



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 225

Syndromes myéloprolifératifs chromosome Philadelphia négatif : Expérience du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07/2022

PAR

Mlle. **Asma AMARAI**

Née Le 13 Septembre 1996 à Agadir

Médecin interne du CHU Mohamed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Syndromes myéloprolifératifs- Polyglobulie de vaquez- Jak2
Thrombocytémie Essentielle - Myélofibrose Primitive

JURY

M.	M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie Biologique	PRESIDENT
M.	S. KADDOURI Professeur de Médecine Interne	RAPPORTEUR
M.	H. QACIF Professeur de Médecine Interne	} JUGES
M.	M. AIT AMEUR Professeur d'Hématologie Biologique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes patients sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

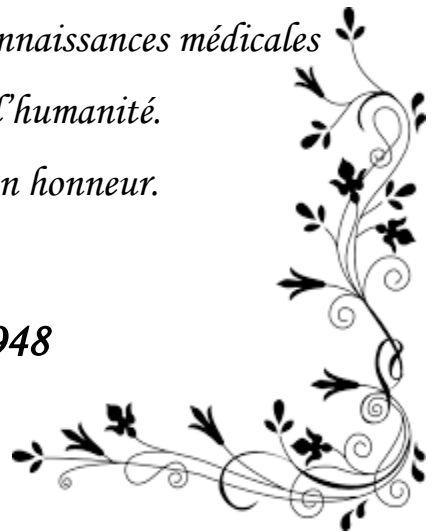
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales

d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948







***LISTE DES
PROFESSEURS***





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'Enseignement Supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	KISSANI Najib	Neurologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie-	QAMOUSS Youssef	Anesthésie

	obstétrique		réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Noureddine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

Professeurs Habilités (PH)

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie

AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie-orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie-pathologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

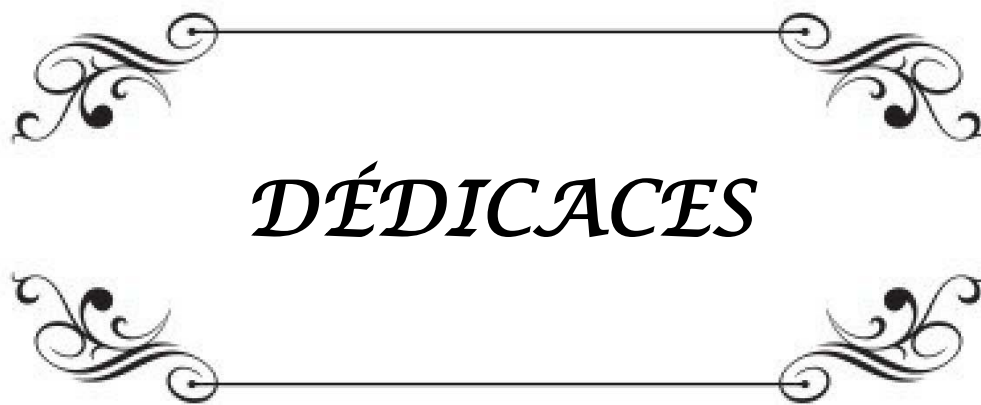
Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-

			réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMDIOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie- réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie- réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI FIGHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed- Es-said	Chirurgie générale
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie- réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam	Anesthésie-

Ezzahra		Eddine	réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAI Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUITA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

LISTE ARRETEE LE 03/04/2023



DÉDICACES

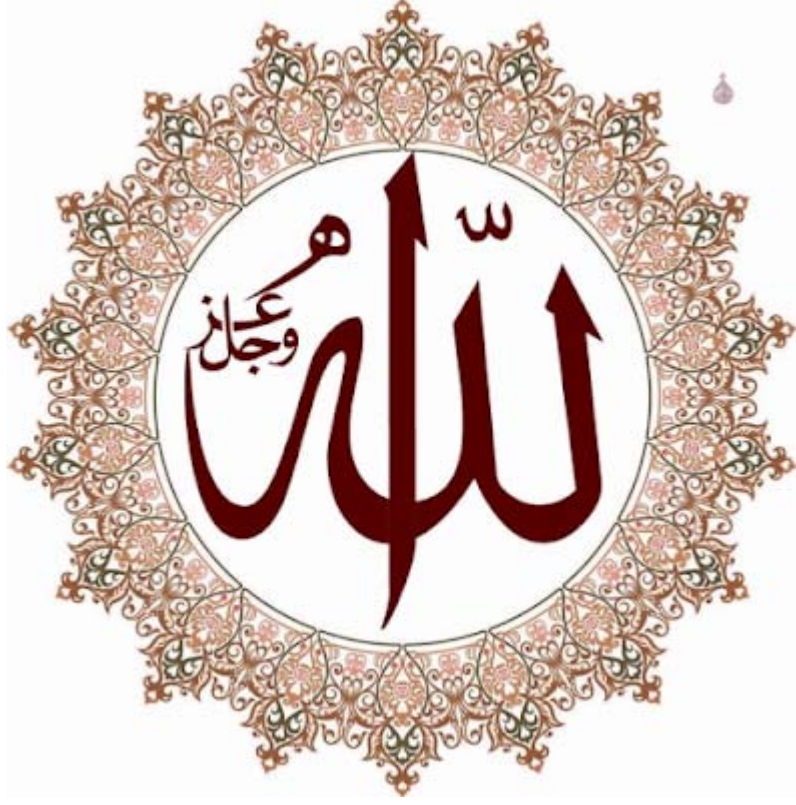


*Tous les mots ne sauraient
exprimer en ce moment mon émotion et ma joie.
Toutes les langues du monde ne suffiraient à témoigner
de ma reconnaissance et ma gratitude.*



Je dédie cette thèse

Tout d'abord à ALLAH



الحمد لله على ما مضى، والحمد لله على ما أنا به الآن، والحمد لله
على ما سيأتي، والحمد لله على كل حال.
اللهم لك الحمد أنت نور السماوات والأرض، وأنت بكل شيء عليم،
اللهم لك الحمد حمدا خالدا مع خلودك، ولك الحمد حمدا دائما لا
منتهى له دون مشيئتك، وعند كل طرفة عين وتتفس نفس.

A ma plus belle raison

de vivre a mes très chers parents :

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude et mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez su endurer pour mon avenir et mon bien-être

J'espère être toujours digne de votre estime. Je vous remercie d'être toujours à mes côtés.

وَقُلْ رَبِّ اَرْحَمُهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا ﴿٢٤﴾

A mon très cher père AOMAR AMARAI

A celui qui m'a tout donné sans compter, soutenu depuis ma tendre enfance et à qui je dois ce que je suis aujourd'hui, voici le jour que tu as tant attendu... !Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni ma profonde gratitude pour tous tes efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Qu'ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence.

A ma très chère mère AICHA

Que serait ma vie sans toi maman ? Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection. Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... j'en suis reconnaissante. Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral au long de mes études. Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur, pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.

Je t'adore maman ! Que Dieu te protège !

A mes deux magnifiques sœurs : Latifa et Assia et leurs conjoints :

Younes et Ayoub.

A mon frère Yassine et ma belle belle-sœur Meryam.

La distance qui nous sépare ne saurait pas entamer les liens qui nous unissent. L'affection et l'amour fraternel que vous me porter m'ont soutenu durant mon parcours. J'espère que vous soyez fiers de votre sœur et que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de santé. Puissent l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

A mes adorables neveux : Yasser, Douaa , Ilham, Ahmed

C'est à vous mes adorables anges, ma joie, que je dédie ce travail. Puisse dieu vous bénisse.

A la mémoire de mes grands- parents

J'aurais tellement aimé que vous soyez là et que vous puissiez être fiers de moi, je vous dédie aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

*A mes Oncles et Tantes, Cousins et Cousines,
aux membres de ma famille, petits et grands
J'aurai aimé citer chacun par son nom. En reconnaissance à la grande
affection que vous me témoignez et pour la gratitude et l'amour sincère
que je vous porte. Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au
long de ces années. Je vous dédie ce modeste travail.*

*A ma très cousine Fatima Zahra et à ma très chère amie
Keltoum Hamdan
A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Merci
pour tous les moments formidables que nous avons partagés. A travers ce
travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.*

*A mes chères amies que l'internat m'a offert Rim Almagoussi, Jihane
Hamdane , kial Intissar ,Katif Imane et Hadouï Yassmina :
En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens
solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos
encouragements, votre aide. Je vous souhaite beaucoup de réussite et de
bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

*A mes très chers amis avec qui j'ai partagé mes années d'externat :
Ichtiyak amou,Hind Amlale , Oumaima Aqbour, Amal Aoiar , Khaoula
Ajebbar ,Sara Amimi, Walid AIT moha ,Nizar Amlah ,Reda
Akernane,Mountacer AIT ríala,Fahad Aljariri.
A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous
souhaite à tous longue vie pleine de bonheur. Je vous dédie ce travail en
témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les
moments formidables qu'on a partagés.*

*Aux meilleures pédiatres : Najwa Imad , Sara Zbair et Ghizlane Kassal
Les moments passés à vos côtés resteront toujours gravés éternellement
dans mon cœur. Merci pour cette belle amitié. Puisse-elle durer à jamais.*

*A tous mes amis sans exception et surtout : Najat Bouhdoud ,Fatima-
Zahra Afryad, Siham Sbíhí, Ilaf Elmachí*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A l'ensemble de l'équipe du service d'hématologie clinique du COH,
particulièrement à : Dr Mehdi Loukhnati, Dr Med Amine Aznag, Dr
Oussama Elbaroudi, Dr Oumaima Maghnoúj, Dr Ouadii Abakarim, Dr
Yassir Jabbar, Dr Mohamed Zioui.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien durant mon passage au
service, votre accueil et votre serviabilité. Merci pour le travail que nous
avons pu accomplir ensemble, dans la joie et la bonne humeur. Je vous
souhaite tout le bonheur.*

A la 19ème promotion des internes de Marrakech

et à la grande famille de l'AMIMA :

*Une remarquable rencontre comme on en fait peu. A tous nos joies nos
déceptions et aux triomphes que nous avons parcouru ensemble, merci
pour ces deux exceptionnelles années. En hommage à notre belle amitié et
aux années à venir.*

*A tout le personnel du service de la chirurgie traumatolo-orthopédie
pédiatrique et du service de la néatologie de l'hôpital mère enfant du
CHU Mohammed VI de Marrakech*

*A tous mes enseignants qui m'ont transmis leur savoir, depuis la
maternelle jusqu'à ce jour...*

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche difficile de soulager l'être
humain, D'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et
moral.*

A tous ceux qui m'ont cher et que j'ai omis de citer

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime

A tous ceux à qui ma réussite tient à cœur

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail*

Merci d'accepter ce travail que je vous dédie avec affection





REMERCIEMENTS





A mon maître et président de thèse
Monsieur le professeur MOHAMED CHAKOUR
Professeur et chef de service d'Hématologie à l'Hôpital Militaire
Avicenne de Marrakech

C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de présider ma thèse et de siéger au sein de cet honorable jury. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A mon maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur SAID KADDOURI
Professeur de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement, vous m'avez honoré en me confiant ce travail. Merci de m'avoir toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles, d'avoir consacré à ce travail votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordé. Je vous dédie ce travail comme témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le professeur HASSAN QACIF

*Professeur de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech.*

*C'est pour moi un immense honneur de vous voir siéger parmi le jury de
notre thèse.*

*Je suis très reconnaissante envers votre bienveillance, professionnalisme
et respect. Je vous remercie également pour votre accueil irréprochable et
du grand intérêt que vous avez porté à mon travail de thèse.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le professeur MUSTAPHA AIT AMEUR

Professeur d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez
accueilli, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en
acceptant de le juger. J'ai constamment admiré vos qualités humaines,
altruistes et professionnelles, votre compétence indiscutable et votre
disponibilité chaque fois que vous étiez sollicité.*

*Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer, cher maître,
mon admiration ma haute considération, ainsi que ma gratitude.*

A mon maître

Monsieur le professeur ABDERRAHIM RAISSI

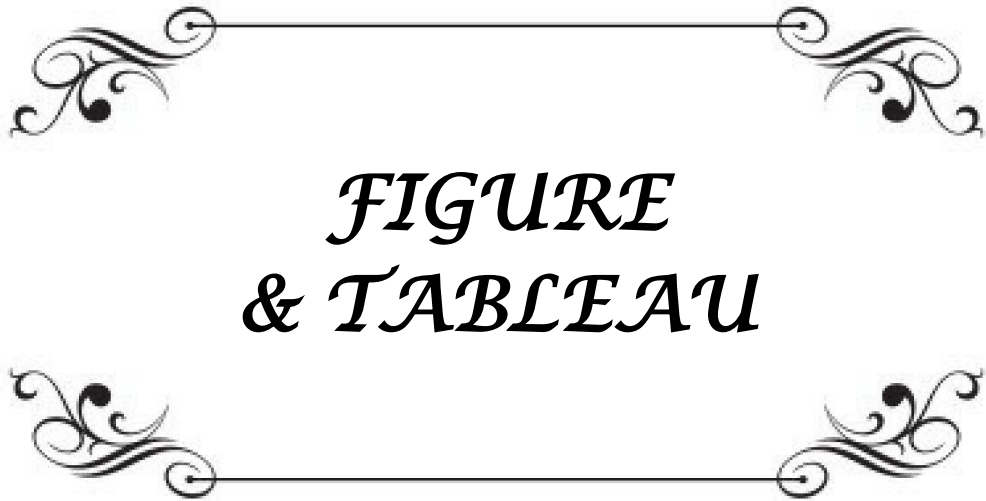
*Professeur d'hématologie clinique à l'hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Votre aide, votre soutien et vos conseils ont été d'un grand recours pour
l'élaboration de ce travail. Vous m'avez toujours accueillis avec
sympathie, sourire et bienveillance, et ceci malgré vos obligations
professionnelles. Votre amabilité et votre modestie méritent toute
admiration et représentent le modèle que je serais toujours heureuse de
suivre.*

*Veillez trouver ici, cher professeur, l'expression de ma haute
considération, de ma sincère reconnaissance et de mes respects les plus
distingués.*

*A toute l'équipe du service d'hématologie et de médecine interne de
l'HMA DE MARRAKECH :*

*Je vous remercie pour votre accueil, votre gentillesse, et votre
professionnalisme.*



*FIGURE
& TABLEAU*

Liste des figures

- Figure 1** : Fréquence des différents types des SMP Phi négatif
- Figure 2** : Répartition des patients par tranche d'âge
- Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 4** : Répartition des patients selon le sexe et le type de SMP
- Figure 5** : Répartition des patients selon la couverture sociale
- Figure 6** : Répartition des antécédents chez nos patients
- Figure 7** : Répartition des patients atteints de la PV en fonction des manifestations cliniques.
- Figure 8** : Répartition des traitements utilisés chez les patients atteints de la PV.
- Figure 9** : Répartition des antécédents chez les patients atteints de la TE
- Figure 10** : Répartition des patients atteints de la TE en fonction des manifestations cliniques.
- Figure 11** : Répartition des patients atteints de la TE selon le taux d'hémoglobine
- Figure 12** : Classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes (1)
- Figure 13** : Représentation schématique de l'hématopoïèse (18)
- Figure 14** : Structure de la protéine JAK2 (21)
- Figure 43** : Mécanisme d'action de la protéine JAK2 (21)
- Figure 16** : La voie de signalisation JAK2/STAT5 en situation physiologique et dans le cas de la maladie de Vaquez (22)
- Figure 17** : Représentation de la transduction du signal avec la mutation JAK2 V617F (26)
- Figure 18** : Complexification des gènes mutés dans les syndromes myéloprolifératifs
- Figure 19** : Aspect histologique de la polyglobulie de Vaquez
- Figure 20** : Recommandations actuelles concernant le traitement de la maladie de Vaquez(106)
- Figure 21** : Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse)
- Figure 22** : Critères diagnostiques permettant la distinction entre le stade
- Figure 23** : Algorithme de traitement de la TE (139)
- Figure 24** : Frottis de sang dans une myélofibrose primitive (142)
- Figure 25** : Exemples de caractéristiques morphologiques de la myélofibrose primitive (coloration d'haematoxyline-éosine et Gomori, x20) (141)
- Figure 26** : Exemples de caractéristiques morphologiques de la myélofibrose primitive (coloration d'haematoxyline-éosine et Gomori, x20) (141)
- Figure 27** : les scores MIPSS 70 , MIPSS70+ version 2.0
- Figure 28** : Prise en charge thérapeutique de la myélofibrose primitive (171)

Liste des tableaux

Tableau I	: Répartition des cas selon l'âge
Tableau II	: Répartition des cas de la PV en fonction la valeur des plaquettes.
Tableau III	: Incidence par 100 000 habitants des SMP Phi négatif
Tableau IV	: Classification des syndromes myéloprolifératifs selon l'OMS 2016(1)
Tableau V	: Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue de la PV
Tableau VI	: Sex-ratio dans la PV rapporté par différentes études
Tableau VII	: Répartition des différents antécédents dans la PV selon les auteurs
Tableau VIII	: Fréquence (en %) des manifestations cliniques au cours de la PV
Tableau IX	: Répartition de la présence du prurit dans la PV selon les auteurs.
Tableau X	: Etude comparative de la de splénomégalie dans la PV par rapport aux autres séries
Tableau XI	: Comparaison de la médiane de l'hémoglobine en (g/dl)
Tableau XII	: Taux moyen d'hématocrite dans la PV selon les auteurs
Tableau XIII	: Comparaison de la médiane de plaquettes
Tableau XIV	: Comparaison de la médiane des globules blancs par rapport aux différentes séries
Tableau XV	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau XVI	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau XVII	: Le pourcentage du taux d'EPO au cours de la polyglobulie
Tableau XVIII	: Tableau Critères diagnostiques de Polyglobulie de Vaquez d'après OMS 2016 (1)
Tableau XIX	: Le pourcentage des événements thrombotique au cours de la polyglobulie de Vaquez selon la littérature
Tableau XX	: Score de thrombose conventionnelle dans la PV (d'après les recommandations européennes LeukemiaNet) (3)
Tableau XXI	: Score de l'IPSS (International prognostic scoring system)
Tableau XXII	: Comparaison de répartition des cas dans notre étude
Tableau XXIII	: Répartition des traitements utilisés dans la PV selon la littérature
Tableau XXIV	: Définition de la réponse au traitement de la maladie de Vaquez en pratique quotidienne selon l'European LeukemiaNet, 2013 (107)
Tableau XXV	: Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue de la TE
Tableau XXVI	: Sex-ratio rapporté par différentes études dans la TE
Tableau XXVII	: Etude comparative de la prévalence de la splénomégalie
Tableau XXVIII	: Etude comparative de la médiane de plaquettes
Tableau XXIX	: Etude comparative de l'hémoglobine dans la TE par rapport aux autres séries
Tableau XXX	: Etude comparative de la médiane de globules blancs

Tableau XXXI	: Aspects médullaires permettant de différencier thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive à un stade préfibrotique (116)
Tableau XXXII	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau XXXIII	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau XXXIV	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau XXXV	: Critères diagnostiques pour la thrombocytémie essentielle selon la classification d'OMS de 2016 (1)
Tableau XXXVI	: Score ELN (European LeukemiaNet) : prédiction des complications thrombotiques et hémorragiques :
Tableau XXXVII	: Score IPSET-thrombosis (127)
Tableau XXXVIII	: Score IPSET-thrombose révisé (127)
Tableau XXXIX	: Répartition des cas selon le score IPSET-Thrombosis révisé:
Tableau XL	: Répartition des traitements utilisés dans la TE selon la littérature
Tableau XLI	: Critères de réponse clinico-hématologique au traitement pour les patients présentant une thrombocytémie essentielle selon l'ELN 2009 (140) et l'ELN 2013 (107)
Tableau XLII	: Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue de la MFP
Tableau XLIII	: Sex-ratio rapporté par différentes études dans la MFP
Tableau XLIV	: Prévalence de la splénomégalie dans la MFP selon la littérature
Tableau XLV	: Etude comparative de l'hémogramme dans la MFP selon la littérature
Tableau XLVI	: Consensus de gradation de la myélofibrose (145)
Tableau XLVII	: Pourcentage des caryotypes anormaux dans la MFP selon la littérature
Tableau XLVIII	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau XLIX	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation CALR dans la myélofibrose primitive
Tableau L	: Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence
Tableau LI	: Critères diagnostiques de la MFP d'après l'OMS 2016 (1)
Tableau LII	: Score pronostique IPSS utilisé dans la MFP (159)
Tableau LIII	: Tableau Score pronostique DIPSS (159)
Tableau LIV	: Score pronostique DIPSS-Plus (159)
Tableau LV	: Répartition des cas de la MFP dans la littérature selon le score DIPSS plus
Tableau LVI	: Critères de réponse au traitement dans la MFP révisés par l'IWG-MRT





ABBREVIATIONS





Liste des abréviations :

ATCD	: Antécédent
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
BOM	: Biopsie ostéomédullaire.
CALR	: Calréticuline.
CSH	: Cellule souche hématopoïétique.
DIPSS	: Dynamic International prognostic scoring system.
ELN	: European LeukemiaNet.
EPO	: Erythropoïétine.
FAD	: Food and Drug Administration.
JAK	: Janus activated kinase.
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate.
HES	: Hématoxyline Eosine Safran.
HTA	: Hypertension artérielle.
HU	: Hydroxyurée.
IFN-α	: Interféron alpha.
IPSET	: International Prognostic Score of thrombosis in Essential Thrombocythemia.
IPSS	: International prognostic scoring system.
IRC	: Insuffisance rénale chronique.
IWG-MRT	: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment.
G-CSF	: Granulocyte-colony stimulating factor.
G-CSFR	: Granulocytes-colony stimulating factor receptor.
LAM	: Leucémie aigüe myéloblastique.
LDH	: Lactate déshydrogénase.
LMC	: Leucémie myéloïde chronique.
LSN	: Limite supérieure de l'intervalle des valeurs normales.
MDS	: Myelodysplastic syndromes.

MF : Myélobrose.

MFP : Myélobrose primitive.

MGG : May–Grünwald–Giemsa.

NMP : Néoplasies myélobrolifératives.

MPL : Myélobroliférative Leukemia.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

Phi : Philadelphie.

PI3K : Phosphoinositide 3–kinase.

Plq : Plaquettes.

PV : Polyglobulie de vaquez.

PVSG : Polycythemia Vera Study Group.

RACK1 : Receptor For Activated C Kinase 1

SMP : Syndromes myélobrolifératifs.

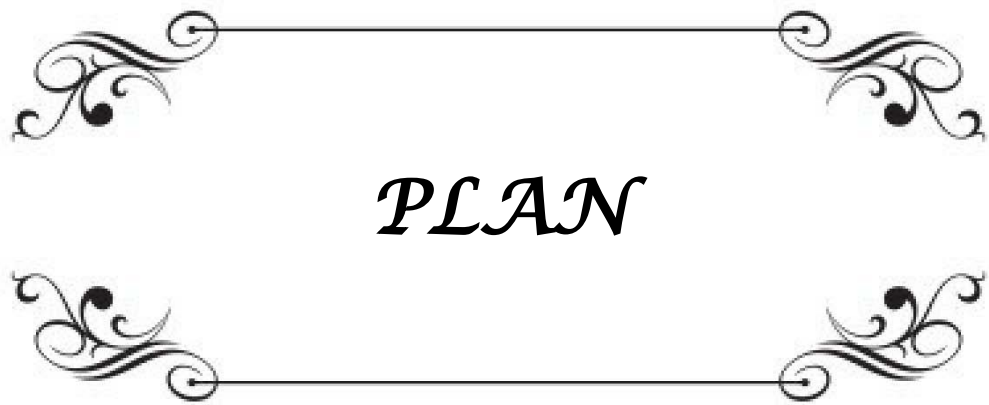
SPM : Splénomégalie.

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription.

STIP1 : Stress–induced phosphoprotein 1

TE : Trombocytémie essentille.



TPO : Thrombopoïétine.




PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Patients	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
II. Méthodes	5
1. Recueil des données	5
2. Paramètres étudiés	6
3. Analyse des données	6
III. Considérations éthiques	6
RÉSULTATS	7
I. Répartition des Syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif	8
II. Le profil épidémiologique	8
1. L'âge	8
2. Sexe	9
3. La couverture sanitaire	11
III. La polyglobulie de vaquez.....	11
1. Aspects cliniques.....	11
2. Aspect Biologiques	13
3. Complications	15
4. Traitement.....	15
IV. La thrombocytémie essentielle	16
1. Aspects cliniques	16
2. Aspects biologiques	18
3. Complications	20
4. Traitement.....	20
V. la myélofibrose primitive	20
1. Aspects cliniques	20
2. Aspects Biologiques.....	21
3. Complications	23
4. Traitement.....	23
DISCUSSION	24
Chapitre 1 : Rappels	5
I. Incidence	26
II. Généralité	27
III. Historique des syndromes myéloprolifératifs	29
IV. Physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif	30
1. Rappel sur L'hématopoïèse	30
2. Rôle physiologique de la voie JAK/STAT	33
3. Mutation JAK2V617f	36
4. Mutation JAK2 exon 12	37

5. Mutation du récepteur à la thrombopoïétine (MPL)	38
6. Mutation de la calréticuline (CALR)	39
7. Patients triple-négatifs	40
8. Les mutations additionnelles	40
Chapitre 2 : Discussion des résultats 4	2
I. La polyglobulie de vaquez	43
1. Données épidémiologiques	43
2. Aspects cliniques	45
3. Aspects biologiques	48
4. Critères diagnostiques	55
5. Diagnostics différentiels	56
6. Complications	57
7. Pronostic	61
8. Moyens thérapeutiques	62
9. Indications thérapeutiques	69
II. La thrombocytémie essentielle	72
1. Données épidémiologiques	72
2. Aspects cliniques	73
3. Aspects biologiques	74
4. Critères diagnostiques	81
5. Diagnostics différentiels	82
6. Complications	82
7. Survie et pronostic	84
8. Moyens thérapeutiques	86
9. Indications thérapeutiques	88
III. La myélofibrose primitive	92
1. Données épidémiologiques	92
2. Aspects cliniques	93
3. Aspects biologiques	94
4. Critères diagnostiques	101
5. Diagnostics différentiels	102
6. Complications	103
7. Scores et facteurs pronostic	104
8. Moyens thérapeutiques	108
9. Indications thérapeutiques	112
CONCLUSION	115
RESUMES 11	7
ANNEXE 12	4
BIBLIOGRAPHIE	127



INTRODUCTION



Les syndromes myéloprolifératifs ou, comme il convient désormais de les appeler selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1), les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des hémopathies acquises, clonales, caractérisées par une prolifération cellulaire excessive des lignées hématopoïétiques myéloïdes.

La classification des NMP revue en 2016 par l'OMS (1) distingue quatre « grands » syndromes incluant la leucémie myéloïde chronique (LMC), la Polyglobulie de Vaquez (PV), la Thrombocytémie Essentielle (TE) et la Myélofibrose Primitive (MFP).

La leucémie myéloïde chronique est constamment caractérisée par la translocation t(9;22), le « chromosome Philadelphie », générant la fusion BCR-ABL1. La Polyglobulie de Vaquez, la Thrombocytémie Essentielle et la Myélofibrose Primitive sont généralement distinguées de la leucémie myéloïde chronique et sont regroupées sous le terme de néoplasies myéloprolifératives « BCR-ABL1 négatif » ou « Philadelphie négatif ».

Ces néoplasies se caractérisent par la production excessive de cellules sanguines différenciées, matures et fonctionnelles. Elles sont la conséquence d'une mutation acquise dans une cellule souche hématopoïétique (CSH) qui prolifère de manière clonale et entraîne l'hyperplasie d'une ou plusieurs lignées sanguines (2).

Les néoplasies myéloprolifératives sont classées dans les cancers rares du fait de leur faible incidence, elles toucheraient 6 personnes sur 100 000 par an (3).

La physiopathologie, a bénéficié d'énormes progrès, suite à la découverte de la mutation ponctuelle du gène codant pour la protéine JAK2 ,retrovée dans environ 96% des Polyglobulies de Vaquez, 55% des Thrombocytémies Essentielles et 65% des Myélofibroses Primitives (4).D'autres mutations ont été décrites, ensuite, faisant évoluer les classifications diagnostiques.

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

La chronicité de la prolifération clonale entraîne de nombreuses complications: fibrose médullaire, hématopoïèse extramédullaire (splénique), thromboses veineuses et artérielles, hémorragies et transformation possible en leucémie aiguë myéloïde de très mauvais pronostic.

L'évolution qu'a connue la recherche en matière de physiopathologie, a influencé la prise en charge des patients, ainsi de nouvelle thérapeutique 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, biologique et thérapeutique du syndrome myéloprolifératif Philadelphie négatif (PV, TE et MFP), en rapportant l'expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Les aspects évolutifs ne font pas partie de ce travail.



*PATIENTS
ET METHODES*

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur une période de 6 ans, allant de 2015 à 2021, concernant 26 cas, menée au sein du service d'Hématologie clinique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, afin d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du syndrome myéloprolifératif Philadelphie négatif.

1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude, étaient soit hospitalisés dans le service d'hématologie clinique, soit des patients vus en consultation suivis et traités pour une néoplasie myéloproliférative classique à savoir la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive. Le diagnostic a été fait selon les critères OMS 2016.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

- Les cas de leucémie myéloïde chronique et des syndromes myéloprolifératifs atypiques.
- Les dossiers avec des renseignements insuffisants pour être utilisés à ce travail.

II. Méthodes :

1. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par une analyse des registres et des dossiers du service d'hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, à la recherche de patients suivis pour les néoplasies myéloprolifératives.

2. Paramètres étudiés :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient (annexe1) comprenant:

- Les données épidémiologiques : l'âge, le sexe, le niveau socio-économique et les antécédents.
- Les données de l'examen clinique.
- Les données paracliniques : hémogramme, frottis sanguin, BOM, EPO, et les mutations JAK2, CALR et MPL.
- La prise en charge thérapeutique.

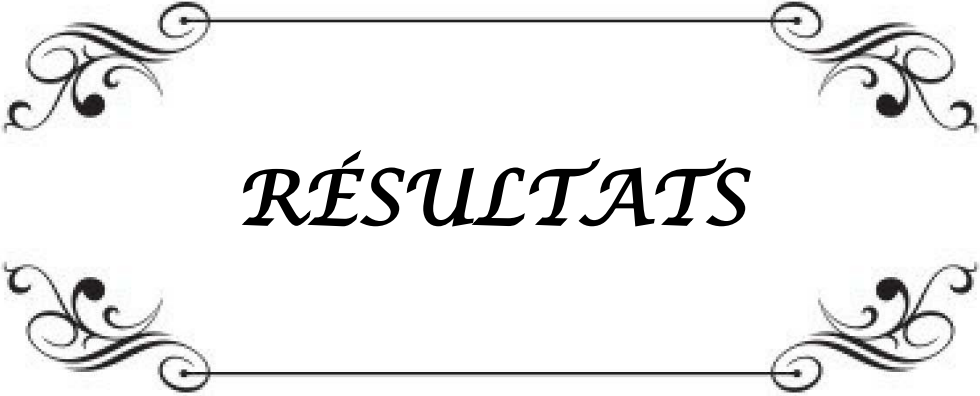
3. Analyse des données :

Les données récoltées ont initialement été colligées dans un tableau Excel 2013.

La saisie des textes et des tableaux a été réalisée sur le logiciel Microsoft Office Word 2013.

III. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RÉSULTATS

I. Répartition des Syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif :

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

- Vingt cas de polyglobulie de Vaquez (PV) soit 76.92 % des patients.
- Cinq cas de thrombocytémie essentielle (TE) soit 19.23% des patients.
- Un cas de myélofibrose primitive (MFP) soit 3.85 % des patients.

