mais une anémie peut apparaître dans 20 % des cas après un traitement prolongé. Aucun effet oncogénique n'est pour l'instant décrit. Les inconvénients de l'anagrélide sont surtout cardiovasculaires : palpitations, flushs, hypertension artérielle. La dose habituelle est de deux comprimés à 0,5 mg par jour, elle peut être augmentée à trois, voire quatre comprimés par jour. L'anagrélide ne peut être, à lui seul, un traitement de la maladie de Vaquez, mais il peut aider à contrôler l'hyperplaquettose en association avec les autres traitements.

➤ **Inhibiteurs de JAK2.**

La découverte de la mutation de JAK2 V617F a conduit rapidement à la recherche d'inhibiteurs. Le plus avancé dans son développement est le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1 et JAK2, qui a fait l'objet de plusieurs études dans les myélofibroses et, plus récemment, dans la maladie de Vaquez.

Le ruxolitinib est donc un traitement efficace chez les patients réfractaires ou intolérants à l'hydroxyurée (indication selon l'autorisation de mise sur le marché [AMM]). Un plus long suivi est nécessaire pour connaître la stabilité des résultats acquis et les effets à long terme de ce traitement, ainsi que son effet sur l'évolution de la maladie. La dose initiale préconisée à la suite de ces essais est de 10 mg deux fois par jour par voie orale à maintenir au moins pendant quatre semaines avant de la modifier selon les résultats de l'hémogramme. L'augmentation de dose se fait par paliers de 5 mg deux fois par jour toutes les deux semaines si nécessaire

(hématocrite toujours élevé, globules blancs $> 10 \times 10^9/l$, rate volumineuse) jusqu'à 25 mg deux fois par jour.

Une réduction de dose est nécessaire lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 g/dl et/ou le taux de plaquettes inférieur ou égal à $100 \times 10^9/l$. Le traitement doit être interrompu si le taux d'hémoglobine devient inférieur à 8 g/dl et/ou le taux des plaquettes inférieur ou égal à $50 \times 10^9/l$ et/ou le chiffre absolu des neutrophiles inférieur ou égal à $1 \times 10^9/l$.

➤ **Radiophosphore (32P).**

Le radiophosphore a été l'un des premiers traitements de la maladie de Vaquez. Proposé par Lawrence en 1940 (115), il agit en se concentrant à la périphérie de la moelle osseuse. Administré par voie veineuse, il a une action progressive et permet d'obtenir une rémission de longue durée sans traitement d'entretien. Il a un effet oncogénique certain et n'est que rarement utilisé, uniquement chez des sujets très âgés.

➤ **Traitements antiagrégants**

L'administration d'**aspirine** à faible dose est un traitement adjuvant qui doit être maintenu tout au long de l'évolution. L'étude européenne ECLAP a permis de montrer que cette mesure réduit de manière nette le risque d'accidents vasculaires sans augmenter le risque hémorragique (116). Cette efficacité est due à son effet inhibiteur irréversible sur la cyclooxygénase plaquettaire, ce qui empêche l'agrégation des plaquettes.

➤ **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'allogreffe a très peu d'indications dans la maladie de Vaquez. Elle peut être discutée en cas d'évolution rapide vers une myélofibrose chez un sujet jeune, en tenant compte des critères de sélection habituels.

7.2 Indications thérapeutiques

Un consensus sur le traitement de la maladie de Vaquez est maintenant établi, à la suite de la confrontation des résultats de nombreux essais mis en oeuvre par le PVSG et poursuivis ensuite de manière coopérative dans différents pays (117) (118).

➤ **Critères de choix**

Trois critères ayant un impact sur la survie émergent de ces études :

- l'âge supérieur à 65 ans ;
- l'hyperleucocytose supérieure à $15 \times 10^9/l$;
- la notion d'une thrombose veineuse, dans les antécédents ou au moment du diagnostic.

À ces critères, il convient d'ajouter un caryotype anormal.

Tous ces facteurs de risque justifient un traitement myélosuppresseur d'emblée (119).

Une charge allélique de la mutation de JAK2 supérieure à 50 %, qui favorise l'évolution vers la myélofibrose, doit aussi être prise en compte. D'autres facteurs comme une thrombocytose importante, une splénomégalie volumineuse, des comorbidités sous traitement (hypertension, diabète), les thromboses artérielles, même si elles n'apparaissent pas influencer sur la durée de vie (119), sont à retenir dans la discussion thérapeutique (120).

➤ **Traitement initial**

Au moment du diagnostic, les saignées et l'aspirine à faible dose sont les premières mesures à mettre en place pour réduire l'hyperviscosité sanguine et le risque de thrombose.

➤ **Traitement au long cours**

Traitement de 1^{ère} ligne :

Chez les sujets jeunes et en l'absence de facteurs de risque, les saignées et l'aspirine à faible dose sont à recommander pour un traitement au long cours, en se donnant comme objectif de maintenir un hématokrite égal ou inférieur à 45 %.

Un traitement myélosuppresseur est à envisager d'emblée en présence de facteurs de risque, ou au cours de l'évolution en cas de recours de plus en plus fréquent aux saignées ou de leur mauvaise tolérance, la persistance ou le développement d'une splénomégalie, le développement d'une hyperleucocytose, ou un nombre de plaquettes supérieur ou égal à $1500 \times 10^9/l$.

L'hydroxyurée et l'interféron sont les deux options de première intention. L'interféron est préféré chez les sujets très jeunes (âge < 40 ans) à cause de l'absence d'effet oncogénique. Compte tenu de l'âge moyen de survenue de la maladie de Vaquez, l'hydroxyurée est le traitement le plus habituel.

Les critères de résultats ont fait l'objet d'un consensus international (122). La rémission complète est définie par un hématokrite inférieur à 45 % sans saignées, un nombre de globules blancs inférieur à $10 \times 10^9/l$ et de plaquettes inférieur à

400×10⁹/l, une rate normale en échographie, et l'absence de tous les signes généraux qui pouvaient exister.

Une réponse partielle est définie par un hémocrite inférieur à 45 % sans saignées, avec défaut de l'un des critères de réponse complète, ou une réponse de trois des autres critères. Tout autre résultat est considéré comme une absence de réponse (Tableau 15).

La réponse histologique n'est pas exigée en pratique quotidienne mais fait désormais partie des critères d'évaluation des traitements innovants en recherche clinique (123).

La résistance à l'hydroxyurée est définie par l'absence de réponse à la dose de 2 g par jour pendant trois mois : nécessité de reprendre des saignées, persistance d'une hyperleucocytose et/ou d'une hyperplaquettose ; absence de réduction d'au moins 50 % d'une volumineuse splénomégalie ou persistance de symptômes gênants. L'apparition d'une cytopénie (neutrophiles < 1×10⁹/l, plaquettes < 100×10⁹/l ou Hb < 10 g/dl) à la plus faible dose pour obtenir une réponse doit être considérée aussi comme un signe de résistance (122).

Tableau 15: Définition de la réponse au traitement de la maladie de Vaquez en pratique quotidienne selon l'European LeukemiaNet, 2011.

Réponse complète ¹	1 Hématocrite ≤ 45 % sans saignées 2 Plaquettes $\leq 400 \times 10^9/l$ 3 Leucocytes $\leq 10 \times 10^9/l$ 4 Rate de volume normal 5 Disparition des signes généraux ²
Réponse partielle	1 Hématocrite ≤ 45 % sans saignées 2 Ou réponse pour 3 des autres critères
Échec	Absence de réponse
1 La réponse complète est un retour à la normale de tous les critères cliniques et hématologiques. 2 Les signes cliniques généraux sont : la fatigue, les érythromélgies, la sensation de réplétion rapide, les céphalées, le prurit à l'eau chaude.	

L'intolérance à l'hydroxyurée est définie par l'apparition de signes cutanés ou muqueux, des troubles digestifs, une pneumopathie ou de la fièvre (122).

Le suivi repose sur un hémogramme mensuel pendant les six premiers mois, qui peut être espacé ensuite à un intervalle de trois à six mois selon la stabilité du résultat.

En cas d'échec ou d'intolérance du traitement par l'hydroxyurée, l'interféron recombinant est à proposer. Son effet est à évaluer selon les critères déjà décrits pour l'hydroxyurée.

Traitement de deuxième ligne :

En l'absence de stabilisation de la maladie par l'hydroxyurée et/ou l'interféron, plusieurs médicaments sont à envisager. L'anagrélide peut être utilement associé à l'hydroxyurée lorsque la thrombocytose reste ou devient importante.

Le pipobroman ou le busulfan peuvent être proposés chez des sujets âgés.

Le ruxolitinib trouve là sa place dans le cadre de l'AMM. Il permet dans beaucoup de cas d'obtenir une stabilisation de la maladie. Il peut être très efficace sur les symptômes généraux, en particulier le prurit et l'asthénie. Il peut contribuer à réduire le volume d'une splénomégalie gênante. Il est particulièrement indiqué devant le développement d'une myélofibrose.

Adaptation au cas par cas

Au-delà de ces recommandations générales, le traitement d'une maladie à évolution aussi lente nécessite surtout de faire varier et adapter les différents moyens dont on dispose. Les saignées peuvent être reprises au moins de manière temporaire ou de manière très espacée à n'importe quel moment en cas de nécessité, en association avec les médicaments myélosuppresseurs. Ces derniers sont prescrits isolément mais peuvent être associés entre eux selon l'état hématologique.

Durant toute cette évolution, il faut aussi s'assurer d'un contrôle adéquat des facteurs de risque généraux : hypertension artérielle, obésité, tabagisme, troubles de la glycorégulation, apnées du sommeil.

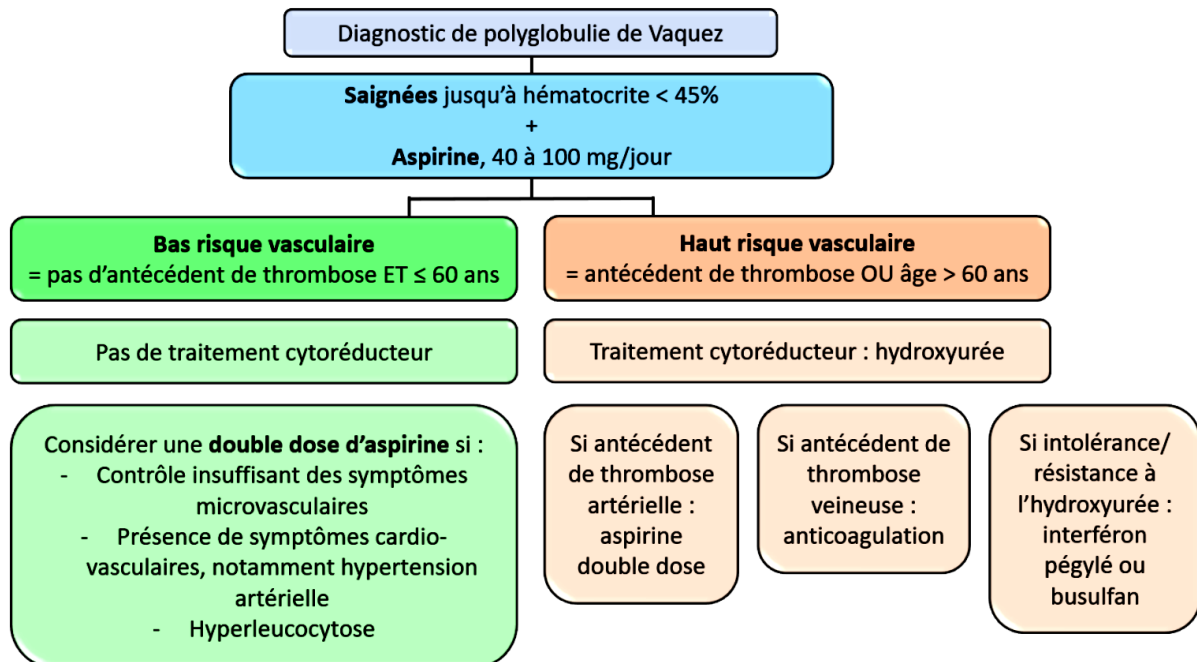


Figure 16: Proposition d'algorithme de traitement de la PV, d'après (124)

III. Thrombocythémie essentielle :

La thrombocytémie essentielle (essential thrombocythaemia) est une néoplasie myéloproliférative (NMP) qui continue de soulever des problématiques diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

La découverte des mutations V617F de JAK2, de la calréticuline et de MPL a été une étape déterminante dans la démarche diagnostique. Néanmoins, lorsqu'aucune de ces mutations n'est présente, la TE demeure un diagnostic d'élimination des thrombocytoses réactionnelles et des autres SMP.

Du point de vue pronostique, la distinction délicate entre myélofibrose primitive au stade préfibrotique et TE véritable permet de déterminer des profils évolutifs hématologiques bien différents.

Du point de vue des complications thrombotiques, la définition de quatre classes de risque (très faible, faible, intermédiaire et élevé) a permis de réduire l'utilisation des médicaments cytotoxiques en la limitant aux deux dernières classes.

La relative rareté des complications thrombotiques rend l'évaluation de l'efficacité des traitements difficile et, de ce fait, peu d'essais cliniques randomisés ont été effectués. Les recommandations thérapeutiques reposent donc souvent sur des études rétrospectives et, in fine, sur des opinions d'experts.

1. La présentation clinique :

Le mode de découverte de la TE est fortuit dans deux tiers des cas, alors qu'une **thrombose** initiale est une première manifestation dans 20 % des cas seulement.

Plus rarement, une **manifestation hémorragique** sans trouble de la coagulation et avec un taux de plaquettes élevé est à l'origine du diagnostic.

Les signes les plus fréquents sont en fait liés à des troubles de la microcirculation, notamment l'**érythromélagie**, qui correspond à des douleurs à type de brûlure des mains ou des pieds, souvent calmées par l'aspirine.

Les thromboses sont plus souvent artérielles (myocardiques, cérébrales, rétiniennes) que veineuses (phlébite des membres inférieurs, thrombose splanchnique).

Les manifestations hémorragiques, plus rares, ressemblent à celles de la maladie de Willebrand, avec des saignements cutanéomuqueux rarement graves.

D'un point de vue clinique, on met en évidence chez un tiers des patients une **splénomégalie**, habituellement modérée ou détectable seulement par échographie.

Dans notre série, la découverte fortuite et les complications thrombotiques étaient les principales modes de révélation dans 37.5% des cas chacun.

L'examen clinique a trouvé une splénomégalie dans 75% des cas. Ce qui va dans le même sens que la série algérienne et du Togo, mais nos résultats étaient supérieurs de ceux de l'Italie.

Tableau 16: Etude comparative de la prévalence de splénomégalie par rapport aux autres séries

Série	Prévalence de splénomégalie (%)
Algérie (M.Benmansour) (66)	57,1%
Togo (Padro et al.) (70)	60%
Italie (Tefferi et al.) (71)	15%
Notre série	75%

2. La biologie :

2.1 L'hémogramme : Trouve

- Un taux de plaquettes supérieur à 450 g/l. dans notre série le taux moyen était de 1256 G/l avec des extrêmes allant de 775 à 1902 G/l. Ce qui va dans le même sens que la série du Togo, un peu supérieur à celle d'Algérie et d'Italie.
- Un taux de l'hématocrite normal en l'absence de saignement (faisant suspecter une maladie de Vaquez s'il est élevé) (125),
- Une hyperleucocytose modérée, entre 10 et 20 g/l, sans myélémie. (125) Nous avons trouvé un taux de leucocytes normal chez tous nos patients, ce qui est en désaccord avec les séries antérieures.