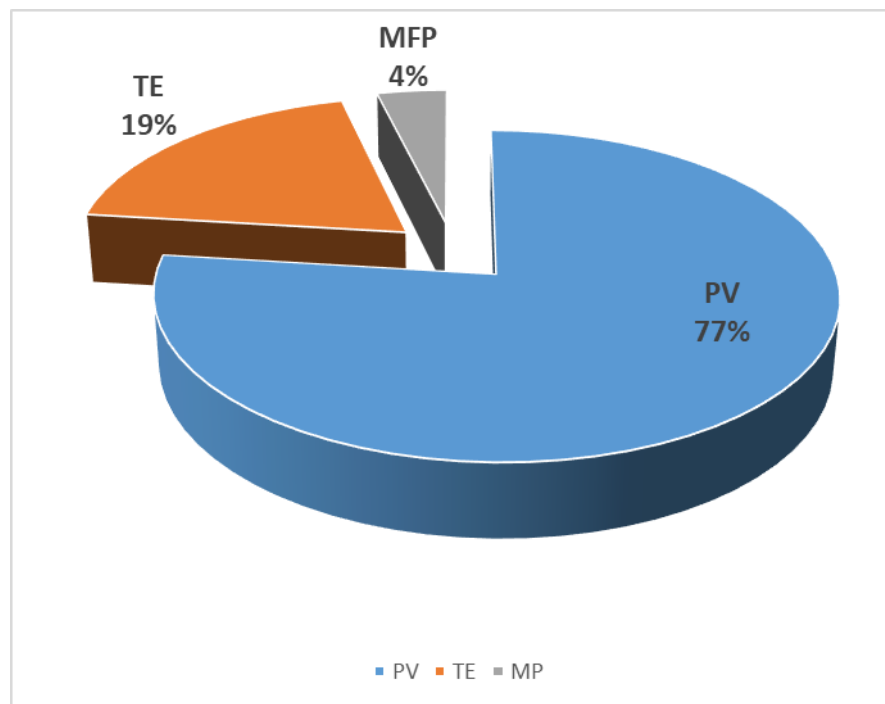


Figure 1 : Fréquence des différents types des SMP Phi négatif

II. Le profil épidémiologique :

1. L'âge :

L'âge des patients varie entre 30 et 74 ans, avec une moyenne de 55,5 ans.

La moyenne d'âge dans notre étude, était de 52 ans pour la PV, 56 ans pour la TE et 65 ans pour la MFP (tableau I).

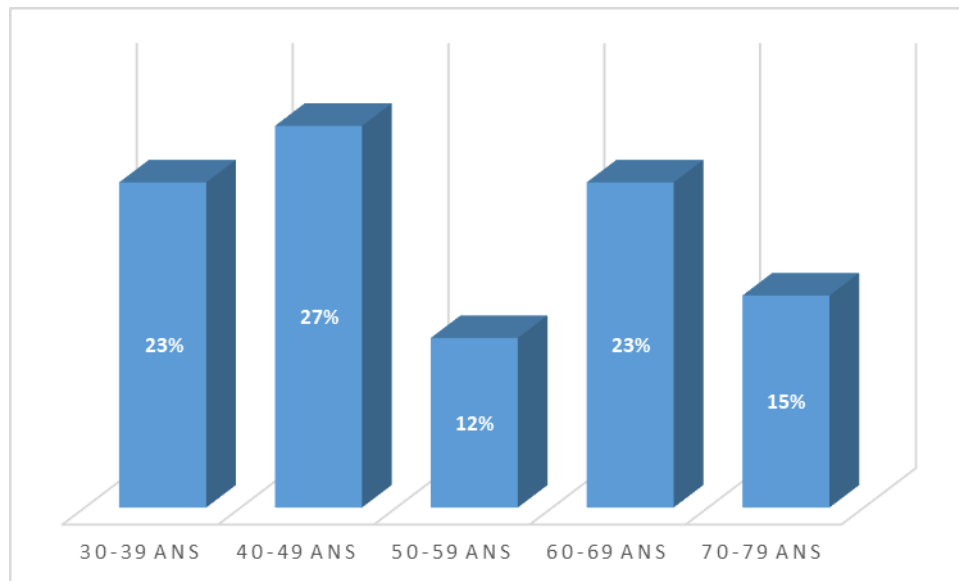


Figure 2 : Répartition des patients par tranche d'âge

Tableau I : Répartition des cas selon l'âge

Pathologie	Age moyen (ans)	Les extrêmes (ans)
PV	52	30-74
TE	56	43-70
MFP	65	1 seul cas
SPM (PV+TE+MFP)	55,5	30-74

2. Sexe :

Nous avons noté une nette prédominance masculine avec 18 hommes soit (69%) et 8 femmes soit (31 %). Le sex-ratio homme/femme était de 2,25.

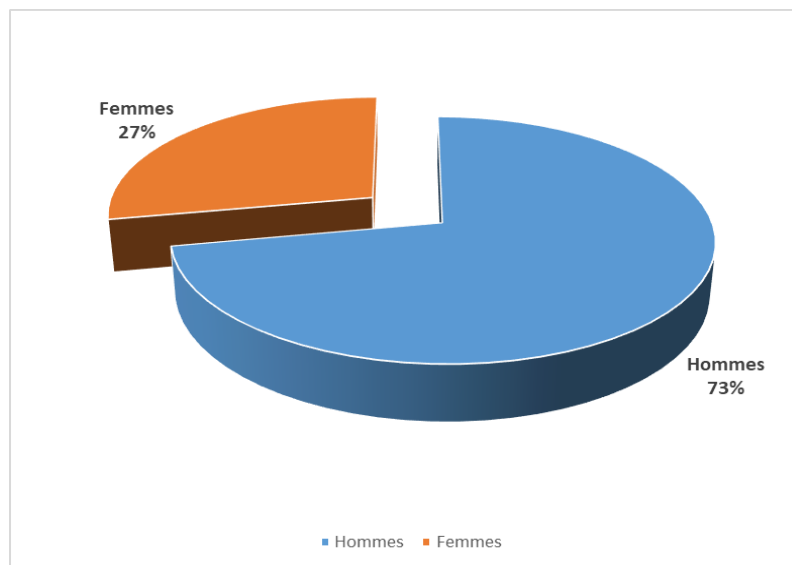


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

Les patients étaient répartis comme suit :

- Chez les patients ayant une PV : 14 hommes (70%) et 6 femmes (30%), avec un sexe ratio H/F de 2,33.
- Chez les patients ayant une TE : Trois hommes (60%) et deux femmes (40%), avec un sexe ratio H/F de 1,5.
- Un homme ayant une MFP.

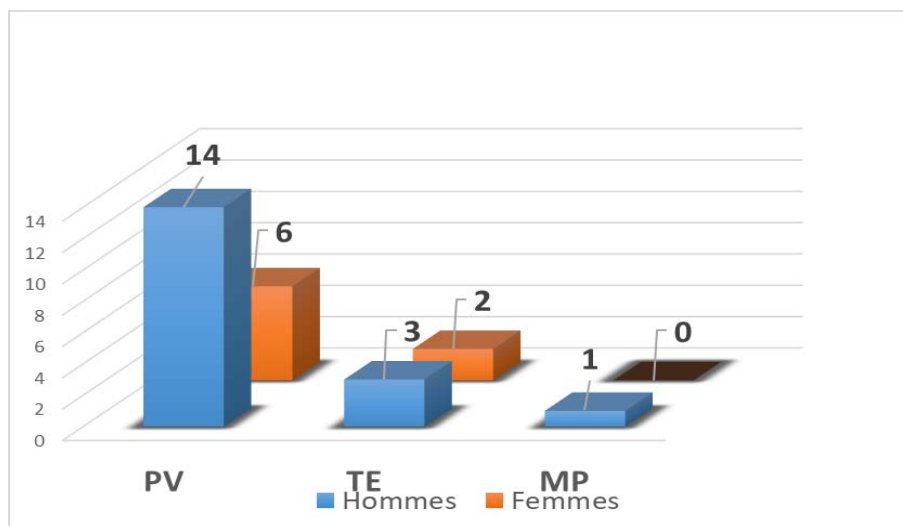


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe et le type de SMP

3. La couverture sanitaire :

La majorité de nos patients, 92 %, adhéraient à un système de sécurité sociale (CNOPS ou FAR) et 8 % sans couverture sociale.

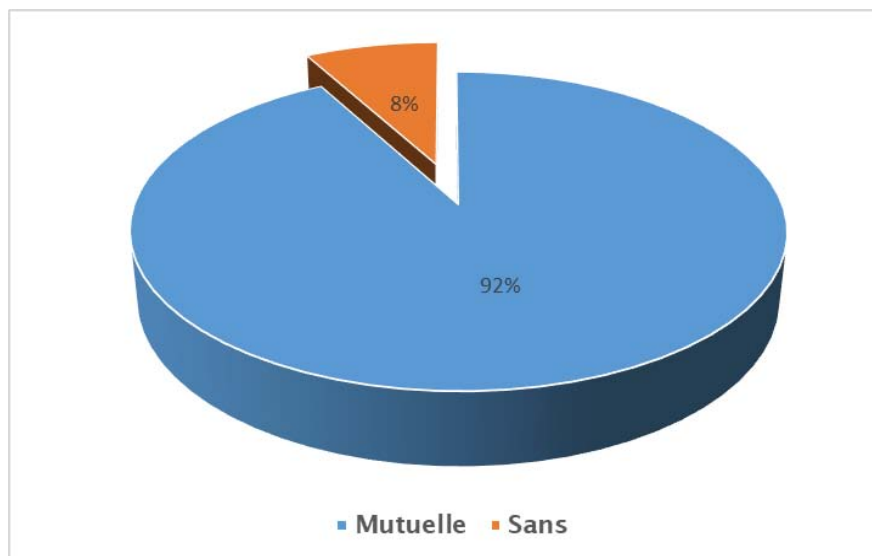


Figure 5: Répartition des patients selon la couverture sociale

III. La polyglobulie de vaguez

1. Aspects cliniques

1.1. Antécédents :

Dans notre série 35% des patients (N=7) n'avaient pas d'ATCDs et 65 % (N=13) avaient des ATCDs de type :

- Hypertension artérielle chez 6 patients (30 % des cas). .
- Diabète chez 2 patients (10 % des cas).
- ATCD de thrombose artériel chez 3 patients (15% des cas) : 2 patients avaient un ATCD d'accident vasculaire cérébral ischémique (soit 10 % des cas) et un patient avait un ATCD d'infarctus de myocarde (soit 5 % des cas).

- ATCD de thrombose veineuse chez un patient (5 % des cas).
- Insuffisance rénale chronique (IRC) chez un patient (5% des cas).
- Dépression chez un patient (5 % des cas).
- Tabagisme chronique chez 3 patients (15 % des cas).
- Chirurgie de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) : 1 cas (5 % des cas).
- Chirurgie de la cataracte : 1 cas (5 % des cas).

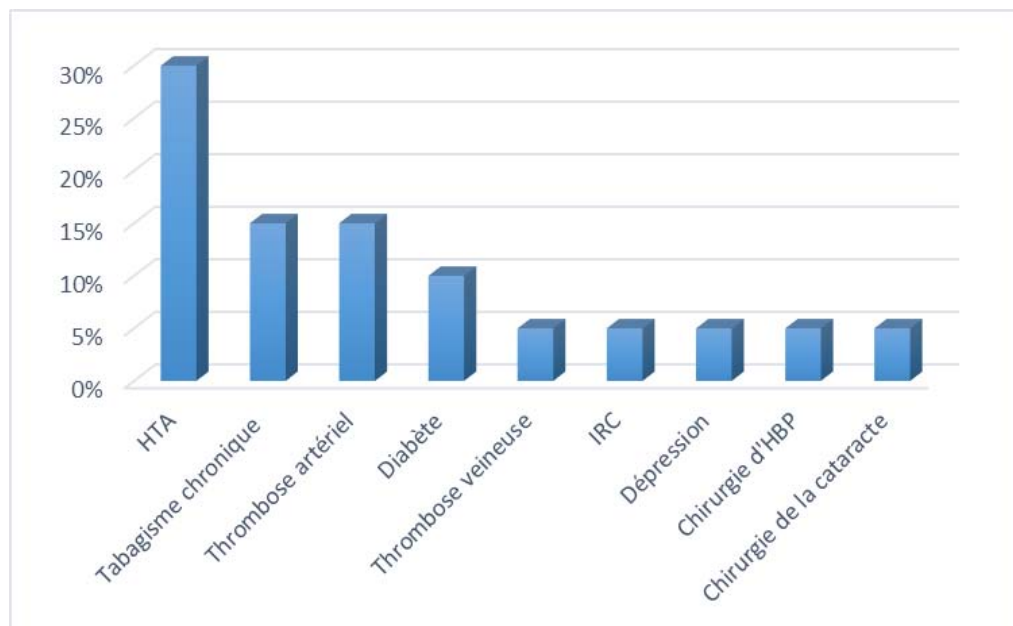


Figure 6 : Répartition des antécédents chez nos patients

1.2. Données Clinique :

Quatorze patients étaient asymptomatiques soit 70 % des cas.

- Asthénie : Retrouvée chez 3 patients soit dans 15% des cas.
- Sueurs nocturnes : Retrouvées chez 3 patients soit dans 15% des cas.
- Amaigrissement : Retrouvé chez 2 patients soit dans 10% des cas.
- Syndrome d'hyperviscosité : Retrouvé chez 6 patients soit dans 30% des cas, fait de céphalées, érythrose faciale et prurit acquagénique.
- Splénomégalie: Retrouvée chez 4 patients soit dans 20 % des cas.

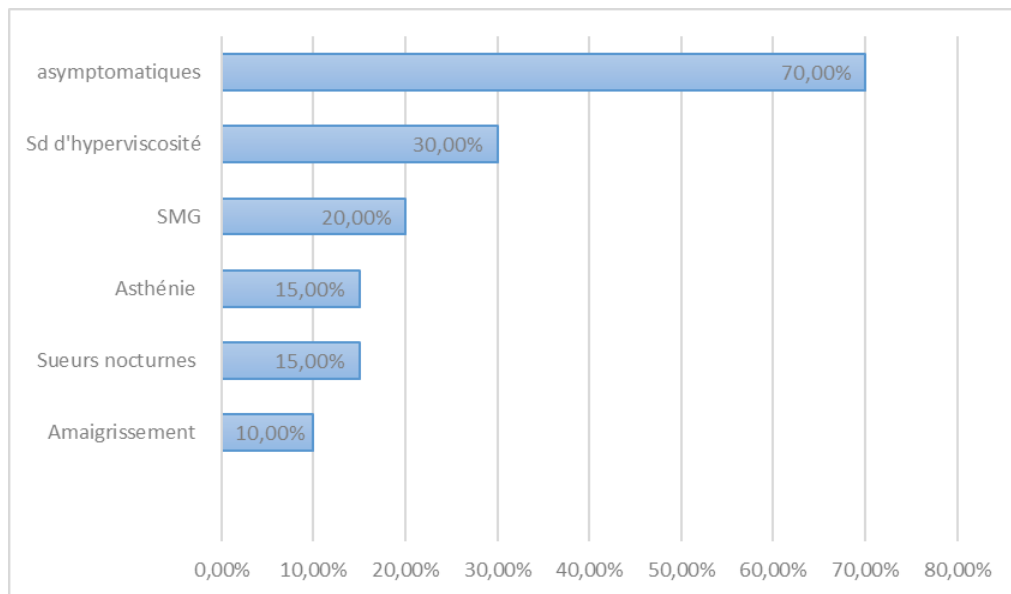


Figure 7 : Répartition des patients atteints de la PV en fonction des manifestations cliniques.

2. Aspect Biologiques :

2.1. Hémogramme :

a. Hémoglobine :

La polyglobulie a été observée dans 19 cas soit 95% des patients et l'anémie normochrome normocytaire a été retrouvée chez 1 patients soit 5% des cas.

La médiane d'hémoglobine dans notre série était de 17,38 g/dl (8,7 g/dl –21.4 g/dl).

b. Taux d'hématocrite :

Un taux d'hématocrite élevé a été retrouvé chez 18 patients, soit 90 % des cas avec un taux moyen de 53.9 % (43%–67%).

c. Plaquettes :

Neuf patients soit 45% avaient un taux de plaquettes normal, huit patients (soit 40 %) avaient une thrombocytose et trois patients soit 15 % avaient une thrombopénie.

La médiane des plaquettes dans notre série était de $512,94 \times 10^9/l$ ($99 \times 10^9/l$ – $1958 \times 10^9/l$).

Tableau II Répartition des cas de la PV en fonction la valeur des plaquettes.

Valeur des Plaquettes	plq <150 G/l	150 G/l < plq <450 G/l	plq >450 G/l
Nombre de cas	3	9	8
Pourcentage (%)	15%	45 %	40%

d. Globules blancs :

Seize patients soit 80% des cas avaient un taux de globules blancs normal et 4 patients avaient une hyperleucocytose soit 20 % des cas.

La médiane des globules blancs dans notre série était de $11 \times 10^9/l$ ($4,5 \times 10^9/l$ – $18 \times 10^9/l$).

2.2. Biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) était réalisée chez 15 patients soit 75% des cas

Le tissu hématopoïétique était de richesse augmentée portant sur toutes les lignées à différents stades de leur maturation essentiellement sur la lignée érythroblastique sans signes de dysplasie ni de blocage avec densification diffuse de la trame de soutien.

2.3. Dosage de l'érythropoïétine sérique

Le dosage de l'érythropoïétine sérique a été réalisé chez tous les patients soit dans 100 % des cas.

- 5 patients (25 %) avaient un taux d'EPO normal avec une moyenne de $7,8 \text{ mIU /ml}$ ($4,5 - 10,5 \text{ mIU /ml}$)
- 15 patients (75%) avaient un taux d'EPO sérique bas avec une moyenne de $1,8 \text{ mIU /ml}$ ($1,2 - 2,5 \text{ mIU /ml}$).

2.4. Détection de la mutation JAK2V617F :

La détection de la mutation JAK2V617F a été réalisée chez tous patients soit dans 100 % des cas.

La présence de la mutation JAK2 V617F a été notée chez 16 patients soit dans 80 % des cas.

2.5. Détection de la mutation JAK2 exon12 :

La détection de la mutation JAK2 exon12 a été réalisée chez 3 patients soit dans 15 % des cas.

La présence de la mutation JAK2 exon 12 a été notée chez 1 patient soit 5 % des cas.

3. Complications :

Deux patients (soit 10% des cas) avaient présenté des complications thrombotiques veineuses.

Un patient (soit 5% des cas) avait présenté des complications hémorragiques (gingivorragie).

4. Traitement :

4.1. Les saignées :

19 patients avaient bénéficié d'un traitement d'urgence par les saignées, soit 95% des cas.

4.2. L'aspirine faible dose :

Tous les patients avaient reçu de l'aspirine à faible dose, soit 100 % des cas.

4.3. L'Hydroxyurée (Hydréa®) :

Le traitement de 1ère ligne a fait appel à l'hydroxyurée chez 18 patients, soit 90% des cas.

4.4. L'interferon alpha-2a (PEGASYS®) :

Deux patients (10% des cas) avaient reçu l'interféron alpha-2a.

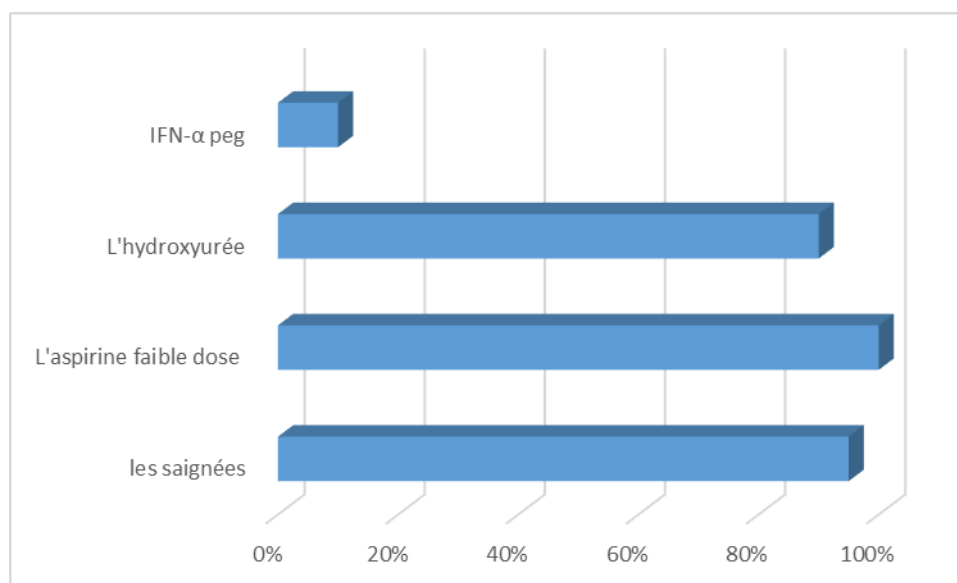


Figure 8 : Répartition des traitements utilisés chez les patients atteints de la PV.

IV. La thrombocytémie essentielle :

1. Aspects cliniques :

1.1. Antécédents :

Dans notre série 40% des patients (N=2) n'avaient pas d'antécédents et 60% (N=3) avaient des antécédents de type :

- Hypertension artérielle chez 1 patient (20 % des cas) . .
- ATCD de thrombose artérielle (infarctus de myocarde) chez 1 patient soit chez 20% des cas

- ATCD de thrombose veineuse chez un patient (5 % des cas).
- Tabagisme chronique chez 1 patient (20 % des cas).

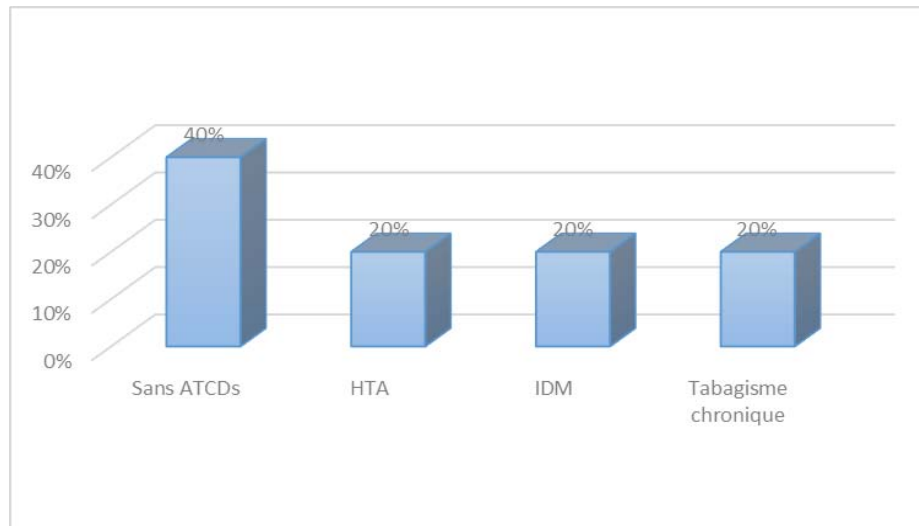


Figure 9 : Répartition des antécédents chez les patients atteints de la TE

1.2. Données Cliniques :

Quatre patients étaient asymptomatiques soit 80 % des cas.

Un patient présentait un Syndrome d'hyperviscosité fait de Céphalées et érythrose faciale associé à une splénomégalie soit dans 20 % des cas.

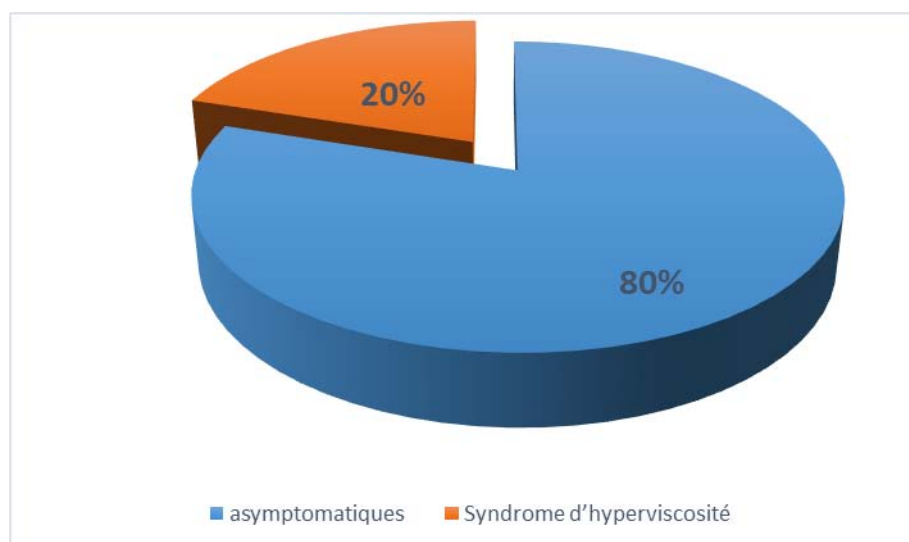


Figure 10 : Répartition des patients atteints de la TE en fonction des manifestations cliniques.

2. Aspects biologiques :

2.1. Hémogramme :

a. Hémoglobine

Un taux d'hémoglobine normal a été retrouvé chez 4 patients soit 80 %, et la polyglobulie a été observée dans 1 patient soit 20 % des malades.

La médiane d'hémoglobine dans notre série était de 13,8 g/dl (13 g/dl –16,8 g/dl).

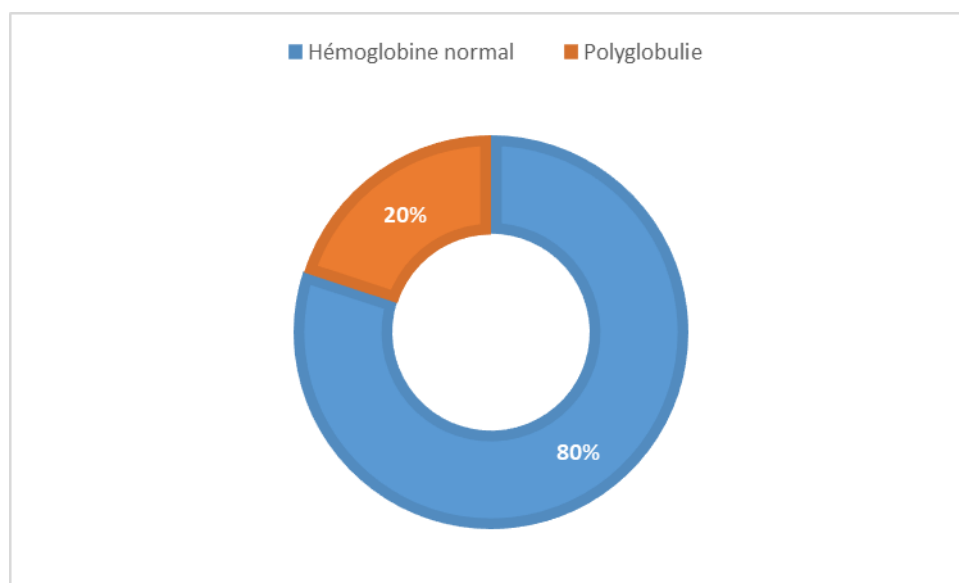


Figure 11 : Répartition des patients atteints de la TE selon le taux d'hémoglobine

b. Plaquettes

100 % des patients avaient une thrombocytose (n=5) avec une moyenne de $1\ 145 \times 10^9/l$ ($932 \times 10^9/l - 1\ 535 \times 10^9/l$) et une médiane de $1050 \times 10^9/l$.

c. Globules blancs

80 % des patients (n=4) avaient un taux de globules blancs normal et l'hyperleucocytose a été notée chez 1 patient, soit 20 % des cas.

La médiane des globules blancs dans notre série était de $8,6 \times 10^9/l$ ($7 \times 10^9/l$ – $13,3 \times 10^9/l$).

2.2. Biopsie ostéo-médullaire:

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) était réalisée chez tous les patients soit 100% des cas.

Le tissu hématopoïétique était de richesse entre 4 et 5.

La lignée mégacaryocytaire était hyperplasique faite de nombreux mégacaryocytes regroupés en amas de taille variable.

La lignée granuleuse était hyperplasique faite d'éléments granuleux à différents stades de leur maturation avec densification de la trame de soutien.

2.3. Détection de la mutation JAK2V617F

La détection de la mutation JAK2V617F a été réalisée chez les 5 patients soit dans 100% des cas.

La présence de la mutation JAK2 a été notée chez 3 patients soit dans 60 % des cas, avec une moyenne de proportion d'allèle muté de 42,6% (22,8 % – 62 %)

2.4. Recherche de mutation du gène CALR

La recherche de mutation du gène CALR a été réalisée chez un patient soit dans 20 % des cas.

La présence de la mutation a été notée chez ce malade avec un ratio d'allèle muté / (allèle normal + allèle muté) de 0,7.

2.5. Recherche de mutation du gène MPL

La recherche de mutation du gène MPL a été réalisée chez un patient soit dans 20 % des cas.

La présence de la mutation a été notée chez ce malade.

3. Complications :

Aucune complication n'a été notée.

4. Traitement :

4.1. L'Hydroxyurée (Hydréa®) :

Quatre patients avaient pris de l'hydroxyurée, soit 80 % des cas

4.2. L'aspirine faible dose :

Trois patients avaient reçu de l'aspirine à faible dose, soit 60 % des cas.

V. la myélofibrose primitive :

La myélofibrose primitive a été trouvée chez un seul patient de sexe masculin, âgé de 65 ans.

1. Aspects cliniques :

1.1. Antécédents :

Le patient était sans ATCD.

1.2. Données Clinique :

Le patient présentait un syndrome anémique fait d'asthénie et d'une pâleur cutanéomuqueuse associée à une splénomégalie.

2. Aspects Biologiques

2.1. Hémogramme:

a. Hémoglobine :

Une anémie normochrome normocytaire à 8.2 g/dl a été retrouvée chez ce patient.

b. Plaquettes :

Un nombre de plaquettes normal ($150 \times 10^9/l$).

c. Globules blancs :

Un nombre de globules blancs normal ($5,9 \times 10^9/l$).

2.2. Taux de réticulocyte :

Le taux de réticulocyte était de $55533/mm^3$.

2.3. Frottis sanguin :

- Anisopoikilocytose globulaire faite de dacryocytes.
- Présence de nombreuses macroplaquettes avec des fragments de cytoplasme des mégaryocytes .
- Présence de 6% de blastes avec des signes de dysérythropoïèse et une myélémie à 9%.

2.4. Taux de LDH :

Le taux de LDH était de 661 U/l.

2.5. Taux d'érythropoïétine :

Le taux d'érythropoïétine était normal (6,9 mIU/ml).

2.6. Myélogramme :

Moelle très riche montrant de très rares mégacaryocytes très dysplasiques (micromégacaryocytes et mégacaryocyte à noyau monlobé) envahie à 7 % par des blastes avec dysplasie multi lignée.

Présence de quelques signes de dyserythropoïese.

La coloration de myéloperoxydase est négative.

2.7. Détection de la mutation JAK2V617F :

La recherche et quantification de la mutation JAK2V617F a été réalisée avec une absence de la détection de la mutation.

2.8. Recherche de mutation du gène CALR :

La recherche de mutation du gène CALR a été réalisée.

La présence de la mutation a été notée chez ce malade avec un ratio d'allèle muté / (allèle normal + allèle muté) de 0,64.

2.9. Biopsie ostéo-médullaire:

La richesse cellulaire était diminuée.

Une hypoplasie des trois lignées prédominant sur la lignée érythroblastique et mégacaryocytaire avec présence de mégacaryocytes dystrophiques.

Présence d'une myélofibrose mutilante avec osteomyelofibrose (grade3).

2.10. Caryotype :

Caryotype montrant deux clones cellulaires :

- un clone de 24 mitoses avec add(6) (p24).
- un clone normal de 6 mitoses.

3. Complications :

Aucune complication n'a été notée.

4. Traitement :

Notre patient était sous le traitement suivant:

- Erythropoïétine.
- Ruxolitinib (JAKAVI) 15 à 20 mg x 2/j.



DISCUSSION

Chapitre 1 : Rappels

I. Incidence :

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) classiques sont des maladies rares, définies par une incidence annuelle inférieure à 6 cas pour 100 000 habitants. La myélofibrose primitive est la plus rare des SMP classiques avec une incidence de 0,1 à 1 pour 100 000 habitants, contre 0,4 à 2,8 pour la polyglobulie de vaquez et 0,38 à 1,7 pour la thrombocytémie essentielle (5).

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

Les taux d'incidence de la polyglobulie de vaquez est de 0,44/100 000 habitants/an en Canada (6) , 0,7/100 000 habitants /an en Norvège (7), 1,2/100 000 habitants/an en Corée (8) et 1/100 000 habitants/an aux USA (9) .