Tableau 17: Etude comparative de l'hémogramme par rapport aux autres séries

Séries	Médiane Hb (g/dl)	Médiane GB (*10 ⁹ /l)	Médiane PLQ (*10 ⁹ /l)
Algérie(M.Benmansour) (66)	16,8 (10,6–18,3)	12,36 (6,6–15,2)	911,85 (673–1436)
Togo (Padro et al.) (70)	11,5 (7,6–14,4)	23,74 (4,90–90,40)	1264 (738–1957)
Italie (Tefferi et al.) (71)	13,6 (6,9–17,4)	8,8 (1,9–53,4)	900 (206–3036)
Notre série	13,17 (12–14,6)	7,6 (2,42–9,25)	1256,87 (775–1902)

2.2 Le frottis sanguin :

Le frottis sanguin révèle souvent des amas plaquettaires et une anisothrombocytose avec plaquettes géantes (125)

2.3 La biopsie ostéomédullaire

Elle montre une cellularité normale ou augmentée. Les mégacaryocytes sont nombreux avec un noyau multilobé ayant un aspect de « ramure en cerf ». La fibrose collagène est en général absente, alors que la trame réticulinique peut être accentuée, réalisant une fibrose modérée (126).

La BOM a double intérêt, prouver la présence d'une cellularité caractéristique de la TE, et d'infirmer le diagnostic de myélofibrose primitive.

La BOM réalisée chez nos patients était très évocatrice, en révélant les anomalies déjà citées.

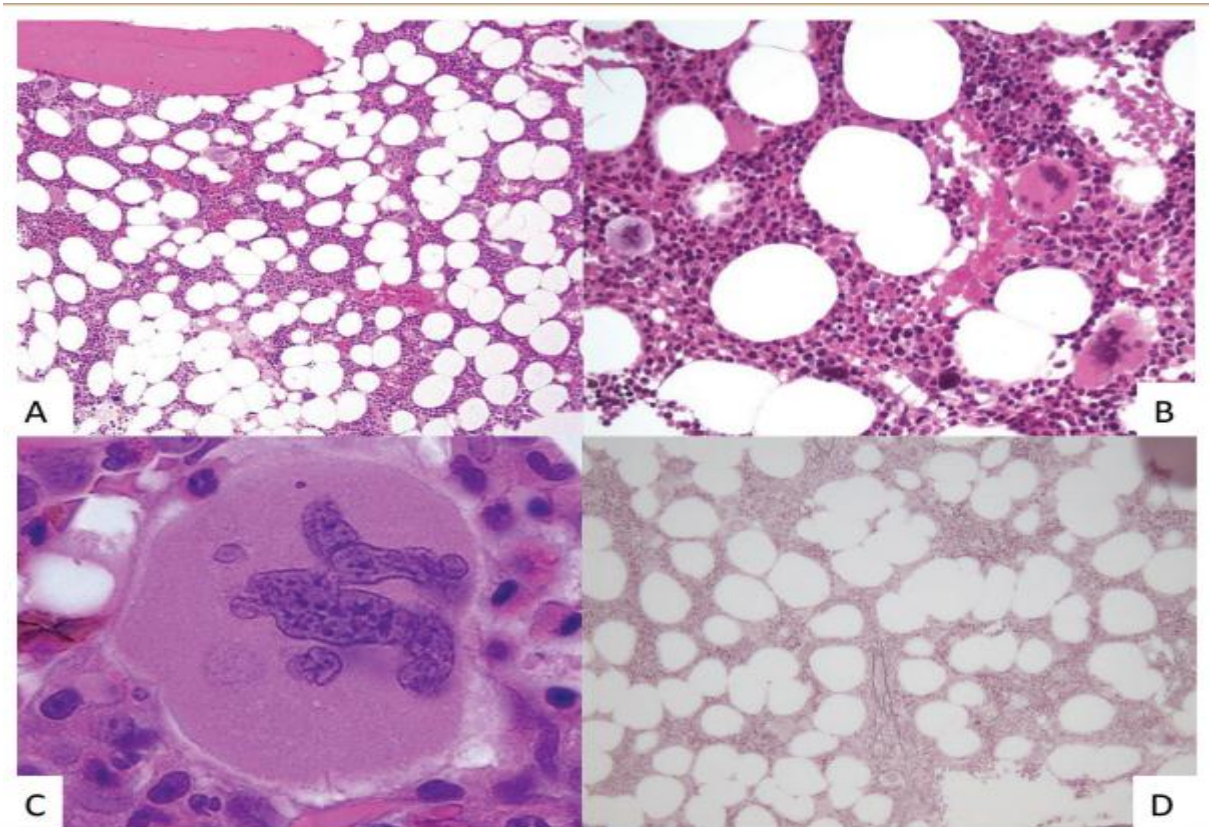


Figure 17: Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une thrombocytémie essentielle (72)

2A A la coloration d'HES moelle hématopoïétique de richesse normale pour l'âge. **2B-C** A la coloration d'HES présence d'une hyperplasie des mégacaryocytes avec des éléments de grande taille parfois géants, à noyau multilobulé (en « bois de cerf ») et cytoplasme abondant, mature. **2D** Absence de fibrose médullaire à la coloration de Gordon Sweet (imprégnation argentique).

4.2 La biologie moléculaire : détection de la mutation

JAK2/CARL/MPL :

La mutation JAK2V617F, est présente chez 50 à 60% des cas de TE (127) . Comme dans la PV sa détection nécessite des techniques sensible et spécifique ; la PCR reste le meilleur choix.

Il faut noter que c'est toujours la mutation V617F de JAK2 (exon 14) qui est identifiée dans la TE, et non celle de l'exon 12, caractéristique de la polyglobulie.

Beaucoup d'études, se sont acharnées à prouver la corrélation entre la présence de la mutation V617F et les complications vasculaires, notamment la thrombose. Les résultats ont montré que cette mutation ne constitue pas un facteur prédictif de survenue de thrombose (31).

La mutation du récepteur de la thrombopoïétine (MPL) est retrouvée dans un peu moins de 5 % des cas de TE et associée à certaines particularités cliniques, c'est-à-dire un taux d'hémoglobine plus faible (mutation W515L) ou un taux de plaquettes plus élevé (mutation W515 K), et des troubles de la microcirculation plus fréquents que chez les autres patients (129).

La recherche de la mutation de MPL est surtout utile lorsque la mutation de JAK2 n'est pas présente (bien que les deux anomalies ne soient pas toujours mutuellement exclusives).

La mutation de CALR est, quant à elle, retrouvée dans un quart des cas environ. D'un point de vue phénotypique, plusieurs études rapportent des différences en fonction du statut mutationnel des patients (JAK2, MPL, CALR ou triple négatifs).

En effet, les patients mutés sur CALR sont généralement plus jeunes que leurs homologues JAK2 (130), ce qui va dans le même sens que nos résultats. Sur l'hémogramme, les TE CALR (+) sont caractérisées par un chiffre de plaquettes plus élevé, une leucocytose et un taux d'hémoglobine plus bas que les TE mutées JAK2 (130). Nos résultats corroborent ces observations concernant le taux de plaquettes chez les patients CALR (+), mais on n'avait pas de différence claire entre les TE CARL+ et JAK2+, concernant le taux d'Hb et GB.

Dans notre travail la mutation JAK 2 et la mutation CALR sont retrouvée dans 50% des cas chacun. Ce désaccord avec la littérature peut être rattaché à notre faible effectif.

**Tableau 18 : Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la
 prévalence de la mutation V617F de JAK2 /CALR/MPL dans la
 thrombocytémie essentielle**

La série	Nbre de cas étudiés	La prévalence de JAK2	CALR	MPL	Triple négatif
Royaume unis (76)	51	57%	-	-	-
Togo (Padro et al.) (66)	5	60%	-	-	-
Algérie (M.Benmansour) (62)	75	58,7	-	-	-
Maroc (Casa) Benmoussa et al. (60)	8	62,5%	-	-	-
France (Ben Saïd et al.) (3)	40	57,5%	30%	0%	12,5%
Italie (Tefferi et al.) (67)	183	52%	24%	4%	20%
Notre série	8	50%	50%	0%	0%

3. Critères diagnostiques

La TE est longtemps restée un diagnostic d'exclusion, après élimination de l'ensemble des causes de thrombocytose secondaire.

Les critères diagnostiques sont à l'heure actuelle ceux de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 (Tableau 1). Elle comporte quatre critères majeurs et un critère mineur.

Les critères majeurs sont :

- Thrombocytose supérieure ou égale à 450 g/l ;
- Histologie médullaire montrant une prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire ;
- Absence de critères en faveur d'un autre SMP, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une autre néoplasie myéloïde ;
- Mise en évidence de la mutation V617F du gène JAK2, ou d'une mutation de CALR ou de MPL.

Le critère mineur est la présence d'une anomalie clonale ou absence de cause secondaire de thrombocytose.

- Le diagnostic de TE est porté en présence des quatre critères majeurs, ou des trois premiers critères majeurs associés au critère mineur.

Tableau 19 : Critères diagnostiques de la thrombocythémie essentielle.

D'après la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2016

Critères majeurs	<p>1-Taux de plaquettes supérieur ou égal à 450 g/l pendant la durée de l'enquête diagnostique</p> <p>2-BOM montrant une prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire avec un nombre augmenté de mégacaryocytes matures de grande taille à noyaux hyperlobulés. Absence d'augmentation significative ou d'excès de cellules jeunes des lignées granuleuse ou érythropoïétique et augmentation mineure (grade 1) des fibres de réticuline</p> <p>3-Absence de critère OMS pour la polyglobulie primitive, la leucémie myéloïde chronique, la MFP, les syndromes myélodysplasiques ou autres néoplasies myéloïdes. L'exclusion de la polyglobulie primitive requiert l'absence d'augmentation du taux d'hémoglobine par la supplémentation martiale si le taux de ferritine était bas. Il n'y a pas nécessité de mesure de la masse globulaire totale. L'exclusion de la leucémie myéloïde chronique repose sur l'absence du réarrangement BCR-ABL détecté en biologie moléculaire ou en cytogénétique. L'exclusion de la MFP nécessite l'absence de fibrose réticulinique ou collagène significative, mais aussi l'absence d'érythroblastose ou de moelle hypercellulaire avec des signes caractéristiques de MFP, à savoir mégacaryocytes avec un rapport nucléo-cytoplasmique aberrant ou des noyaux hyperchromatiques, feuilletés et de contours irréguliers. L'élimination du diagnostic de syndrome myélodysplasique nécessite l'absence de signes de dysérythropoïèse ou de dysgranulopoïèse.</p> <p>4-Mise en évidence de la mutation V617F de JAK2, de CALR ou de MPL</p>
Critère mineur	<p>Présence d'un marqueur clonal ou absence de causes secondaires de thrombocytose. Cela nécessite donc d'exclure les patients splénectomisés, la carence en fer, une intervention chirurgicale récente, des signes d'inflammation, la notion de connectivite, la notion de cancer solide ou de syndrome lymphoprolifératif. Une cause secondaire n'exclut pas formellement le diagnostic de TE si les quatre critères majeurs sont présents ou s'il existe, en plus d'une cause de thrombocytose secondaire, un marqueur clonal</p>
<p>BOM : biopsie ostéomédullaire ; MFP : myélofibrose primitive</p>	

Le critère majeur n° 4 (mutation de JAK2, de CALR ou de MPL) couvre donc plus de 80 % des TE. En l'absence du 4^e critère majeur, la TE peut rester un diagnostic d'exclusion des causes de thrombocytose réactionnelle, bien que les possibilités actuelles de séquençage à haut débit (new generation sequencing [NGS]) permettent, lorsqu'elles sont accessibles au clinicien, de détecter dans l'immense majorité des cas une anomalie clonale.

Nos 8 patients, répondaient parfaitement à ces critères, puisqu'ils avaient une hyperplaquettose supérieur à 450G/l, une cellularité évocatrice à la BOM, la mise en évidence des mutations clonales chez tous les cas (50% des cas JAK2+ et 50% CALR+) et l'absence des critères en faveur d'un autre néoplasie myéloïde.

Des critères définissant la myélofibrose post-TE ont également été définis (**Tableau 20**) (131). Il est nécessaire que préexiste une phase de TE classique, se compliquant par le développement d'une myélofibrose significative, associée à au moins deux des signes suivants, également présents dans la MFP : anémie, leuco-érythroblastose, augmentation ou apparition de la splénomégalie, lactates déshydrogénases (LDH) augmentées, signes cliniques (amaigrissement, fièvre, sueurs).

Tableau 20 : Critères diagnostiques de la myélofibrose post-thrombocytémie essentielle (d'après (123)).

Critère 1	Existence d'une préphase de TE selon les critères OMS
Critère 2	Existence d'une fibrose médullaire évaluée à 2-3 sur une échelle de 0 à 3 ou 3-4 sur une échelle de 0 à 4
Critère 3	Anémie selon les critères applicables au patient en fonction de l'âge, du sexe et de l'altitude de séjour
Critère 4	Leuco-érythroblastose
Critère 5	Évolution de la splénomégalie de plus de 5 cm par rapport au rebord sous costal ou apparition de novo d'une splénomégalie
Critère 6	Augmentation de la lactate déshydrogénase au-dessus des normes de référence
Critère 7	Apparition de 1 à 3 des symptômes suivants : perte de poids > 10 % durant les 6 derniers mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée > 37,5°C
Le diagnostic est posé sur l'existence des critères 1 et 2 associés à au moins deux des critères 3 à 7. OMS : Organisation mondiale de la santé.	

Enfin, des critères morphologiques sur la BOM (Tableau 21) (132) ont été établis pour distinguer la TE de la MFP au stade préfibrotique.

Le diagnostic de MFP préfibrotique est établi sur les données de la BOM et fondé sur une prolifération des mégacaryocytes et de la lignée granuleuse, avec fibrose modérée et érythropoïèse diminuée, sans critères pour les autres SMP, avec un marqueur clonal ou l'absence de cause secondaire (critères majeurs), associés à au moins un des critères mineurs (anémie, leucocytose, splénomégalie, LDH augmentées).

Il faut néanmoins admettre que la distinction entre TE et MFP préfibrotique est souvent délicate. Parmi les signes en faveur de la MFP (Tableau 21), il faut retenir en particulier la richesse de la moelle et la localisation endostéale des mégacaryocytes.