Les taux d'incidence de la thrombocytémie essentielle ont beaucoup changé après deux évènements : le passage de 600 000 à 450 000/mm³ plaquettes comme seuil de suspicion dans les critères de diagnostiques selon l'OMS et la découverte de la mutation JAK2 V617F. C'est la raison pour laquelle les taux d'incidence publiés avant cette classification et la découverte de la mutation, sont relativement bas ,comme en témoigne l'étude de Moulard et al en Europe objectivant un taux d'incidence de 0,4/100 000 habitants /an (5).

La mise en évidence des autres mutations contribuera encore à améliorer ces données. L'incidence de la thrombocytémie essentielle en Corée est de 2,4/100 000 habitants/an (8), en Canada est de 1,16/100 000 habitants/an (6) , en Norvège est de 1/100 000 habitants/an (7) et aux USA est de 0,9/100 000 habitants/an (9).

La myélofibrose primitive est beaucoup plus rare et de façon homogène puisque son taux d'incidence standardisée est de 0,8/100 000 habitants/an en Canada (6), 0,5 en Norvège (7), 0,4 en Corée (8) , 0,3 aux USA (9),et 0,1 en Europe (5).

Tableau III Incidence par 100 000 habitants des SMP Phi négatif

Auteurs	Pays	Période de l'étude	Incidence de la PV pour 100 000 habitants/an	Incidence de la TE pour 100 000 habitants/an	Incidence de la MP pour 100 000 habitants/an
Nguyen et al (6)	Canada	2011-2015	0,44	1,16	0,8
Deadmond et al(9)	USA	2008-2011	1	0,9	0,3
Roaldsnes et al(7)	Norvège	2010-2012	0,7	1	0,5
Moulard et al (5)	Europe	1995-2002	0,5	0,4	0,1
Byun et al (8)	Corée	2004-2013	1,2	2,4	0,4

II. Généralités:

Les Syndromes myéloprolifératifs (SMP), nouvellement appelés Néoplasies myéloprolifératives (NMP) constituent l'une des cinq catégories d'hémopathies myéloïdes selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016 (Figure 12).

La classification des SMP revue en 2016 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est une actualisation de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification. Son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotypage et la génétique qui sont apparues depuis 2008.

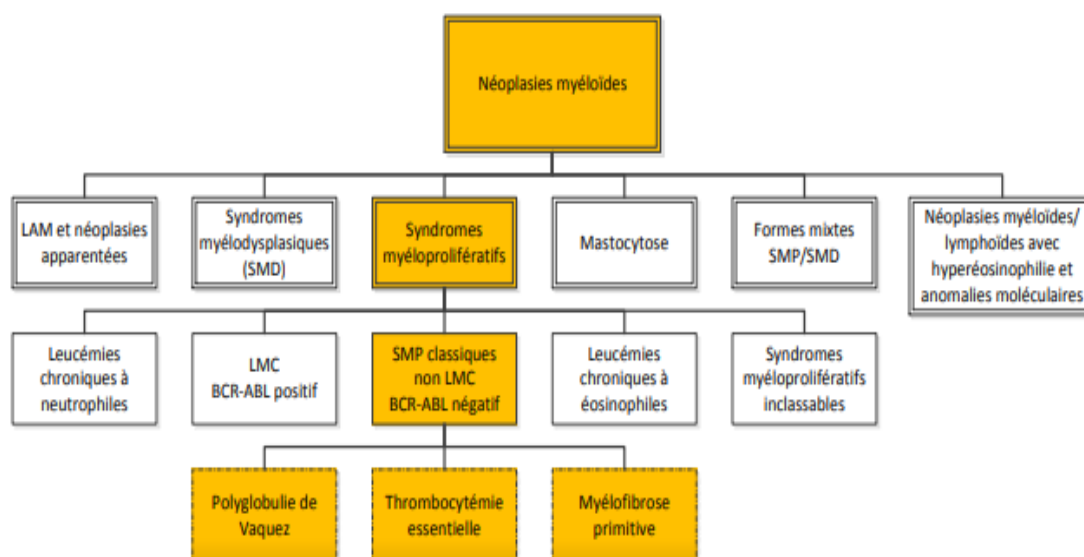


Figure 12 : Classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes (1)

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des hémopathies malignes clonales acquises, qui regroupent :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC) secondaire à une fusion « BCR–ABL1 »,
- la polyglobulie de vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose Primitive (MFP), dits SMP « BCR–ABL1 négatif », avec la présence d'autres mutations caractéristiques type JAK2, CALR et MPL.

Tableau IV : Classification des syndromes myéloprolifératifs selon l'OMS 2016(1)

Classification OMS 2016 des néoplasmes myéloprolifératifs
Leucémie myéloïde chronique (LMC), BCR-ABL+
Leucémie chronique à neutrophiles
Polyglobulie de Vaquez (PV)
Myélofibrose primitive (MFP)
MFP au stade pré-fibrotique ou pré-MFP
MFP avérée
Thrombocytémie essentielle (TE)
Leucémie chronique à éosinophiles, non spécifiée ailleurs
NMP non classable

Ces pathologies sont caractérisées par une hématopoïèse augmentée, avec une pousse autonome des progéniteurs hématopoïétiques entraînant une surproduction de cellules sanguines matures et différenciées, issues d'un même clone.

III. Historique des syndromes myéloprolifératifs :

La description clinique de la myélofibrose primitive et de la polyglobulie de Vaquez 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 (10). 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 Myeloproloferative Neoplams Research and Treatment (IWG-MRT).

C'est en 1892 que Louis Henri Vaquez, 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: la polyglobulie de Vaquez (11).

En 1934, Emil Epstein et Alfred Goedel, deux anatomopathologistes autrichiens publièrent le premier cas de la thrombocytémie essentielle (12) . Leur patient présentait une thrombocytose importante, avec une légère polyglobulie et surtout une symptomatologie hémorragique cutanéomuqueuse au premier plan.

La notion de SMP a été introduite en 1951 par William Dameshek qui a constaté des caractéristiques communes clinico-biologiques entre la LMC, la PV, la TE et la MFP (13).

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 et David Hungerford . 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.

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.

En 2005, quatre équipes indépendantes (14) (15) (16) (17) , dont le groupe français de William Vainchenker, avaient identifié une mutation de la protéine Janus Kinase (JAK2), appelée « JAK2 V617F » ,présente chez une majorité de patients atteints de la PV . Cette anomalie moléculaire avait également été retrouvée dans de nombreux cas de TE et MFP.

En 2006, Gilliland découvre la mutation « MPLW515L » présente dans certains cas de myélofibroses primitives ou de thrombocytémies essentielles (18).

Puis, Green décrit en 2007 la mutation de l'exon 12 de la protéine JAK2 (19) permettant d'identifier 3% supplémentaires de patients présentant une polyglobulie primitive(20) .

Puis en 2013, Nangalia (21) et Klampf (22) 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 respectivement .

IV. Physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif :

1. Rappel sur L'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes physiologiques permettant la production continue et régulée de l'ensemble des cellules sanguines. Chez l'adulte l'hématopoïèse a lieu au

niveau de la moelle osseuse. On distingue classiquement trois compartiments cellulaires au sein de l'hématopoïèse :

Le premier est celui des cellules souches hématopoïétiques qui sont dotées de capacités d'auto-renouvellement afin de maintenir constant ce compartiment tout au long de la vie (Figure 13). Les cellules souches hématopoïétiques sont en faible nombre et sont majoritairement quiescentes. Elles sont dotées de capacités de prolifération et de différenciation et sont seules capables de reconstituer l'ensemble de l'hématopoïèse.

Le second compartiment est composé des progéniteurs qui proviennent de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. Ces progéniteurs sont d'abord multipotents pouvant donner plusieurs lignées cellulaires puis unipotents au fur à mesure de leur différenciation.

Enfin le dernier compartiment de l'hématopoïèse est composé des précurseurs, ceux-ci sont spécifiques d'un type cellulaire et vont terminer leur différenciation pour donner les cellules matures qui passeront dans la circulation sanguine. Au stade de précurseur, la capacité de prolifération est très faible.

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.

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.

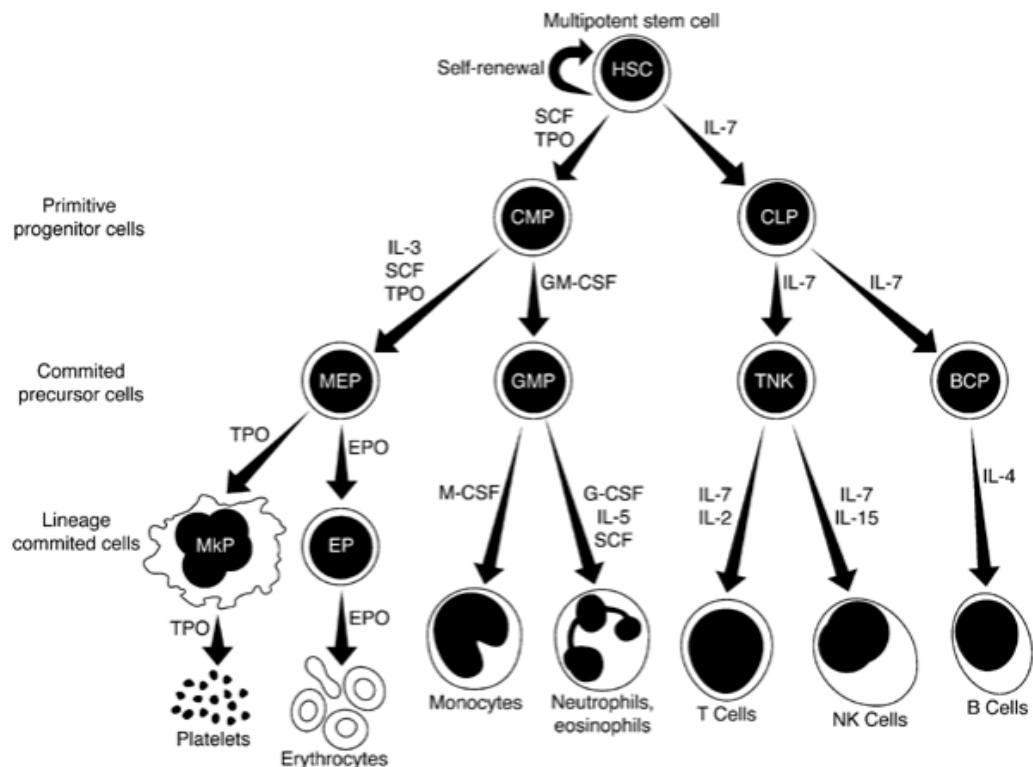


Figure 13 : Représentation schématique de l'hématopoïèse (18)

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique. Une grande majorité des NMP classiques est liée à l'acquisition d'une mutation sur une tyrosine kinase, entraînant une indépendance et une hypersensibilité à leurs facteurs de croissance. Ce phénomène entraîne une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, prédominant sur une lignée, avec augmentation des cellules sanguines circulantes matures.

Trois gènes, JAK2, MPL et CALR, ont été successivement mis en évidence pour être le site de mutations dites « promotrices » dans les syndromes myéloprolifératifs. Ces mutations ont un impact majeur dans l'apparition du phénotype de la maladie.

La polyglobulie de vaquez et la thrombocythémie essentielle sont associées à une myéloprolifération pure, avec peu ou pas de dysplasie ni d'anomalies de maturation, alors que dans la myélofibrose primitive, il existe des anomalies de différenciation des mégacaryocytes qui pourraient être responsables de la fibrose.

2. Rôle 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.

La protéine JAK2 ou Janus kinase 2 est une tyrosine kinase cytosolique dont le gène est localisé dans le chromosome 9p24 (23).

Elle comporte plusieurs domaines fonctionnels essentiels à son activité, en N-terminal (JH7 à JH5) se trouve un premier domaine appelé FERM (Band-4.1, ezrine, radixine, et moésine), et la région C-terminale contient deux domaines conservés : le domaine catalytique JH1 et le domaine JH2 ou domaine pseudokinase inactif sur le plan catalytique, qui régule négativement JH1(24) (Figure 14).

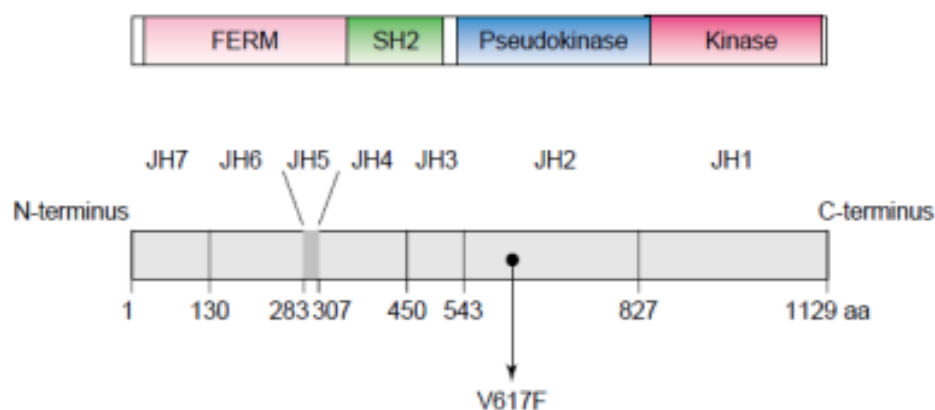


Figure 14 : Structure de la protéine JAK2 (21)

JAK2 est fortement impliquée dans la signalisation myéloïde. De fait, JAK2 interagit avec les récepteurs myéloïdes tels que des récepteurs homodimériques de type I comme le récepteur à l'érythropoïétine (EPOR), le récepteur à la thrombopoïétine (TPOR), le récepteur spécifique de la lignée granulocytaire le G-CSFR (Granulocytes-colony stimulating factor receptor), et les récepteurs hétérodimériques tels que le récepteurs du GM-CSF (Granulocytes-colony stimulating factor) ou les récepteurs aux interleukines 3 et 5 (IL-3 ou IL-5) (25) .

La principale voie de signalisation de la protéine kinase est la voie des STATs (signal transduceur and activateur of transcription). Cette voie joue un rôle essentiel dans la prolifération myéloïde, la survie, la différenciation et la réponse immunitaire. D'autres voies peuvent aussi être induites par les JAKs tel que la voie des MAPK (mitogen activated protein kinase), la voie PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et celle d'AKT (25).

En ce qui concerne les facteurs de transcription STATs, le génome humain code pour 7 protéines (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B et STAT6) qui sont les médiateurs d'environ 30 récepteurs aux cytokines.

Physiologiquement, les STATs sont à l'état latent et non phosphorylées dans le cytoplasme. Faisant suite à la fixation d'une cytokine au récepteur, elles sont activées par phosphorylation sur des résidus tyrosine par les kinases de la famille JAK. Le mécanisme de recrutement des STATs n'a pas encore été totalement élucidé mais on pourra relever que les STATs interagissent avec des protéines adaptatrices comme STIP1 (Stress-induced phosphoprotein 1) ou RACK1 par exemple, facilitant ainsi le recrutement au récepteur et l'amorçage de la voie de signalisation (26).

Une fois activées, les STATs vont migrer dans le noyau où elles vont interagir avec une région régulatrice de l'ADN ou DRE (DNA regulatory element), réguler la transcription de gènes cibles et favoriser la prolifération, la différenciation et la survie des cellules cibles(25).

Afin d'éviter une suractivation de ces voies, il existe un contrôle par régulation négative. Les protéines LNK (lymphocyte adapter protein) et CBL (casitas B-lineage lymphoma) font partie des régulateurs négatifs de cette voie.

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 par des mutations perte de fonction des inhibiteurs tels que LNK et CBL.

Les mutations de CALR activent également la voie JAK2 / STAT en activant MPL.

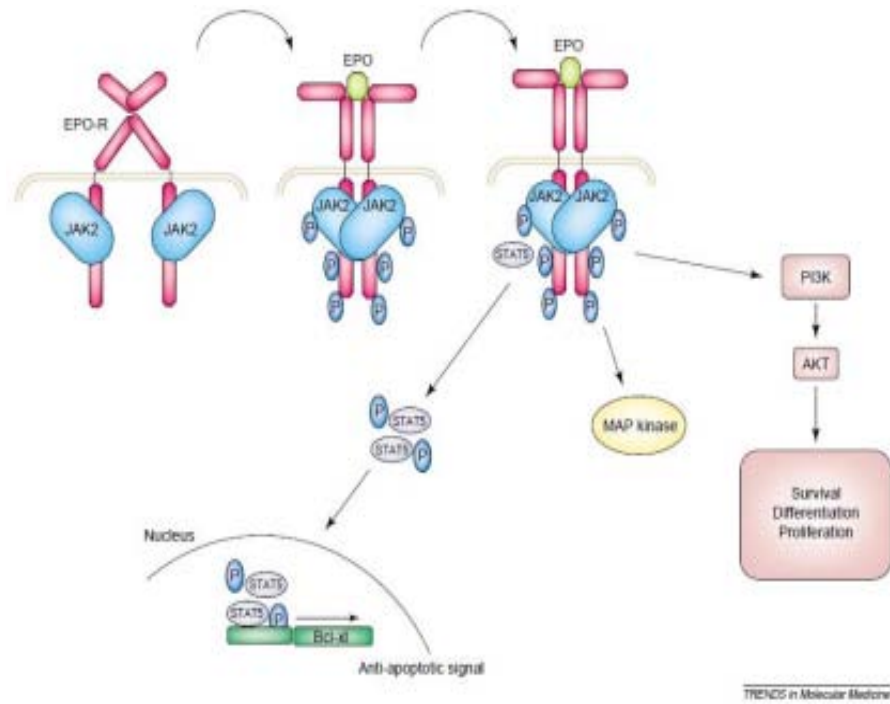


Figure 15 : Mécanisme d'action de la protéine JAK2 (21)

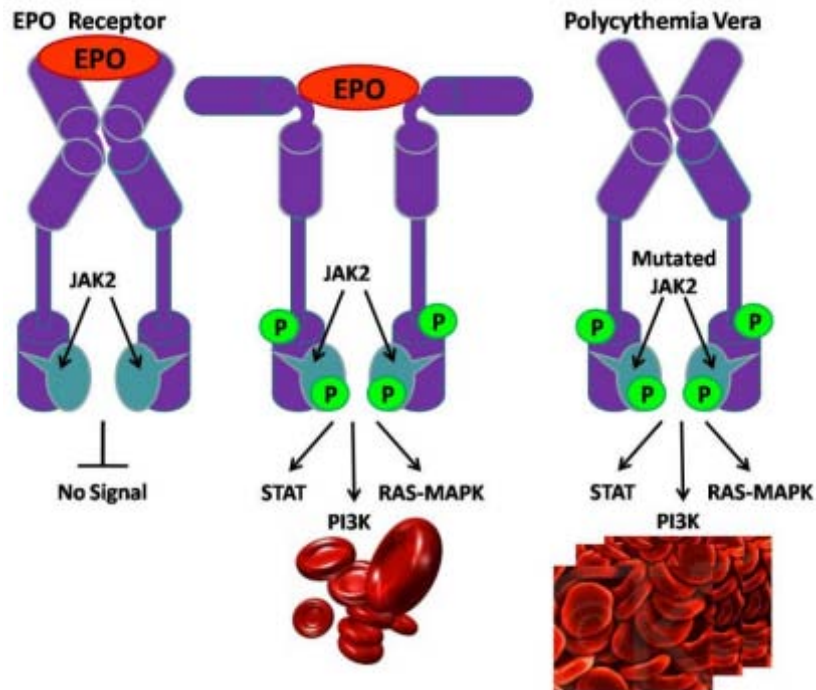


Figure 16 : La voie de signalisation JAK2/STAT5 en situation physiologique et dans le cas de la maladie de Vaquez (22)

3. Mutation JAK2V617f :

La découverte en 2005 de la mutation JAK2V617F a amélioré la connaissance de la physiopathologie des néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatif (27).

La mutation JAK2V617F est une mutation ponctuelle de l'exon 14, qui génère une modification de l'acide aminé encodé au niveau du codon 617 suite à la substitution d'une guanine en thymidine au nucléotide 1849. La valine (V) est remplacée par la phénylalanine (F) donnant le nom à la mutation JAK2V617F acquise par les cellules souches hématopoïétiques. (28)

Cette mutation située dans le domaine pseudo-kinase JH2, régulateur de l'activité kinase, conduit à une perte de la fonction inhibitrice et confère une hypersensibilité et une indépendance des progéniteurs hématopoïétiques aux cytokines (28). Ainsi, en l'absence de cytokine, la mutation JAK2 V617F active plusieurs voies de signalisation en aval des récepteurs aux cytokines, comprenant notamment les facteurs de transcription de la famille STAT, les MAPK (mitogen activated protein kinases) et la voie PI3K-AKT et stimule par conséquent la prolifération cellulaire des différentes lignées (29).

L'importance de la mutation Jak2 dans la pathogenèse des NMP a été fortement suggérée dans des modèles expérimentaux. En effet, les souris greffées avec des cellules médullaires transduites par un rétrovirus codant pour la protéine mutée Jak2V617F développent une polyglobulie qui évolue vers une fibrose médullaire, reproduisant l'évolution naturelle d'une myélofibrose secondaire à une polyglobulie de vaquez (30). Le rôle direct de cette mutation dans la physiopathologie de la myélofibrose primitive ne semble pas aussi évident puisque la moitié des patients dépourvus de la mutation présentent un tableau clinique similaire à celui des patients Jak2V617F.

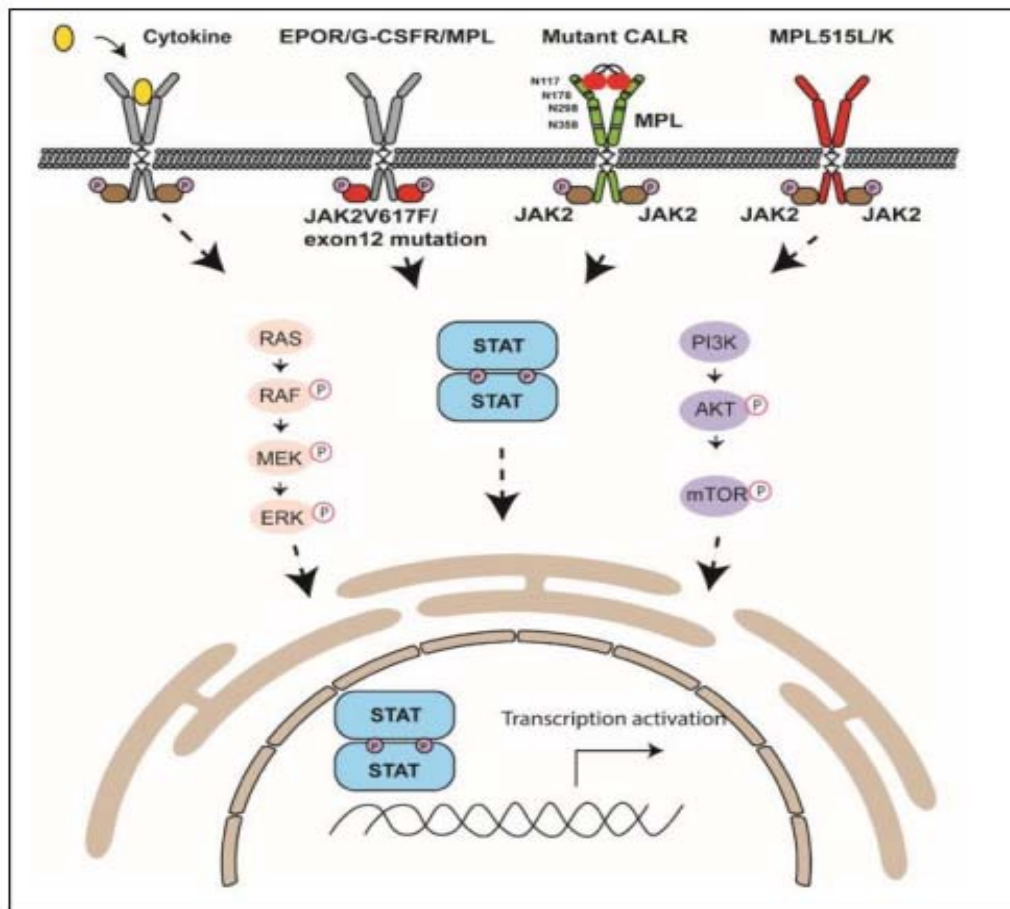


Figure 17 : Représentation de la transduction du signal avec la mutation JAK2 V617F (26)

4. Mutation JAK2 exon 12 :

De nombreuses mutations du gène JAK2 dans l'exon 12 ont été décrites depuis 2007 (31). Ces mutations ne sont pas retrouvées dans d'autres pathologies que la polyglobulie de vaquez, ce qui n'est toujours pas expliqué.

Elles sont variables et hétérogènes et comprennent des délétions, des insertions et des duplications (32). La plus fréquente d'entre elles est la délétion N542-E543 (33).

Il y a plus de 40 mutations différentes impliquant des résidus d'acides aminés situés entre 533 et 547, qui sont situés dans une liaison entre le domaine de la pseudokinase et le domaine JH2 (34).

les mutations au niveau de l'exon 12 ont un effet similaire à la mutation JAK2V617F .Les différentes mutations pourraient perturber de la même manière l'action inhibitrice du domaine pseudokinase sur le domaine kinase (33).

Les patients avec une polyglobulie de Vaquez et une mutation de l'exon 12 de JAK2 ont un âge plus jeune, un taux d'hémoglobine plus élevé et des taux de plaquettes et de leucocytes normaux par rapport aux patients avec mutation JAK2V617F (35). Le pronostic associé à ces mutations de l'exon 12 de JAK2 est superposable à celui de la mutation JAK2V617F (36).

5. Mutation du récepteur à la thrombopoïétine (MPL) :

Suite à la découverte de la mutation V617F de JAK2, d'autres mutations ont été recherchées pour les patients JAK2V617F négatifs. La première mutation somatique du récepteur à la thrombopoïétine (TPO) a été identifiée en 2006 (37).

Le gène MPL (Myeloproliférative Leukemia), localisé sur le chromosome 1,code pour le récepteur transmembranaire de la thrombopoïétine qui est une protéine essentielle pour l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et la réparation de l'ADN(28).

Plusieurs mutations de la MPL ont été identifiées, dont les plus fréquentes se produisent dans l'exon 10 ,et qui sont La mutation MPL W515L :une substitution du tryptophane (W) en position 515 par la leucine (L) et la mutation MPL W515K : une substitution tryptophane (W) par la lysine (K),plus rarement les mutations W515A, W515S et W515R peuvent être observées (38).

Les mutations de MPL confèrent aux cellules une croissance indépendante des cytokines (TPO) et entraîne une activation constitutive de la voie de signalisation JAK2-STAT5. Ainsi la fonction du récepteur est modifiée en lui conférant une activation spontanée (39) .

D'après un récent travail dans lequel les BOM étaient relues de manière centralisée, il semble que les mutations W515 de MPL sont plus fréquentes dans la myélofibrose primitive (6.3%) que dans la thrombocytémie essentielle (1.5%) (40). Il ne semble pas y avoir d'impact pronostique des mutation W515 sur la survie ou la transformation en leucémie dans la thrombocytémie essentielle comme dans la myélofibrose primitive (41).

6. Mutation de la calréticuline (CALR) :

La calréticuline est une protéine chaperonne, résidente du réticulum endoplasmique (RE) grâce au signal de rétention KDEL présent dans sa partie carboxy-terminale (C-ter).

Structurellement, elle possède plusieurs domaines remarquables dont une séquence de signal clivable en amino-terminal , un domaine de liaison au calcium chargé négativement et une séquence KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) de rétention dans le réticulum endoplasmique en carboxy-terminal (42).

Il a été recensé en 2013 par deux équipes (43). Plus d'une cinquantaine de mutations concernant le gène de la CALR ont été identifiées. Elles sont toutes localisées au sein de l'exon 9 et induisent une modification du cadre de lecture. Elles ont pour conséquence la modification du domaine C-terminal entraînant la perte de la séquence KDEL (44). Les deux principales mutations correspondent à la délétion 52pb (del52) aussi appelé mutation de type 1 et à l'insertion 5pb (ins5) dite de type 2 (45) (22) (21) .

La mutation de type 2 est majoritairement associée au phénotype de thrombocytémie essentielle , alors que la mutation le type 1 est généralement associée à un phénotype de myélofibrose (46) .

Les mutants CALR activent le récepteur à la thrombopoïétine (MPL) dans le réticulum endoplasmique via sa partie extracellulaire et induisent l'activation constitutive de JAK2 ainsi que les voies de signalisation en aval telles que les voies des STAT 1/3/5, de PI3K et de MAPK (47) (48). De plus, des études ont montré que les mutants CALR sont sécrétés dans le milieu extracellulaire et peuvent induire la sécrétion de cytokines par les monocytes (49) et activer faiblement le récepteur G-CSFR. Les conséquences de cette activation dans la myélofibrose primitive sont encore inconnues.

Les patients CALR positifs sont généralement plus jeunes et ont un risque moins élevé de décès comparativement aux patients mutés JAK2 ou MPL, malgré un taux plaquettaire plus élevé (50).

7. Patients triple-négatifs :

Les syndromes myéloprolifératifs ne présentant pas de mutation de JAK2, de MPL ou de CALR sont appelés triple négatifs et représentent environ 15 % des cas de thrombocytose essentielle et moins de 10 % des cas de myélofibrose primaire (51).

Une étude a montré que même ces patients triple-négatifs montrent des signes d'activation de la voie JAK-STAT (52).

8. Les mutations additionnelles :

Des mutations somatiques en dehors des gènes promoteurs ont été décrites dans les syndromes myéloprolifératifs. Ces mutations dites additionnelles ont d'abord été mises en évidence par des approches de SNP array (Single nucleotide polymorphism - array). C'est par cette approche que les mutations de TET2 ou d'EZH2 ont été mise en évidence (53) (54). Par la suite, l'émergence du séquençage de nouvelle génération (NGS) a augmenté la liste des gènes mutés dans les syndromes myéloprolifératifs (Figure 18).

Ces mutations impliquent des protéines participant à la méthylation de l'ADN (TET2, DNMT3A, IDH1/2), à des modificateurs d'histones (ASXL1, EZH2), des facteurs de transcription (TP53), des protéines impliquées dans les voies de signalisation (LNK, CBL) et des facteurs d'épissage (SF3B1 et SRSF2). Ces mutations peuvent être retrouvées en association avec les mutations « drivers » et ne sont pas restreintes aux syndromes myéloprolifératifs car on les retrouve dans les syndromes myélodysplasiques et les LAM.

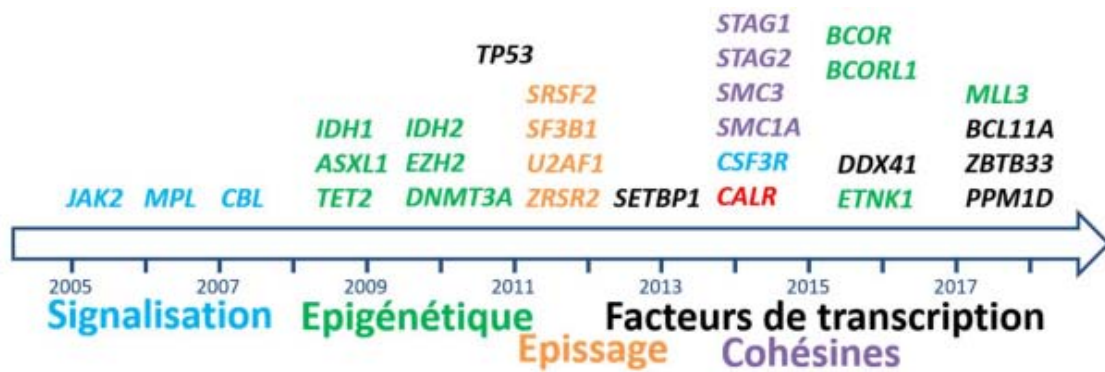


Figure 18 : Complexification des gènes mutés dans les syndromes myéloprolifératifs

Au total, toutes les mutations de signalisation identifiées dans les NMP affectent l'axe MPL/JAK2/STAT et sont des mutations dites motrices de la myéloprolifération et de la maladie comme l'ont démontré les nombreux modèles de souris. Toutefois, il existe une grande hétérogénéité de ces maladies et de leurs évolutions qui peuvent être en partie expliquées par d'autres événements génétiques acquis ou germinaux(33).

Chapitre 2 :

Discussion des résultats

I. La polyglobulie de vaquez

La polyglobulie de vaquez est une hémopathie maligne clonale qui appartient à la catégorie des syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif ,elle est la conséquence de l'atteinte de la cellule souche hématopoïétique multipotente devenue hypersensible à l'érythropoïétine secondairement à la mutation du gène Janus Kinase 2. Il en résulte une hyperplasie des trois lignées myéloïdes prédominant sur la lignée érythroblastique avec une augmentation du nombre absolu des hématies ou polycythémie, de l'hématocrite et du volume sanguin total (55) .

La polyglobulie de vaquez, est une néoplasie myéloprolifératifs 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.

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 à éviter les transformations hématologiques.

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition selon l'âge :

Dans notre série l'âge moyen des patients était de 52 ans avec des extrêmes de 30 ans et 74 ans.

Ce qui concorde avec les données de Singh et al en Inde (56)et Zulkeflee et al en Malaisie (39) qui retrouvent dans leur étude une moyenne d'âge de 57 ans et 58,66 ans respectivement.

L'âge moyen des patients rapportés par les autres études était plus élevé : 60 ans dans la série de Porto–Soares et al (57) et 67 ans dans la série de Heppner et al (58).

Tableau V Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue de la PV

Auteurs	Pays	Age moyen (en années)
Porto–Soares et al (57)	Brésil	60
Zulkeflee et al(39)	Malaisie	58,66
Heppner et al (58)	Canada	67
Singh et al(56)	Inde	57
Notre série	Maroc	52

1.2. Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, il y a une prédominance masculine : 70 % de nos patients sont des hommes (n=14), avec un sexe ratio à 2,33.

La prédominance du sexe masculin est notée également dans d'autres séries effectuées en Malaisie, Chine, Allemagne et en Belgique , dont les sexe–ratios respectifs étaient de 1,8 ; 1,58 ; 1,1 et 1,02 (39) (59) (60) (61) (TableauVI) .

Tableau VI Sex–ratio dans la PV rapporté par différentes études

Auteurs et pays	Sex–ratio (H/F)
Zulkeflee et al(39), Malaisie	1,81
Lin et al(59), Chine	1,58
Jentsch–Ullrich et al(60) , Allemagne	1,1
Devos et al (61) , Belgique	1,02
Notre série	2,33

1.3. Antécédents

Dans notre série, 15% des patients (N = 3) étaient tabagiques, 30 % (N = 6) étaient hypertendus, 10 % (N = 2) étaient diabétiques, 15% des patients (N = 3) avaient des antécédents de thrombose artérielle et 5 % (N = 1) avaient des antécédents de thrombose veineuse.

En effet, nos résultats rejoignent ceux des études faite par :

- Teffeni et al aux USA : Où 16 % des patients étaient tabagiques, 46% suivi pour HTA, 8,4 % des cas avaient un diabète, 16 % des patients avaient des antécédents de thrombose artérielle et 16 % avaient des antécédents de thrombose veineuse (62).
- Van de Ree-Pellikaan et al aux Pays-Bas: Où 13% des patients étaient tabagiques, 51% étaient hypertendus, 11% étaient diabétiques, 26 % des patients avaient des antécédents de thrombose artérielle et 7 % avaient des antécédents de thrombose veineuse (63).

Tableau VII Répartition des différents antécédents dans la PV selon les auteurs

Auteurs et pays	Prévalence des antécédents en %				
	HTA	Tabagisme chronique	Diabète	Thrombose veineuse	Thrombose Artériel
Van de Ree-Pellikaan et al (63), Pays-Bas	51	13	11	7	26
Teffeni et al (62),USA	46	16	8,4	7,4	16
Notre série	30	15	10	5	15

2. Aspects cliniques

Il est possible que la maladie de Vaquez ne cause aucun symptôme aux premiers stades de la maladie. En revanche, ils peuvent apparaitre lorsque le taux de globules rouges devient trop important. Les manifestations cliniques de la maladie de Vaquez sont principalement dues à l'hyperviscosité du sang induite par l'excès de globules rouges. Cette hyperviscosité entraine une résistance à l'écoulement du flux sanguin dans les vaisseaux et altère la perfusion des organes et des tissus provoquant ainsi un défaut d'oxygénation et un risque de thrombose (64) .

Les manifestations les plus communes sont : des céphalées, des érythromélgies qui se déclarent par une sensation douloureuse dans les extrémités des membres avec une impression de brûlure, des paresthésies et plus rarement un syndrome de Raynaud. La fatigue et les sueurs nocturnes sont souvent rapportées, l'amaigrissement peut aussi accompagner le développement de la maladie.

Emanuel et al (65) a mené une étude prospective à propos de 1433 patients atteints de syndromes myéloprolifératifs en Argentine, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Porto Rico, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Uruguay et États-Unis de novembre 2009 à janvier 2011 . Dans cette étude, l'amaigrissement a été noté chez 31% des patients atteints de la polyglobulie de Vaquez, l'asthénie chez 88% des cas ainsi que des sueurs nocturnes chez 52% des cas.

Ces chiffres sont très élevés par rapport à ceux retrouvés dans l'étude menée par Mesa et al aux USA (66) , où l'amaigrissement a été noté chez 12% des patients atteints de la polyglobulie de Vaquez, l'asthénie chez 73% des cas et les sueurs nocturnes chez 45% des cas.

Dans une autre étude faite par Jentsch-Ullrich et al en Allemagne (60), l'amaigrissement a été trouvé chez 5,4 % des patients atteints de la PV et l'asthénie chez 15,5 % des cas. Ceci concorde avec les résultats de notre série, où l'amaigrissement a été noté chez 10% des cas et l'asthénie chez 15%.

Tableau VIII Fréquence (en %) des manifestations cliniques au cours de la PV

Etude	Amaigrissement	Asthénie	Sueurs nocturnes
Mesa et al (66)	12%	73%	45%
Emanuel et al (65)	31%	88%	52%
Jentsch-Ullrich et al (60)	5,4%	15,5%	-
Notre série	10%	15%	15%

De plus, des symptômes auditifs et des troubles visuels peuvent apparaître en raison d'ischémies transitoires au niveau neurologique (67) .

D'autres part, la maladie de Vaquez s'exprime également par des manifestations cutanées évocatrices tels que :

- L'érythrose au niveau du visage et des paumes des mains, elle est trouvée chez 80 à 85% des cas. Elle se définit par une couleur rouge pourpre au niveau cutanéomuqueux.
- Le prurit aquagénique est caractéristique d'une polyglobulie mais son origine reste encore inconnue, il est trouvé chez 60% des personnes atteintes de la maladie de Vaquez (68). Il se révèle par de fortes démangeaisons liées au contact de l'eau chaude.

Dans notre population, 30 % avaient présenté un prurit aquagénique , ceci concorde avec les résultats de Tefferi et al (62) aux USA avec 36 % des patients qui avaient présenté un prurit.

Ces résultats sont supérieurs à ceux de Jentsch-Ullrich et al en Allemagne (60) ,où le prurit était rapporté chez 11,4 % de la population étudiées (Tableau IX).

Tableau IX Répartition de la présence du prurit dans la PV selon les auteurs.

	Jentsch-Ullrich et al (60)	Tefferi et al (62)	Notre série
Prurit aquagénique	11,4%	36%	30%

Le principal signe clinique, est la splénomégalie qui est souvent modérée, et présente chez 30 à 40 % des patients atteints de la polyglobulie de vaquez et elle est généralement associée à un stade avancé de la maladie (69). C'est un symptôme commun rencontré dans tous les SMP, qui découle d'une hématopoïèse ectopique (70).

Dans notre série, 20 % des patients (n=4) avaient une splénomégalie palpable cliniquement. Ces résultats répondent à ceux retrouvés par Porto-Soares et al en Brésil , où la splénomégalie représentait 19,7 % des patients (57) , et supérieur aux résultats relevés dans les deux études de Singh et al (56) et Devos et al (61) où les pourcentages de la splénomégalie étaient de 15% et 11,7% respectivement (Tableau X) .

Tableau X Etude comparative de la de splénomégalie dans la PV par rapport aux autres séries

Auteurs et pays	Prévalence de splénomégalie (%)
Zulkeflee et al(39), Malaisie	36,8%
Teffeni et al (62),USA	36%
Porto-Soares et al (57) , Brésil	19,7%
Singh et al(56), Inde	15%
Devos et al (61) , Belgique	11,7%
Notre série	20%

3. Aspects biologiques

3.1. Hémogramme

a. Hémoglobine

L'hémogramme montre un taux d'hémoglobine le plus souvent compris entre 16.5 et 24 g/dl.

Dans notre étude, la médiane de l'hémoglobine était de 17,38 g/dl (8,5 g/dl – 21,4 g/dl). Nos résultats rejoignent ceux des séries de Zulkeflee et al (39), Porto–Soares et al (57), Teffeni et al (62) et Singh et al (56), où la médiane de l'hémoglobine était de 17,26 g/l, 17,5 g/l, 18,4 g/l et 18,5 g/l respectivement (Tableau XI).

Tableau XI Comparaison de la médiane de l'hémoglobine en (g/dl) dans la PV par rapport aux différentes séries

Auteurs et pays	le taux moyen de l'hémoglobine en (g/dl)
Zulkeflee et al (39), Malaisie	17,26
Porto–Soares et al (57), Brésil	17,5
Teffeni et al (62), USA	18,4
Singh et al (56), Inde	18,5
Notre série	17,38

b. Taux d'hématocrite :

L'augmentation de l'hématocrite est le signe le plus évocateur car il est fortement corrélé à la présence ou à l'absence d'une polyglobulie puisqu'il correspond au volume qu'occupent les globules rouges dans le sang.

Le diagnostic d'une polyglobulie vraie peut être envisagé devant un hématocrite supérieur à 49% chez l'homme et supérieur à 48% chez la femme.

Dans notre série, le taux moyen d'hématocrite était de 53,9 % (43%–67%).

Ceci concorde avec les données de Porto–Soares et al (57), Abelsson et al (71), Zulkeflee et al (39) et Teffeni et al (62), où le taux moyen d'hématocrite était :53%, 54%, 54,78% et 55% respectivement (Tableau XII).

Tableau XII Taux moyen d'hématocrite dans la PV selon les auteurs

Auteurs et pays	le taux moyen d'hématocrite
Tefferi et al (62),USA	55%
Zulkeflee et al (39), Malaisie	54,78%
Abelsson et al (71),USA	54%
Porto-Soares et al (57),Brésil	53%
Notre série	53,9%

c. Plaquettes

Une élévation du nombre des plaquettes est constatée dans 40 à 60 % des cas. Le taux de plaquettes se situe le plus souvent entre $500 \times 10^9/l$ et $1000 \times 10^9/l$, rarement au-delà.

Dans notre étude, 45% des patients (n=9) avaient un taux de plaquettes normal ,40% (n=8) avaient une thrombocytose et 15% (n=3) avaient une thrombopénie.

La médiane de plaquettes dans notre série était de $512,94 \times 10^9 / l$.

Ceci rejoint les résultats de l'étude de Zulkeflee et al (39) , Abelsson et al (71),Porto-Soares et al (57) et Tefferi et al (62), où la médiane de plaquettes était de $599,36 \times 10^9/l$, $534 \times 10^9/l$, $498 \times 10^9/l$ et $466 \times 10^9/l$ respectivement (Tableau XIII) .

Tableau XIII Comparaison de la médiane de plaquettes dans la PV par rapport aux différentes séries

Auteurs et pays	La médiane de plaquettes
Zulkeflee et al (39), Malaisie	599,36 x 10 ⁹ / l
Abelsson et al (71),USA	534 x 10 ⁹ / l
Porto-Soares et al (57),Brésil	498 x 10 ⁹ / l
Tefferi et al (62),USA	466 x 10 ⁹ / l
Notre série	512,94 x10 ⁹ / l

d. Globules blancs

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose dans 40 à 60 % des cas. Portant sur la lignée granuleuse neutrophile, elle est habituellement comprise entre 10x10⁹/l et 20x 10⁹/l.

Dans notre étude, 20% des cas (n=4) avaient une hyperleucocytose et 80% des patients avaient un taux de globules blancs normal.

La médiane des globules blancs dans notre série était de 11x10⁹/ l .Un chiffre proche à celui retrouvé chez Abelsson et al (71)et Tefferi et al (62), où la médiane de globules blancs était de 11,1 x 10⁹/ l et 10,4 x 10⁹/l respectivement. Mais reste très bas par rapport à celui retrouvé chez Zulkeflee et al (17,22 x 10⁹/ l) (39) (Tableau XIV).

Tableau XIV Comparaison de la médiane des globules blancs par rapport aux différentes séries

Auteurs et pays	La médiane de globules blancs
Zulkeflee et al(39), Malaisie	17,22 x 10 ⁹ /l
Abelsson et al (71),USA	11,1 x 10 ⁹ /l
Tefferi et al (62),USA	10,4 x 10 ⁹ /l
Notre série	11x10 ⁹ /l

3.2. Mesure du volume globulaire total

Cet examen, aussi appelé mesure du volume globulaire isotopique, a pour but de mesurer le volume occupé par les globules rouges (volume globulaire total ou VGT) et par le plasma (volume plasmatique total).

La méthode est basée sur la mesure du volume globulaire par dilution d'hématies marquées au chrome 51, couplée à la mesure isotopique du volume plasmatique par dilution d'albumine marquée à l'iode 125.

Les hématies sont prélevées chez un patient, marquées et réinjectées dans la circulation sanguine où elles sont diluées. Après prélèvement sanguin, la radioactivité mesurée permet d'évaluer le volume dans lequel les hématies ont été diluées. Il correspond au volume globulaire total.

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.

Chez un sujet non obèse, une polyglobulie vraie peut être définie par un VGT > 36 ml/kg chez l'homme et > 32 ml/kg chez la femme.

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.

Ce paramètre n'est pas réalisable dans notre laboratoire, ainsi il n'avait pas été effectué chez aucun de nos patients.

3.3. Biologie moléculaire :

a. Détection de la mutation JAK2V617F

Devant une suspicion de polyglobulie et en dehors d'une cause évidente la recherche des mutations est primordiale.

La meilleure technique utilisable pour la recherche de la mutation JAK2V617F est la PCR (Polymerase Chain Reaction), elle s'effectue sur un échantillon de prélèvement veineux.

Dans notre étude, la mutation JAK2V617F a été recherchée chez tous les cas et a été présente chez 16 cas (80%) et absente chez 4 cas (20%).

Notre résultat concorde avec la majorité des données de la littérature : Jentsch-Ullrich et al (60), Zulkeflee et al (39), Van de Ree-Pellikaan et al (63), Porto-Soares et al (57), Maddali et al

(72) et Ojeda et al (73) qui ont trouvé un pourcentage de la présence de la mutation JAK2V617F de 72,5%, 86,8%, 89% , 93,5%, 94% et 94,9 % respectivement (Tableau XV) .

Une étude marocaine publiée en 2009, faite par Benmoussa et al (74) à Casablanca , portée sur 70 patients, dont 19 avaient une PV, a montré la présence de la mutation JAK2 chez 17 patient (89,74%) . Ce qui rejoint également les résultats de notre série.

Tableau XV Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation Jak2V617F dans la maladie de vaguez.

Auteurs et pays	Prévalence de la mutation JAK2V617F
Ojeda et al (73),Argentine	94,9%
Maddali et al (72) , Inde	94%
Porto-Soares et al (57),Brésil	93,5%
Benmoussa et al (74) ,Maroc	89 ,47%
Van de Ree-Pellikaan et al (63), Pays-Bas	89%
Zulkeflee et al(39), Malaisie	86,8%
Jentsch-Ullrich et al(60) , Allemagne	72,5%
Notre série	80%

b. Détection de la mutation JAK2 exon 12

La mutation de JAK2 exon 12 doit être recherchée dans les cas où la mutation JAK2V617F n'est pas présente.

Dans notre étude, la mutation Jak2 exon 12 a été trouvée chez un seul cas, soit dans 5% des patients.

Ceci rejoint les données de la littérature (Tableau XVI):

Tableau XVI Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation Jak2 exon 12 dans la maladie de vaguez.

Auteurs et pays	Prévalence la mutation JAK2 exon 12
Van de Ree-Pellikaan et al (63) , Pays-Bas	1%
Jentsch-Ullrich et al (60), Allemagne	1,2%
Porto-Soares et al (57), Brésil	1,6%
Maddali et al (72) , Inde	6%
Notre série	5%

3.4. Dosage de l'érythropoïétine sérique

Le dosage de l'érythropoïétine (EPO) permet d'orienter le diagnostic. Il sert à différencier entre les polyglobulies secondaires et les polyglobulies 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.

Dans notre série, 75% des cas (n=15) avaient un taux d'érythropoïétine bas et 25% des patients (n=5) avaient un taux d'EPO normal , ce qui concorde avec les données de Jentsch-Ullrich et al (60), qui retrouvent dans leur étude en Allemagne un taux d'EPO bas chez 76,9 %, normal chez 20,4% et élevé chez 2,7% (TableauXVII).

Ceci concorde aussi avec les résultats de l'étude menée par Tefferi et al (62) aux USA et qui retrouve un taux d'EPO bas chez 81 %, normal chez 17% et élevé chez 2% .

Tableau XVII Le pourcentage du taux d'EPO au cours de la polyglobulie de Vaquez selon la littérature

Auteurs et pays	Le pourcentage des patients avec un taux d'EPO		
	bas	Normal	Elevé
Tefferi et al (62),USA	81%	17%	2%
Jentsch-Ullrich et al (60)	76,9%	20,4%	2,7%
Notre série	75%	25%	0%

3.5. Biopsie ostéomédullaire (BOM) :

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) permet dans 96% des cas d'éliminer les polyglobulies secondaires. Elle montre une moelle riche avec une hyperplasie érythroïde. Les mégacaryocytes de grande taille et à noyau polylobé tendent à se regrouper autour des sinusoides médullaires. Les vésicules adipeuses sont raréfiées. La trame réticulinique est habituellement normale au début. Une myélofibrose peut s'observer avec l'évolution (75) .

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

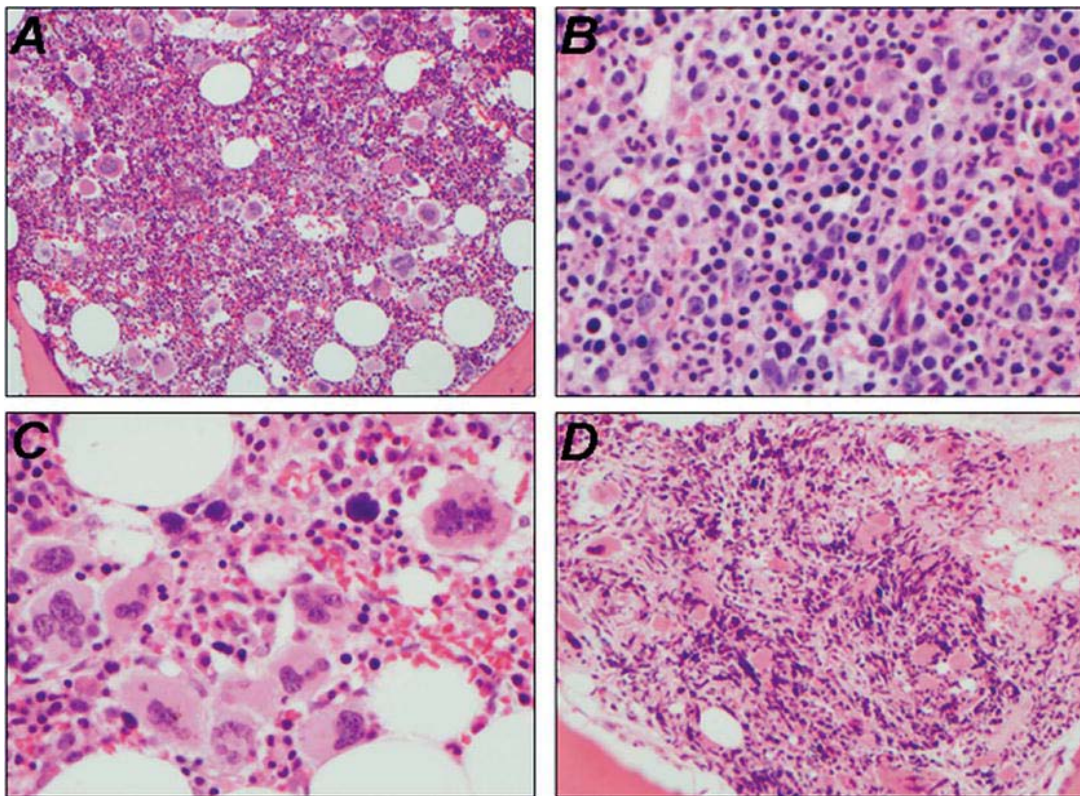


Figure 19 Aspect histologique de la polyglobulie de Vaquez
(Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine)(75)

- A . présence d'une hypercellularité (grossissement original $\times 200$)
- B . Présence d'une hyperplasie érythroïde (grossissement original $\times 400$)
- C . Présence d'hyperplasie des mégacaryocytes avec des éléments pléomorphes sans anomalie de leur maturation (grossissement original $\times 400$)
- D. fibrose médullaire (grossissement original $\times 200$)

3.6. Caryotype :

Les anomalies du caryotype sont présentes dans 15 à 20% des cas.

L'étude faite par Tefferi et al (41) en Italie a montré que 18% des patients atteints de la PV avaient un caryotype anormal. Ce qui rejoint également les résultats de la série de Tang et al (76) aux Etats-Unis, et qui avaient mentionné que 20% des cas avaient un caryotype anormal.

Les aberrations génétiques rencontrées comprennent (76):

- o 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).

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

3.7. Culture des progéniteurs érythroïdes

La pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes (BFU-E) in vitro sans apport d'EPO est en faveur de la maladie de Vaquez.

La méthode correspond à une culture clonogénique en méthylcellulose avec et sans EPO à partir de prélèvements sanguins ou médullaires. C'est une réalisation longue qui dure 14 jours et qui n'est plus employée en première intention dans le diagnostic de la maladie de Vaquez (77).

4. Critères diagnostiques

Le diagnostic de la polyglobulie de Vaquez est codifié et nouvellement révisé par la classification de l'OMS 2016.

L'organisation mondiale de la santé, a adopté des critères diagnostiques en les divisant selon leur intérêt en critères majeurs et mineurs (Tableau XVIII) dans le but de standardiser le diagnostic et la prise en charge .

Pour avoir le diagnostic, il est nécessaire d'avoir soit l'ensemble des 3 critères majeurs , soit les deux premiers et le critère mineur (1) .

L'utilisation de ces nouveaux critères 2016 a permis un plus grand nombre de diagnostic et une meilleure détection de la maladie.

Tableau XVIII Tableau Critères diagnostiques de Polyglobulie de Vaquez d'après OMS 2016 (1)

Critères diagnostiques de Polyglobulie de Vaquez d'après OMS 2016
<u>Critères majeurs :</u> A1 : Hémoglobine > 165 g/L chez l'homme, > 160 g/L chez la femme ou Hématocrite > 49% chez l'homme, > 48% chez la femme ou Augmentation du volume globulaire > 25% de la valeur théorique, A2 : Prolifération des 3 lignées myéloïdes à la BOM incluant des mégacaryocytes matures pléiomorphes, A3 : Mutation JAK2 V617F ou de l'exon 12
<u>Critère mineur :</u> B : EPO sérique basse
<u>Diagnostic de PV :</u> A1 + A2 + A3 ou A1 + A2 + B Critères A2 non nécessaires en présence de A3 et B en cas d'érythrocytose majeure : Hb > 185 g/L chez l'homme (Ht > 55,5%) ou > 165 g/L chez la femme (Ht > 55,5%)

5. Diagnostics différentiels (78)

5.1. Autres syndromes myéloprolifératifs :

Les autres syndromes myéloprolifératifs peuvent être un diagnostic différentiel de la maladie de Vaquez, en particulier la thrombocytémie essentielle.

5.2. Les fausses polyglobulies ou pseudo-polyglobulies :

- Les syndromes thalassémiques hétérozygotes : il s'agit d'une augmentation des hématies, associée à une microcytose. L'hémoglobine et l'hématocrite ne sont pas augmentés.
- L'hémoconcentration trouvée dans des tableaux cliniques particuliers : brulure étendue, prise de diurétique.... Elle engendre une augmentation parallèle de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des hématies.

5.3. Polyglobulies secondaires

La cause la plus fréquente de polyglobulie secondaire est l'hypoxie chronique, d'origine respiratoire (insuffisance respiratoire) ou cardiaque (shunt droite-gauche). La mesure de la saturation artérielle en O₂ ou une étude des gaz du sang font le diagnostic.

Une hypoxie chronique tissulaire peut aussi être liée à une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. La recherche d'une hémoglobine hyperaffine est un examen nécessaire en l'absence de cause secondaire et d'argument suffisant pour poser le diagnostic de Vaquez.

Le tabagisme chronique peut être retenu comme cause de polyglobulie, si la carboxyhémoglobinémie est augmentée.

Les polyglobulies secondaires par sécrétion pathologique d'érythropoïétine sont rares et principalement d'origine tumorale : tumeurs malignes sécrétantes du rein, du cervelet (exceptionnels hémangioblastomes) ou du foie (hépatocarcinomes), plus rarement des tumeurs bénignes (kystes rénaux, fibromes utérins).

Il existe aussi d'exceptionnelles polyglobulies à érythropoïétine sérique élevée liées à une mutation du gène de Von Hippel-Lindau.

Les 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'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. En culture, on constate une hypersensibilité des progéniteurs érythroïdes à l'EPO, mais aucune colonie ne se développe en l'absence d'érythropoïétine.

6. Complications

Les principales complications de la maladie sont les complications vasculaires de type thrombotiques ou hémorragiques.

6.1. Thrombose

La thrombose artérielle représente la principale cause de morbidité et de mortalité dans la maladie de Vaquez (66). Les manifestations thrombotiques sont présentes chez environ 34 à 39 % au moment du diagnostic (79) et diminuent au cours de la maladie (80).

Dans une étude du Gruppo Italiano, 1213 patients atteints de la maladie de Vaquez ont été suivis pendant 20 ans, 64% des événements thrombotiques se sont déroulés avant ou au moment du diagnostic. Cependant, la plupart de ces faits se sont passés dans les deux années précédant le diagnostic (81).

La physiopathologie des événements thrombotiques chez les patients porteurs de la polyglobulie de Vaquez n'est pas encore bien comprise à l'heure actuelle. Toutefois, plusieurs éléments semblent être impliqués dans la survenue de ces événements dont une augmentation de la viscosité sanguine suite à la majoration de l'hématocrite ainsi qu'une stimulation de l'agrégation des plaquettes et de la thrombogénèse (82).

a. Thrombose artérielle :

Les thromboses artérielles représentent 60 à 70% de tous les événements cardiovasculaires, elles touchent les vaisseaux cérébraux, les vaisseaux coronariens et les vaisseaux périphériques(81).

b. Thromboses veineuses :

Les thromboses veineuses se produisent au niveau des veines profondes des membres inférieurs, avec le risque d'embolie pulmonaire, elles peuvent aussi survenir au niveau des territoires inhabituels, comme les thromboses veineuses cérébrales ou les thromboses veineuses du système splanchnique (81).

Dans notre population, 10% des patients (n=2) avaient présenté des complications à type de thrombose veineuse. Ceci concorde avec les résultats de van de Ree-Pellikaan et al (63) avec 9,3% des patients qui avaient présenté une complications à type de thrombose.

Selon une autre étude menée par Tefferi et al (62) à propos de 1545 patients, 12% des cas avaient présenté une thrombose veineuse et 9% des cas avaient présenté une thrombose artérielle (Tableau XIX).

Tableau XIX Le pourcentage des événements thrombotiques au cours de la polyglobulie de Vaquez selon la littérature

	Van de Ree-Pellikaan et al (63)	Tefferi et al (62)	Notre série
Le pourcentage des événements thrombotiques	9,3%	21%	10%

6.2. Les accidents hémorragiques

L'hémorragie est une complication moins fréquente et moins grave que la thrombose. Elle est présente chez environ 3 à 8,1 % (83). Elle est favorisée par des anomalies fonctionnelles plaquettaires (thrombopathie des syndromes myéloprolifératifs), et majorée par le traitement anti inflammatoire.

Les troubles hémorragiques chez les personnes atteintes de la maladie de Vaquez se manifestent au niveau cutanéomuqueux par des hématomes, des épistaxis, des saignements gingivaux mais également des hémorragies du tube digestif (84).

Les facteurs contribuant aux hémorragies chez les patients atteints de la polyglobulie de Vaquez comprennent une thrombocytose extrême (numération plaquettaire $>1500 \times 10^9/l$) et le syndrome de von Willebrand acquis (aVWS). D'autres études ont signalé une splénomégalie et une numération leucocytaire élevée comme facteurs prédictifs d'hémorragie.

Dans l'étude de Tefferi et al (62) menée aux USA sur 1545 patients atteints de la polyglobulie de Vaquez, les complications hémorragiques représentaient 4,2% des cas. Ceci concorde avec les résultats de notre étude, où les complications hémorragiques représentaient 5% des patients (N=1).

6.3. La transformation

L'évolution de la maladie de Vaquez peut se faire vers deux types de transformations hématologiques : la myélofibrose secondaire et la LAM.

a. Myélofibrose secondaire

Moins de 10% des patients atteints de la maladie de Vaquez évoluent en myélofibrose dans la première décennie (85), la transformation en myélofibrose diminue considérablement l'espérance de vie, avec une survie médiane de 5,7 ans (86) . Le diagnostic est confirmé par la biopsie de moelle, qui montre l'existence d'une fibrose collagène.

Dans l'étude de Tefferi et al(62) menée aux USA, la transformation en myélofibrose représentaient 9% des cas. Cependant, certaines populations auraient un plus grand risque d'évolution en myélofibrose, ainsi, une étude faite par Bai et al, chez des patients chinois atteints de la maladie de Vaquez, a montré des taux plus élevés de transformation fibrotique, soit 27,4% à 10 ans, 39,9% à 15 ans, 61,1% à 20 ans (87).

Plusieurs facteurs prédictifs tel que la leucocytose, un niveau sérique élevé de LDH (lactate déshydrogénase) et l'hétérozygotie pour la mutation JAK2V617F semblent corrélés avec l'apparition d'une myélofibrose (88).

b. Leucémie aigüe myéloblastique

La principale cause de décès des patients atteints de la maladie de Vaquez est la transformation leucémique. Elle se définit par l'apparition de 20% de blastes dans la moelle osseuse. Elle est souvent précédée par un syndrome myélodysplasique soit une diminution du nombre de cellules sanguines au sein de la moelle osseuse. Le taux de transformation leucémique à 20 ans est inférieur à 10% (89) .

les facteurs de risques de transformation leucémique comprenaient l'âge avancé, la leucocytose, la thrombose veineuse et un caryotype anormal (89),ainsi que l'exposition à des traitements tels que le phosphore 32 et le pipobroman (90) .

Dans l'étude de Tefferi et al (62) menée aux USA, la transformation en leucémie aigüe représentait 3% des cas.

Dans notre série, aucune transformation n'a été notifiée.

7. Pronostic

Les facteurs prédictifs des événements thrombotiques de la polyglobulie de Vaquez sont peu nombreux. Un âge supérieur à 60 ans et des antécédents personnels de thromboses sont les deux facteurs prédisposants les plus reconnus. Récemment, il a été montré que la charge en leucocytes pouvait être un facteur favorisant des événements thrombotiques. Une étude réalisée par Malak et coll a identifié que la présence de la mutation JAK2V617F dans la population était corrélée avec une fréquence accrue d'événements thrombotiques (82) .

Il existe actuellement une stratification du risque thromboembolique chez les patients atteints de la maladie de Vaquez qui recense les principaux facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la survenue de cette complication.