Tableau 21 : Aspects médullaires permettant de différencier thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive à un stade préfibrotique (d'après (132))

Thrombocytémie essentielle	Myélofibrose primitive
Cellularité peu ou pas augmentée	Cellularité très augmentée
Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse ou de l'érythropoïèse	Augmentation significative de la granulopoïèse et diminution de l'érythropoïèse
Mégacaryocytes géants avec des noyaux hyperlobulés ou profondément repliés, dispersés dans la moelle ou regroupés en foyers peu denses	Foyers plus ou moins denses avec localisation endostéale de mégacaryocytes de taille moyenne à géante avec des noyaux hyperchromatiques en bulbe ou repliés de façon irrégulière avec un rapport nucléo-cytoplasmique anormal
Pas d'augmentation ou augmentation non significative des fibres de réticuline	Pas d'augmentation ou augmentation minime des fibres de réticuline

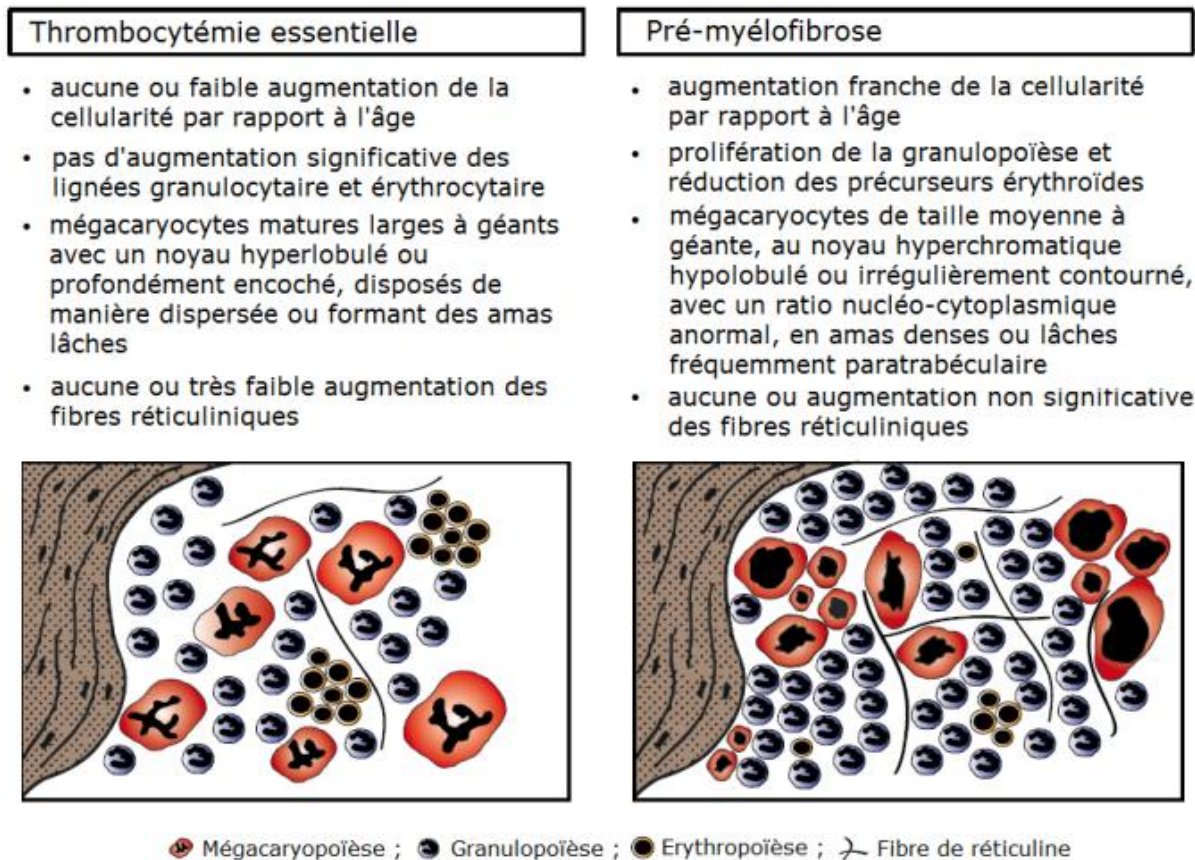


Figure 18: Critères diagnostiques permettant la distinction entre le stade de thrombocytémie essentielle et le stade de pré-myélofibrose à la BOM.

d'après (132)

4. Les diagnostics différentiels

4.1 Les hyperplaquetoses primitives non liées à la TE

L'hyperplaquetose des autres syndromes myéloprolifératifs : la LMC qu'on élimine par la recherche du chromosome Philadelphie, la polyglobulie de Vaquez suspecté devant une hyperplaquetose avec une hémoglobine élevée qu'on élimine par la mesure du volume globulaire total, et la myélofibrose primitive (133).

Les hyperplaquetoses des syndromes myélodysplasiques chroniques : élimination des patients chez qui l'hémogramme et le myélogramme mettent en

évidence des signes de myélodysplasie, associés à un tableau d'anémie sidéroblastique acquise, et une anomalie cytogénétique observé dans les syndromes myélodysplasiques (133).

4.2 Les hyperplaquettoses secondaires

Il faut principalement exclure les causes suivantes : les carences martiales, les cancers, les pathologies inflammatoires et les asplénies (133).

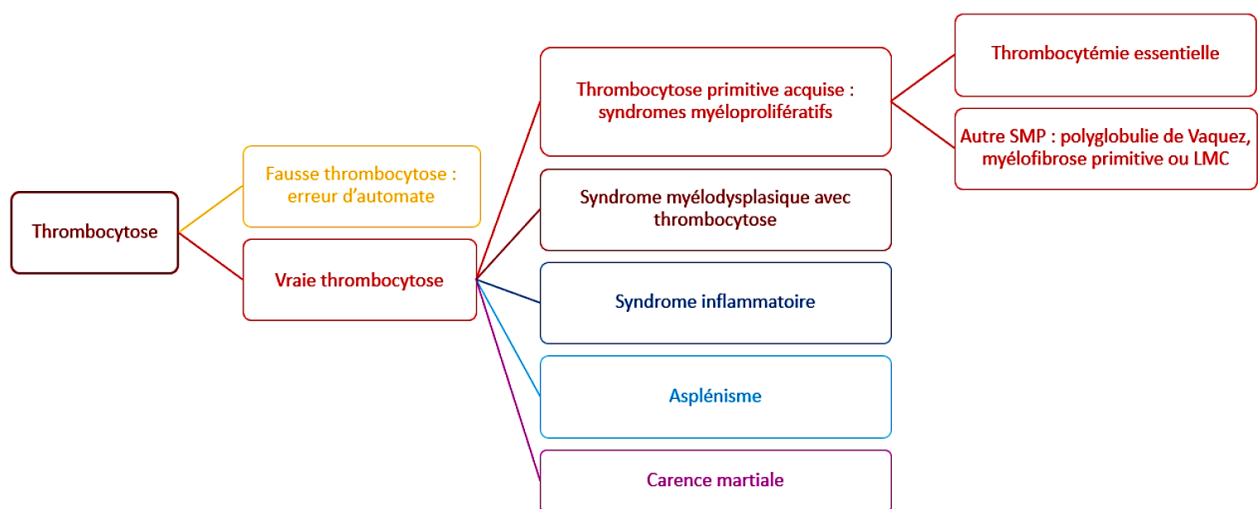


Figure 19: Principaux diagnostics différentiels devant une thrombocytose

5. Les complications :

5.1 Les complications vasculaires

5.1.1 Les thromboses

Les thromboses s'observent chez 42% des cas, tous les territoires sont intéressés, surtout artériels notamment cérébraux, coronariens et rénaux ; ces thromboses peuvent laisser des séquelles fonctionnelles graves et peuvent également engager le pronostic vital du patient.

Les thromboses veineuses sont aussi fréquentes, le risque d'embolie fait leur gravité.

La TE partage avec la PV les mêmes facteurs de risque qui exposent des patients à faire plus de thrombose que d'autres, cependant la TE a d'autres facteurs propres à elle, qui sont : des anomalies morphologiques ou fonctionnelles des plaquettes, une activation endothéliale de la coagulation et une hyperleucocytose (134).

5.1.2 Les manifestations hémorragiques

Sont moins fréquentes que la thrombose, elles touchent 18% des patients, se sont souvent des hémorragies provoquées, soit par un traumatisme, soit lors des interventions chirurgicales (134).

Il a été observé, à travers des analyses de cohorte de patients atteints de TE que l'incidence de thrombose est moindre en présence de la mutation de l'exon 9 de la CALR qu'en présence de la mutation de JAK2 (135). Tefferi et al. (136) ont également noté une fréquence plus faible de thromboses récidivantes chez les patients atteints de TE qui ont la mutation du gène CALR ou bien qui sont triple négatifs en comparaison avec ceux porteurs de la mutation V617F de JAK2. De même, contrairement à la mutation V617F JAK2, la présence de mutations CALR n'est pas retrouvée associée à la survenue de thromboses en territoire splanchnique (137).

Ce qui va dans le même sens que nos résultats, les 3 cas JAK2+/8cas de TE étudiés avaient des complications thrombotiques (2 thromboses veineuses mésentériques et une thrombophlébite cérébrale), dont un cas a décédé suite à ces

dernières. Contrairement aux 4 cas CALR+ n'ayant pas de complication thrombotique.

5.2 La transformation maligne

La TE, est de meilleur pronostic que les autres NMP, vue le faible taux de transformation spontanée de la maladie en myélodysplasie ou en leucémie aigüe, et une progression vers la myélofibrose assez rare, à condition que le soin apporté rassemble les critères cliniques, cytogénétiques et anatomopathologiques du diagnostic était suffisamment rigoureux.

Néanmoins, les critères de réponse les plus récemment publiés retiennent strictement la nécessité de maintenir un taux de plaquettes $\leq 400\ 000/\text{mm}^3$.

Différentes études ont évalué aussi les différences relatives à la progression de la maladie en fonction du statut mutationnel. En effet, l'évolution vers la PV est plus fréquente chez les patients pour lesquels la mutation JAK2 est présente (138). Aucune TE mutée CALR n'a évolué en PV dans les différentes études publiées (139). Les résultats concernant la transformation leucémique (LA) ou en myelofibrose secondaire serait moins homogène. Certaines études rapportent une fréquence de progression de la TE vers une transformation leucémique plus élevée au cours des TE mutées JAK2 mais non significative après ajustement pour l'âge (139) alors que ce risque paraît identique dans d'autres études (136).

De même, la transformation en myelofibrose serait plus fréquente chez les patients CALR (+) (135) ou quasi identique dans d'autres études (136) (139) (140). Toutefois, chez les patients TE CALR (+) l'augmentation de la charge allélique de CALR mutée pourrait être un facteur prédictif d'évolution en myelofibrose (139).

Dans notre étude, aucun de nos cas n'avait développé une transformation maligne ni myélofibrose ni accutisation que ce soit JAK2+ ou CALR+.

6. Facteurs pronostiques :

Concernant le risque thrombotique, trois scores pronostiques ont été développés dans la TE et sont présentés dans le **Tableau 22**.

Ils incluent les facteurs de risque suivants :

- Age \geq 60 ans,
- Antécédents de thrombose (ou d'hémorragie),
- Présence de facteurs de risque cardio-vasculaire,
- Hyperleucocytose,
- Présence d'une mutation de JAK2 V617F.

Le taux de plaquettes ne semble pas toujours être corrélé au risque thrombotique. Un taux de plaquettes supérieur à la normale serait associé à un risque hémorragique plutôt qu'à un risque thrombotique (141), et une étude a même suggéré qu'un taux de plaquettes $>$ 1 million/mm³ pouvait être associé à un moindre risque thrombotique .

A noter qu'une nouvelle catégorie de patients à « très faible risque » a été proposée, désignant les patients présentant tous les critères suivants :

Âge \leq 60 ans, absence d'antécédent de thrombose et JAK2 non muté.

Chez ces patients, en l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire, une simple surveillance pourrait être proposée (142).

Tableau 22 : Facteurs pronostiques de thrombose et de survie dans la TE

Score ELN (European LeukemiaNet) : prédiction des complications vasculaires		
Facteurs de risque	Classification	
<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 60 ans - Antécédent de thrombose ou d'hémorragie - Plaquettes $>$ 1,5 million/mm³ 	Faible risque : aucun facteur de risque Haut risque : au moins 1 des facteurs de risque	
Score IPSET-thrombosis : estimation du risque de thrombose		
Facteurs de risque	Classification	Risque thrombotique
<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 60 ans (1 point) - Antécédent de thrombose (2 points) - Facteur de risque cardio-vasculaire* (1 point) - Mutation JAK2 V617F (2 points) 	Faible risque : 0-1 points Risque intermédiaire : 2 points Haut risque : \geq 3 points	1,03% des patients/an 2,35% des patients/an 3,56% des patients/an
Score IPSET : prédiction de la survie		
Facteurs de risque	Classification	Survie médiane
<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 60 ans (2 points) - Antécédent de thrombose (1 point) - Hyperleucocytose $>$ 11 000/mm³ (1 point) 	Faible risque : 0 point Risque intermédiaire : 1-2 points Haut risque : 3-4 points	Non atteinte 24,5 ans 13,8 ans
IPSET : international Prognosis score for Essential Thrombocytemia *Hypertension artérielle, diabète, tabagisme actif		

**Tableau 23 : Score de l'International Prognostic Score for Thrombosis in
Essential Thrombocythemia (IPSET)-thrombose révisé: quatre groupes
pronostiques, utilisés pour l'algorithme thérapeutique 2018 de Tefferi et al
(143)**

	Risque très faible	Risque faible	Risque intermédiaire*	Haut risque **
ATCD de thrombose	Non	Non	Non	Oui
Age	< 60 ans	< 60 ans	≥60 ans	ou (≥60 ans
Mutation JAK2/MPL	Non	Oui	Non	Et mutation
*Tous les critères présents. Facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, diabète, tabagisme.				
**La présence de l'un des deux critères suffit.				

Les scores pronostiques IPSET sont le plus souvent faibles ou intermédiaires chez les patients mutés pour CALR (139). D'après Tefferi et al. (136), les patients qui ont une mutation dans CALR ou qui sont triple négatifs ont un score IPSET significativement plus bas que ceux atteints de TE qui ont une mutation dans JAK2. Ce qui rejoint nos résultats(les 4 cas CARL+ avaient tous un score IPSET-Thrombose révisé de très faible risque ,contrairement aux cas JAK2+ qui avaient tous un haut risque de thrombose).

7. Traitement :

Dans la TE, de nombreuses questions se posent encore, car nous disposons de peu d'études prospectives.

7.1 Objectifs du traitement

Les traitements actuellement disponibles pour la TE visent principalement à réduire le risque de thrombose ou d'hémorragie.

7.2 Cibles thérapeutiques

Le principal objectif thérapeutique dans la TE est de maintenir un taux de plaquettes < 400 ou $450\ 000/\text{mm}^3$ selon les recommandations. Cependant, il semble que le risque de thrombose soit plus fortement influencé par la leucocytose que par le taux de plaquettes, le maintien d'une leucocytose $< 11\ 000/\text{mm}^3$ serait donc plus important (144) (145). Certains auteurs suggèrent qu'un taux de plaquettes entre 450 et $600\ 000/\text{mm}^3$ est acceptable, à condition que la leucocytose soit corrigée (146).

7.3 Traitements associés

La place des antiagrégants plaquettaire n'est pas aussi claire que dans la PV. En effet, il n'existe pas d'étude randomisée permettant d'en valider les indications.

Globalement, le traitement antiagrégant plaquettaire ne semble pas diminuer le risque thrombotique chez les patients de faible risque, chez qui une abstention thérapeutique peut être retenue (147). L'aspirine à faible dose est recommandée de façon plus consensuelle chez tous les patients de haut risque en association à un traitement cytoréducteur, en dehors des thrombocytoses majeures $> 1,5$

million/mm³ ou des cas de syndrome de Willebrand acquis (148). Selon les recommandations ELN de 2011, la présence de troubles microvasculaires est également une indication d'aspirine à faible dose (149). Selon certaines recommandations, l'aspirine à faible dose serait recommandée chez les patients porteurs d'une mutation JAK2 V617F et/ou présentant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire (150). En revanche, chez les patients de faible risque porteurs d'une mutation de CALR, elle ne semble pas réduire le risque de thrombose, mais augmente le risque hémorragique (147) – ces données issues d'une étude rétrospectives doivent cependant être validées.

7.4 Traitement cytoréducteur : indications

Les indications du traitement cytoréducteur dans la TE sont également discutées, notamment car il existe plusieurs scores permettant de stratifier les patients selon le risque thrombotique.

Globalement, pour les patients de faible risque thrombotique, il peut être justifié de ne pas débiter de traitement (147) .

Pour les patients à risque intermédiaire, un traitement par antiagrégant seul peut se discuter, notamment en cas d'âge ≥ 60 ans, de facteur de risque cardio-vasculaire et/ou de mutation de JAK2 V617F (150).

Pour les patients considérés à risque élevé, un traitement cytoréducteur doit être proposé, associé à un traitement antiagrégant plaquettaire (151).

A noter que la présence d'une thrombocytose $> 1,5$ million/mm³ est à elle seule une indication de traitement cytoréducteur, puisqu'elle suffit à classer un patient en haut risque selon le score ELN (152). Un traitement cytoréducteur peut

également être discuté en cas de maladie progressive (notamment en cas d'augmentation de la splénomégalie), ou en cas de symptômes sévères en lien avec la TE.

7.5 Traitement cytoréducteur : molécules

Les molécules utilisées dans le cadre d'un traitement cytoréducteur pour une TE sont :

- **Hydroxyurée (Hydrea®)** : l'effet protecteur de l'hydroxyurée a été démontré vis-à-vis du risque de thrombose chez les patients porteurs d'une TE (153), avec une efficacité égale ou supérieure à celle de l'anagrélide (154), permettant donc de recommander l'hydroxyurée en première intention.
- **Interféron alpha 2a pégylé (Pegasys®)** : plusieurs études ont démontré l'obtention de réponses hématologiques et moléculaires durables sous interféron alpha 2a pégylé chez les patients porteurs d'une TE (130) . De manière similaire à ce qui a été observé dans la PV, ce traitement semble particulièrement efficace chez les patients porteurs d'une mutation de JAK2, permettant significativement plus de réponses hématologiques globales (83.3% versus 61.4%, $p < 0.01$) et une meilleure survie sans progression à 5 ans que les patients non mutés JAK2 (75.9% versus 47.6%, $p < 0.05$), dans une étude non randomisée sur 123 patients. Il semble également très efficace en cas de mutation de CALR, permettant d'induire des réponses hématologiques complètes et durables (156). La présence de mutations additionnelles telles que TET2, ASXL1, IDH2 ou TP53, encore une fois de manière analogue aux

observations faites dans la PV, semble associée à de moins bonnes réponses moléculaires (155) (157). Ce traitement est donc également recommandé en première ligne, plus particulièrement chez les patients jeunes et les femmes enceintes, ou bien en deuxième ligne, en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

- **Anagrélide (Xagrid®)** : dans une étude de phase 3 de non-infériorité, ANAHYDRET, l'anagrélide a été prouvé non inférieur à l'hydroxyurée dans la prévention des complications thrombotiques (158). Cependant, en raison du design de l'étude (affectation non en aveugle du traitement, inclusion de patients considérés à haut risque selon des critères non standard), le niveau de preuve a été jugé insuffisant et la balance bénéfique/risque défavorable par rapport à l'hydroxyurée. Ainsi, l'anagrélide n'est pas recommandé en première ligne, mais est recommandé à partir de la deuxième ligne, en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée (99).
- **Pipobroman (Vercyte®)** : par analogie avec les données disponibles dans la PV, ce traitement est réservé aux sujets les plus âgés (généralement > 80 ans ou espérance de vie < 10 ans).
- **Ruxolitinib (Jakavi®)** : le bras « TE » de l'étude MAJIC a été récemment publiée, randomisant les patients entre ruxolitinib (58 patients) et « meilleur traitement disponible » (52 patients) chez des patients porteurs d'une TE et résistants ou intolérants à l'hydroxyurée (159). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras, en termes de réponse hématologique complète, thromboses, hémorragies, transformations, ou arrêts de traitement. Les patients traités par

ruxolitinib ressentaient cependant une plus grande amélioration de leurs symptômes. Les résultats du suivi à long terme d'une étude de phase 2 ayant inclus 39 patients porteurs d'une TE et résistants ou intolérants à l'hydroxyurée ont également été publiés récemment (74): les résultats étaient modestes mais durables, et le traitement permettait une amélioration notable des symptômes. A noter la survenue de deux complications thrombotiques, quatre complications hémorragiques et cinq complications infectieuses.

Globalement, les données concernant le ruxolitinib dans la TE sont encore insuffisantes pour que ce traitement soit approuvé, et des études sont en cours afin de mieux évaluer la place de ce traitement dans la TE (161).

Une proposition d'actualisation de l'algorithme de traitement de la TE a été récemment publiée, et est présentée (Figure 20), d'après (162) .

Cependant, cet algorithme peut varier en fonction du patient, du contexte, des pratiques et des centres. Ainsi, d'autres recommandations récentes considèrent que l'interféron est un traitement de première ligne au même titre que l'hydroxyurée et qu'il doit être privilégié chez les sujets jeunes, recommandent l'utilisation de l'anagrélide dès la deuxième ligne, et ne recommandent pas le busulfan (163).

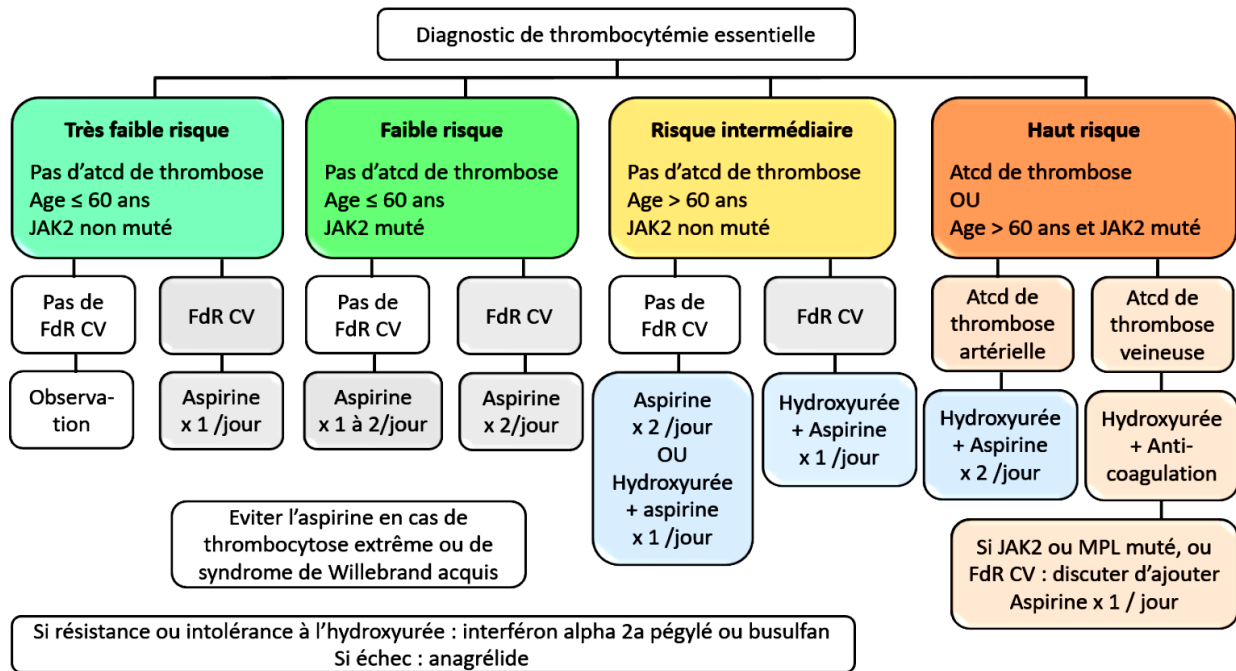


Figure 20 : Proposition d’algorithme de traitement de la TE, d’après (142).

Chez 7 patients/8 le traitement a fait appel à de l’hydroxyurée avec aspirine. Pour la dernière patiente le traitement a fait appel à de l’interféron en raison de son jeune âge.

L’évolution a été marquée par la survenue d’une intolérance cutanée chez 3 patients nous obligeant à switcher le traitement vers l’interféron.

Chez la patiente traitée par interféron en première ligne, le non contrôle du taux plaquettaire a amené à changer vers l’hydroxyurée.

7.6 Critères de réponse :

Les critères de réponse au traitement dans la TE, selon les recommandations de l'European LeukemiaNet (ELN), sont présentés (Tableau 24), d'après (123).

Tableau 24 : Critères de réponse dans la TE selon la définition de l'European LeukemiaNET (ELN)

Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
Plaquettes $\leq 400\ 000/\text{mm}^3$, ET	Chez les patients ne remplissant pas les critères pour une réponse complète : plaquettes $\leq 600\ 000/\text{mm}^3$ ou diminution des plaquettes $> 50\%$	Absence des critères d'une réponse complète ni partielle
Absence de symptômes liés à la maladie (incluant troubles microvasculaires, prurit, céphalées), ET		
Taille de la rate normale sur une imagerie, ET		
Leucocytose $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$.		

Le faible nombre d'essais randomisés explique que les schémas thérapeutiques reposent en grande partie sur des opinions de groupes d'experts. Dans la plupart des cas, l'association hydroxyurée–aspirine représente la base du traitement de première ligne.

Les cas particuliers des patients jeunes ou de la femme enceinte font redouter le risque leucémogène ou tératogène de l'hydroxyurée, lui faisant préférer dans ce cas l'interféron, souvent mal toléré néanmoins. En seconde ligne, l'anagrélide est le traitement de choix, mais son association avec l'aspirine favorise les hémorragies et il existe un risque accru de fibrose médullaire.

7.7 Survie :

L'impact de la présence de mutations CALR et JAK2 chez des patients atteints de TE sur la survie reste à confirmer. Klampfl et al. (135) ont observé une meilleure survie globale à 10 ans chez 894 patients atteints de TE CALR (+). Par ailleurs, l'étude de Rumi et al. ne montre pas de différence significative de survie globale à 15 ans entre les patients CALR (+) et ceux qui ont la mutation JAK2 V617F même après l'ajustement selon l'âge (139) . De même, Tefferi et al. (136) dans leur étude incluant 299 cas de TE avec une médiane de survi de 12,7 ans n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de survie entre les TE mutées JAK2 et celles mutées CALR.

III. La Myélobrose primitive :

La myélobrose primitive (Primary myelofibrosis) anciennement dénommée splénomégalie myéloïde, est à la fois la plus rare et la plus grave des NMP Philadelphie négatives classiques. Son évolution est en effet grevée de signes fonctionnels souvent marqués (fatigue, cachexie, douleurs abdominales et osseuses, sueurs, prurit), d'anomalies de la numération-formule sanguine (cytopénies profondes ou au contraire leucocytose/thrombocytose), et d'un risque d'acutisation important, aboutissant à des médianes de survie médiocres, allant de deux à 11 ans selon les facteurs pronostiques. Ces symptômes sont liés au volume important de la splénomégalie mais aussi à un haut niveau de cytokines pro-inflammatoires responsables des syndromes cachexiques fréquemment associés à cette pathologie.

1. La présentation clinique

La MFP est une NMP souvent accompagnée de signes cliniques, avec une fréquence supérieure à ce que l'on observe dans la TE ou la PV. La liste des signes cliniques est riche : on note par ordre de fréquence : la fatigue (89 %), une satiété précoce (64 %), des problèmes de concentration (63 %), une diminution d'activité (56 %), une gêne abdominale (54 %), un prurit ou des sueurs nocturnes (53 %), des douleurs osseuses (49 %), une perte de poids (31 %), ou de la fièvre (18 %). Ces dix items composent le MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom Score) (164). Élaboré dans une importante cohorte de 293 patients atteints de MF (dont 61 % de MF primitive), il fournit un élément fiable d'évaluation en pratique clinique et dans le cadre d'essais thérapeutiques.

L'examen clinique, trouve une splénomégalie qui est quasi constante, de taille croissante avec l'évolution, sa présence est nécessaire pour le diagnostic, et son

absence doit remettre en cause l'étiologie. L'hépatomégalie est retrouvée dans la moitié des cas ; les adénopathies périphériques sont très rare et de volume modérées. L'hypertrophie de ces organes reflète l'hématopoïèse extra médullaire (165).

Dans notre étude, la découverte est faite devant, une altération de l'état général chez 80% des cas avec à l'examen clinique une splénomégalie retrouvée chez tous nos patients, ce qui rejoint la série de Marrakech ainsi que celle de l'Algérie.

2. La biologie

2.1 L'hémogramme

Les anomalies de l'hémogramme sont très variables et dépendent du stade de la maladie.

L'anémie est le signe biologique hématologique le plus fréquent (49 % des patients), suivie par la thrombopénie (26 %), la présence de blastes circulants (20 %), et enfin la leucopénie (10 %). Les plaquettes peuvent être normales ou élevées, cependant, une thrombopénie apparaît très souvent au cours de l'évolution de la maladie. Dans notre étude, une anémie a été retrouvée chez tous nos patients (100%) avec un taux d'Hb moyen un peu inférieur par rapport aux études algérienne et italienne.

Tableau 25 : Etude comparative de l'hémogramme par rapport aux autres séries

Série	Hb	GB	PLQ
Algérie (66)	10,1 (5,8-14,1)	7,08 (2,1-12,4)	332,61 (40-502)
Italie (71)	10,5 (5,8-16,7)	9,1 (0,8-236,1)	212 (10-2466)
Notre série	8,48 (8,2-9,6)	15,624 (2,8-58,8)	314,08 (158-655)

2.2 Le frottis sanguin

Il montre des hématies en larmes (dacryocytes), des réticulocytes avec une érythroblastose sanguine inférieure à 10%. Les plaquettes apparaissent souvent anormales (anisocytose plaquettaire et élément de grande taille), avec des micromégacaryocytes circulants (165). Cet aspect correspond parfaitement à celui trouvé chez nos patients.

2.3 La biopsie ostéomédullaire : (126)

On distingue deux stades différents, et qui dépendent du degré de l'évolution de la maladie. Au début de la maladie, la moelle est hypercellulaire, avec hyperplasie des trois lignées, prédominante sur les mégacaryocytes. Ces derniers sont de taille variable, regroupés en amas, avec un noyau hyperlobé, c'est le stade de préfibrose .

Au stade de fibrose, la moelle devient hypocellulaire, avec présence d'atypie mégacaryocytaire, et installation d'une ostéosclérose avec néoformation osseuse. (Figure 21)

Dans notre travail, la BOM avait objectivé une myélofibrose sévère avec ostéosclérose chez 4 cas, et une pré-fibrose avec hyperplasie mégacaryocytaire chez 1 seul cas, ce qui est un peu proche de la série de Marrakech (La myélofibrose avait été diagnostiqué chez les deux cas étudiés à un stade tardif, la BOM avait montré une myélofibrose sévère, avec de l'ostéosclérose).

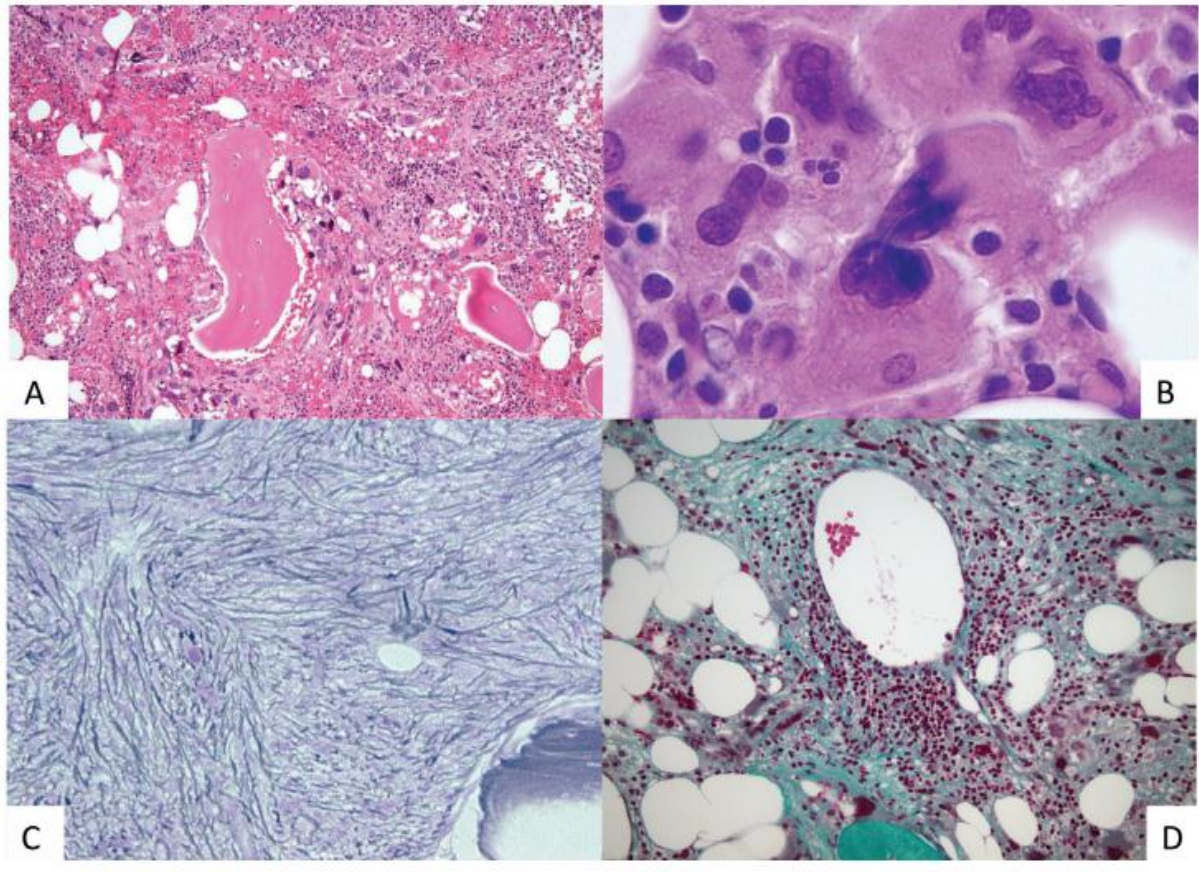


Figure 21: Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une MFP au stade de fibrose médullaire (72)

3A A la coloration d'HES moelle hématopoïétique riche pour l'âge avec hyperplasie des lignées granuleuse et surtout mégacaryocytaire ; à noter des mégacaryocytes anormalement localisés au contact des travées osseuses. **3B** A la coloration d'HES les mégacaryocytes se regroupent en amas compacts. Il existe une forte variation de taille (petits à géants), rapport nucléocytoplasmique aberrant, noyaux bulbeux « en nuage », hyperchromatiques. **3C** A la coloration de Gordon Sweet (imprégnation argentique) présence d'une fibrose médullaire diffuse systématisée mutilante. **3D** A la coloration de trichrome de Masson présence d'une fibrose collagène.