Tableau XX Score de thrombose conventionnelle dans la PV (d'après les recommandations européennes LeukemiaNet) (3)

Facteurs de risque	Risques de thrombose
âge > 60 ans	Faible risque : âge < 60 ans sans d'antécédents de thromboses
Antécédents de thromboses	Risque élevé : âge > 60 ans + / ou antécédents de thromboses

Tableau XXI Score de l'IPSS (International prognostic scoring system) pour la survie globale dans la PV (3)

Facteurs de risque	Risques de thrombose	Survie de médiane
Age \geq 67 ans (5points)	Faible risque : 0 point	Faible risque : 28 ans
Age : 57 – 66 ans (2 points) Nombre de leucocytes \geq 15 G/L (1 point)	Risque intermédiaire : 1–2 points	Risque intermédiaire : 19ans
Antécédents de thromboses veineuses (1 point)	Risque élevé : \geq 3 points	Risque élevé : 11ans

L'étude de Devos et al (61), en Belgique , a trouvé : pour IPSS un faible risque chez 13,7% des cas, intermédiaire chez 19,7% des cas et haut risque chez 67,6 % des cas.

Une autre étude de Jentsch-Ullrich et al (60),en Allemagne, a trouvé : pour IPSS un risque faible chez 26,4% des cas, intermédiaire chez 25,8 % des cas et haut risque chez 47,8 % des cas. Ces chiffre sont proche à ceux retrouvés dans notre l'étude, où l'IPSS était à faible risque chez 35% des cas, intermédiaire chez 25% des cas, et haut risque chez 40% des cas (Tableau).

Tableau XXII Comparaison de répartition des cas dans notre étude et autres études selon le score IPSS

Auteur	Le score IPSS		
	Faible risque (%)	Risque intermédiaire (%)	Risque élevé (%)
Devos et al (61), Belgique	13,7	19,7	67,6
Jentsch-Ullrich et al (60), Allemagne	26,4	25,8	47,8
Notre série	35	25	40

8. Moyens thérapeutiques

La prise en charge médicamenteuse est primordiale. La survie médiane est de l'ordre de 18 mois en l'absence de traitement, principalement liée aux complications thrombotiques, mais elle est supérieure à 10 ans avec les schémas thérapeutiques actuels.

Le traitement de la PV, vise à contrôler la symptomatologie de la maladie ainsi que les facteurs d'accidents cardiovasculaires, minimiser les complications en réduisant le risque de thrombose et d'hémorragie et à empêcher la transformation en myélofibrose et en leucémie.

8.1. Saignées

Les saignées représentent la première ligne de traitement afin de réduire l'hématocrite pour le maintenir inférieur à 45% (81).

Le contrôle strict de l'hématocrite est fondamental dans la gestion des complications et de la symptomatologie. Une étude faite par Marchioli et al, a montré que le traitement, ayant pour cible un hématocrite entre 45 et 50% contrairement à un taux inférieur à 45%, était associé à une multiplication par quatre des décès dus à des effets indésirables cardiovasculaires(91) .

La saignée consiste en un prélèvement de sang entre 300 ml et 450 ml en fonction du poids du patient, 2 à 3 fois par semaine dans un premier temps .Puis, les saignées se réalisent tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite.

Ce traitement entraînerait une carence martiale, réduisant ainsi la production des globules rouges. Cette carence martiale ne devrait pas être traitée.

8.2. Traitements myélosuppresseurs

a. L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide (HYDREA®)

C'est un traitement qui agit en inhibant la ribonucléotide réductase (92) et interfère ainsi avec la synthèse de l'ADN par un effet non alkylant.

Actuellement l'hydroxyurée est la thérapie la plus utilisée. Il assure un contrôle efficace de l'hématocrite et du nombre de plaquettes chez une grande majorité des patients. Il a montré également qu'il diminuait le pourcentage d'allèle muté.

Le traitement se déroule selon deux phases : Une première phase d'attaque à la posologie de 25 mg/kg/jour permettant d'obtenir une rémission au bout de 1 à 2 mois, et une phase d'entretien à la posologie de 10mg/kg/jour afin de garder un hématocrite stable.

L' étude du PVSG (Polycythemia Vera Study Group) a été menée chez 51 patients atteints de la PV qui ont tous été traités par hydroxyurée, et son efficacité a été comparée rétrospectivement à celle de 194 patients atteints de la PV traités uniquement par phlébotomie (81), le traitement par hydroxyurée a été associé à une incidence plus faible des événements thrombotiques par rapport à des patients traités seulement par phlébotomie (89) .

Dans la littérature ,environ 15 à 24 % patients rencontrent une résistance ou une intolérance vis-à-vis de l'hydroxyurée, ce qui a été associé à un risque accru de décès et de transformation en myélofibrose secondaire (81).Une étude d'Alvarez-Larrán et al a révélé que 12% et 13 % des patients présentaient respectivement une résistance et une intolérance à l'HU (69).

Ainsi, l'European LeukemiaNet (ELN) propose certains facteurs pour définir la résistance à l'hydroxyurée,ils sont comme suit (93) :

- Nécessité d'une phlébotomie pour maintenir un hémocrite < 45% après 3 mois d'au moins 2g/ jour d'HU ou
- Une myéloprolifération non contrôlée, c'est à dire numération plaquettaire > 400 G/L et numération leucocytaire > 10 G/L après 3 mois d'au moins 2g/ jour d'HU ou
- Echec de la réduction de la splénomégalie massive de plus de 50% tel que mesuré par palpation, ou incapacité à soulager complètement les symptômes liés à la splénomégalie après 3 mois d'au moins 2g/jour d'HU ou
- Nombre absolu de neutrophile < 1 G/L ou numération plaquettaire < 50 G/L à la dose la plus faible de HU nécessaire pour obtenir une réponse clinico-hématologique complète ou partielle ou
- Présence d'ulcères aux jambes ou autres toxicités non hématologiques inacceptables liées à l'HU, telles que des manifestations cutané-muqueuses, symptômes gastro intestinaux, pneumonie ou fièvre à n'importe quelle dose d'HU .

Par conséquent, la résistance à l'hydroxyurée est un facteur pronostic défavorable dans la maladie de Vaquez.

b. Interféron alpha

L'interféron alpha est un inhibiteur de la prolifération des cellules souches pluripotentes et des progéniteurs hématopoïétiques .Il permet dans l'ensemble de contrôler la tendance proliférative, de réduire le volume de la splénomégalie et soulager le prurit (69).

l'avantage majeur de l'interféron alpha est d'être un médicament dépourvu d'effets pro-leucémiques, donc très utile en thérapie (94).

Actuellement, les recommandations BCSH (the British Committee for Standards in Haematology) conseillent l'IFN- α pour le traitement de première intention chez les patients de moins de 40 ans nécessitant un traitement cytoréducteur (95). De plus, il est indiqué en deuxième intention dans les thérapies cytoréductives, pour les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée (96).

8.3. Traitements antiagrégants :L'aspirine faible dose

Selon les recommandations de l'ELN (European LeukemiaNet) l'aspirine est un médicament anti-thrombotique de prophylaxie primaire pour tous les patients atteints de la maladie de Vaquez sans contre indication spécifique majeure, quel que soit la classification du risque thrombotique (97).

L'étude ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in PV) a permis de comparer l'effet antithrombotique de l'utilisation de l'aspirine faible dose à 100mg par jour par rapport à un placebo. Après un suivi de 3 ans, l'utilisation de l'aspirine faible dose a réduit le risque combiné d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral, d'autres évènements cardio-thrombotiques et de décès par cause d'accidents vasculaires (90) . L'étude confirme bien l'activité anti-thrombotique de l'aspirine à faible dose sans augmentation significative d'épisodes hémorragiques.

D'autre part, le traitement s'est avéré efficace pour soulager les troubles microvasculaires associés à la maladie (90) , car ces symptômes proviendraient de petits vaisseaux et d'interactions entre les paquettes et le tissu endothélial.

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

a. Alkylants

a.1. Pipobroman (VERCYTE®)

Le Pipobroman induit des alkylations au niveau de l'ADN provoquant l'inhibition de la transcription et la formation de radicaux libres favorisant les cassures des brins d'ADN.

L'ELN (European LeukemiaNe) recommande le pipobroman en seconde intention devant une maladie de Vaquez non équilibrée avec l'hydroxyurée ou l'IFN alpha. Or, en raison de son fort risque leucémogène on préfère l'utiliser chez des patients âgés ayant une courte espérance de vie et chez des patients dont le risque thrombotique est plus important que le risque de transformation leucémique et myélofibrotique (98).

a.2. Busulfan (MYLERAN®)

Administré per os à faible dose en continu, il permet d'obtenir un contrôle de la maladie de Vaquez.

Dans une étude récente portant sur l'utilisation du busulphan comme thérapie de deuxième intention, il a été montré que chez des patients atteints de la maladie de Vaquez à un stade avancé intolérants ou réfractaires à l'hydroxyurée, 83% de ces patients ont présenté une rémission hématologique complète (92).

Le busulfan a été associé à un risque accru de développement de la leucémie . En raison de cette préoccupation, ce traitement est généralement réservé aux patients âgés qui nécessitent une thérapie cytoréductrice et qui sont réfractaires au traitement de première ligne(92).

a.3. Anagrélide (XAGRID®)

L'anagrélide est un agent anti-thrombotique qui inhibe la maturation et la différenciation des mégacaryocytes ainsi que la synthèse et la libération des plaquettes. Il permet alors de diminuer le nombre de plaquettes et leur agrégation.

La dose utilisée est de 0,5 mg par voie orale trois fois par jour, dose pouvant aller jusqu'à 10 mg/jour. L'anagrélide est indiqué dans les situations où le patient développe des épisodes majeurs thrombotiques et hémorragiques (99).

b. L'interféron alpha 2 pégylé (BESREMI®, PEGASYS®)

L'interféron alpha 2 pégylé (peg IFN- α) est une forme chimiquement modifiée de l'interféron alpha classique, il a été approuvé par l'EMA (European Medicines Agency) en février 2019 en monothérapie pour les patients atteints de la maladie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique (69). L'IFN- α pégylé est administré en voie sous cutanée, à une dose de départ de 45 μ g par semaine, et jusqu'à un maximum de 180 μ g (69).

La pégylation produit plusieurs avantages y compris une demi-vie plasmatique plus longue, une toxicité plus faible, une stabilité accrue du médicament et de la solubilité sans affecter l'activité thérapeutique. Les administrations se sont espacées soit, une injection hebdomadaire au lieu de toutes les 24 ou 48h avec l'interféron classique et une diminution des effets secondaires (100).

Il entraîne une rémission moléculaire complète chez environ 20 % des patients. Dans une étude visant à définir la sécurité et l'efficacité de l'IFN alpha pégylé, les réponses hématologiques complètes et partielles étaient respectivement, de 47 % et 43 % (69).

Une étude menée par Huang et al a trouvé que l'IFN alpha pégylé était associé à un besoin plus faible de phlébotomie, une réponse moléculaire meilleure et une survie plus longue par rapport à l'hydroxyurée. De plus, l'IFN alpha pégylé permet un meilleur contrôle des symptômes tels que l'érythromélgie, les paresthésies distales et les céphalées (101).

c. Radiophosphore (32P).

Le radiophosphore ou phosphore 32 (P32) est un isotope radioactif du phosphore. Il est injecté par voie intra veineuse sous forme de phosphate de sodium. Au niveau de la moelle osseuse, il émet des radiations ionisantes qui altèrent l'ADN et entraîne une diminution du taux de cellules malignes.

Des études ont comparé l'innocuité du P32 contre celle du busulphan, et ont montré que le P32 était associé à une diminution de la survie et des effets indésirables tels qu'une myélosuppression et un fort risque de transformation leucémique (102). Le radiophosphore est maintenant de plus en plus abandonné et réservé à seulement certains patients de plus de 75 ans.

8.5. Thérapies ciblées : Le Ruxolitinib (JAKAVI®)

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des protéine kinases JAK1 et JAK2. C'est une thérapie ciblée utilisée chez les patients présentant la mutation JAK2V617F réfractaires ou intolérants à la thérapie par hydroxyurée (103). La dose de départ est de 10 mg deux fois par jour et peut être titrée en fonction de l'innocuité et de l'efficacité du médicament (69).

Il a été initialement évalué dans une étude chez 34 patients atteints de la maladie de Vaquez, à un stade avancé, réfractaires ou intolérants à l'hydroxyurée. Le ruxolitinib était administré à une posologie de 10mg deux fois par jour. L'essai a montré un bénéfice clinique rapide et persistant en termes de réduction de l'hématocrite, de la résolution de la splénomégalie, de la normalisation des globules blancs, des plaquettes et une amélioration des symptômes associés à la maladie (104).

Une autre étude nommée RESPONSE 2 incluant des patients sans splénomégalie a présenté un contrôle de l'hématocrite au bout de la semaine 28, et une amélioration des symptômes contrairement aux patients traités par les thérapies classiques (92).

L'utilisation de ce traitement dans la maladie de Vaquez a été validée par la FDA (Food and Drug administration) des États-Unis en 2014 pour les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée. Et depuis décembre 2015 (105), le ruxolitinib a obtenu l'AMM dans le traitement

de seconde intention pour les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée atteints de la maladie de Vaquez .

9. Indications thérapeutiques

Actuellement, aucun traitement ne guérit la maladie de Vaquez. Les moyens employés visent principalement à prévenir les risques thromboemboliques.

Pour les patients à faible risque, il est recommandé le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires, par la phlébotomie et l'aspirine à faible dose.

Les patients à risque élevé de thrombose devraient recevoir en plus, des traitements cytoréducteurs. L'hydroxyurée et l'interféron alpha représentent les options standards de première ligne :chez les patients jeunes de moins de 40 ans, le traitement par interféron alpha est recommandé en première intention alors que chez les patients âgés de plus de 40 ans, l'hydroxyurée est préconisé car le risque d'une évolution leucémique ne peut pas être exclu.

Chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas l'hydroxyurée, le ruxolitinib est un choix efficace pour les porteurs de la mutation JAK2V617F. Dans de tels cas, un passage au busulphan peut être aussi indiqué chez les plus âgés alors que chez les plus jeunes, l'interféron alpha pegylé peut être suggéré.

Si toutes les options ne présentent pas de résultats suffisants, le patient a la possibilité de participer à des essais cliniques proposant de nouvelles thérapies encore en expérimentation.

Dans notre étude ,95% des patients avaient bénéficié d'un traitement d'urgence par les saignés, un chiffre proche à celui retrouvé chez Mesa et al (66) aux USA (90%) et Jentsch-Ullrich et al (60) en Allemagne (86,4%), mais reste élevé par rapport à celui retrouvé par Marchioli et al (91) en Italie (68%).

Dans notre travail, tous les patients avaient reçu l'aspirine à faible dose, 90% des cas avaient pris l'hydroxyurée et 10% des cas avaient reçu l'interféron alpha pegylé devant leur jeune

âge. Ces chiffres sont plus élevés par rapport à ceux retrouvés dans la littérature (TableauXXII), Ce désaccord peut être rattaché à notre faible effectif .

Tableau XXIII Répartition des traitements utilisés dans la PV selon la littérature

Auteurs et pays	Les saignées	L'aspirine faible dose	L'Hydroxyurée	L'interferon alpha	Inhibiteurs de JAK2
Marchioli et al (91),Italie	68%	76,4%	52,6%	1,9%	-
Jentsch-Ullrich et al (60), Allemagne	86,4%	65,6%	64,4%	3,9%	4,1%
Mesa et al (66), USA	90%	83%	58%	-	-
Notre série	95%	100%	90%	10%	-

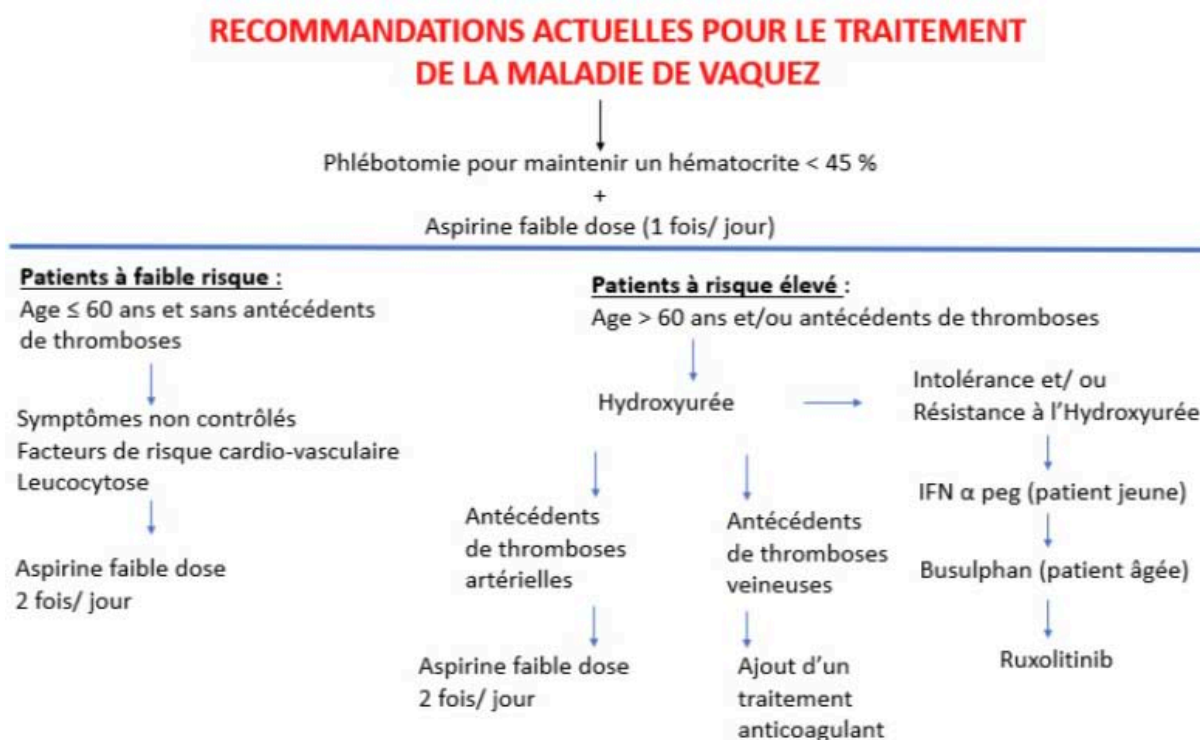


Figure 20 Recommandations actuelles concernant le traitement de la maladie de Vaquez(106)

En 2013, l'ELN a établi des références à utiliser lors des études cliniques (106). Ces critères incluent des données hématologiques, cliniques et histologiques et évaluent les effets à long terme des nouvelles molécules .Cette classification donne une définition plus précise des

critères de réponse au traitement et devrait guider le médecin dans la sélection du médicament le plus approprié pour le patient (TableauXXIV).

Tableau XXIV Définition de la réponse au traitement de la maladie de Vaquez en pratique quotidienne selon l'European LeukemiaNet, 2013 (107)

LA REMISSION COMPLETE
A : Résolution durable des signes de la maladie, comprenant la palpation de l'hépatosplénomégalie, amélioration importante des symptômes de la maladie ET
B : Rémission durable au niveau du sang périphérique définie par un hématokrite < 45% sans recours à la saignée, numération plaquettaire < 400 G/L et numération leucocytaire < 10 G/L ET
C : Absence de progression de la maladie, d'événements thrombotiques et hémorragiques ET
D : Rémission observable histologiquement au niveau médullaire définie par l'aspect normal de la moelle, absence d'hyperplasie au niveau des trois lignées hématopoïétiques et fibrose pas plus avancé que le stade 1
LA REMISSION PARTIELLE
A : Résolution durable des signes de la maladie, comprenant la palpation de l'hépatosplénomégalie, amélioration importante des symptômes de la maladie ET
B : Rémission durable au niveau du sang périphérique définie par un hématokrite < 45% sans recours à la saignée, numération plaquettaire < 400 G/L et numération leucocytaire < 10 G/L ET
C : Absence de progression de la maladie, d'événements thrombotiques et hémorragiques ET
D : Pas de rémission au niveau médullaire et persistance de l'hyperplasie des trois lignées Hématopoïétiques
AUCUNE REPONSE
Toutes les réponses ne satisfaisant pas aux critères de rémission partielle
MALADIE EVOLUTIVE
Transformation en myélofibrose post PV, syndrome myélodysplasique ou leucémie aigue

II. La thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle (TE) est une maladie clonale, caractérisée par une expansion excessive de la lignée myéloïde avec une prédominance sur la lignée mégacaryocytaire entraînant une production excessive de plaquettes (thrombocytose), avec une tendance à la thrombose et à l'hémorragie (107).

Le diagnostic de cette affection, demeure difficile, car il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique de cette maladie.

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 thrombocytémie essentielle demeure un diagnostic d'élimination des thrombocytoses réactionnelles et des autres syndromes myéloprolifératifs.

Le traitement de la thrombocytémie essentielle, vise essentiellement à éviter les complications thrombotiques et hémorragiques, et à empêcher la transformation aiguë de la maladie.

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 56 ans avec des extrêmes de 43 ans et 70 ans.

Nos résultats concernant l'âge se rapprochent de l'étude réalisée par Porto-Soares et al (57) qui objective un âge moyen de 57,4 ans et celle réalisée par Zulkeflee et al(39) qui objective un âge moyen de 58,6 ans .

Ceci concorde aussi avec les résultats de deux études menées par :

- Singh et al(56) et qui a trouvé un âge moyen de 50 ans.
- Heppner et al (58) en Canada qui a mentionné un âge moyen de 61 ans.

Tableau XXV Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue de la TE

Auteurs	Pays	Age moyen (en années)
Porto-Soares et al (57)	Brésil	57,4
Zulkeflee et al(39)	Malaisie	58,6
Heppner et al (58)	Canada	61
Singh et al(56)	Inde	50
Notre série	Maroc	56

1.2. Répartition selon le sexe :

Dans la série de Singh et al (56) en Inde on note une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,6.

Ce résultat concorde avec l'étude de Lin et al(59) en Chine , l'étude de Zulkeflee et al(39) en Malaisie et l'étude de Alshemmari et al (108) en Kuwait dont les sex-ratios respectifs étaient de : 1,4; 1,27 ; 1,12 (Tableau XXVI).

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre une prédominance masculine nette, avec un sexe ratio (H/F) de 1,5, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature.

Tableau XXVI Sex-ratio rapporté par différentes études dans la TE

Auteurs et pays	Sex-ratio (H/F)
Singh et al(56), Inde	1,6
Lin et al(59), Chine	1,4
Zulkeflee et al(39),Malaisie	1,27
Alshemmari et al (108) , Kuwait	1,12
Notre série	1,5

2. Aspects cliniques :

Près de la moitié des thrombocytémies essentielles sont asymptomatiques et de découverte fortuite sur un hémogramme. Cependant, pour environ un tiers des cas, un accident thrombotique ou hémorragique révèle la maladie(109) (110) .Des microthrombi peuvent provoquer des troubles de la microcirculation, engendrant érythromélgie, céphalées, vertiges,

paresthésies ou ischémie des extrémités. Plus rares, les hémorragies cutanées ou muqueuses peuvent s'observer si le nombre de plaquettes dépasse 1500 G/L(111) (110).

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 80% des patients (N=4) étaient asymptomatiques et un seul patient présentait une splénomégalie associée à un syndrome d'hyperviscosité fait de céphalées et d'érythrose faciale soit dans 20% des cas .Nos résultats sont proches à ceux de Tefferi et al (41) et Singh et al (56) où la prévalence de la splénomégalie était de 23,6% et19% respectivement. Dans la littérature, cette prévalence est variable (8 à 31,6%) (Tableau XXVII).

Tableau XXVII Etude comparative de la prévalence de la splénomégalie dans la TE par rapport aux autres séries

Auteurs et pays	Nombre de malades	Prévalence de splénomégalie (%)
Kim et al (112), Corée du sud	79	31,6%
Tefferi et al (41),Italie ,USA et Italie	292	23,6%
Singh et al (56),Inde	21	19%
Porto-Soares et al (57),Brésil	50	8%
Notre série	5	20%

3. Aspects biologiques

3.1. Hémogramme

a. Plaquettes

L'hémogramme montre une élévation persistante des plaquettes, avec des chiffres au-dessus de $450 \times 10^9/l$.

Dans notre étude, nos 5 patients avaient des plaquettes entre $932 \times 10^9/l$ et $1535 \times 10^9/l$, avec une médiane de plaquettes de $1050 \times 10^9/l$.

Ceci rejoint les résultats de l'étude de Tefferi et al (41), Singh et al (56) et Porto-Soares et al (57), où la médiane de plaquettes était de $1000 \times 10^9/l$, $998 \times 10^9/l$ et $982 \times 10^9/l$ respectivement (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII Etude comparative de la médiane de plaquettes dans la TE par rapport aux autres séries

Auteurs et pays	Nombre de malades	Médiane de Plaquettes
Kim et al (112), Corée du sud	79	$842 \times 10^9/l$
Porto-Soares et al (57), Brésil	50	$982 \times 10^9/l$
Singh et al (56), Inde	21	$998 \times 10^9/l$
Tefferi et al (41), USA et Italie	292	$1000 \times 10^9/l$
Notre série	5	$1050 \times 10^9/l$

b. Hémoglobine

La lignée rouge est souvent normale, cependant, une anémie hypochrome microcytaire, en rapport avec les hémorragies peut être rencontrée.

Dans notre étude, 80% des cas (n=4) avaient un taux d'hémoglobine normal et 20% des cas (N=1) avait une polyglobulie. La médiane d'hémoglobine retrouvée était de 13,8g/dl.

Nos résultats rejoignent ceux des séries de Tefferi et al (41), Porto-Soares et al (57) et Kim et al (112) où la médiane de l'hémoglobine était de 13,9 g/dl, 13,6g/dl et 13 g/dl respectivement (Tableau XXIX).

Tableau XXIX Etude comparative de l'hémoglobine dans la TE par rapport aux autres séries

Auteurs et pays	Nombre de malades	Médiane de l'hémoglobine en (g/dl)
Tefferi et al (41), USA et Italie	292	13,9
Porto-Soares et al (57), Brésil	50	13,6
Kim et al (112), Corée du sud	79	13
Singh et al (56), Inde	21	11,9
Notre série	5	13,8

c. Globules blancs

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose modérée, entre $10 \times 10^9/l$ et $20 \times 10^9/l$, sans myélémie.

Dans notre étude, 20% des cas (N=1) avaient une hyperleucocytose et 80% des patients (N=4) avaient un taux de globules blancs normal. La médiane des globules blancs retrouvée était de $8,6 \times 10^9/l$.

Un chiffre proche à celui retrouvé chez Kim et al (112), Singh et al (56), Porto-Soares et al (57) et Tefferi et al (41) où la médiane de globules blancs était de $8,68 \times 10^9/l$, $9,2 \times 10^9/l$, $9,3 \times 10^9/l$ et $9,6 \times 10^9/l$ respectivement (Tableau XXX).

Tableau XXX Etude comparative de la médiane de globules blancs dans la TE par rapport aux autres séries

Auteurs et pays	Nombre de malades	Médiane de globules blancs
Tefferi et al (41),USA et Italie	292	$9,6 \times 10^9/l$
Porto-Soares et al (57),Brésil	50	$9,3 \times 10^9/l$
Singh et al(56),Inde	21	$9,2 \times 10^9/l$
Kim et al (112), Corée du sud	79	$8,68 \times 10^9/l$
Notre série	5	$8,6 \times 10^9/l$

3.2. Frottis sanguin

L'examen du frottis sanguin permet d'observer des plaquettes géantes, avec raréfaction des fragments de mégacaryocytes. Une anisocytose plaquettaire est fréquemment rencontrée (113).

3.3. Biopsie ostéomédullaire

L'analyse de la biopsie ostéo-médullaire confirme la thrombocytémie essentielle avec une hyperplasie mégacaryocytaire médullaire. Les mégacaryocytes ont une taille augmentée et des noyaux multilobés avec aspect en « ramure de cerf », Ils sont polymorphes mais matures et non dysplasiques. Ils sont dispersés au hasard ou parfois regroupés en petits amas lâches. Les autres lignées myéloïdes ne présentent pas d'anomalie quantitative ou qualitative. La myélofibrose collagène est absente, et la fibrose réticulinique est absente ou modérée.

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

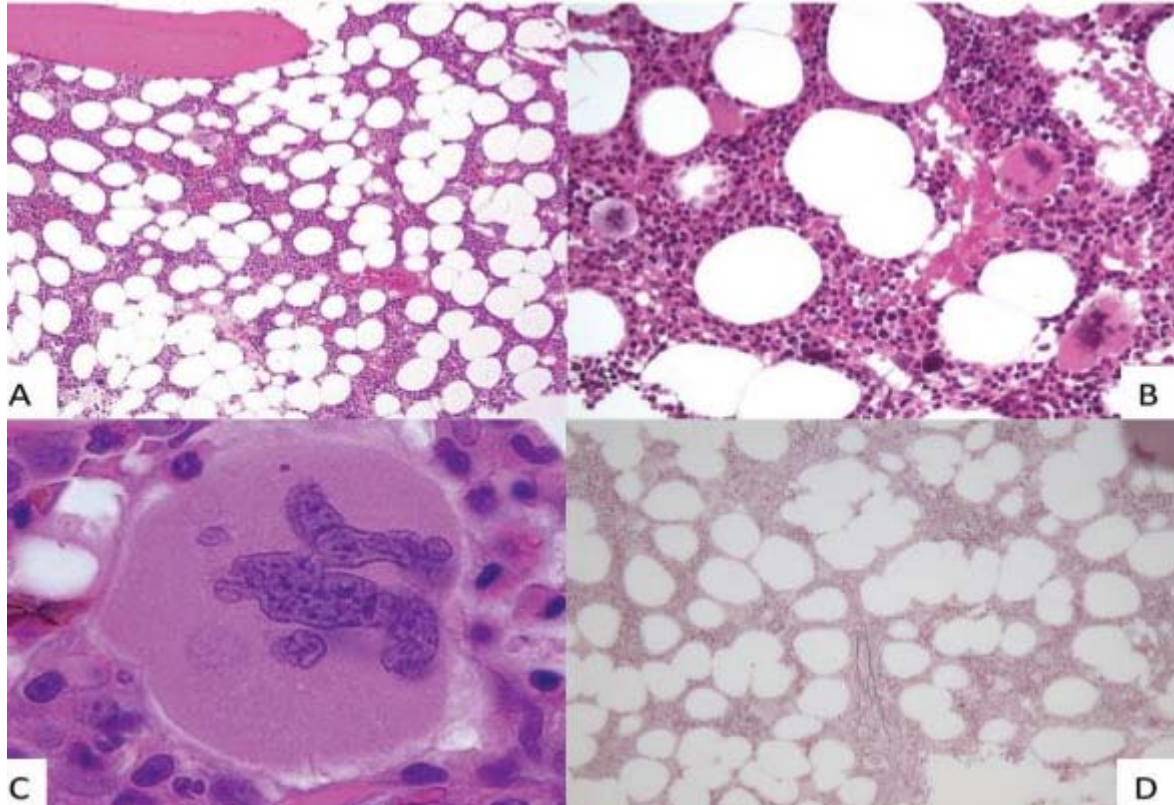


Figure 21 Aspect histologique (coupe tissulaire d'une biopsie de la moelle osseuse) d'une thrombocytémie essentielle (115)

A : A la coloration d'HES moelle hématopoïétique de richesse normale pour l'âge.

B-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.

D: Absence de fibrose médullaire à la coloration de Gordon Sweet (imprégnation argentique).

Des critères morphologiques sur la BOM (Tableau XXXI) ont été établis pour distinguer la thrombocytémie essentielle de la myélofibrose primitive au stade préfibrotique. Parmi les signes en faveur de la myélofibrose primitive, il faut retenir en particulier la richesse de la moelle et la localisation endostéale des mégacaryocytes (114).