Tableau 26 : Consensus de gradation de la myélofibrose (d'après (74))

Grades	Description (à évaluer en zone cellulaire/hématopoïétique)
MF-0	Fibres linéaires de réticuline dispersées sans intersections (cross-over), correspondant à la moelle normale
MF-1	Réseau lâche de réticuline avec de nombreuses intersections, en particulier dans les zones périvasculaires
MF-2	Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec vastes zones d'intersections, parfois avec seulement des faisceaux focaux de collagène et/ou une ostéosclérose focale
MF-3	Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec de vastes zones d'intersections et des faisceaux de collagène épais, souvent associée à une ostéosclérose importante

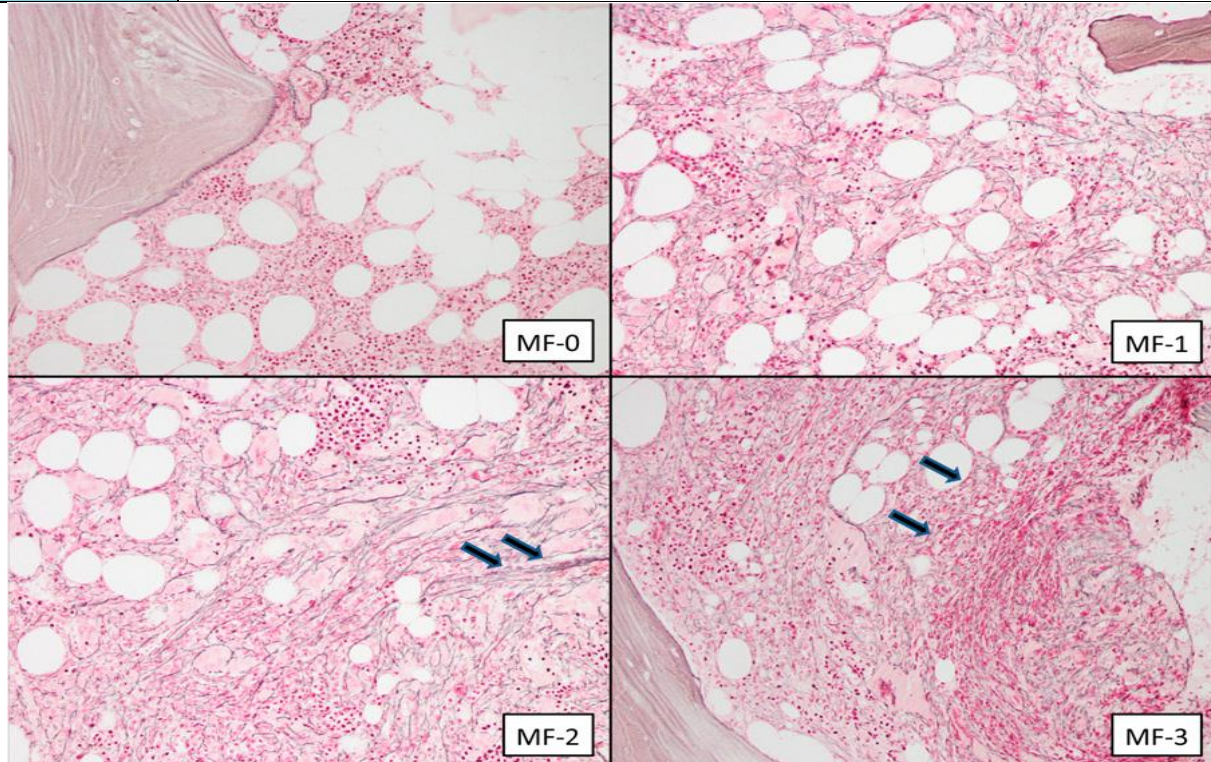


Figure 22 : Illustrations des fibres de réticuline et de l'ostéosclérose (coupes tissulaires d'une biopsie de la moelle osseuse)

2.4 Le caryotype

La moitié des patients atteints de MFP, ont un caryotype anormal, les anomalies les plus fréquentes sont : la délétion 20q qui touche 20 à 30% des patient, la délétion 13q présente dans 18 à 19% des cas et la trisomie 8 avec un pourcentage de 14 à 15%. D'autres mutations sont rencontrées, notamment des anomalies du chromosome 7, trisomie 9 et une duplication 1q. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la MFP, mais leur présence a une valeur pronostique défavorable. L'absence de chromosome Philadelphie ou de son équivalent moléculaire permet d'éliminer le diagnostic de LMC.

Le caryotype n'avait pas été réalisé chez nos patients.

2.5 Biologie moléculaire : Mutation JAK2 V617F :

Les mutations de JAK2 (V617F) étaient présentes chez 59 % des patients, de CALR chez 24 %, et de MPL chez 7 %, soit 10 % de triple-négatifs (167). Quelques observations ont été rapportées comportant l'association de plusieurs de ces mutations chez un même patient (notamment JAK2 + MPL), mais habituellement ces mutations sont mutuellement exclusives.

Les mutations de l'exon 12 de JAK2 sont rares dans la MFP et presque toujours associées à une PV.

Il existe cinq mutations principales de MPL, toutes situées dans l'exon 10 : W515L, W515K, W515A, W515R et S505N, les deux premières étant les plus fréquentes et la dernière ayant aussi été rapportée dans des cas de thrombocytose héréditaire.

Les mutations CALR sont situées dans l'exon 9 et aboutissent à une perte du motif KDEL impliqué dans la localisation de la protéine dans le réticulum endoplasmique, où CALR joue un rôle important dans la structure des glycoprotéines mais aussi dans l'homéostasie calcique (168). On distingue deux types de mutations de la calréticuline : le type 1 correspond à une délétion de 52 paires de bases (p.L367fs*46), et le type 2 à une insertion de cinq paires de bases (p.K385fs*47) (169). Les mutations de type 1 représentent 70 % des cas dans la MFP et celles de type 2 13 %, avec une forte charge allélique que l'on ne retrouve pas dans la TE.

D'un point de vue clinique, les patients atteints de MFP avec mutation de type 2 ont pour particularité d'avoir un taux de plaquettes au diagnostic plus élevé (médiane 745 G/l contre 492 G/l dans le type 1) et un plus mauvais pronostic, peut-être lié non à la mutation elle-même mais à des mutations associées affectant des facteurs épigénétiques (169).

Dans notre travail, la mutation JAK2 était retrouvée chez 20% des cas, la mutation CARL chez 40% et le reste était triple négatif ce qui ne va pas dans le même sens que l'étude italienne. Cette différence peut être expliquée par notre faible effectif.

Tableau 27 : Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation JAK2/CALR/MPL dans la myélofibrose primitive

Série	Nbre de cas	Prévalence de Jak2	CALR	MPL	Triple négatif
Suisse/Italie	23	57%	-	-	-
France (3)	7	43%	-	-	-
Etats unis (76)	46	35%	-	-	-
Algérie (66)	13	46,2%	-	-	-
Maroc(Casablanca) (64)	12	33,33%	-	-	-
Italie (71)	254	58%	25%	8.3%	8.7%
Notre série	5	20%	40%	0%	40%

3. Critères diagnostiques de l'Organisation mondiale de la santé

La dernière version de la classification OMS, publiée en 2016, comporte quelques modifications par rapport à la classification de 2008. L'entité « MFP préfibrotique » est désormais reconnue à part entière à côté de la MFP « déclarée ».

Selon cette classification, le diagnostic de MFP nécessite la présence de trois critères majeurs et d'au moins un critère mineur (7).

Le premier critère majeur est la présence sur la biopsie ostéomédullaire (BOM) d'une prolifération mégacaryocytaire comportant des signes d'atypie : mégacaryocytes de grande ou petite taille avec un rapport nucléocytoplasmique anormal et des noyaux hyperchromatiques, repliés de façon anormale. Cette prolifération est associée dans la MFP à sa phase d'état à une fibrose réticulinique

et/ou collagène de grade 2 ou 3. En l'absence de fibrose réticulinique de grade supérieur à 1, le diagnostic de MFP préfibrotique nécessite l'association aux anomalies des mégacaryocytes d'une cellularité médullaire augmentée pour l'âge, avec prolifération granuleuse, souvent associée à une érythropoïèse diminuée.

Le deuxième critère majeur est l'exclusion de la PV, de la TE, de la leucémie myéloïde chronique (LMC), des syndromes myélodysplasiques et autres néoplasies myéloïdes. Pour la PV, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont des critères suffisants si le taux de ferritine est normal ; sinon une supplémentation en fer est nécessaire afin de vérifier que le taux d'hémoglobine/hématocrite n'atteint pas les niveaux diagnostiques de la PV. La LMC est exclue par l'absence de réarrangement bcr/abl, dont la recherche n'est néanmoins pas nécessaire si d'autres marqueurs moléculaires sont présents (cf. critère majeur suivant). L'absence de signes de dysérythropoïèse ou de dysgranulopoïèse permet d'éliminer le diagnostic de syndrome myélodysplasique.

Le troisième critère majeur est la présence d'une mutation de JAK2, MPL ou CALR. En l'absence de ce critère, un autre marqueur de clonalité est exigé, ou à défaut l'exclusion d'une fibrose réactionnelle à une infection, une inflammation, une pathologie auto-immune, une leucémie à tricholeucocytes, une autre hémopathie lymphoïde, des métastases ou une cause toxique.

Les critères mineurs sont au nombre de quatre : hyperleucocytose supérieure ou égale à 11 G/l, augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH), anémie, splénomégalie palpable, auxquels s'ajoute pour la MFP à la phase d'état un cinquième critère, la leucoérythroblastose.

Tableau 28: Critères diagnostiques de la MFP d'après l'OMS 2016

Critères majeurs :		Critères mineurs :	
1	Biopsie Ostéo-Médullaire compatible (anomalie des mégacaryocytes sans fibrose réticulinique ou collagène ou hypercellularité grade 2 ou 3)	1	Leucocytose >11G/L
		2	Splénomégalie palpable
		3	Anémie non attribuée à une autre comorbidité
2	Aucun des critères de l'OMS en faveur d'une LMC, d'un MDS, d'une PV, d'une TE, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une autre néoplasie myéloïde.	4	Elévation du taux de LDH
		5	Leucoérythroblastose
3	Mise en évidence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL, ou en leur absence un autre marqueur de clonalité* et si absence, pas d'argument pour une myélofibrose secondaire (inflammation, cancer).		
*ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 /IDH2, SRSF2, SR3B1			

4. Diagnostic différentiel :

Les causes de fibrose médullaire autres que la MFP sont nombreuses (171).

En premier lieu, il faut penser à l'ensemble des NMP chroniques, au premier rang desquelles se situe la PV.

Les leucémies aiguës myéloïdes, celles à mégacaryocytes particulièrement, peuvent s'associer à une myélofibrose, plus rarement les leucémies, aiguës lymphoïdes.

De façon rare, le myélome ou les lymphomes non hodgkiniens peuvent s'accompagner d'une myélofibrose significative, mais le tableau clinique et biologique est souvent assez tranché pour ne pas poser de problème de diagnostic différentiel. Il en va tout autrement dans le lymphome de Hodgkin, au cours duquel le contingent proprement tumoral, c'est-à-dire les cellules de Reed-Sternberg, est rare, de sorte que la fibrose peut être au centre de la discussion diagnostique. Dans la leucémie à tricholeucocytes, les cellules tumorales peuvent également être rares, difficiles à reconnaître, et enfin la présence fréquente d'une splénomégalie peut rendre le tableau encore plus proche de la MFP.

Il est aussi classique de décrire des causes non hématologiques de myélofibrose. Les métastases médullaires d'un cancer solide sont souvent associées à un tableau clinique évocateur. Mais les pathologies auto-immunes peuvent aussi aboutir à une myélofibrose, soit comme élément central (myélofibrose auto-immune), soit dans le cadre plus large d'une affection comme le lupus érythémateux disséminé. Certaines maladies infectieuses se compliquent parfois de myélofibrose, comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, la tuberculose, la leishmaniose viscérale. Des pathologies à retentissement osseux peuvent aussi se compliquer de myélofibrose, comme le rachitisme, l'ostéodystrophie rénale, l'hyperparathyroïdie ou la maladie de Paget.

5. Scores et facteurs pronostiques

Scores pronostiques

Le plus ancien et le plus simple, le score de Lille, ne tient compte que du taux d'hémoglobine (seuil à 10 g/dl) et du nombre de leucocytes ($< 4 \text{ G/l}$ ou $> 30 \text{ G/l}$). La survie médiane attendue est respectivement de 93 mois, 26 mois et 13 mois pour 0, 1 ou 2 facteurs défavorables.

Le score IPSS (International Prognosis Scoring System) prend en compte l'âge (> 65 ans), la présence de signes généraux, la présence de blastes circulants (quel que soit le pourcentage), un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, une hyperleucocytose supérieure à $25 \times 10^9/\text{l}$. La présence de 0, 1, 2, ou ≥ 3 de ces facteurs défavorables définit les groupes de risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou élevé, avec des survies médianes respectives de 11, huit, quatre et deux ans (172).

Le DIPSS (Dynamic-IPSS) se différencie de l'IPSS par la plus forte pondération accordée à l'anémie, en attribuant deux points à un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, un point à chacun des autres facteurs. Les scores de 0, 1-2, 3-4 et 5-6 définissent respectivement le risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé, avec, dans la cohorte étudiée, des survies médianes respectivement non atteintes, 14,2 ans, quatre ans et 1,5 an (173).

Enfin le DIPSS-plus ajoute aux paramètres pris en compte par le DIPSS la thrombopénie ($< 100 \text{ G/l}$), les besoins transfusionnels et le caryotype (défavorable si complexe ou si +8, -7/7q-, -5/5q-, 12p-, inv(3), i(17q), réarrangement 11q23).

La prise en compte de ces huit facteurs permet de définir quatre groupes de risque : faible (0), intermédiaire-1 (1), intermédiaire-2 (2-3) et élevé (≥ 4) (174).

Le DIPSS et le DIPSS-plus, scores dynamiques, sont utilisables tout au long de la maladie et non pas simplement au diagnostic, comme c'est le cas pour le score de Lille ou pour l'IPSS. Le score DIPSS-plus possède un pouvoir de discrimination important (174).