Tableau XXXI Aspects médullaires permettant de différencier thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive à un stade préfibrotique (116)

Thrombocytémie essentielle	myélofibrose primitive à un stade préfibrotique
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 nucléocytoplasmique anormal
Pas d'augmentation ou augmentation non significative des fibres de réticuline	Pas d'augmentation ou augmentation minime des fibres de réticuline

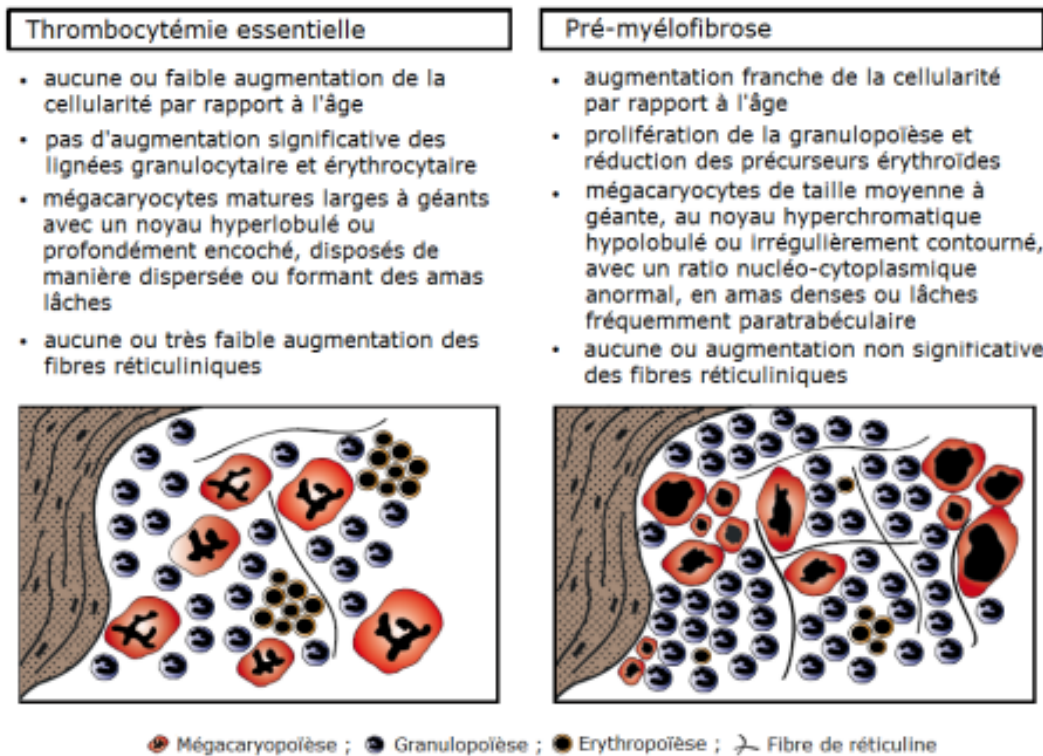


Figure 22 Critères diagnostiques permettant la distinction entre le stade de thrombocytémie essentielle (à gauche) et le stade de pré-myélofibrose (à droite) à la BOM, d'après Thiele et al (116)

3.4. Biologie moléculaire : détection de la mutation JAK2/CALR/MPL

90% des patients atteints de la thrombocytémie essentielle, portent l'une des trois mutations activatrices classiques : JAK2, CALR, ou MPL. La mutation de JAK2 (V617F) est présente chez 50 à 60 % des patients atteints de la TE, CALR chez 20–25%, MPL chez 3–15%, et environ 10 % des patients sont triple-négatifs (115).

Dans notre étude, la mutation JAK2V617F a été recherchée chez tous les cas et a été présente chez 3 cas (60%).

Notre résultat concorde avec la majorité des données de la littérature : Ojeda et al en Argentine (73), Rabade et al en Inde (116), Benmoussa et al au Maroc (74), Kim et al en Corée du sud (112) et Rotunno et al en Italie (117) qui ont trouvé un pourcentage de la présence de la mutation JAK2V617F de 61,2%, 61,7%, 62,5%, 63,3% et 64,1% respectivement (Tableau XXXII).

Nos résultats restent encore très élevés par rapport à ceux retrouvés par Maddali et al en Inde (72) et Tefferi et al aux USA (118) où le pourcentage de la présence de la mutation JAK2V617F était de 37,8% et 53% respectivement.

Tableau XXXII Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation Jak2V617F dans la TE

Auteurs et pays	Nombre de malades	Prévalence de la mutation JAK2V617F
Maddali et al (72), Inde	146	37,8%
Tefferi et al (118), USA	253	53%
Ojeda et al (73), Argentine	214	61,2%
Rabade et al (116), Inde	59	61,7%
Benmoussa et al (74), Maroc	12	62,5%
Kim et al (112), Corée du sud	54	63,3%
Rotunno et al (117), Italie	576	64,1%
Notre série	5	60%

Concernant la mutation CALR, dans notre étude la présence de cette mutation a été notée chez un seul patient soit 20% des cas. Un chiffre proche à celui retrouvé chez Ojeda et al (21%) (73). Mais reste très élevé aux résultats de Kim et al (17,7%) (112), Rotunno et al (15,5%) (117) et

Rabade et al (15,1%) (116).Et très bas aux résultats de Maddali et al (33,3%) (72) et Tefferi et al (32%) (118) (TableauXXXIII).

Tableau XXXIII Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation CALR dans la TE

Auteurs et pays	Nombre de malades	Prévalence de la mutation CALR
Maddali et al (72),Inde	146	33,3%
Tefferi et al (118),USA	253	32%
Ojeda et al(73),Argentine	214	21%
Kim et al (112), Corée du sud	54	17,7%
Rotunno et al (117),Italie	576	15,5%
Rabade et al (116),Inde	59	15,1%
Notre série	5	20%

La recherche de la mutation de MPL est surtout utile lorsque la mutation de JAK2 n'est pas présente. Dans notre étude la présence de la mutation MPL a été notée chez un seul patient soit 20% des cas.

Nos résultats sont inférieurs à ceux des séries de Kim et al (112),Maddali et al (72),Tefferi et al (118),Rotunno et al (117) et Rabade et al où le pourcentage de la présence de la mutation MPL était de 2,5%, 2,9%,3% ,4,3% et 9,1% respectivement. Ce désaccord avec la littérature peut être rattaché à notre faible effectif.

Tableau XXXIV Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation MPL dans la TE

Auteurs et pays	Nombre de malades	Prévalence de la mutation MPL
Kim et al(112), Corée du sud	54	2,5%
Maddali et al (72),Inde	146	2,9%
Tefferi et al(118),USA	253	3%
Rotunno et al(117),Italie	576	4,3%
Rabade et al (116),Inde	59	9,1%
Notre série	5	20%

3.5. Caryotype

La mise en évidence d'une population clonale peut être approchée par l'étude du caryotype.

La fréquence des anomalies chromosomiques augmente avec l'âge ; elles sont présentes chez 5 à 10% des thrombocytémies essentielles au diagnostic et chez 30% des patients en cours d'évolution. A ce jour, il n'a pas été décrit d'anomalie chromosomique spécifique de la TE. Les anomalies rencontrées sont la trisomie 8 et 9 et la délétion 20q (119).

4. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle ont été peu modifiés avec la révision de la classification de l'OMS en 2016. Au niveau moléculaire, les mutations de MPL et de CALR ont été ajoutées aux mutations de JAK2 comme critère majeur(1).

Pour avoir le diagnostic, il est nécessaire d'avoir soit l'ensemble des 4 critères majeurs ou des 3 premiers critères majeurs et du critère mineur (Tableau XXXV).

Tableau XXXV Critères diagnostiques pour la thrombocytémie essentielle selon la classification d'OMS de 2016 (1)

Critères majeurs :
1. Augmentation persistante du nombre de plaquettes > 450 G/L.
2. BOM montrant une prolifération principalement de la lignée mégacaryocytaire avec nombre augmenté de grands mégacaryocytes matures au noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative ou de hiatus dans la lignée granulocytaire ou érythroblastique, et absence ou rare augmentation des fibres de réticuline.
3. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de PV, MFP, leucémie myéloïde chronique, syndrome myélodysplasique ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde.
4. Présence d'une mutation de JAK2 V617F, CALR ou MPL.
Critère mineur :
Présence d'un marqueur clonal ou absence de signe en faveur d'une thrombocytose réactionnelle

5. Diagnostics différentiels (120)

- Les thrombocytoses réactionnelles : les carences martiales, les cancers, les pathologies inflammatoires.
- Les thrombocytoses des autres syndromes myéloprolifératifs.
 - Leucémie myéloïde chronique : Le taux des plaquettes est rarement $> 1000 \times 10^9/l$, associé à une polynucléose neutrophile très importante et une myélémie (présence du chromosome Philadelphie).
 - Maladie de Vaquez .
 - Myélofibrose primitive : Le taux de plaquettes est parfois > 1000 G/L, associé à une splénomégalie, une érythromyélie, des anomalies morphologiques des globules rouges.
- Les hyperplaquetoses des syndromes myélodysplasiques chroniques : Il faut éliminer les 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.
- Exceptionnelles thrombocytoses familiales avec la présence d'une mutation activatrice portant sur le gène de la TPO ou de son récepteur (MPL).

6. Complications :

6.1. Les complications vasculaires :

La gravité de la maladie repose sur les risques de complications vasculaires majeures. Le tableau clinique est dominé par une prédisposition aux thromboses et aux hémorragies

a. Les thromboses

Les complications thrombotiques sont les plus fréquentes, plus souvent artérielles (cérébrales, coronariennes, rénales ou des membres inférieurs) que veineuses (porte, hépatique, pulmonaires). Le plus souvent les thromboses touchent la microcirculation pouvant entraîner : accident ischémique transitoire, migraines, troubles visuels, étourdissements, douleur atypique à la poitrine, paresthésies distales et érythroméalgies. Les thromboses artérielles sont susceptibles d'entraîner de graves séquelles, notamment neurologiques, et représentent la principale cause de mortalité (121).

b. Les manifestations hémorragiques

Les hémorragies s'observent surtout si la numération plaquettaire est $> 1500 \times 10^9/l$.

Elles se manifestent par des épistaxis, des gingivorragies, des ecchymoses, un saignement uro-génital ou par des hémorragies internes (notamment digestives) (84).

6.2. La transformation maligne :

La thrombocytémie essentielle, est de plus bon pronostic que les autres syndromes myéloprolifératifs, vue le faible taux de transformation spontanée de la maladie en leucémie aiguë, et une progression vers la myélofibrose assez rare.

Dans un groupe de 605 patients atteints de la thrombocytémie essentielle, l'incidence de transformation en leucémie aiguë a été estimée à 2.6% à 10 ans et le taux de transformation en myélofibrose à 3.9% à 10 ans (122) .

Différentes études ont évalué les différences relatives à la progression de la maladie en fonction du statut mutationnel. Selon l'étude menée par Alvarez-Larrán et al en 2017, les TE mutées CALR sont associées à un taux de transformation en leucémie aiguë plus bas que les TE mutées JAK2 (123) .

Dans notre étude, aucune des complications précédentes n'a été notifiée.

7. Survie et pronostic :

7.1. Survie :

La thrombocytémie essentielle est considérée plus indolente comparée à la myélofibrose primitive et à la polyglobulie de Vaquez, avec une survie médiane, tout âge confondu, estimée à 19.8 ans contre 5.9 ans et 13.5 ans respectivement (41). Néanmoins, son évolution vers la myélofibrose secondaire ou la leucémie aiguë aurait un pronostic redoutable.

L'impact de la présence de mutations CALR et JAK2 chez des patients atteints de la thrombocytémie essentielle sur la survie reste à confirmer. Klampfl et al (124) 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 (46) .

7.2. Facteurs pronostiques :

Concernant le risque thrombotique, trois scores pronostiques ont été développés dans la thrombocytémie essentielle, l'âge ≥ 60 ans, les antécédents de thrombose ou d'hémorragie et un taux de plaquettes $> 1,5$ million/mm³ ont montré leur impact sur la survenue des complications vasculaires. Ces éléments ont permis de proposer un score pronostique par l'ELN (European LeukemiaNet).

En 2012, une stratification du risque de thrombose a été proposée dans la thrombocytémie essentielle sous le terme d'IPSET-thrombosis (International Prognostic Score of thrombosis in Essential Thrombocythemia) (Tableau XXXVII). Les facteurs de risque de thrombose retenus par ce groupe sont : l'âge supérieur à 60 ans, un antécédent de thrombose, un facteur de risque cardio-vasculaire (diabète, hypertension artérielle, tabagisme) et la présence de la mutation JAK2 V617F (125) . Révisé en 2016, l'équipe retire des critères les facteurs de risque cardio-vasculaire et classe les patients en 4 catégories pronostiques (Tableau XXXVIII)

Tableau XXXVI Score ELN (European LeukemiaNet) : prédiction des complications thrombotiques et hémorragiques :

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

Tableau XXXVII Score IPSET-thrombosis (127)

Variable	groupe de risque
Age \geq 60 ans (1 point) Antécédent de thrombose (2 points) Facteur de risque cardiovasculaire* (1 point) Mutation JAK2 V617F (2 points)	Faible risque : 0-1 points Risque intermédiaire: 2 points Risque élevé : \geq 3 points

Facteur de risque cardiovasculaire* : diabète, hypertension artérielle, tabagisme

Tableau XXXVIII Score IPSET-thrombose révisé (127)

Catégorie IPSET-Thrombosis révisé	Paramètres clinico-biologiques
Risque très faible	Aucun
Risque faible	Mutation JAK2 V617F
Risque intermédiaire	Age \geq 60 ans
Haut risque**	Antécédent de thrombose ou Mutation JAK2 V617F et âge \geq 60 ans

**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. D'après Tefferi et al (126), les patients qui ont une mutation CALR ou qui sont triple négatifs ont un score IPSET significativement plus bas que ceux atteints de TE qui ont une mutation JAK2.

Ce qui rejoint nos résultats : les 3 cas JAK 2 + avaient tous un score IPSET-Thrombose révisé de haut risque ,contrairement au cas CALR+ qui avait un très faible de thrombose.

Une autre étude de Singh et al, en Inde, a trouvé : pour IPSET-Thrombosis révisé un risque très faible chez 28,5% des cas, faible chez 28,5%,intermédiaire chez 14,2 % des cas et haut risque chez 28,5 % des cas. Ceci ne concorde pas avec notre l'étude, où le score IPSET-

Thrombosis révisé était très faible chez 20% des cas, faible chez 0% ,intermédiaire chez 20 % des cas et haut risque chez 60% des cas (Tableau XXXIX).

Tableau XXXIX Répartition des cas selon le score IPSET–Thrombosis révisé:

Auteur	Le score IPSET–Thrombosis révisé			
	Risque très faible (%)	Risque faible (%)	Risque intermédiaire (%)	Risque élevé (%)
Singh et al (56)	28,5%	28,5%	14,2%	28,5%
Notre série	20%	0%	20%	60%

8. Moyens thérapeutiques

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la thrombocytémie essentielle. La prise en charge thérapeutique vise avant tout à prévenir les complications thrombotiques et hémorragiques et à réduire le risque d'évolution hématologique contribuant ainsi à améliorer la qualité de vie des patients(41).

8.1. L'aspirine

L'administration de l'aspirine est recommandée pour prévenir les récurrences de la thrombose artérielle au cours de la TE. Son efficacité sur les troubles de la microcirculation lui confère un rôle préventif chez les patients asymptomatiques, à faibles doses (50 à 100 mg/jour) (121).

8.2. 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 , avec une efficacité égale ou supérieure à celle de l'anagrélide (127), permettant donc de recommander l'hydroxyurée en première intention.

8.3. Interféron alpha 2a pégylé (Pegasys®) :

L'interféron-alpha a montré son efficacité dans la TE (101) (128) (129). Bien qu'il n'y ait pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour ce médicament dans la thrombocytémie essentielle, il fait tout de même partie des traitements de première ou seconde ligne, notamment chez les patients jeunes sans antécédent psychiatrique. En plus de ces effets sur l'érythrocytose et sur la splénomégalie, l'interféron-alpha montre des bénéfices en terme de rémission hématologique chez plus de 80% des patients et en terme de réponse moléculaire par une diminution de la charge allélique de JAK2 V617F (pourcentage d'ADN muté parmi l'ADN total) (130) et de CALR (129) (128).

Une étude monocentrique de phase 2 récente montre que l'interféron-alpha pégylé permet une réponse hématologique durable chez des patients atteints de TE durant un suivi d'environ 7 ans (130).

8.4. Anagrélide (Xagrid®) :

Anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III dont le mécanisme d'action précis sur le nombre de plaquettes dans le sang n'est pas connu. Anciennement utilisé en première ligne, l'étude PT1 comparant anagrélide versus hydroxyurée a montré une augmentation des cas d'évènements vasculaires et de myélofibrose sous anagrélide (127).

De plus, des études ont montré qu'il pourrait avoir des effets nocifs, notamment l'apparition de troubles cardiaques nécessitant une surveillance clinique (131). Par conséquent, il n'est généralement proposé qu'en seconde ligne pour les TE résistantes ou intolérantes à l'hydroxyurée.

8.5. Ruxolitinib (Jakavi®) :

L'étude MAJIC, publiée en 2017, n'a pas établi de différence significative en termes de réponse hématologique complète, thromboses, hémorragies et transformations, entre les patients porteurs d'une TE résistants ou intolérants à l'hydroxyurée mis sous ruxolitinib et ceux

mis sous le meilleur traitement disponible (132). Cependant, Les patients traités par ruxolitinib rapportaient une meilleure amélioration de leurs symptômes.

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

8.6. Busulfan

Le busulfan est un agent alkylant utilisé en deuxième intention dans le traitement de la TE (133). Chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxyurée, le busulfan permet d'obtenir une réponse hématologique durable chez la majorité des patients et une réponse moléculaire dans une minorité (134).

Il est utilisé hors AMM, mais son potentiel leucémogène restreint son utilisation comme traitement de dernière ligne ou chez les sujets très âgés.

9. Indications thérapeutiques

Pour les patients à risque thrombotique « très faible» et « faible », la balance entre le risque hémorragique d'un traitement antiagrégant plaquettaire et le risque thrombotique de la maladie est à prendre en compte. Notamment, il semblerait que, chez les patients mutés CALR, le risque de saignement serait majoré sous l'acide acétylsalicylique sans diminution du risque thrombotique (123).

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 cardiovasculaire et présence de la mutation de JAK2 V617F.

Pour les patients à risque élevé, un traitement cytoréducteur doit être proposé, associé à un traitement antiagrégant plaquettaire. Suite à des essais cliniques chez les patients à risque «

élevé » de thrombose et selon les recommandations du groupe European LeukemiaNet (ELN), la molécule utilisée en première ligne est l'hydroxyurée (127) (135).

Certains patients deviennent intolérants ou réfractaires à l'hydroxyurée (136), nécessitant un traitement de seconde ligne par anagrélide ou par Interféron- α .

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, afin d'abaisser le nombre de plaquettes et d'éviter les complications hémorragiques.

Une proposition d'actualisation de l'algorithme de traitement de la TE a été récemment publiée (Figure 23).

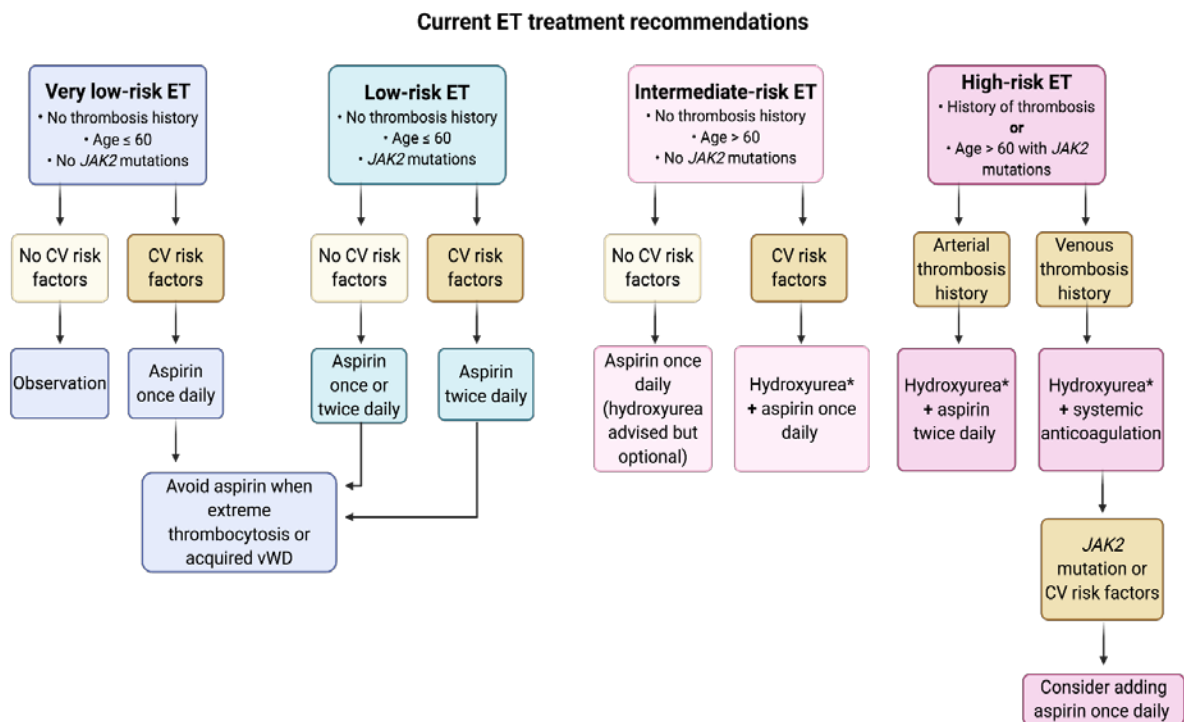


Figure 23 Algorithme de traitement de la TE (139)

Dans notre étude, chez 80% des patients, le traitement a fait appel à l'hydroxyurée avec aspirine. Ceci concorde avec les résultats de Mesa et al (66) aux USA où 87% des patients avaient pris l'aspirine et 69% avaient reçu l'hydroxyurée .

Ce qui rejoint également les résultats de la série de Singh et al en Inde (56) , où l'hydroxyurée était utilisé chez 71% des cas par contre l'aspirine était pris par tous les patients atteints de la TE (Tableau XL).

Tableau XL Répartition des traitements utilisés dans la TE selon la littérature

Auteurs et pays	L'aspirine faible dose	L'Hydroxyurée	L'anagrélide
Singh et al (56), Inde	100%	71%	-
Mesa et al (66),USA	87%	69%	36%
Notre série	80%	80%	-

9.1. Critères de réponse :

Des critères de réponse au traitement ont été proposés par l'ELN en 2009 (137), puis révisés en 2013 (106) . Cependant, la révision de 2013 intègre les données d'une biopsie ostéomédullaire lors du suivi. Or, celle-ci est rarement réalisée en l'absence d'évolution clinique ou biologique. Les critères proposés en 2009 sont donc encore utilisés en pratique courante. Ces critères cliniques et biologiques sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau XLI) :

Tableau XLI Critères de réponse clinico-hématologique au traitement pour les patients présentant une thrombocytémie essentielle selon l'ELN 2009 (140) et l'ELN 2013 (107)

Critères ELN 2009	Critères ELN 2013
Rémission complète (tous les critères)	Rémission complète (tous les critères)
1. Plaquettes \leq 400 G/L 2. Sans symptôme lié à la maladie 3. Rate de taille normale à l'imagerie 4. Leucocytes \leq 10 G/L	A. Résolution durable des symptômes liés à la maladie, incluant l'amélioration des symptômes généraux et de l'hépatosplénomégalie palpable B. Rémission durable de l'hémogramme, définie par les plaquettes $<$ 400 G/L, les leucocytes $<$ 10 G/L et l'absence d'érythroblastose et de myélémie C. En l'absence de signes de progression ni d'évènement vasculaire D. Rémission médullaire définie par une disparition de l'hyperplasie mégacaryocytaire et l'absence de fibrose réticulinique de grade supérieur à 1.
Rémission partielle (tous les critères)	Rémission partielle (tous les critères)
Patients ne remplissant pas les critères de la réponse complète avec des plaquettes \leq 600 G/L ou avec une diminution $>$ 50% de la numération plaquettaire	A. Résolution durable des symptômes liés à la maladie, incluant l'amélioration des symptômes généraux et de l'hépatosplénomégalie palpable B. Rémission durable de l'hémogramme, définie par les plaquettes $<$ 400 G/L, les leucocytes $<$ 10 G/L et l'absence d'érythroblastose et de myélémie C. En l'absence de signes de progression ni d'évènement vasculaire D. En l'absence de rémission médullaire définie par une persistance de l'hyperplasie mégacaryocytaire
Absence de réponse	Absence de réponse
Toutes les situations ne répondant pas aux critères de la rémission partielle	Toutes les situations ne répondant pas aux critères de la rémission partielle

III. La myélofibrose primitive:

La myélofibrose primitive (MFP), anciennement dénommée splénomégalie myéloïde, est à la fois la plus rare et la plus grave des néoplasies myéloprolifératives (NMP) Philadelphie négatives (Phi) classiques.

La physiopathologie de la myélofibrose primitive comprend deux processus distincts, d'une part la myéloprolifération, et d'autre part la réaction stromale associant une fibrose médullaire, une néoangiogenèse et une ostéosclérose. Dans 50% des cas, la mutation JAK2V617F est trouvée.

Le diagnostic, est souvent suspecté devant l'altération de l'état général, et des signes liés à l'hématopoïèse.

Le pronostic de la myélofibrose est péjoratif, et le traitement reste palliatif.

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition selon l'âge :

L'étude de Singh et al(56) en Inde a rapporté une moyenne d'âge de 65 ans .Ceci concorde avec l'étude réalisée par Porto-Soares et al (57) qui objective un âge moyen de 64,7 ans.

L' étude réalisée par Zulkeflee et al(39) a révélé un âge moyen plus jeune où l'âge moyen était de 57,66 ans.Par contre l'âge moyen était plus élevé dans l'étude réalisée par Heppner et al (58) où l'âge moyen était de 71 ans .

Dans notre étude l'âge de notre patient avec la myélofibrose primitive était de 65 ans,

Tableau XLII Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue de la MFP

Auteurs	Pays	Age moyen (en années)
Porto-Soares et al (57)	Brésil	64,7
Zulkeflee et al(39)	Malaisie	57,66
Heppner et al (58)	Canada	71
Singh et al(56)	Inde	65
Notre série	Maroc	65 (un seul cas)

1.2. Répartition selon le sexe :

L'étude marocaine publiée en 2009, faite par Benmoussa et al à Casablanca (74), a montré une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,4 (Tableau XLIII).

Ce résultat concorde avec l'étude de Gianelli et al en Italie (138) et l'étude de Lin et al en Chine (59) dont les sex-ratios respectifs étaient de : 1,13 et 2,42.

Contrairement au résultat retrouvé par Mesa et al (66) aux USA où le sexe ratio (H/F) était de 0,84 avec une prédominance féminine .

Dans notre étude, le seul patient atteint de la MFP était de sexe masculin.

Tableau XLIII Sex-ratio rapporté par différentes études dans la MFP

Auteurs et pays	Nombre de patients	Sex-ratio (H/F)
Lin et al(59), Chine	24	2,42
Benmoussa et al (74), Maroc	12	1,4
Gianelli et al (138),Italie	196	1,13
Mesa et al (66),USA	207	0,84

2. Aspects cliniques

Dans 30 % des cas, on ne trouve aucune symptomatologie, le diagnostic se fait devant des anomalies de l'hémogramme.

La myélofibrose primitive 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 %) (139). Ces dix items composent le MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom Score)(140) .

L'examen clinique, trouve une splénomégalie qui est quasi constante, de taille croissante avec l'évolution. Le débord splénique moyen est de 7 cm, bien supérieur à ce que l'on observe dans la TE ou la PV(139).La splénomégalie peut occasionner une sensation de lourdeur abdominale et un essoufflement à l'effort, une satiété précoce et plus rarement des œdèmes des jambes(141) .

L'étude faite par Tefferi et al (36) a montré que 72,6% des patients avaient une splénomégalie. Ces résultats répondent à ceux retrouvés par Kim et al (112), Singh et al (56) et Zulkeflee et al (39) où la splénomégalie était présente chez 79,6%, 66% et 61,9% des patients respectivement. Et sont supérieurs aux résultats relevés dans l'étude de Porto-Soares et al (57) où le pourcentage de la splénomégalie était de 43,1%. Dans notre étude, le patient atteint de la myélofibrose primitive présentait aussi une splénomégalie (Tableau XLIV).

Tableau XLIV Prévalence de la splénomégalie dans la MFP selon la littérature

Auteurs et pays	Nombre de patients	Prévalence de splénomégalie (%)
Kim et al (112), Corée du sud	54	79,6%
Tefferi et al (41), Italie, USA	267	72,6%
Singh et al (56), Inde	6	66%
Zulkeflee et al (39), Malaisie	42	61,9%
Porto-Soares et al (57), Brésil	51	43,1%

3. Aspects biologiques

3.1. 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 %) (139).

Dans notre étude, le patient atteint de la myélofibrose primitive avait une anémie normochrome normocytaire à 8,2g/dl, associé un taux de plaquettes normal à $150 \times 10^9/l$ et un taux de globules blancs normal à $5900 \times 10^9/l$.

Selon l'étude menée par Tefferi et al (118) aux USA, à propos de 253 patients atteints de la myélofibrose primitive, la médiane d'hémoglobine était de 10,4 g/dl, la médiane des plaquettes et de globules blancs était de $241 \times 10^9 / l$ et $9.7 \times 10^9/l$ respectivement. Ceci rejoint les données de la littérature (Tableau XLV).

Tableau XLV Etude comparative de l'hémogramme dans la MFP selon la littérature

Auteurs et pays	Nombre de patients	La médiane d'hémoglobine en (g/dl)	La médiane des plaquettes	La médiane des globules blancs
Tefferi et al (41),Italie ,USA	267	10.6 g/dl	253 x 10 ⁹ / l	8.6 x 10 ⁹ /l
Tefferi et al (118) ,USA	253	10,4 g/dl	241 x 10 ⁹ / l	9.7 x 10 ⁹ /l
Kim et al (112), Corée du sud	54	10,4 g/dl	285 x 10 ⁹ / l	9,56 x 10 ⁹ /l
Rabade et al(116) ,Inde	59	9,6 g/dl	263 x 10 ⁹ / l	17,5 x 10 ⁹ /l

3.2. Frottis sanguin (139)

Le frottis de sang colorés au May-Grünwald-Giemsa (MGG) chez les patients atteints de la myélofibrose primitive montre la présence d'une érythro-myélémie, de dacryocytes (hématies déformées en larme ou en poire), avec parfois une discrète myélémie et des blastes et plus rarement des mégacaryocytes de grande taille, des micromégacaryocytes ou des noyaux nus de micromégacaryocytes .

Cet aspect correspond parfaitement à celui trouvé chez notre patient, avec un frottis sanguin qui a objectivé la présence de 6% de blastes, des signes de dysérythropoïèse, une myélémie à 9% et des nombreuses macroplaquettes avec des fragments de cytoplasme des mégaryocytes .

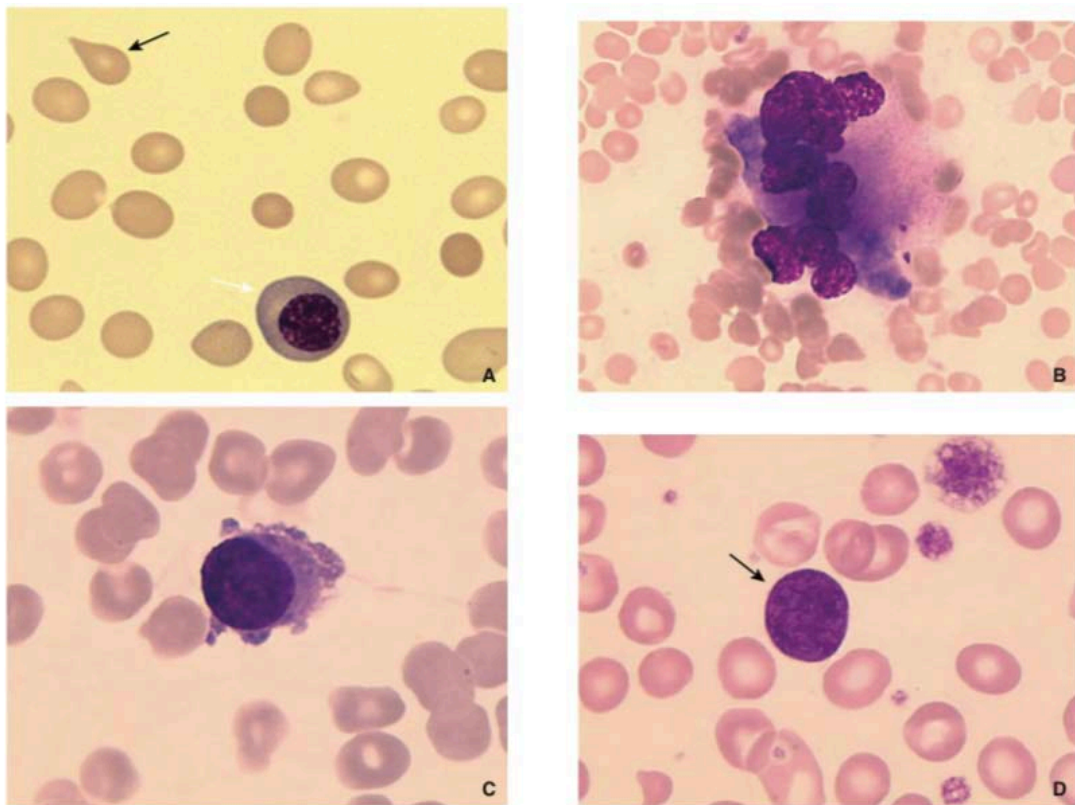


Figure 24 Frottis de sang dans une myélofibrose primitive (142)

- A. Sang périphérique : dacryocyte (flèche noire), érythroblaste (flèche blanche).
- B. Mégacaryocyte de grande taille, hyperlobulé.
- C. Micromégacaryocyte
- D. Noyau nu de micromégacaryocyte (flèche)

3.3. Biopsie ostéomédullaire

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, associé à l'installation d'une ostéosclérose avec néoformation osseuse.