Les quatre groupes pronostiques ont des médianes de survie très distinctes : 185 mois pour le groupe de faible risque, 78 mois pour intermédiaire-1, 35 mois pour intermédiaire-2, et 16 mois pour le haut risque.

Le risque de transformation leucémique peut être prédit avec deux facteurs seulement, à savoir les plaquettes inférieures à 100 G/l et le caryotype défavorable. Si aucun de ces deux facteurs n'est présent, le risque de transformation leucémique est de 6 % à cinq ans et 12 % à dix ans (groupe faible risque). Si l'un des deux facteurs péjoratifs est présent, le risque leucémique à cinq et dix ans croît respectivement à 18 % et 31 %.

Impact pronostique des mutations

Ces scores pronostiques ne prennent pas en compte l'impact des différentes mutations observées dans la MFP. Une méta-analyse, regroupant six séries publiées en 2013 et 2014 a conclu à la valeur pronostique favorable de la mutation CALR en comparaison avec JAK2, cette différence étant moins sensible dans la population asiatique (175). Ces données ont été confirmées par une autre méta-analyse regroupant 12 séries de la littérature et comportant au total plus de 1500 patients

(176). Cet avantage de survie semble limité aux mutations CALR de type 1, comme évoqué plus haut (171).

D'autres mutations ayant une valeur pronostique péjorative ont été plus récemment mises en évidence : ASXL1, EZH2, SRSF2 et IDH. Seules les mutations de ASXL1 ont une valeur pronostique péjorative indépendante des scores IPSS et DIPSS-plus (177) (178).

La découverte de l'impact pronostic de ces mutations a amené à proposer d'autres score pronostic :

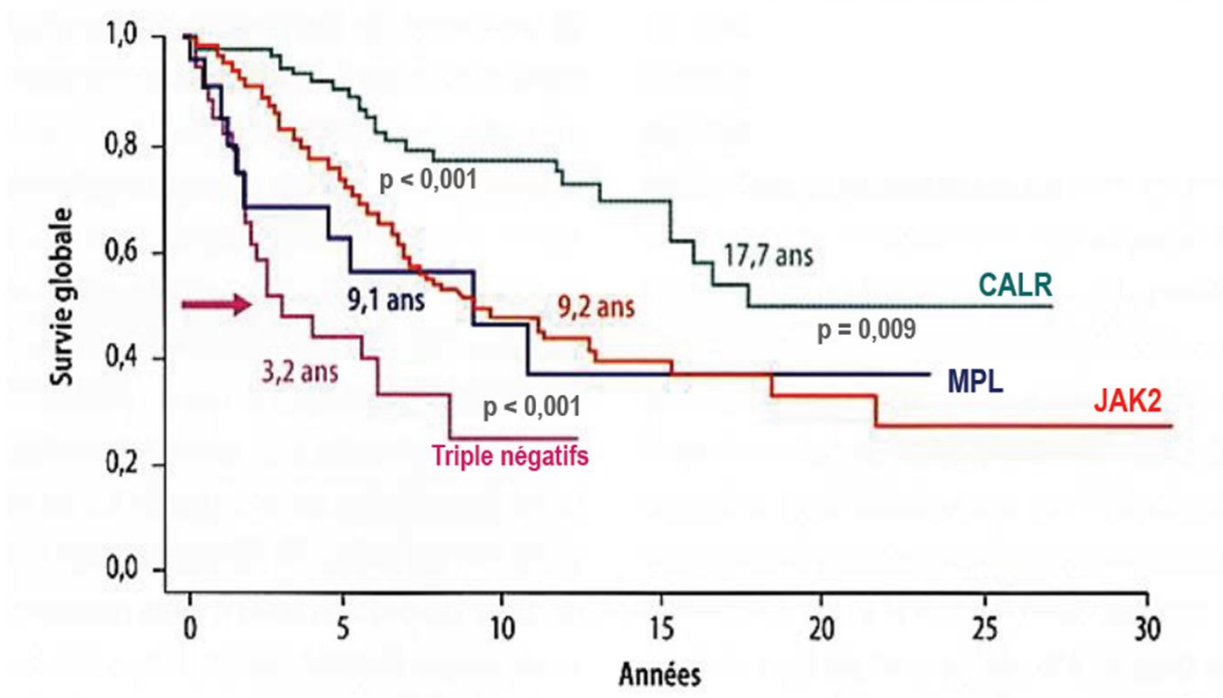
- MIPSS 70: mutation-enhanced international prognostic system for transplant-age patients (age ≤ 70 years)
- GIPSS: Genetically Inspired Prognostic Scoring System
- MIPSS 70+ version 2.0 Mutation and karyotype enhanced international prognostic system

Tableau 29: Définition des scores pronostiques utilisés dans la MFP

	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Age >65 ans	X	X	X
Symptômes présents	X	X	X
Anémie-Hb < 10g/dL	X	X	X
Leucocytes > 25G/L	X	X	X
Blastes circulants ≥ 1%	X	X	X
Thrombopénie <100G/L	-	-	X
Besoins transfusionnels	-	-	X
Caryotype défavorable	-	-	X
Système de points	1 point pour chaque item	1 point pour chaque item sauf Hb =2	1 point pour chaque item
IPSS : International Prognostic Score System DIPSS : Dynamic IPSS			

Tableau 30: Catégorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques IPSS/DIPSS/DIPSS+

RISQUE	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Faible	0	0	0
Intermédiaire 1	1	1-2	1
Intermédiaire 2	2	3-4	2-3
Fort	≥ 3	5	≥ 4



Signification pronostique indépendante des scores IPSS et DIPSS

Figure 22 : Courbe de survie en fonction des mutations JAK2, CALR et MPL

Tableau 31 : Catégorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques MIPSS 70

MIPSS 70	
	<p><u>Genetic variables:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. One HMR mutation (1 point) 2. ≥ 2 HMR mutations (2 points) 3. Type 1/like CALR absent (1 point) <p><u>Clinical variables:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobin < 10 g/dl (1 point) 2. Leukocytes $> 25 \times 10^9/l$ (2 points) 3. Platelets $< 100 \times 10^9/l$ (2 points) 4. Circulating blasts $\geq 2\%$ (1 point) 5. Constitutional symptoms (1 point) 6. Bone marrow fibrosis grade ≥ 2 (1 point)
Low risk	0–1 points (27,7 years)
Intermediate risk	2–4 points (7,1 years)
High risk	≥ 5 points (2,7 years)

Tableau 32 : Catégorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques MIPSS70+ version 2.0

MIPSS70+ version 2.0	
	<p><u>Genetic variables:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VHR karyotype (4 points) 2. Unfavorable karyotype (3 points) 3. ≥ 2 HMR mutations* (3 points) 4. One HMR mutation* (2 points) 5. Type 1/like CALR absent (2 points) <p><u>Clinical variables:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Constitutional symptoms (2 points) 2. Severe anemia ** (2 points) 3. Moderate anemia** (1 point) 4. Circulating blasts $\geq 2\%$ (1 point)
Very low risk	Zero points (not reached)
Low risk	1–2 points (10 years)
Intermediate risk	3–4 points (7 years)
High risk	5–8 points (3,5 years)
Very high risk	≥ 9 points (1.8 years)

Tableau 33 : Catégorisation par groupe de risque en fonction des scores pronostiques GIPSS

	GIPSS
	<p>Genetic variables:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VHR karyotype (2 points) 2. Unfavorable karyotype (1 point) 3. Type 1/like CALR absent (1 point) 4. ASXL1 mutation (1 point) 5. SRSF2 mutation (1 point) 6. U2AF1Q157 mutation (1 point)
Low risk	Zero points (26.4 years)
Intermediate-1 risk	One point (8 years)
Intermediate-2 risk	Two points (4.2 years)
High risk	≥3 points (2 years)

6. Traitement :

Le traitement de la MFP a longtemps été très décevant, ne visant qu'à contrôler la leucocytose et les symptômes, au moins de façon temporaire. Il faut souligner que les options thérapeutiques de la MFP sont essentiellement les mêmes que lorsque la myélofibrose est secondaire à une PV ou à une TE. Il est utile de discuter le traitement de la MFP en suivant une démarche opérationnelle (166).

6.1 Orientations thérapeutiques

➤ Anémie

Lorsque l'anémie est au premier plan des préoccupations, l'érythropoïétine (EPO) peut être utilisée. Le facteur prédictif de la réponse est le taux de base d'EPO

endogène, avec de bons résultats surtout lorsque ce taux est inférieur à 100 mU/ml, chez les patients non transfusés et n'ayant pas de splénomégalie massive.

Si **les androgènes** peuvent donner une réponse favorable sur le taux d'hémoglobine et de plaquettes, notamment le **danazol**, ces médicaments nécessitent une surveillance attentive de la fonction hépatique et des précautions quant au risque de cancer de la prostate chez l'homme. Le taux de réponse sur l'anémie est de l'ordre de 30 %, avec un délai médian de réponse de cinq mois pour une durée de réponse médiane de 14 mois.

Il peut être utile de commencer le traitement de l'anémie par le danazol plutôt que par l'EPO lorsque les taux d'EPO endogène sont élevés, laissant présager une mauvaise réponse aux agents stimulant l'érythropoïèse.

Les **agents immunomodulateurs (IMiD)** peuvent avoir un intérêt dans l'anémie associée à la MFP. La comparaison du **thalidomide** en monothérapie versus **lénalidomide** en monothérapie versus **lénalidomide et prednisone** donne un avantage à cette dernière association [39]. L'ajout de prednisone au lénalidomide ne modifie que peu le taux de réponse (38 % contre 34 %) mais augmente drastiquement la durée de la réponse, qui passe de 7 à 34 semaines.

Le thalidomide utilisé à dose élevée et en monothérapie induit des toxicités rédhibitoires pour un taux de réponse de l'ordre de 30 %. À la dose de 50 mg/j, en association à la prednisone, le taux de réponse est de 62 % sur l'anémie, avec une meilleure tolérance (181).

Troisième représentant de la famille des IMiD, le **pomalidomide** a été utilisé dans la MFP, sans que l'on puisse le recommander à ce jour, étant donné les

résultats préliminaires négatifs d'une étude de phase 3 (Tefferi et al. résultats non publiés).

Dans certains cas, la **splénectomie** peut être utile pour diminuer les besoins transfusionnels, mais elle est grevée d'une importante morbidité (infections, saignements, thrombose) et d'une mortalité non négligeable, de l'ordre de 10 %. La réponse concernant l'anémie n'est durable que chez un patient sur cinq. La splénectomie peut aussi se compliquer d'une hépatomégalie liée à la métaplasie myéloïde. En cas d'anémie hémolytique corticorésistante, la splénectomie reste une option intéressante. Le problème de l'anémie soulève aussi celui des transfusions et de la surcharge martiale. La chélation doit être envisagée en fonction de l'espérance de vie (évaluée par les scores pronostiques).

➤ **Splénomégalie et signes généraux**

Une autre préoccupation dans la MFP est le développement de la splénomégalie et des symptômes généraux, dont l'évolution est le plus souvent parallèle. Tant que la splénomégalie est asymptomatique tant localement (douleur, pesanteur) qu'en termes de signes généraux, **l'abstention thérapeutique** est justifiée, bien que **l'interféron** puisse peut-être freiner l'évolution de la maladie.

Ce résultat n'est obtenu qu'au prix d'une certaine toxicité et d'une altération de la qualité de vie, avec un bénéfice semble-t-il limité aux patients avec mutation JAK2 (V617F) (182).

Le traitement par **hydroxyurée** donne une réponse chez un peu moins d'un patient sur deux, et cette réponse, souvent très partielle, ne dure en moyenne

qu'une année (182) . L'hydroxyurée présente aussi l'inconvénient de souvent aggraver les cytopénies.

Les autres agents cytotoxiques utilisés auparavant dans les NMP (**melphalan, pipobroman, busulfan**) ne sont plus guère utilisés, car ils sont à la fois peu efficaces et non dénués de toxicité à court terme (anémie, thrombopénie) et à long terme (risque leucémogène).

En analyse multifactorielle, **la splénectomie** apparaissait comme un facteur de survie péjoratif. En conséquence, la splénectomie ne doit être proposée que dans un cadre d'urgence (fissure/rupture splénique) ou en cas d'inefficacité de toutes les autres options thérapeutiques. Bien entendu, la splénectomie par elle-même ne doit pas être entièrement tenue pour responsable de cette évolution négative, car il est clair que l'indication de splénectomie est posée chez les patients dont le pronostic est le plus péjoratif.

La place de **la radiothérapie** est actuellement limitée de fait aux patients précédemment identifiés comme candidats à la splénectomie mais qui présentent des contre-indications à la chirurgie.

Il est habituel d'utiliser des faibles doses de radiothérapie fractionnée (≤ 1 Gy/j), en modulant le traitement en fonction de la régression de la splénomégalie et en arrêtant l'irradiation dès qu'un résultat suffisant est obtenu. La dose totale de radiothérapie ne dépasse pas en général une dizaine de Gy.

Même à faibles doses, la radiothérapie comporte le risque de développement de cytopénies sévères chez un patient sur trois, et de toute façon le résultat n'est que très transitoire (183). Une diminution des douleurs spléniques est obtenue

néanmoins dans plus de 90 % des cas, et une diminution de plus de 50 % du volume de la rate dans plus de 80 % des cas. Il est aussi possible de délivrer la radiothérapie en une seule fraction (184).

6.2 Traitements ciblés

Les thérapeutiques précédemment évoquées sont concurrencées par les thérapies ciblées, dont la place n'est pas encore complètement définie, notamment dans la MFP de faible risque.

Il faut évoquer en premier lieu les inhibiteurs de JAK, dont le chef de file actuel est le ruxolitinib (Jakavi®).

Dans les MF, l'analyse de l'essai « COntrolled MyeloFibrosis study with ORal JAK inhibitor Treatment (COMFORT III) (185), randomisé contre le « meilleur traitement disponible » portait sur 219 patients présentant une MFP ou MFS à PV ou TE.

L'efficacité, jugée sur la diminution significative de la taille de la rate, a été prouvée avec une réduction de plus de 35% du volume de la rate à 48 semaines du début du traitement.

Les patients randomisés dans le bras ruxolitinib ont présenté une survie plus longue par rapport aux patients n'ayant pas reçu le traitement (185).

6.3 La greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse est d'une manière générale réservée à la MFP.

La place de l'allogreffe de cellules souches dans la MFP, seule proposition thérapeutique à visée réellement curative (sous réserve des effets restant à

confirmer du ruxolitinib), a été définie par une récente conférence de consensus de l'ELN et de l'European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT) (186) . Les patients de risque intermédiaire-2 ou élevé dans les différents scores pronostiques et âgés de moins de 70 ans sont des candidats potentiels à l'allogreffe, qui offre des taux de survie globale supérieurs à ceux des autres thérapeutiques.

Les patients de risque intermédiaire-1 et âgés de moins de 65 ans sont aussi candidats à l'allogreffe s'ils sont transfusion dépendants, s'ils ont plus de 2 % de blastes dans le sang ou s'ils ont des facteurs cytogénétiques défavorables. Il est également légitime de prendre en compte dans l'indication d'allogreffe les profils mutationnels ayant un impact pronostique indépendant du DIPSS-plus.

Pour les patients de score DIPSS-plus faible/intermédiaire-1, la survie médiane est de 20 ans lorsqu'ils sont mutés pour CALR et non mutés pour ASXL1, et de quatre ans seulement lorsqu'ils sont non mutés pour CALR et mutés pour ASXL1 (178). Il est logique dès lors d'envisager d'étendre l'indication d'allogreffe à cette dernière catégorie de patients.