Selon le consensus européen (142), la fibrose est gradée de façon semi-quantitative de 0 à 3 en fonction de la densité du réseau réticulinique (Tableau XLVI), mis en évidence par coloration argentique, et du réseau collagène mis en évidence par la coloration au trichrome de Masson.

Tableau XLVI Consensus de gradation de la myélofibrose (145)

Grades	Description
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.

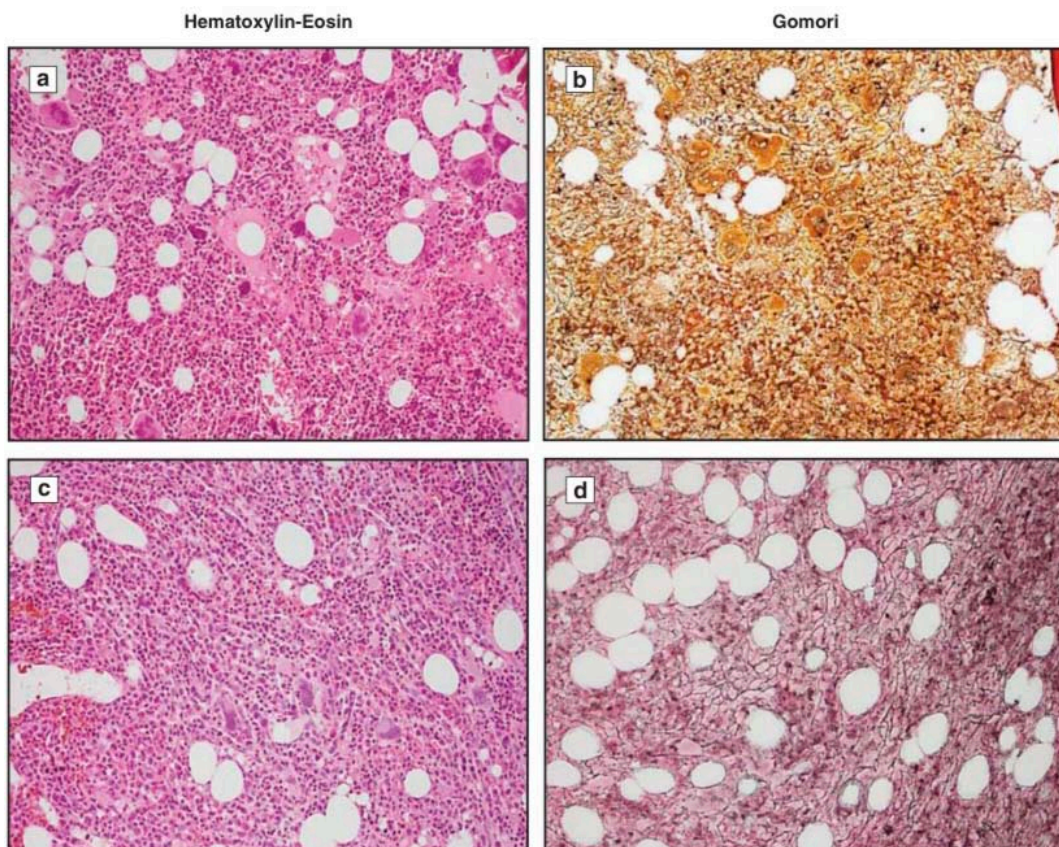


Figure 25 Exemples de caractéristiques morphologiques de la myélofibrose primitive (coloration d'haematoxyline-éosine et Gomori, x20) (141)

(a, b) MF-0: Fibres linéaires de réticuline dispersées sans intersections.

(c, d) MF-1: Réseau lâche de réticuline avec de nombreuses intersections, en particulier dans les zones périvasculaires

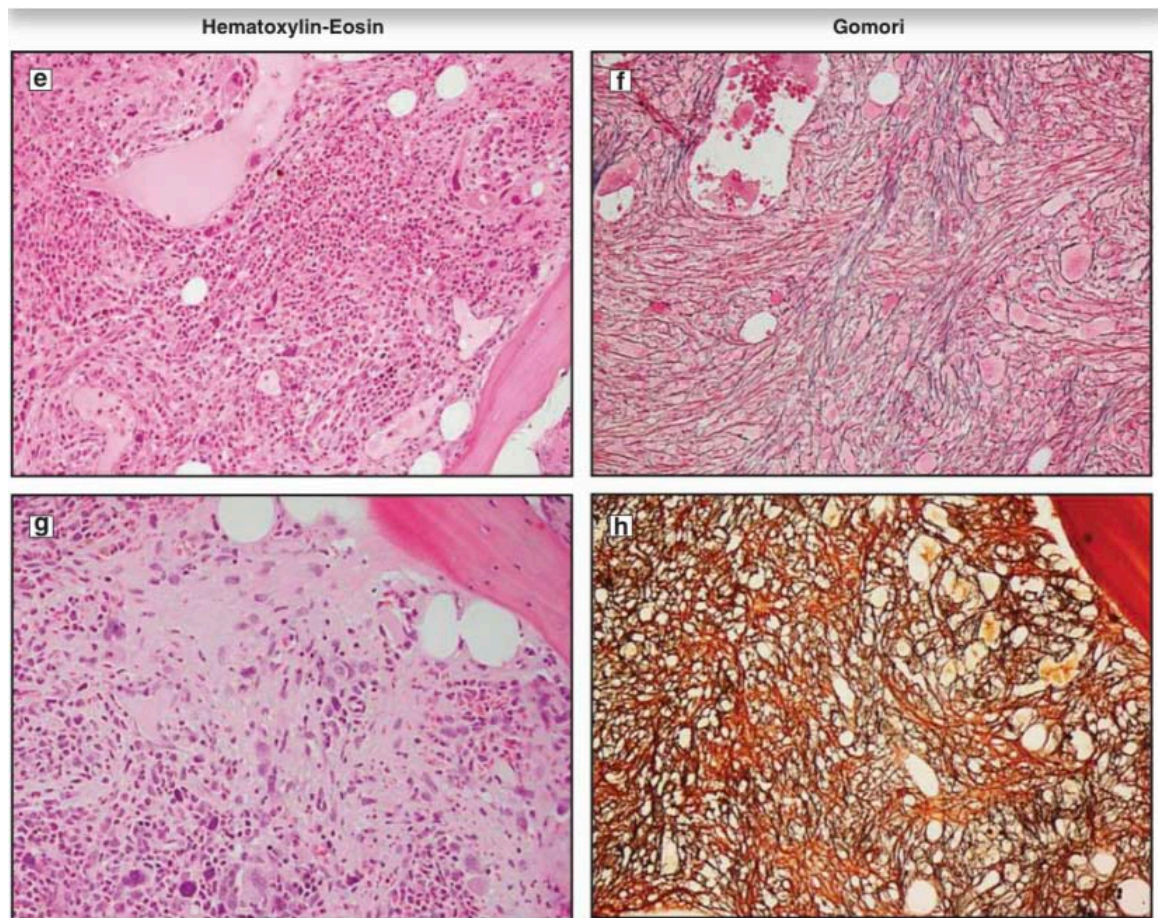


Figure 26 Exemples de caractéristiques morphologiques de la myélofibrose primitive (coloration d'haematoxyline-éosine et Gomori, x20) (141)

(e, f) MF-2: Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec vastes zones d'intersections.

(g, h) MF-3: Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec de vastes zones d'intersections et des faisceaux de collagène épais.

Dans notre étude, la BOM réalisée chez le patient a objectivé une hypoplasie des trois lignées avec présence d'une myélofibrose mutilante avec ostéomyélofibrose (Grade 3).

3.4. Caryotype

Il existe chez environ 40 % des patients atteints de la myélofibrose primitive des anomalies cytogénétiques (143). Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la MFP, mais leur présence a une valeur pronostique.

Les plus fréquentes sont la délétion du bras long des chromosomes 20 (q11; q13) et 13 (q12; q22) retrouvées dans respectivement 20 à 25% des cas et 15 à 20% des cas. Viennent ensuite, la trisomie partielle 1q, les trisomies 8 et 9, la délétion du bras court du chromosome 12 (p11; p13), ou encore les anomalies des chromosomes 7 et 5 (monosomie et délétions du bras long) (144).

les anomalies cytogénétiques ont une valeur pronostique et deux groupes cytogénétiques sont distingués : le groupe défavorable comprenant les caryotypes complexes (trois anomalies ou plus) et une ou plusieurs anomalies incluant la trisomie 8, la délétion 7, l'isochromosome 17q, la délétion 5, la délétion 12p, l'inversion du 3 ou le réarrangement de MLL(Mixed-Lineage leukemia) en 11q23 et le groupe favorable comprenant les délétions 20q et 13q (143).

L'étude de Kim et al (112) a retrouvé que les anomalies de caryotype étaient présentes chez 38,9% des cas, ce qui rejoint également les résultats de Tefferi et al (41) en Italie (33,4%), dans notre étude le patient atteint de la myélofibrose primitive avait un caryotype anormal (Tableau XLVII).

Tableau XLVII : Pourcentage des caryotypes anormaux dans la MFP selon la littérature

Auteurs et pays	Nombre de patients	Le pourcentage des caryotypes anormaux
Kim et al (112), Corée du sud	54	38.9 %
Tefferi et al (41), Italie ,USA	267	33.4 %

3.5. Biologie moléculaire :

La majorité des patients (90 %) atteints de la la myélofibrose primitive portent l'une des trois mutations activatrices classiques : JAK2,CALR, ou MPL (145).

La mutation de JAK2 (V617F) est présentes chez 50 à 60 % des patients atteints de la myélofibrose primitive, CALR chez 20–25 %, MPL chez 6–7 %,et environ 10 à 15% des patients sont triple-négatifs (145) .

a. Détection de la mutation JAK2V617F

La majorité des données de la littérature : Maddali et al (72) ,Tefferi et al(118) ,Rabade et al (116),Kim et al (112),Sazawal et al (146) et Zulkeflee et al (39) ont trouvé un pourcentage de la présence de la mutation JAK2V617F de 62%, 58%, 57,6% , 57,4%, 56,2% et 52,3% respectivement. Ce qui représente des chiffres très élevés par rapport à l'étude marocaine publiée en 2009, faite par Benmoussa et al (74) à Casablanca , où le pourcentage de la présence de la mutation JAK2 était de 33,33% (Tableau XLVIII) .

Dans notre étude, la recherche de la mutation JAK2V617F a été réalisée chez notre patient, avec une absence de la détection de cette mutation.

Tableau XLVIII:Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation Jak2V617F dans la MFP

Auteurs et pays	Nombre de patients	Prévalence de la mutation JAK2V617F
Maddali et al (72),Inde	146	62%
Tefferi et al (118),USA	253	58%
Rabade et al (116) ,Inde	59	57,6%
Kim et al (112), Corée du sud	54	57,4%
Sazawal et al (146),Inde	80	56,2%
Zulkeflee et al (39) ,Malaisie	42	52.3%
Benmoussa et al (74),Maroc	12	33,33%

b. Détection de la mutation CALR

Dans la littérature la prévalence de la mutation CALR était variable entre 8% et 25% (Tableau XLIX).

Dans notre étude, la mutation CALR a été retrouvée chez le patient atteint de la myélofibrose primitive.

Tableau XLIX :Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation CALR dans la myélofibrose primitive

Auteurs et pays	Nombre de patients	Prévalence la mutation CALR
Tefferi et al(118),USA	253	25%
Rabade et al (116),Inde	59	23,7%
Kim et al (112), Corée du sud	54	14,8%
Sazawal et al (146),Inde	80	11,2%
Maddali et al (72) ,Inde	146	8%
Zulkeflee et al (39) ,Malaisie	42	14.3%

c. Détection de la mutation MPL

Dans la littérature et selon Kim et al (112),Tefferi et al (118), Maddali et al (72)et Rabade et al (116) ,le pourcentage de la présence de la mutation MPL était de 9,3%, 8,3%, 6,1% et 3,4% respectivement. Alors que dans les deux études de Sazawal et al (146) et Zulkeflee et al (39) aucun patient n'avait la mutation MPL .Comme cela a été le cas dans notre étude (Tableau L).

Tableau L : Synthèse des différentes études publiées sur la prévalence de la mutation MPL dans la MFP

Auteurs et pays	Nombre de patients	Prévalence la mutation MPL
Kim et al (112),Corée du sud	54	9,3%
Tefferi et al (118),USA	253	8,3%
Maddali et al (72),Inde	146	6,1%
Rabade et al (116),Inde	59	3,4%
Sazawal et al (146),Inde	80	0%
Zulkeflee et al (39),Malaisie	42	0%

4. Critères diagnostiques

Selon la dernière version de la classification OMS, publiée en 2016,les critères diagnostiques de la myélofibrose primitive reposent essentiellement sur la mise en évidence d'une mutation conductrice, sur les anomalies biologiques sanguines et sur l'analyse anatomo-pathologique de la biopsie ostéo-médullaire (1).

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

En 2008, deux entités ont commencé à être distinguées au sein des MFP : la MFP au stade préfibrotique essentiellement traduite cliniquement par une thrombocytose et souvent confondue avec une thrombocytémie essentielle (147) .

La classification 2016 de l'OMS a renforcé la distinction entre pré-MFP et la TE, rendant la biopsie ostéo-médullaire indispensable au diagnostic, car ces deux entités ont une évolution et un pronostic très différents.

Tableau LI Critères diagnostiques de la MFP d'après l'OMS 2016 (1)

Critères majeurs :
1- Biopsie Ostéo-Médullaire compatible (anomalie des mégacaryocytes sans fibrose réticulinique ou collagène ou hypercellularité grade 2 ou 3).
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.
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).
Critères mineurs :
1- Leucocytose >11G/L
2- Splénomégalie palpable
3- Anémie non attribuée à une autre comorbidité
4- Elévation du taux de LDH
5- Leucoérythroblastose
*ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SR3B1

5. Diagnostiques différentiels

Les causes de fibrose médullaire autres que la myélofibrose primitive sont nombreuses.

En premier lieu, il faut penser à l'ensemble des NMP chroniques, au premier rang desquelles se situe la polyglobulie de vaquez(139).

Les leucémies aiguës myéloïdes, celles à mégacaryocytes particulièrement, peuvent s'associer à une myélofibrose, plus rarement les leucémies aiguës lymphoïdes (139).

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 (139).

Dans la leucémie à tricholeucocytes, les cellules tumorales peuvent être rares, difficiles à reconnaître, et la présence fréquente d'une splénomégalie peut rendre le tableau encore plus proche de la myélofibrose primitive(139).

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. Les pathologies auto-immunes peuvent aussi aboutir à une myélofibrose (lupus érythémateux disséminé, sclérose systémique, arthrite juvénile idiopathique, syndrome de Gougerot Sjögren, syndrome des antiphospholipides et la myélofibrose auto-immune). Certaines maladies infectieuses se compliquent parfois de myélofibrose, comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 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 (139).

6. Complications

L'évolution de la myélofibrose primitive est péjorative en raison de la survenue de complications ou bien de la majoration de signes présents au diagnostic.

6.1. Hypertension portale

Elle se traduit par des signes associés : des varices œsophagiennes asymptomatiques ou responsables d'hémorragie digestive, d'une perturbation du bilan hépatique, et d'un syndrome oedémato-ascitique d'apparition tardive.

Dans le cas de la myélofibrose primitive, on considère que la splénomégalie et les foyers d'hématopoïèse extramédullaire sont à l'origine de l'hypertension portale. Cependant, selon une

série rétrospective canadienne comportant 51 patients atteints de NMP avec hypertension portale, dont 35 MFP, la splénectomie n'a permis dans aucun cas de corriger l'hypertension portale (148).

6.2. Transformation aigue

L'acutisation de la myélofibrose primitive est la complication la plus grave (149)(150).

Toujours myéloïde, cette transformation peut prendre tous les aspects cytologiques de la classification franco-américanobritannique, exceptée la leucémie aiguë myéloblastique de type 3 (LAM3) promyélocytaire.

L'origine de la progression blastique est complexe. Les mutations identifiées à la phase blastique des MFP diffèrent souvent des mutations caractérisant les LAM de novo, avec notamment des anomalies d'IDH1/2, TET2, SRSF2, ASXL1 et TP53 (139).

Le pronostic de la myélofibrose primitive en phase blastique est très péjoratif. Dans une série de 91 patients, la survie médiane était inférieure à trois mois, quel que soit le traitement effectué (chimiothérapie d'induction classique ou à faible dose) (151).

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. Si l'un des deux facteurs péjoratifs est présent, le risque leucémique à cinq et dix ans croît respectivement à 18 % et 31 % (139).

Dans notre étude aucune des complications déjà citées n'a été notée chez notre patient.

7. Scores et facteurs pronostiques

7.1. Scores pronostiques

Plusieurs scores ont été développés pour affiner le pronostic des patients.

En 2009, l'International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRF) a proposé un score simple, l'International Prognostic Scoring System (IPSS). L'IPSS prend en compte au moment du diagnostic : l'âge supérieur à 65 ans, l'existence de symptômes constitutionnels, un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl, un taux de leucocytes supérieur à 25 G/L, et un taux de blastes circulants supérieur à 1%, pour définir quatre scores ou catégories : risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé. La médiane de survie dans les quatre catégories était de 135, 95, 48 et 27 mois respectivement dans la cohorte initiale (152) (Tableau LII).

L'inconvénient majeur de l'IPSS est qu'il s'agit d'un score au diagnostic, raison pour laquelle le score D-IPSS (pour dynamic-IPSS) a été proposé peu après(153) (Tableau LIII). Il retient les mêmes items et définit également quatre catégories, en revanche, il peut être utilisé à n'importe quel moment au cours de l'évolution de la maladie.

La mise en évidence de facteurs influençant négativement la survie comme certaines anomalies cytogénétiques (154) (155), l'apparition d'une thrombopénie ou la dépendance aux transfusions de concentrés globulaires, a conduit à intégrer ces trois items dans le score

DIPSS-plus (Tableau LIV).

Tableau LII Score pronostique IPSS utilisé dans la MFP (159)

Variable	groupe de risque	Survie médiane (ans)
Age >65 ans (1 point)	Faible risque : 0 point	Faible risque : 11,3 ans
Symptômes présents (1 point)	Risque intermédiaire 1 : 1 point	Risque intermédiaire 1 : 7,9 ans
Anémie-Hb < 10g/dL (1 point)	Risque intermédiaire 2 : 2 points	Risque intermédiaire 2 : 4 ans
Leucocytes > 25G/L (1 point)		Risque élevé : 2,3 ans
Blastes circulants ≥ 1% (1 point)	Risque élevé : ≥ 3 points	

Tableau LIII Tableau Score pronostique DIPSS (159)

Variable	groupe de risque	Survie médiane (ans)
Age >65 ans (1 point)	Faible risque : 0 point	
Symptômes présents (1 point)	Risque intermédiaire 1 : 1-2 points	Risque intermédiaire 1 : 14,2 ans
Anémie-Hb <10g/dL(2 points)	Risque intermédiaire 2 : 3-4 points	Risque intermédiaire 2 : 4 ans
Leucocytes > 25G/L (1 point)	Risque élevé : 5-6 points	Risque élevé : 1,5 ans
Blastes circulants ≥ 1% (1 point)		

Tableau LIV Score pronostique DIPSS-Plus (159)

Variable	groupe de risque	Survie médiane (ans)
Age >65 ans (1 point)	Faible risque : 0 point	Faible risque : 15,4 ans
Symptômes présents (1 point)	Risque intermédiaire 1 : 1 points	Risque intermédiaire 1 : 6,5 ans
Anémie-Hb < 10g/dL (1 point)	Risque intermédiaire 2 : 2-3 points	Risque intermédiaire 2 : 2,9ans
Leucocytes > 25G/L (1 point)	Risque élevé : ≥ 4 points	Risque élevé : 1,3 ans
Blastes circulants ≥ 1% (1 point)		
Besoins transfusionnels (1 point)		
Caryotype défavorable (1 point)		

En Corée du Sud, Kim et al (112) avaient trouvé : selon le score DIPSS plus, un faible risque chez 13% des cas, intermédiaire 1 chez 14,8% des cas, intermédiaire 2 chez 29,6% des cas et haut risque chez 42,6 % des cas (Tableau LV).

Ceci rejoint les résultats de Tefferi et al (118) aux USA ,qui avaient trouvé : pour DIPSS plus un faible risque chez 13% des cas, intermédiaire 1 chez 18% des cas , intermédiaire 2 chez 37% des cas et haut risque chez 32 % des cas.

Dans notre étude, le patient atteint de la myélofibrose primitive avait un risque intermédiaire 2 selon le score DIPSS plus.

Tableau LV Répartition des cas de la MFP dans la littérature selon le score DIPSS plus

Auteur et pays	Le score DIPSS plus			
	Faible risque (%)	Risque intermédiaire 1 (%)	Risque intermédiaire 2 (%)	Risque élevé (%)
Tefferi et al(118),USA	13	18	37	32
Kim et al (112), Corée du sud	13	14,8	29,6	42,6
Tefferi et al (41),Italie et USA	17	22	33	28

7.2. Impact pronostique des mutations

Les mutations conductrices et additionnelles ont un impact sur la survie. Plusieurs études montrent un meilleur pronostic chez les patients avec mutation CALR comparés aux patients mutés pour JAK2 ou MPL. De même, la majorité des études retrouve un pronostic défavorable chez les patients ayant une myélofibrose primitive triple négative (50) (156).

Une méta-analyse, regroupant six séries publiées en 2013 et 2014 a conclu la valeur pronostique favorable de la mutation CALR en comparaison avec JAK2, cette différence étant moins sensible dans la population asiatique (157). Ces données ont été confirmées par une autre méta-analyse regroupant 12 séries de la littérature et comportant au total plus de 1500 patients (158).

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 (156) (159).

En conséquence, un score pronostique prenant en compte les différentes mutations conductrices et additionnelles, le MIPSS(mutation-enhanced IPPS) a été proposé (160), ainsi que le MIPSS70+ et sa nouvelle version le MIPSS70+ version 2.0 pour les patients en âge de recevoir une allogreffe de CSHs (161), (162) .Un autre score basé uniquement sur l'âge et les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires, le GPSS(Genetics-based prognostic scoring system) (163),a été développé, évoluant ensuite en GIPSS (genetically-inspired prognostic scoring system) (164) .

MIPSS70		
Genetic variables	• Clinical variables	
One HMR mutation (1 point)	Hemoglobin < 10 g/dL (1 point)	Low risk: 0–1 point (not reached)
≥ 2 HMR mutations (2 points)	Leukocytes > 25 × 10 ⁹ /L (2 points)	Intermediate risk: 2–4 (6.3 yr)
Type 1/like CALR absent (1 point)	Platelet < 100 × 10 ⁹ /L (2 points)	High risk: ≥ 5 (3.1 yr)
	Circulating blast ≥ 2% (1 point)	
	Constitutional symptom (1 point)	
	Marrow fibrosis grade ≥ 2 (1 point)	
MIPSS70+ version 2.0		
• Genetic variables	• Clinical variables	
VHR karyotype (4 points)	Severe anemia ^a (2 points)	Very low risk: 0 point (not reached)
Unfavorable karyotype (3 points)	Moderate anemia ^b (1 point)	Low risk: 1–2 (16.4 yr)
≥ 2 HMR mutations (3 points)	Circulating blasts ≥ 2% (1 point)	Intermediate-1 risk: 3–4 (7.7 yr)
One HMR mutation (2 points)	Constitutional symptoms (2 points)	High risk: 5–8 (4.1 yr)
Type 1/like CALR absent (2 points)		Very high risk: ≥ 9 (1.8 yr)
GIPSS		
• Genetic variables		
VHR karyotype (2 points)		Low risk: 0 point (26.4 yr)
Unfavorable karyotype (1 point)		Intermediate-1 risk: 1 point (8 yr)
Type 1/like CALR absent (1 point)		Intermediate-2 risk: 2 points (4.2 yr)
ASXL1 mutation (1 point)		High risk: ≥ 3 points (2 yr)
SRSF2 mutation (1 point)		
U2AF1Q157 mutation (1 point)		

Figure 27 les scores MIPSS 70 , MIPSS70+ version 2.0 et GIPSS dans la myélofibrose primitive (169)

8. Moyens thérapeutiques

D'un point de vue thérapeutique, il n'existe à l'heure actuelle, aucun traitement curatif de type pharmacologique pour la myélofibrose primitive. L'unique modalité thérapeutique qui permet de guérir une MFP, consiste en l'allogreffe de CSH chez les patients (165). En revanche, peu de patients sont éligibles à cette alternative médicale à cause de leur âge avancé, au fort risque de morbidités et au peu de donneurs compatibles. De plus, les patients sélectionnés pour la greffe ont un haut risque de complications post-transplantation et une survie estimée à 40–60% (166).

8.1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La place de l'allogreffe de cellules souches dans la myélofibrose primitive, seule proposition thérapeutique à visée réellement curative qui a été définie par une conférence de consensus de l'ELN et de l'European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT) (167).

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 (139).

Pour les patients de score DIPSS-plus faible ou 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. Il est logique d'envisager d'étendre l'indication d'allogreffe à cette dernière catégorie de patients (139).

8.2. L'érythropoïétine (EPO)

L'érythropoïétine (EPO) peut être utilisée pour le traitement de l'anémie. 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 (139).

8.3. les androgènes

Les androgènes peuvent donner une réponse favorable sur le taux d'hémoglobine et de plaquettes, 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 (168). Il peut être utile de commencer le traitement de l'anémie par les androgènes plutôt que par l'EPO lorsque les taux d'EPO endogène sont élevés.

8.4. Les agents immunomodulateurs

Les agents immunomodulateurs peuvent avoir un intérêt dans l'anémie associée à la myélofibrose primitive.

La comparaison du thalidomide en monothérapie versus lénalidomide en monothérapie versus lénalidomide et prednisone donne un avantage à cette dernière association.

Pour le thalidomide utilisé 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 (139).

8.5. L'hydroxyurée

L'hydroxyurée est le traitement de première intention de la splénomégalie symptomatique, avec un taux de réponse global allant jusqu'à 40 % et une durée de vie moyenne d'un an en moyenne (141) .

L'hydroxyurée présente l'inconvénient de souvent aggraver les cytopénies. Les autres agents cytotoxiques utilisés auparavant dans les NMP (melphalan, pipobroman, busulfan) ne sont plus 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).

8.6. L'interféron α (IFN α)

La plus large étude sur l'utilisation de l'interféron α (IFN α) sous sa forme pegylée, rapporte une efficacité sur les symptômes constitutionnels et la splénomégalie notamment dans les stades peu évolués de la myélofibrose primitive(178).

Le traitement par IFN α est associé à une amélioration des anomalies histologiques médullaires (179), il est aussi associé à des réponses moléculaires avec une diminution de la charge allélique chez les patients avec mutation JAK2V617F, ainsi qu'une tendance à l'augmentation de la survie dans le groupe des patients à risque intermédiaire et haut (180).

La principale limite de l'utilisation de l'IFN α est la splénomégalie importante où le traitement devient inefficace, ce qui majore la cytopénie induite par ce dernier. L'IFN α augmente également le risque de complication à type de réaction du greffon contre l'hôte s'il est utilisé en pré-allogreffe (178) (180).

8.7. Inhibiteurs de JAK

Le ruxolitinib a été adopté par la FDA le 16 novembre 2011, pour le traitement des patients ayant un risque intermédiaire ou élevé de la MFP (181) (182).

Cliniquement, le ruxolitinib entraîne la réduction du score TSS (symptom score (145)), la prise de poids, la réduction des biomarqueurs de l'inflammation et l'augmentation du taux d'EPO.

De nombreuses molécules proches du ruxolitinib ont été proposées dans le traitement de la myélofibrose primitive parmi eux, le fedratinib, momelotinib et pacritinib.

Une étude comparant le pacritinib au meilleur traitement disponible dont le ruxolitinib retrouve une réduction de la splénomégalie et des symptômes constitutionnels chez les patients sous pacritinib. De plus, le pacritinib induit moins de cytopénies et peut être utilisé chez les patients thrombopéniques (183).

Le momelotinib présente une efficacité similaire au ruxolitinib sur la diminution de la splénomégalie mais une moindre réduction des symptômes constitutionnels (184), ainsi il est sans bénéfice s'il est utilisé en deuxième intention après le ruxolitinib (185).

Le fedratinib a montré son efficacité sur la taille de la rate et sur les symptômes constitutionnels, et ce bénéfice est obtenu également chez les patients résistants ou intolérants au ruxolitinib bien que l'étude ait été suspendue prématurément devant la suspicion d'encéphalopathie de Wernicke induite par le traitement (186) (187).

8.8. La splénectomie

Les indications de la splénectomie dans la myélofibrose primitive incluent les douleurs abdominaux spléniques, l'hypertension portale symptomatique, une thrombocytopénie sévère et un besoin transfusionnel élevé induit par la séquestration splénique (169) .

La splénectomie est un choix alternatif pour la splénomégalie symptomatique, mais elle présente un taux de mortalité péri-opératoire de 5 à 10 % et un taux de morbidité de 25% (141).

Dans une étude portant sur 314 patients atteints de MFP splénectomisés, plus de 75 % d'entre eux ont eu la diminution des besoins transfusionnels de 50 % et la résolution de la thrombocytopénie sévère. Des complications péri-opératoires sont survenues chez 28% des patients et comprenaient des infections, des thromboses de la veine abdominale et des hémorragies .Le taux de mortalité périopératoire global était de 9%. Environ 10 % des patients ont présenté une hépatomégalie progressive et 29 % une thrombocytose après la splénectomie (170).

8.9. La radiothérapie splénique :

La place de la radiothérapie splénique est actuellement limitée aux patients 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 (139).

L'irradiation splénique est souvent d'une efficacité transitoire et même à faibles doses, elle s'accompagne d'un risque de cytopénies prolongées chez un patient sur trois, du fait de l'hématopoïèse splénique. 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 (139).