6.4 Indications thérapeutiques

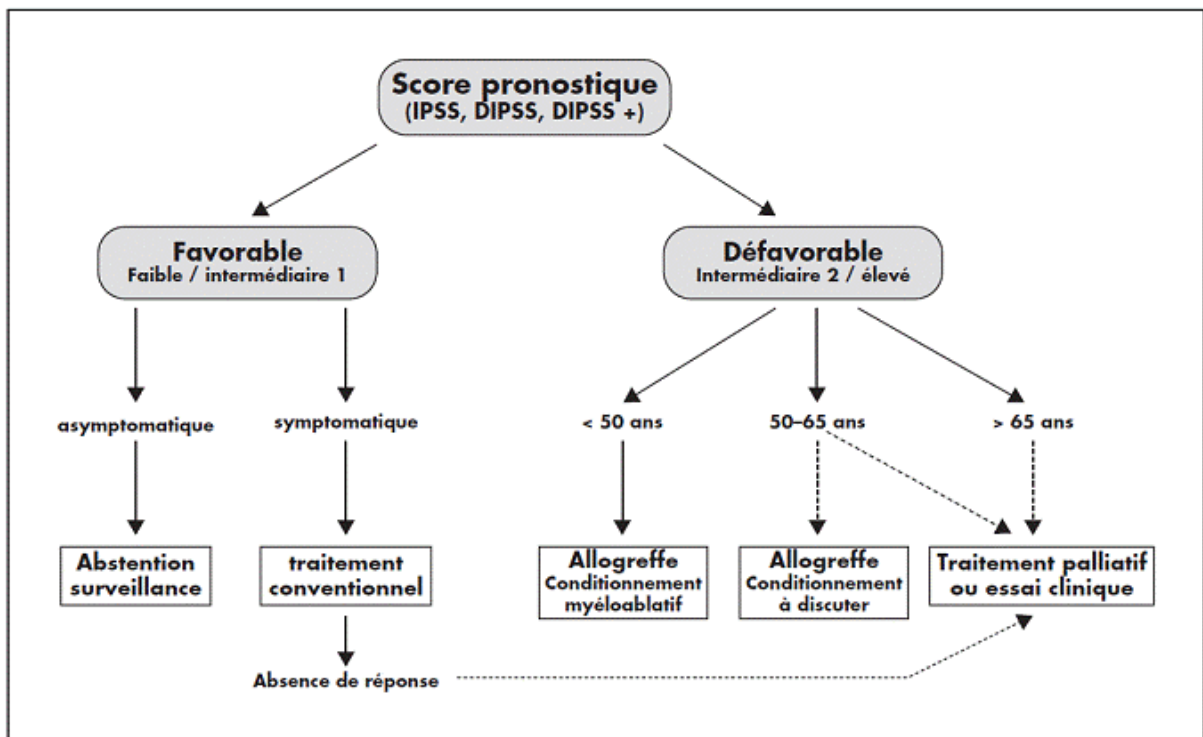


Figure 23 : Prise en charge thérapeutique des myélofibroses en fonction de leur score IPSS/DIPSS/DIPSS+ (187)

Tableau 34 : Critères de réponse au traitement dans la MFP

Catégorie de réponse	Critères de réponse (durée ≥ 12 semaines)
Réponse complète	<p>Moelle : normocellularité, blastes < 5 %, fibrose ≤ grade 1</p> <p>Sang : hémoglobine ≥ 10 g/dl et < LSN, neutrophiles ≥ 1 G/l et < LSN, plaquettes > 100 G/l et < LSN, < 2 % de cellules myéloïdes immatures</p> <p>Avec des critères cliniques : résolution des symptômes, rate et foie non palpables, pas d'élément en faveur d'une hématopoïèse extramédullaire</p>
Réponse partielle	<p>Moelle : normocellularité, blastes < 5 %, fibrose ≤ grade 1</p> <p>Sang : hémoglobine > 8,5 g/dl mais > 10 g/dl et < LSN, neutrophiles ≥ 1 G/l et < LSN, plaquettes ≥ 50 G/l mais < 100 G/l et < LSN, < 2 % de cellules myéloïdes immatures</p> <p>Avec des critères cliniques : résolution des symptômes, rate et foie non palpables, pas d'élément en faveur d'une hématopoïèse extramédullaire</p>
Amélioration clinique	<p>Obtention d'une réponse sur l'anémie, la splénomégalie ou les symptômes cliniques (cf. critères définis dans items suivants) sans autres signes de maladie progressive</p>
Reponse sur l'anémie	<p>Pour les patients non dépendants des transfusions, augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ; obtention de l'indépendance transfusionnelle pour les autres patients</p>
Reponse splénique	<p>Débord sous-costal de 5-10 cm qui devient non palpable, ou diminution ≥ 50 % du débord si initialement > 10 cm.</p> <p>Si la rate déborde de moins de 5 cm avant traitement, elle</p>

	<p>n'est pas un critère de réponse</p> <p>La réponse clinique doit être confirmée par la démonstration IRM ou TDM d'une diminution de volume d'au moins 35 %</p>
Réponse sur les symptômes	Réduction ≥ 50 % du score MPN-SAF TSS
Maladie progressive	<p>Apparition d'une splénomégalie débordant d'au moins 5 cm, ou augmentation ≥ 100 % d'une splénomégalie débordant de 5-10 cm au départ, ou augmentation ≥ 50 % d'une splénomégalie débordant de plus de 10 cm au départ, ou transformation leucémique, ou</p> <p>≥ 20 % de blastes dans le sang (valeur absolue ≥ 1 G/l) durant au moins deux semaines</p>
Maladie stable	Ne répond ni à la définition de la progression, ni à celle de la rechute
Rechute	<p>Perte des critères d'amélioration clinique après obtention d'une réponse complète ou partielle ou d'une amélioration clinique</p> <p>ou</p> <p>Perte des critères de réponse « anémie » pendant plus d'un mois</p> <p>ou</p> <p>Perte de la réponse splénique pendant plus d'un mois</p>

CONCLUSION

Les néoplasies myéloprolifératives, sont des hémopathies malignes, qui touchent l'adulte et en particulier le sujet âgé.

La découverte de ces affections est souvent fortuite, devant des anomalies de l'hémogramme, d'où l'intérêt de bien analyser ce bilan. Cependant il n'y a pas de symptomatologie spécifique aux NMP, ils sont dotés d'un énorme polymorphisme clinique dont le maître signe clinique reste la splénomégalie.

Ces pathologies représentent aujourd'hui un support indispensable à la recherche relative aux mécanismes d'oncogenèse, à l'étude des cellules souches hématopoïétiques, ainsi qu'au développement de nouvelles thérapies moléculaires ciblées.

L'arsenal thérapeutique des NMP Ph-négatifs est encore limité, mais avec l'arrivée des premiers traitements ciblés et des développements autour de l'Interféron, il est probable que les dix années qui viennent conduisent à revisiter totalement les attitudes thérapeutiques, à l'instar de ce qui s'est passé dans d'autres hémopathies comme dans la leucémie lymphoïde chronique. L'essor sans précédent de la biologie moléculaire permet la mise en place de nombreuses études cliniques pilotées ou adossées à la génomique.

RESUME

Introduction : néoplasies myéloprolifératives (NMP) Ph1 négatif classiques sont des hémopathies malignes d'évolution chronique comprenant la thrombocytémie essentielle (TE) et la polyglobulie primitive (PV) et la myélofibrose primitive. L'évolution qu'a connue la physiopathologie, a influencé la prise en charge des patients avec une amélioration du pronostic.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive, réalisée sur une période de 6 ans, allant de janvier 2016 à décembre 2021, concernant 26 cas de NMP.

Résultats : au cours de la période d'étude, 26 cas ont été diagnostiqués comme NMP dont 13cas (50%) de PV, 8 cas de TE (31%) et 5cas de MFP (19%). L'âge médian était de 56 ans pour la PV, 53 ans pour la TE et 59 pour la MFP. On note une nette prédominance masculine pour la PV et MFP avec un sex ration respectivement de 3,3 et 1,5. La découverte fortuite était la circonstance de découverte la plus fréquente suivi des complications thromboemboliques. L'examen clinique trouvait une SMG dans 70% des cas. Les données de l'hémogramme ont objectivé une $Hb \geq 18,5$ chez 50%, une thrombocythose chez 50 % et une érythromyélocytémie chez 19 % des cas. Sur le plan moléculaire, la mutation JAK2 a été trouvée chez 50 % des cas et la mutation Calréticuline chez 23% des cas. Le traitement de 1^{ère} intention a fait appel à l'hydroxyurée chez 80% et au Ruxolitinib chez 7 % des patients. Après un suivi médian de 48 mois, la survie globale est de 92% (100% pour les TE, 92% pour la PV et 80% pour la MFP)

Conclusion : Les NMP Ph-négatifs représentent aujourd'hui un support indispensable à la recherche relative aux mécanismes d'oncogenèse, à l'étude des cellules souches hématopoïétiques, ainsi qu'au développement de nouvelles thérapies moléculaires ciblées.

SUMMARY

Introduction: Classical Ph1–negative myeloproliferative neoplasm (MPN) are hematological malignancies of chronic evolution including essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis. The evolution of the pathophysiology has influenced the patients care with an improved prognosis.

Materials and methods: This is a retrospective analytical and descriptive study, carried out over a period of 6 years, from January 2016 to December 2021, concerning 26 cases of MPN.

Results: During the study period, 26 cases were diagnosed as MPN, of which 13 cases (50%) were PV, 8 cases were TE (31%) and 5 cases were MFP (19%). The median age was 56 years for PV, 53 years for TE and 59 years for MFP. There was a clear male predominance for PV and MFP with a sex ratio of 3.3 and 1.5 respectively. Incidental finding was the most frequent circumstance of discovery, followed by thromboembolic complications. The clinical examination revealed GMS in 70% of cases. Blood count data showed $Hb \geq 18.5$ in 50%, thrombocytosis in 50%, and erythromyelism in 19% of cases. Molecularly, the JAK2 mutation was found in 50% of cases and the Calreticulin mutation in 23% of cases. First–line treatment was hydroxyurea in 80% and Ruxolitinib in 7% of patients. After a median follow–up of 48 months, the overall survival was 92% (100% for TE, 92% for PV and 80% for MFP)

Conclusion: Ph–negative NMPs represent today an essential support for research on the mechanisms of oncogenesis, the study of hematopoietic stem cells, and the development of new molecular targeted therapies.

ملخص:

المقدمة: إن أورام التكاثر النقوي الكلاسيكية صبغى فيلادلفيا سلبى هي اورام دموية مزمنة ، بما في

ذلك أورام كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات مجهولة السبب والتليف النقوي وقد أثر تطور الفيزيولوجيا المرضية على رعاية المرضى وتحسين التشخيص.

المواد والطرق: هذه دراسة تحليلية وصفية بأثر رجعي ، أجريت على مدى 6 سنوات ، من كانون

الثاني/يناير 2016 إلى كانون الأول/ديسمبر 2021 ، فيما يتعلق بـ 26 حالة لأورام التكاثر النقوي.

النتائج: أثناء فترة الدراسة ، تم تشخيص 26 حالة على أنها مصابة ، من بينها 13 حالة اورام كثرة

الحمر الحقيقية (50%) ، وثمانى حالات على اورام كثرة الصفيحات (31%) ، وخمس حالات على أنها تليف

نقوي (19%). وكان متوسط العمر 53 عاما لكثرة الصفيحات المجهولة، 56 عاما لاورام كثرة الحمر و 59 عاما

للتليف النقوي وكانت هناك هيمنة واضحة للذكور على هذان الاخيرين مع نسبة الجنسين 3.3 و 1.5 على

التوالي. وكانت النتيجة العرضية أكثر ظروف الاكتشاف تكرارا، تليها مضاعفات الانسداد التجلطي وكشف الفحص

السريري عن وجود تضخم الطحال في 70% من الحالات. وأظهرت بيانات العد الدموي $Hb \geq 18.5$ في 50%، و

كثرة الصفيحات في 50% من الحالات ، و احمرار الدم في 19% من الحالات. عثر علم الأحياء الجزيئي على

طفرة JAK2 في 50% من الحالات وتحول Calreticulin في 23% من الحالات. وكان العلاج بالهيدروكسي

يوربا في 80% والروكسوليتينيب في 7% من المرضى. وبعد المتابعة الوسيطة لمدة 48 شهرا ، كان إجمالي

البقاء على قيد الحياة 92% (100% بالنسبة إلى اورام كثرة الصفيحات ، 92% بالنسبة لاورام كثرة الحمر

الحقيقية و 80% بالنسبة للتليف النقوي.

الاستنتاج: تمثل أورام التكاثر النقوي الكلاسيكية صبغى فيلادلفيا سلبى اليوم دعماً أساسياً للبحوث

المتعلقة بآليات توليد الأورام ، ودراسة الخلايا الجذعية الدموية ، وتطوير علاجات جديدة موجهة إلى الجزيئات.

ANNEXES

Annexe : Fiche d'exploitation utilisée pour l'étude.

<p>Identité :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Nom, prénom :2. Sexe :3. Age :4. Origine :5. Profession :6. N° du dossier :7. N° du téléphone :8. Statut marital :9. Niveau socioéconomique :10. Assurance maladie : <p>Antécédents :</p> <p><u>Personnels :</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. ATCD de tuberculose ou de contagion: oui non2. ATCD de cancers: oui non3. ATCD toxique: tabagisme: oui non alcoolisme: oui non autre:4. Autre: <p><u>familiaux:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. cas similaires:2. ATCDS de cancer : <p>Clinique :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Admission via : Urg C/s Référé2. M.H :	<p>3. Signes fonctionnels :</p> <ul style="list-style-type: none">-Sx généraux : Fièvre, AMG, asthénie, sueur-Syndrome d'hyperviscosité-Prurit aquagénique-Erythrose faciale et palmaire-Erythromyéléémie <p>4. Manifestations hématologiques :</p> <ul style="list-style-type: none">-Sd anémique, Sd Hémorragique-Sd infectieux-Sd Tm Gg HMG SMG <p>Paraclinique :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Biologie :<ul style="list-style-type: none">➤ NFS : Hb = ; Hte=;GB= (PNN=); PLQ ; Frottis sanguin➤ EPO➤ BOM➤ Biologie moléculaire : Mutation JAK2/CALR/MPL2. Radiologie :<ul style="list-style-type: none">➤ Echographie abdominale Normal /pathologique:➤ Rate : Normale: Oui Non Splénomégalie: Oui Non➤ Foie : Normale: Oui Non Hépatomégalie: Oui Non Adénopathie: Oui Non
--	---

Traitement :

- Date de début du traitement
- Traitement d'urgence
- Traitement de 1ere ligne
- Traitement de 2eme ligne

Evaluation

- Rémission complète
- rémission partielle
- progression :
Acutisation/Myelofibrose
- stabilité
- décès
- perdu de vue
- Rechute : oui non
- Rattrapage :
- Décès
 - . Date :
 - . Cause
- Toxicité:
 - hématologique: oui non
 - digestive: oui non
 - décès toxique: oui non
 - Cutanéomuqueux : oui non

BIBLIOGRAPHIE

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951 ; 6 : 372–5.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCRABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1031–7.
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005 ; 434 : 1144–8.
4. Guérin E, Praloran V, Lippert E. Les mutations de JAK2 dans les syndromes myéloprolifératifs en 2008. *Hématologie* 2008 ; 14 : 368–77.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005 ; 365 : 1054–61.
6. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1779–90.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405.
8. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer cell*. 2005;7(4):387–97.
9. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE, 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome biology*. 2004;5(12):253.188.

10. Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. 2013;32(21):2601–13.
11. Mosca M, Vertenoel G, Toppaldoddi KR, Plo I, Vainchenker W. Aspects biologiques de la voie JAK/STAT dans les néoplasmes myéloprolifératifs classiques négatifs pour BCR–ABL. *Bulletin du cancer*. 2016;103(6 Suppl 1):S16–28.
12. Bandaranayake RM, Ungureanu D, Shan Y, Shaw DE, Silvennoinen O, Hubbard SR. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F. *Nature structural & molecular biology*. 2012;19(8):754–9.
13. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, Ruutu T. Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood*. 1991;78(11):3066–9.
14. de la Chapelle A, Sistonen P, Lehvaslaiho H, Ikkala E, Juvonen E. Familial erythrocytosis genetically linked to erythropoietin receptor gene. *Lancet*. 1993;341(8837):82–4.
15. Bento C, Percy MJ, Gardie B, Maia TM, van Wijk R, Perrotta S, et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Human mutation*. 2014;35(1):15–26.
16. Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, Girodon F, Dobo I, Praloran V, et al. The JAK2–V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2006;108(6):1865–7.

17. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141–9.
18. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Mesa RA, Hogan WJ, Ketterling RP, et al. Extending Jak2V617F and MplW515 mutation analysis to single hematopoietic colonies and B and T lymphocytes. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2007;25(9):2358–62.
19. Lacout C, Pisani DF, Tulliez M, Gachelin FM, Vainchenker W, Villeval JL. JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood*. 2006;108(5):1652–60.
20. Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, Looser R, Dirnhofer S, Schwaller J, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 2008;111(8):3931–40.
21. Hasan S, Lacout C, Marty C, Cuingnet M, Solary E, Vainchenker W, et al. JAK2V617F expression in mice amplifies early hematopoietic cells and gives them a competitive advantage that is hampered by IFNalpha. *Blood*. 2013;122(8):1464–77.
22. Li J, Kent DG. JAK2V617F homozygosity drives a phenotypic switch in myeloproliferative neoplasms, but is insufficient to sustain disease. 2014;123(20):3139–51.
23. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood*. 2006;108(7):2435–7.
24. Jeromin S, Haferlach T, Grossmann V, Alpermann T, Kowarsch A, Haferlach C, et al. High frequencies of SF3B1 and JAK2 mutations in

refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis strengthen the assignment to the category of m.

25. Defour JP, Chachoua I, Pecquet C, Constantinescu SN. Oncogenic activation of MPL/thrombopoietin receptor by 17 mutations at W515: implications for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Resea.*

26. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood.* 2011;117(10):2813–6.

27. 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 medicine.* 2006;3(7):e270.

28. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood.* 2008;112(3):844–7.

29. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *The New England journal of medicine.* 2013;369(25):2391–405.

30. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine.* 2013;369(25):2379–90.

31. Balligand T, Achouri Y, Pecquet C, Chachoua I, Nivarthi H, Marty C, et al. Pathologic activation of thrombopoietin receptor and JAK2–STAT5 pathway by frameshift mutants of mouse calreticulin. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America,.*

32. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, Nivarthi H, Albu RI, Marty C, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood*. 2016;127(10):1325–35.
33. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, El-Khoury M, Chachoua I, Tulliez M, et al. Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. *Blood*. 2016;127(10):1317–24.
34. Broseus J, Park JH, Carillo S, Hermouet S, Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood*. 2014;124(26):3964–6.
35. Chauveau A, Nibourel O, Tondeur S, Paz DL, Mansier O, Paul F, et al. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. *Haematologica*. 2017;102(1):e15–e6.
36. Oh ST, Simonds EF, Jones C, Hale MB, Goltsev Y, Gibbs KD, Jr., et al. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;116(6):988–92.
37. Swaminathan G, Tsygankov AY. The Cbl family proteins: ring leaders in regulation of cell signaling. *Journal of cellular physiology*. 2006;209(1):21–43.
38. Schwaab J, Ernst T, Erben P, Rinke J, Schnittger S, Strobel P, et al. Activating CBL mutations are associated with a distinct MDS/MPN phenotype. *Annals of hematology*. 2012;91(11):1713–20.
39. Chauveau A, Ianotto J-C, Ugo V, Lippert E. Mutations de la calréticuline dans les syndromes myéloprolifératifs : le chaînon manquant ? *Hématologie* 2014;20 (1) : 15–9.

40. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*. 2014;123(22):e123-33.
41. Tefferi A, Lim KH, Levine R. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1117; author reply -8.
42. Mahfoudhi E, Secardin L, Scourzic L, Bernard O, Vainchenker W, Plo I. [Properties and biological roles of TET proteins during embryogenesis and in hematopoiesis]. *Medecine sciences : M/S*. 2015;31(3):268-74.
43. Quivoron C, Couronne L, Della Valle V, Lopez CK, Plo I, Wagner-Ballon O, et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer cell*. 2011;20(1):25-38.
44. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Grinfeld J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):601-12.
45. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220-8.
46. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220-8.
47. Heuck G. Zwei Falle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. [Two cases of leukemia with peculiaria.

48. Vaquez H. Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et peristente (On a special form of .
49. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England journal of medicine*. 2005;352(17):1779–90.
50. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al.
51. 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*.
52. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization.
53. Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, et al. Twenty-five years of.
54. Troussard X, Duchenet V, Cornet E, , et al. [Haematological malignancies:.
55. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, , et al. Myeloproliferative neoplasms:.
56. Deadmond MA, Smith-Gagen JA. Changing incidence of Myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973–2011. *J Cancer Res Clin Oncol*. déc 2015;141(12):2131–8.
57. Byun JM, Kim YJ, Youk T, , et al. Real world epidemiology of myeloproliferative.
58. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, et al. Significant increase in.
59. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patientsurvival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br J Haematol*. Août 2016;174(3):382–96.

60. A. Benmoussa et coll .La mutation V617F du gène JAK2 chez les malades de syndromes myéloprolifératifs au Maroc : contribution au diagnostic et perspectives thérapeutiques . Pathologie Biologie 59 (2011) e89–e92.
61. Amal ZOURAIR. à propos de 53 cas et revue de la littérature 2013.
62. Benmansour. Etude épidémiologique des syndromes myéloprolifératifs chroniques dans l'Ouest Algérien : caractérisation moléculaire 2016.
63. 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 1976 ; 295 : 913–6.
64. Elliot MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia.
65. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with.
66. Padaro E, Agbetiafa K, Delagnon IM, Kueviakoe, Layibo Y, Ameghbor Ket al Syndromes myéloprolifératifs « Philadelphie négatif » et mutation JAK2V617F : étude des 15 premiers cas ayant bénéficié de cette recherche au Togo Ann Biol Clin 2012 ; 70 (5) : 591–4.
67. Tefferi A et al ,mayo clinic ,Italie.
68. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management.Blood 2002;100:4272–90.
69. Berlin NI, Lewis SM. Measurement of total RBC volume relative.
70. International Committee for Standardization in Haematology (ICSH).
71. Spivak JL. Polycythemia vera : myths, mechanisms, and management.

72. Gangat N, Strand J, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Pardanani.
73. Swolin B, Weinfeld A, Westin J. A prospective long-term cytogenetic.
74. Gong JZ, Cook JR, Greiner TC, Hedvat C, Hill CE, Lim MS, et al.
75. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005 ; 365 : 1054-61.
76. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005 ; 352 :1779-90.
77. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 387-97.
78. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 387-97.
79. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:.
80. Cassinat B, Laguillier C, Gardin C, de Beco V, Burcheri S, Fenaux P, et al. Classification of myeloproliferative disorders in the JAK2 era: is there a role for red cell mass? *Leukemia* 2008;22:452-3.
81. 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* 2007;356:459-68.
82. <https://www.medical-actu.com/cours/hematologie/polyglobulie/>.

83.

<http://aihemato.cluster013.ovh.net/AIH/documents/Cours%20DES/DES%202019-05-17/F.%20Girodon%20CAT%20diagnostique%20devant%20une%20Erythrocytose.pdf>.

84. Percy MJ, Lee FS. Familial erythrocytosis: molecular links to red blood cell control. *Haematologica* 2008;93:963-7.

85. Kralovics R, Prchal JT. Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia. *Am J Hematol* 2001;68:115-21.

86. 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* 2005;23:2224-32.

87. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013;122:2176-84.

88. 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* 2005;23:2224-32.

89. Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. *Br J Haematol* 1994;86:233-5.

90. Cerquozzi S, A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J* 2015;5:e306.

91. Björklolm M, Derolf AR, Hultcrantz SY, Ekstrand C, Goldin LR, Andreasson B, et al. Treatment related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 2011;29:2410-5.
92. 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. *Journal of clinical oncology : offici.*
93. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complica.
94. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011;29:3907-13.
95. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high.
96. Hanft VN, Fruchtman SR, Pickens CV, Rosse WF, Howard TA, Ware RE. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood* 2000;95:3589-93.
97. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. *Blood* 1997;89:2319-27.

98. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664–70.
99. Plo I, Nakatake M, Malivert L, de Villartay JP, Giraudier S, Villeval JL, et al. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;112:1402–12.
100. Mullally A, Brueedigam C, Povoremo L, Heidel FH, Purdon A, Vu T, et al. Depletion of JAK2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- α in a murine model of polycythemia vera. *Blood* 2013;121:3692–702.
101. Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon- α for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia* 2016;30:776–81.
102. Najman A, Stachowiak J, Parlier Y, Gorin NC, Duhamel G. Pipobroman therapy of polycythemia vera. *Blood* 1982;59:890–4.
103. Passamonti F, Lazzarino M. Treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia: the role of pipobroman. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1483–8.
104. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011;29:3907–13.
105. Lawrence JH. Nuclear physics and therapy. Preliminary report on a new treatment for the treatment of leukemia and polycythemia. *Radiology* 1940;35:51–9.

106. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
107. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494-502.
108. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol* 2016;172:337-49.
109. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannuchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874-81.
110. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol* 2016;172:337-49.
111. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer.
112. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121:4778-81.
113. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.
114. Pignon MJ Thrombocytémie essentielle *Rev française des laboratoire* 1997;296; 27-31.

115. Ffrench M, Bryon PA. Place de la biopsie ostéomédullaire dans le diagnostic et le suivi des syndromes myéloprolifératifs chroniques. *Revue française des laboratoires*, octobre 1997 ;296 ;59–64 *Exp Hematol.* 2009;37(9):1016–1021.
116. Kiladjian JJ. The spectrum of JAK2–positive myeloproliferative neoplasms *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:561–6.
117. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V,.
118. Ben Said, M., Gandrille, S., Fischer, A. M., & Darnige, L. (2015). Caractéristiques clinico–biologiques des patients avec thrombocytémie essentielle en fonction de leur statut mutationnel JAK2 ou CALR : étude monocentrique de 40 patients et revue de la li.
119. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S,.
120. Thiele J, Kvasnicka HM, Mullauer L, Buxhofer–Ausch V, Gisslinger B,.
121. Sebahoun G. *Hématologie clinique et biologique* 14. Stark P, Regev A, Blickstein D, Lahav M, Shakali M. Thrombotic complication in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts *Am J hematol* 1997;56 ; 168–72.
122. Cervantes F Management of Essential Thrombocythemia *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:215–21.
123. 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* 2013;369:2379–90.16. Brière J.
124. Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL, Finke C, Belachew AA, Ketterling RP, et al. Calreticulin mutations and long–term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.148>.

125. Haslam K, Langabeer SE. Incidence of CALR mutations in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13121>.
126. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Masse´ A, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;24:1146–51.
127. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014;123: 1544–51.
128. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2014;123:1552–5.
129. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, Buck G, Wheatley K, Kiladjian JJ, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood*. 2012;120(7):1409–11.
130. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):2.
131. 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* 2015;5:e369.
132. 128. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential

thrombocytopenia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Onco.*

133. 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 thrombocytopenia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011;117(22):5857-9.

134. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocytopenia. 2016;128(20):2403-14.

135. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocytopenia. *Blood.* 2010;116(8):1205-10; quiz.

136. Alvarez-Larran A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Cervantes F, Besses C. Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocytopenia: an obser.

137. 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. *Journal of clinical oncology : offici.*

138. 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 thrombocytopenia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012;120(26):5128-33; q.

139. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, Deininger MW, Fletcher CD, Gerds AT, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(10):1193–207.
140. 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. .
141. 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. *The New England journal of medicine*. 1995;332(17):1132–6.
142. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high–risk essential thrombocythemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(1):33–45.
143. Cassinat B, Verger E, Kiladjian JJ. Interferon alfa therapy in CALR–mutated essential thrombocythemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(2):188–9.
144. Quintas–Cardama A, Abdel–Wahab O, Manshoury T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha–2a. *Blood*. 2013;122(6):893–901.
145. Verger E, Cassinat B. Clinical and molecular response to interferon–alpha therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. 2015;126(24):2585–91.
146. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO–classified essential

- thrombocytopenia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720–8.
147. 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*. 2017;130(17):1889–97.
148. Bose P, Verstovsek S. Ruxolitinib for essential thrombocytopenia? *Oncoscience*. 2017;4(11–12):148–9.
149. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocytopenia treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):2.
150. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM. Philadelphia chromosome–negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. 2018;32(5):1057–69.
151. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with.
152. Anonyme Splénomégalie myéloïde *Hématologie* 2007 ; 13 :335–7.
153. Wassie E, Finke C, Gangat N, Lasho TL, Pardanani A, Hanson CA, et al. A compendium of cytogenetic abnormalities in myelofibrosis: molecular and phenotypic correlates in 826 patients. *Br J Haematol* 2015;169:71–6.
154. Pasquier F, Cabagnols X, Secardin L, Plo I, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: JAK2 signaling pathway as a central target for therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(Suppl.):S23–35.
155. Cabagnols X, Defour JP, Ugo V, Ianotto JC, Mossuz P, Mondet J, et al. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with

myelofibrosis and essential thrombocytemia: relevance for disease evolution. *Leukemia* 2015;29:249–52.

156. Tefferi A. Primary myelofibrosis. In: Ansell SM, editor. *Rare hematological malignancies*. Cancer Treatment and Research. Chicago: Springer; 2008. p. 29–50.

157. 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* 2009;113:2895–901.

158. 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).

159. 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.

160. Kourie HR, Ameye L, Paesmans M, Bron D. Improved survival of calreticulin–mutated patients compared with Janus Kinase 2 in primary myelofibrosis: a meta–analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:264–8.

161. Pei YQ, Wu Y, Wang F, Cui W. Prognostic value of CALR vs JAK2V617F mutations on splenomegaly, leukemic transformation, thrombosis, and overall survival in patients with primary fibrosis: a meta–analysis. *Ann Hematol* 2016;95:1391–8.

162. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Finke C, Mannarelli C, et al. CALR and ASXL1 mutations–based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014;28:1494–500.
163. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27:1861–9.
164. Martinez–Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano–Rodrigo E, Calvo X, Diaz–Beya M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010;89:1233–.
165. Pizzi M, Silver RT, Barel A, Orazi A. Recombinant interferon–alpha in myelofibrosis reduces bone marrow fibrosis, improves its morphology and is associated with clinical response. *Mod Pathol* 2015;28: 1315–23.
166. Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F, Demiral S, Uysal B, Gamsiz H, et al. Adaptive splenic radiotherapy for symptomatic splenomegaly management in myeloproliferative disorders. *Tumori* 2015;101: 84–90.
167. Cox JA, Sevak PR, Grumbles LL, Swanson TA, Hatch SS. Singlefraction radiotherapy for palliation of myelofibrosis–related extremitypain syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:299–304.
168. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J–J, Al–Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, 169. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015;29:21.
170. Martinez–Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano–Rodrigo E,

Calvo X, Diaz-Beya M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010;89:1233-.



أطروحة رقم 22/099

سنة 2022

أورام التكاثر النقوي صبغي فيلادلفيا سلبي :
تجربة قسم علم الدم السريري بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 26 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/08

من طرف

الآنسة برهي أسماء

المزداة في 09 غشت 1996 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الأورام التكاثرية النقوية - التصنيف - JAK2

اللجنة

الرئيس السيد مولد محمد كريم أستاذ في الطب الداخلي
المشرف السيد الضو هشام أستاذ ميرز في علم الدم السريري
أعضاء السيد سيناء محمد أستاذ ميرز في التشريح المرضي
 السيد بازين عزيز أستاذ ميرز في طب الأورام
 السيد زينبي علي أستاذ في الطب الداخلي
عضو مشارك السيد جنان سليم أستاذ مساعد في علم الدم السريري