9. Indications thérapeutiques

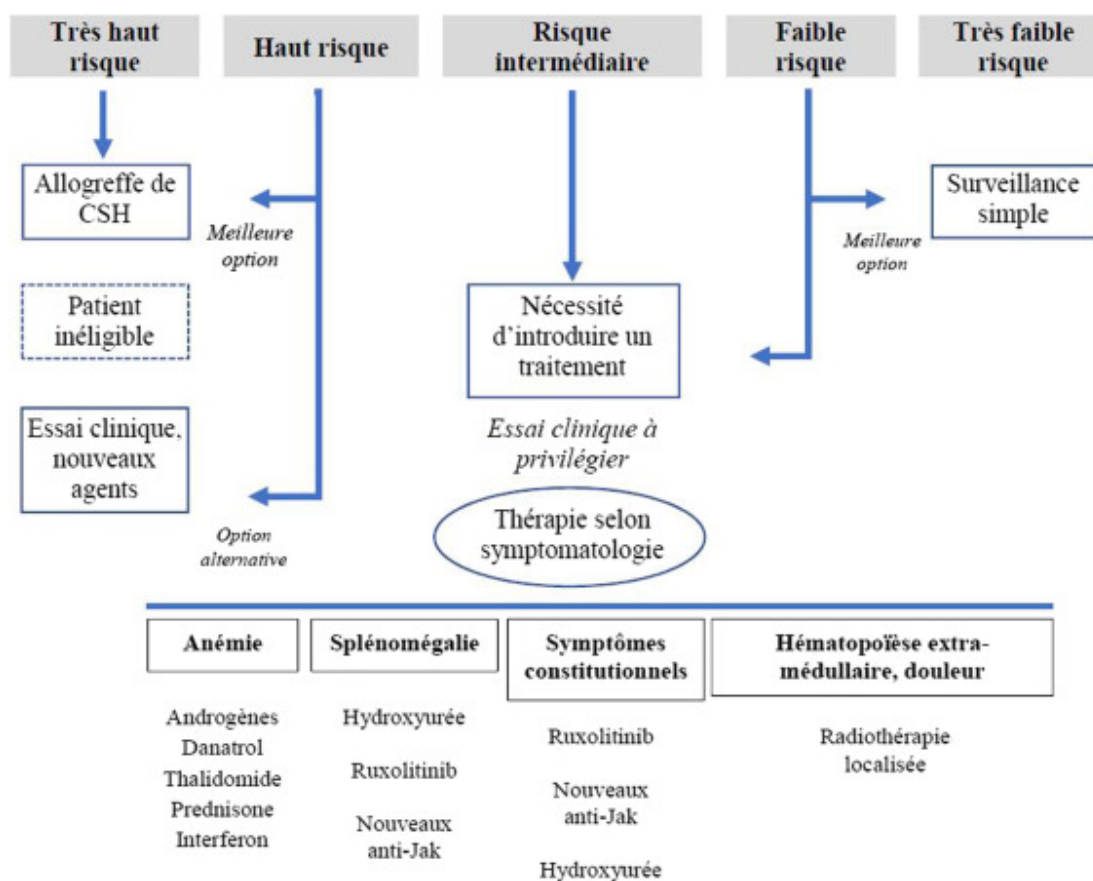


Figure 28 Prise en charge thérapeutique de la myélofibrose primitive (171)

Selon l'étude menée par Singh et al en Inde (57), parmi les 6 patients atteints de la myélofibrose primitive ,4 d'entre eux soit 66% présentaient une splénomégalie symptomatique et ont bénéficié d'un traitement à base de ruxolitinib. Alors que Mesa et al (66) ont eu recours à l'aspirine chez 59% des patients, ruxolitinib chez 48 % et l'hydroxyurea chez 42 % des patients.

Dans notre étude, le traitement chez le patient atteint de la myélofibrose primitive a fait appel à l'érythropoïétine pour traiter l'anémie et à la thérapie ciblée par le Ruxolitinib devant la présence de splénomégalie. L'allogreffe n'a pas été réalisé devant l'absence de donneur compatible.

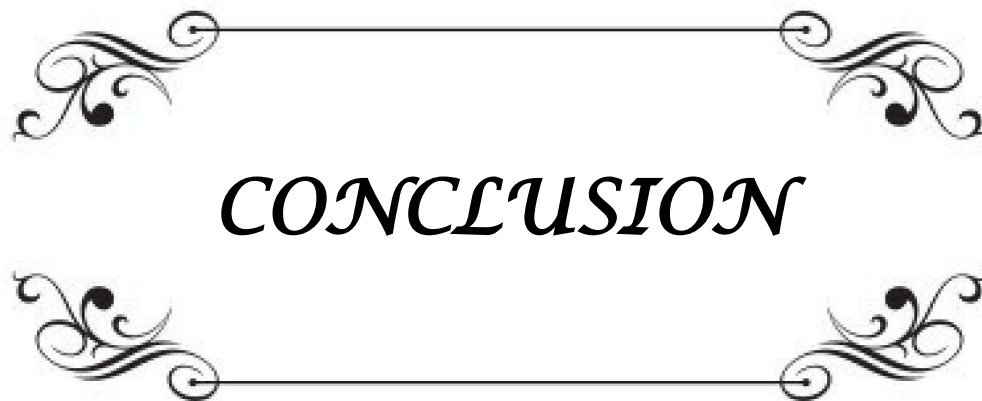
9.1. Critères de réponse au traitement

Les critères de réponse au traitement ont été révisés en 2013 par l'IWG-MRT et l'European LeukemiaNet (ELN) de façon à mieux évaluer les effets des thérapeutiques disponibles et à venir (172) .

Tableau LVI Critères de réponse au traitement dans la MFP révisés par l'IWG-MRT et l'European LeukemiaNet (ELN) (177)

Catégorie de réponse	Critères de réponse (durée ≥ 12 semaines)
Réponse complète	Moelle : normocellularité, blastes < 5 %, fibrose ≤ grade 1 Sang : hémoglobine ≥ 10 g/dl et < LSN, neutrophiles ≥ 1 G/l et < LSN, plaquettes > 100 G/l et < LSN, < 2 % de cellules myéloïdes immatures Avec des critères cliniques : résolution des symptômes, rate et foie non palpables, pas d'élément en faveur d'une hématopoïèse extra médullaire
Réponse partielle	Moelle : normocellularité, blastes < 5 %, fibrose ≤ grade 1 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 Avec des critères cliniques : résolution des symptômes, rate et foie non palpables, pas d'élément en faveur d'une hématopoïèse extra médullaire
Amélioration clinique	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
Réponse sur l'anémie	Pour les patients non dépendants des transfusions, augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ; obtention de l'indépendance transfusionnelle pour les autres patients
Réponse splénique	Débord sous costal de 5-10 cm qui devient non palpable, ou diminution ≥ 50 % du débord si initialement > 10 cm. Si la rate déborde de moins de 5 cm avant traitement, elle n'est pas un critère de réponse La réponse clinique doit être confirmée par la démonstration IRM ou TDM d'une diminution de volume d'au moins 35 %
Réponse sur les symptômes	Réduction ≥ 50 % du score MPN-SAF TSS
Maladie progressive	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 ≥ 20 % de blastes dans le sang (valeur absolue ≥ 1 G/l) durant au moins deux semaines
Maladie stable	Ne répond ni à la définition de la progression, ni à celle de la rechute
Rechute	Perte des critères d'amélioration clinique après obtention d'une réponse complète ou partielle ou d'une amélioration clinique ou Perte des critères de réponse « anémie » pendant plus d'un mois ou Perte de la réponse splénique pendant plus d'un mois

LSN : limite supérieure de l'intervalle des valeurs normales ; IRM : imagerie par résonance magnétique ;
TDM : tomodensitométrie ; MPN-SAF TSS : Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom Score



CONCLUSION

Les néoplasies myéloprolifératives chroniques sont des hémopathies acquises, clonales, caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes, avec une conservation de leur capacité de différenciation.

L'étude rétrospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques notamment hématologique des syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif.

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 y a pas de symptomatologie spécifique aux néoplasies myéloprolifératives, ils sont dotés d'un énorme polymorphisme clinique dont le maître signe clinique reste la splénomégalie.

Le diagnostic se base sur des éléments cliniques, des données biologiques, des études histologiques et éventuellement cytogénétiques. Ces investigations demeurent indispensables dans l'élaboration du diagnostic. Dans ce cadre des critères internationaux ont été mis au point.

Il existe des scores pour évaluer le pronostic de ces affections, dont l'utilisation est devenue maintenant quasi systématique au cours des études cliniques. De nombreux efforts sont en cours au niveau international pour développer, actualiser et valider tous ces critères et scores, afin d'améliorer notre attitude face à ces pathologies.

Ces dernières années, les traitements ont nettement évolué, mettant en avant de nouvelles thérapies innovantes et encourageantes pour la prise en charge des patients. Bien qu'aujourd'hui aucun traitement médical, en dehors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique, ne guérit encore ces pathologies, la qualité de vie et l'état de santé des patients sont la préoccupation majeure.



RESUMES

Résumé

Contexte : Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) chromosome Philadelphie (Phi) négative sont des hémopathies malignes d'évolution chronique caractérisées par la prolifération clonale des cellules myéloïdes. Elles comprennent la thrombocytémie essentielle, la polyglobulie primitive et la myélofibrose primitive.

Objectif de l'étude : Déterminer le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique des syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive qui implique 26 patients atteints de syndromes myéloprolifératifs, suivis au service d'hématologie clinique de l'hôpital Avicenne de Marrakech. L'étude s'est étalée sur une période de 6 ans, allant de 2015 à 2021.

Résultats : Nous avons recensé 26 cas de néoplasies myéloprolifératives répartis comme suit :

- 20 cas de polyglobulie de vaquez (PV) (76,92%).
- 5 cas de thrombocytémie essentielle (TE) (19,23%).
- 1 cas de myélofibrose primitive (MFP) (3,85%).

Les moyennes d'âge étaient : 52 ans pour la polyglobulie de vaquez, 56 ans pour la thrombocytémie essentielle et 65 pour la myélofibrose primitive. Nous avons noté une nette prédominance masculine dans la PV et la TE avec des sex-ratios de 2,33 et 1,5 respectivement. En ce qui concerne la myélofibrose primitive notre patient était de sexe masculin.

L'examen clinique a essentiellement trouvé une splénomégalie chez 20% des patients atteints de polyglobulie de vaquez, 20% chez ceux atteints de la thrombocytémie essentielle ainsi que le patient atteint de la myélofibrose primitive.

Les données de l'hémogramme ont objectivé des médianes d'Hémoglobine de : 17,38 g/dl, 13,4 g/dl pour la polyglobulie primitive et la thrombocytémie essentielle respectivement. Par ailleurs les médianes respectives des plaquettes étaient : 519,94 G/L ,1050 G/L pour la PV et TE respectivement. En ce qui concerne le cas de la myélofibrose primitive, Il avait une anémie normochrome normocytaire avec une hémoglobine à 8.2 g/dl et un taux de plaquette de 150 G/L.

Sur le plan moléculaire, la mutation JAK2V617F a été objectivée chez 80 % des cas et jak2 exon 12 chez 5% des cas de polyglobulie primitive. Tandis que, les mutations objectivés dans la TE étaient principalement la mutation JAK2 (60%), la mutation Calréticuline (20%) et la mutation MPL (20%). Le patient atteint de MFP présentait une mutation CALR.

Le traitement de la polyglobulie primitive a fait appel à l'aspirine faible dose chez tous nos patients, les saignées dans 95% des cas, l'hydroxyurée (90%) et l'interferon alpha pegylé (10%). Quant à la thrombocytémie essentielle, son traitement a compté l'hydroxyurée (80%) et l'aspirine faible dose chez 60% des patients. Le patient atteint de la myélofibrose primitive était sous érythropoïétine et Ruxolitinib.

Conclusion : les syndromes myéloprolifératifs philadelphie négatifs, sont des hémopathies malignes, qui touchent l'adulte et en particulier le sujet âgé. Leurs diagnostics se basent sur des critères internationaux regroupant des éléments cliniques, biologiques, histologiques et cytogénétiques. L'évolution de la recherche en matière de 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.

Abstract

Background: The Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN) compromise a heterogeneous group of clonal myeloid stem cell disorders comprising polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis .

Objective: Our study aims to determine the epidemiological, clinical, biological and therapeutic profile of Phi-negative myeloproliferative neoplasm.

Patients and methods: We have conducted a retrospective study, spanning a period of 6 years :from 2015 to 2021, involving 26 patients with myeloproliferative syndromes, at the hematology department of the Avicenne Hospital of Marrakesh.

Results: Over the course of 6 years,26 patients were diagnosed with a myeloproliferative syndrom, their types were as follow:

- 20 patients had polycythemia vera (PV) (76.92%).
- 5 patients had essential thrombocythaemia (ET) (19.23%).
- 1 patient had primary myelofibrosis (PMF) (3.85%).

The mean age in each of the 3 MPN subtypes were : 52 years for polycythemia vera, 56 years for essential thrombocythaemia and 65 years for primary myelofibrosis. Our patients were predominantly male, the sex ratios were 2.33 and 1.5 respectively for PV and ET. The PMF patient was male.

The most relevant finding in our clinical exam was splenomegaly , present in 20% of patients with PV and ET each, as well as our PMF patient.

Data showed median hemoglobin levels of : 17.38 g/dl, 13.4 g/dl for primary polycythemia and essential thrombocythaemia respectively. Platelet medians were : 519.94 G/L for PV and 1050 G/L for TE patients. The MFP case had normocytic normochromic anemia with a hemoglobin of 8.2 g/dl and a platelet count of 150 G/L.

Molecularly, the JAK2V617F mutation was found in 80% of cases and jak2 exon 12 in 5% of cases of primary polycythemia. While, the mutations objectified in ET were mainly JAK2 mutation (60%), Calreticulin mutation (20%) and MPL mutation (20%). The patient with PFM had a CALR mutation.

The treatments used were aspirin (100 %), phlebotomy (95 %), hydroxyurea (90 %) in the PV group and pegylated interferon alpha (10%); hydroxyurea (80 %),and aspirin (60 %) for the ET group. The patient with MFP was on erythropoietin and Ruxolitinib.

Conclusion: The insights gained from understanding the molecular pathogenesis of disorders like MPN provide an insight into the phenomenal complexity and simultaneous simplicity with which our cells function.

ملخص

مقدمة: اضطرابات متلازمة التكاثر النقوي فيلادلفيا السليبي هي أورام خبيثة مزمنة تتميز بتكاثر نسيلي للخلايا النخاعية. وتشمل كثرة الصفيحات الأساسية، كثرة الحمر الأولية والتليف النقوي الأساسي.

الهدف من الدراسة: تحديد الخصائص الوبائية، السريرية، البيولوجية والعلاجية لمتلازمات التكاثر النقوي

فيلادلفيا السليبي.

المرضى والطرق: قمنا بدراسة مستعرضة وصفية تشمل 26 مريضاً يعانون من متلازمات التكاثر النقوي ، في قسم أمراض الدم في المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش. تمت الدراسة على مدة 6 سنوات، من 2015 إلى 2021.

النتائج: حددنا 26 حالة من حالات الأورام التكاثرية النخاعية موزعة على النحو التالي:

✓ 20 حالة من كثرة الحمر الحقيقية (76.92%)

✓ 5 حالات من كثرة الصفيحات الأساسية (19.23%)

✓ حالة واحدة من تليف النخاع الأولي (3.85%)

كان متوسط العمر: 52 سنة لكثرة الحمر الحقيقية، 56 سنة لكثرة الصفيحات الأساسية و 65 سنة للتليف النقوي الأساسي. لاحظنا هيمنة الذكور في كثرة الحمر الأولية وكثرة الصفيحات الأساسية بنسب جنسية تبلغ 2.33 و 1.5 على التوالي.

وجد الفحص السريري بشكل أساسي تضخم الطحال في 20 % من المرضى الذين يعانون من كثرة الحمر الحقيقية، و 20 % في أولئك الذين يعانون من كثرة الصفيحات الأساسية و 100% من المرضى الذين يعانون من تليف النخاع الأولي.

أظهرت بيانات فحص الدم الكامل أن متوسط الهيموجلوبين: 17.38 g/dL ، 13.4 g/dL لكثرة الحمر الأولية وكثرة الصفيحات الأساسية على التوالي. بالإضافة إلى ذلك، كانت متوسطات الصفائح الدموية: 519.9 G/L ، 1050 G/L لكثرة الحمر الأولية وكثرة الصفيحات الأساسية على التوالي. فيما يتعلق بحالة تليف النخاع الأولي، كان يعاني من فقر الدم (8.2 %) و كان عدد الصفائح الدموية 150 G/L.

على المستوى الجزيئي، تم حصر طفرة JAK2V617F في 80% من الحالات و jak2 exon 12 في 5% من حالات كثرة الحمر الأولية. في حين أن الطفرات المتواجدة في حالات كثرة الصفيحات الأساسية كانت بشكل أساسي طفرة (60%) JAK2 وطفرة (20%) CALR و طفرة (20%) MPL . كان لدى المريض المصاب بـ تليف النخاع الأولي طفرة CALR

لجاناً لعلاج كثرة الحمر الأولية الى جرعات منخفضة من الأسبرين في جميع مرضانا ، الفصد في 95% من الحالات ، وهيدروكسي يوريا (90%) وإنترفيرون ألفا (10%). أما بالنسبة لقلّة الصفيحات الأساسية، فقد تضمن علاجها هيدروكسي يوريا (80%) وجرعة منخفضة من الأسبرين في 60% من المرضى. تلقى المريض المصاب بتليف النخاع الأولي epoetin و Ruxolitinib.

الخلاصة: اضطرابات متلازمة التكاثر النقوي فيلادلفيا السلبى هي أورام دموية خبيثة تصيب البالغين وخاصة كبار السن. يعتمد تشخيصهم على المعايير الدولية التي تجمع بين العناصر السريرية والبيولوجية والنسجية والخلوية الوراثية.



ANNEXE

Fiche d'exploitation :

Nom : Age :
Prénom : Sexe :
Mutuelle : FAR CNOPS CNSS Non mutualiste

Antécédents :

- Personnel :
 - Médicaux :
 - Chirurgicaux :
 - Toxique : tabac irradiation chimiothérapie antérieure
- Familiaux :

Renseignements cliniques :

- Asymptomatique oui non
- Signes généraux : fièvre amaigrissement
sueurs nocturnes asthénie
- Syndrome d'hyperviscosité sanguine :
 - Prurit acquagénique érythromélgie céphalées érythrose faciale
- Syndrome hémorragique : purpura épistaxis hématome hémorragie
 - o Autres :
- Syndrome tumoral : SMG - HPMG - ADP
- Autres :

Renseignements biologiques :

- Hémogramme : Hb : VGM : TCMH :
PLQ : GB : PNN : Hte :
- Frottis Sanguin :
- Le dosage de l'érythropoïétine sérique
Élevé Normal taux %.....
- Taux LDH (dans la MFP) : élevé normal valeur en U/L

- Myélogramme : (myélofibrose primitive).....
.....
.....
.....
.....
- la biopsie ostéomédullaire (BOM):.....
.....
.....
.....
- La détection de la mutation JAK2V617F présente absente taux %
- La détection de la mutation JAK2 exon 12 présente absente taux %
- La détection de la mutation CALR présente absente taux %
- La détection de la mutation MPL présente absente taux %
- Caryotype :.....

Le diagnostic retenu :

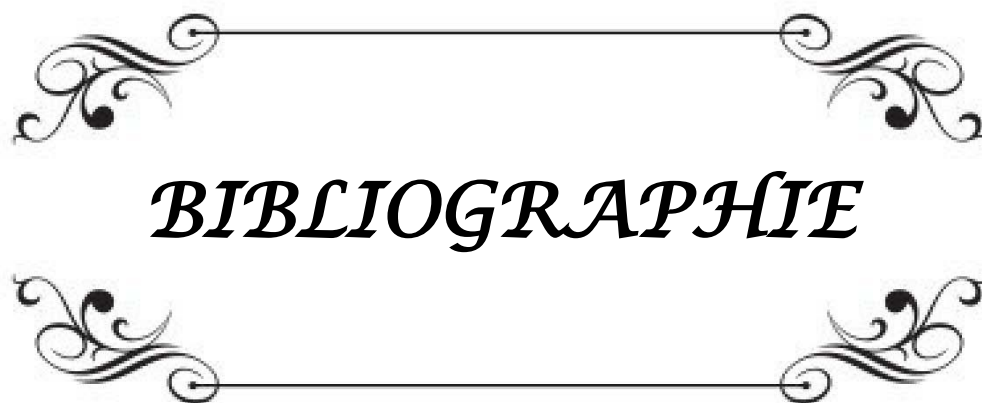
Polyglobulie de vaquez thrombocytémie essentielle myélofibrose primitive

Complication :

- Thrombose : Artériel Oui Non Si oui laquelle :.....
- Thrombose Veineuse Oui Non Si oui laquelle :.....
- Hémorragie Oui Non Si oui laquelle :.....
- Hypertension portale Oui Non Si oui laquelle :.....
- Transformation : Oui Non Si oui laquelle :.....

Traitement :

- Saignés
- Aspirine faible dose
- Hydroxyrée
- Intéféron
- Ruxolitinib
- Splénectomie
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Autres :.....



BIBLIOGRAPHIE

1. **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*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
2. **Guy A, James C.**
[Pathogenesis of thrombosis in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms]. *Med Sci (Paris)*. sept 2019;35(8-9):651-8.
3. **Rumi E, Cazzola M.**
Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 9 févr 2017;129(6):680-92.
4. **Ugo V, James C, Vainchenker W.**
[A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera]. *Med Sci (Paris)*. juill 2005;21(6-7):669-70.
5. **Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA.**
Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. avr 2014;92(4):289-97.
6. **Nguyen LT, Guo M, Naugler C, Rashid-Kolvear F.**
Incidence of chronic myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes*. 1 nov 2018;11(1):780.
7. **Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W.**
Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol*. janv 2017;98(1):85-93.
8. **Byun JM, Kim YJ, Youk T, Yang JJ, Yoo J, Park TS.**
Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004–2013. *Ann Hematol*. mars 2017;96(3):373-81.
9. **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.

10. **Heuck G.**
Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut–resp Knochenmarksbefund. Virchows Arch (Pathol Anat). 1879;78:1.
11. **Vaquez H.**
Sur une forme spéciale de cyanose s' accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. CR Soc Biol (Paris). 1892;44:384-8.
12. **Tefferi A.**
The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia. 2008;22(1):3-13.
13. **Dameshek W.**
Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. avr 1951;6(4):372-5.
14. **Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al.**
Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. avr 2005;7(4):387-97.
15. **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. 19 mars 2005;365(9464):1054-61.
16. **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. 28 avr 2005;352(17):1779-90.
17. **James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al.**
A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 28 avr 2005;434(7037):1144-8.
18. **Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al.**
MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. juill 2006;3(7):e270.
19. **Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al.**
JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 1 févr 2007;356(5):459-68.

20. **Pikman Y, Levine RL.**
Advances in the molecular characterization of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders. *Curr Opin Oncol.* nov 2007;19(6):628-34.
21. **Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al.**
Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 19 déc 2013;369(25):2391-405.
22. **Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al.**
Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 19 déc 2013;369(25):2379-90.
23. **Zhang SP, Li H, Lai RS.**
Detection of JAK2 V617F mutation increases the diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Oncol Lett.* févr 2015;9(2):735-8.
24. **Azevedo AP, Silva SN, Reichert A, Lima F, Júnior E, Rueff J.**
Prevalence of the Janus kinase 2 V617F mutation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in a Portuguese population. *Biomed Rep.* oct 2017;7(4):370-6.
25. **Vainchenker W, Constantinescu SN.**
JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene.* 23 mai 2013;32(21):2601-13.
26. **Usacheva A, Smith R, Minshall R, Baida G, Seng S, Croze E, et al.**
The WD motif-containing protein receptor for activated protein kinase C (RACK1) is required for recruitment and activation of signal transducer and activator of transcription 1 through the type I interferon receptor. *J Biol Chem.* 22 juin 2001;276(25):22948-53.
27. **Wu QY, Ma MM, Fu L, Zhu YY, Liu Y, Cao J, et al.**
Roles of germline JAK2 activation mutation JAK2 V625F in the pathology of myeloproliferative neoplasms. *Int J Biol Macromol.* sept 2018;116:1064-73.
28. **Grabek J, Straube J, Bywater M, Lane SW. MPN:**
The Molecular Drivers of Disease Initiation, Progression and Transformation and their Effect on Treatment. *Cells.* 14 août 2020;9(8):E1901.
29. **Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG.**
Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nature reviews cancer.* 2007;7(9):673-83.

30. **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.
31. **Akram AM, Kausar H, Chaudhary A, Khalid AM, Shahzad MM, Akhtar MW, et al.**
Detection of Exon 12 and 14 Mutations in Janus Kinase 2 Gene Including a Novel Mutant in V617F Negative Polycythemia Vera Patients from Pakistan. *J Cancer*. 2018;9(23):4341-5.
32. **Geay A, Aral B, Bourgeois V, Martin P, Airaud F, Garrec C, et al.**
Diagnosis of exon 12-positive polycythemia vera rescued by NGS. *Clin Case Rep*. mai 2020;8(5):790-2.
33. **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):S16-28.
34. **Park CH, Lee KO, Jang JH, Jung CW, Kim JW, Kim SH, et al.**
High frequency of JAK2 exon 12 mutations in Korean patients with polycythaemia vera: novel mutations and clinical significance. *J Clin Pathol*. août 2016;69(8):737-41.
35. **Tefferi A, Lavu S, Mudireddy M, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, et al.**
JAK2 exon 12 mutated polycythemia vera: Mayo-Careggi MPN Alliance study of 33 consecutive cases and comparison with JAK2V617F mutated disease. *American journal of hematology*. 2018;93(4):E93-6.
36. **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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(10):2813-6.
37. **Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al.**
MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. juill 2006;3(7):e270.
38. **Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Beelen D, Bojko P, Bürkle D, et al.**
Characterization of 35 new cases with four different MPLW515 mutations and essential thrombocytosis or primary myelofibrosis. *Haematologica*. janv 2009;94(1):141-4.

39. **Zulkeflee RH, Zulkafli Z, Johan MF, Husin A, Islam MA, Hassan R.**
Clinical and Laboratory Features of JAK2 V617F, CALR, and MPL Mutations in Malaysian Patients with Classical Myeloproliferative Neoplasm (MPN). *Int J Environ Res Public Health*. 16 juill 2021;18(14):7582.
40. **Szuber N, Hanson CA, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Pardanani A, et al.**
MPL-mutated essential thrombocythemia: a morphologic reappraisal. *Blood Cancer J*. 20 nov 2018;8(12):121.
41. **Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al.**
Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 16 oct 2014;124(16):2507-13; quiz 2615.
42. **Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, Gold LI, Opas M.**
Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum. *Biochem J*. 1 févr 2009;417(3):651-66.
43. **Prins D, Arias CG, Klampfl T, Grinfeld J, Green AR.**
Mutant Calreticulin in the Myeloproliferative Neoplasms. *HemaSphere*. 2020;4(1).
44. **Tetu M, El Hachami K, Marty C.**
[Thrombopoietin receptor and mutant calreticulin : the pathogenic interaction leading to myeloproliferative neoplasms]. *Med Sci (Paris)*. nov 2019;35(11):901-3.
45. **Araki M, Komatsu N.**
The role of calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. févr 2020;111(2):200-5.
46. **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*. 6 mars 2014;123(10):1544-51.
47. **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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(10):1317-24.

48. **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, The Journal of the American Society of Hematology.* 2016;127(10):1325-35.
49. **Garbati MR, Welgan CA, Landefeld SH, Newell LF, Agarwal A, Dunlap JB, et al.**
Mutant calreticulin-expressing cells induce monocyte hyperreactivity through a paracrine mechanism. *American journal of hematology.* 2016;91(2):211-9.
50. **Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, Martínez-Trillos A, Casetti I, et al.**
Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood.* 14 août 2014;124(7):1062-9.
51. **Xie J, Chen X, Gao F, Hou R, Tian T, Zhang Y, et al.**
Two activating mutations of MPL in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Med.* sept 2019;8(11):5254-63.
52. **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, The Journal of the American Society of Hematology.* 2014;123(22):e123-33.
53. **Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Massé A, et al.**
Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med.* 28 mai 2009;360(22):2289-301.
54. **Ernst T, Chase AJ, Score J, Hidalgo-Curtis CE, Bryant C, Jones AV, et al.**
Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet.* août 2010;42(8):722-6.
55. **Godon A, Dib M, Geneviève F, Ifrah N, Zandecki M.**
[Circulating blast cells and the spent phase of polycythaemia vera]. *Ann Biol Clin (Paris).* déc 2002;60(6):701-6.
56. **Singh S, Kaur K, Paul D, Jain K, Singh J, Narang V, et al.**
Clinical and Molecular Attributes of Patients With BCR/ABL1-negative Myeloproliferative Neoplasms in India: Real-world Data and Challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juin 2021;21(6):e569-78.
57. **Porto-Soares MA, de Oliveira RD, Cortopassi GM, Machado-Neto JA, Palma LC, Figueiredo-Pontes LL de.**
Clinical and molecular profile of a Brazilian cohort of patients with classical BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Transfus Cell Ther.* sept 2020;42(3):238-44.

58. **Heppner J, Nguyen LT, Guo M, Naugler C, Rashid-Kolvear F.**
Incidence of myeloproliferative neoplasms in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes*. 24 mai 2019;12(1):286.
59. **Lin X, Huang H, Chen P.**
Retrospective analysis of the clinical features of 172 patients with BCR-ABL1-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Mol Cytogenet*. 2020;13:8.
60. **Jentsch-Ullrich K, Eberhardt J, Zeremski V, Koehler M, Wolleschak D, Heidel FH.**
Characteristics and treatment of polycythemia vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. sept 2016;142(9):2041-9.
61. **Devos T, Beguin Y, Noens L, Van Eygen K, Zachée P, Mineur P, et al.**
Disease and treatment characteristics of polycythemia vera patients in Belgium: Results from a scientific survey. *Eur J Haematol*. avr 2018;100(4):361-6.
62. **Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al.**
Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
63. **van de Ree-Pellikaan C, de Kreuk A, Schaar CG, Beeker A, Dompeling EC, Gerrits CJ, et al.**
Treatment strategies for polycythemia vera: Observations in a Dutch "real-world" cohort study. *European Journal of Haematology*. 2019;103(5):453-9.
64. **Valade S, Lemiale V, Mariotte E.**
Hyperviscosity Syndrome: an Update for Intensivists. *REANIMATION*. 2018;27(4):317-23.
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 MPNs. *J Clin Oncol*. 20 nov 2012;30(33):4098-103.
66. **Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al.**
Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 27 févr 2016;16:167.
67. **Ahn BY, Choi KD, Choi YJ, Jea SY, Lee JE.**
Isolated monocular visual loss as an initial manifestation of polycythemia vera. *J Neurol Sci*. 15 juill 2007;258(1-2):151-3.

68. **Büyükaşık Y, Alı R, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G.**
Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. *Turk J Med Sci.* 16 août 2018;48(4):698-710.
69. **Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L.**
New Perspectives on Polycythemia Vera: From Diagnosis to Therapy. *Int J Mol Sci.* 13 août 2020;21(16):E5805.
70. **Hsieh PP, Olsen RJ, O'Malley DP, Konoplev SN, Hussong JW, Dunphy CH, et al.**
The role of Janus Kinase 2 V617F mutation in extramedullary hematopoiesis of the spleen in neoplastic myeloid disorders. *Mod Pathol.* sept 2007;20(9):929-35.
71. **Abelsson J, Andréasson B, Samuelsson J, Hultcrantz M, Ejerblad E, Johansson B, et al.**
Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leukemia & lymphoma.* 2013;54(10):2226-30.
72. **Maddali M, Kulkarni UP, Ravindra N, Arunachalam AK, Venkatraman A, Lionel S, et al.**
Mutation profile in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: A single-center experience from India. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2021;
73. **Ojeda MJ, Bragós IM, Calvo KL, Williams GM, Carbonell MM, Pratti AF.**
CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematology.* 2018;23(4):208-11.
74. **Benmoussa A, Dehbi H, Fehri S, Quessar A, Nadifi S.**
JAK2-V617F mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders: contribution, diagnosis and therapeutic prospects. *Pathologie Biologie.* 2011;59(4):e89-92.
75. **Cao M, Olsen RJ, Zu Y.**
Polycythemia vera: new clinicopathologic perspectives. *Arch Pathol Lab Med.* août 2006;130(8):1126-32.
76. **Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, Hu S, Ma J, Pierce S, et al.**
Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica.* sept 2017;102(9):1511-8.
77. **Spivak JL.**
Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 15 déc 2002;100(13):4272-90.

78. **RDP_2006 Vaquez 165.pdf [Internet]. [cité 5 juin 2022].**
Disponible sur:
http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Cancero_files/RDP_2006%20Vaquez%20165.pdf
79. **Cuthbert D, Stein BL.**
Polycythemia Vera–Associated Complications: Pathogenesis, Clinical Manifestations, And Effects On Outcomes. *J Blood Med.* 2019;10:359-71.
80. **Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, et al.**
In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood.* 6 nov 2014;124(19):3021-3.
81. **Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C.**
Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol.* mai 2019;98(5):1071-82.
82. **Huart J, Visée C, Colassin A, Maréchal P, Hafraoui K, Davin L.**
[Acute myocardial infarction due to polycythemia vera]. *Rev Med Liege.* juill 2018;73(7-8):397-401.
83. **Martin K.**
Risk Factors for and Management of MPN–Associated Bleeding and Thrombosis. *Curr Hematol Malig Rep.* oct 2017;12(5):389-96.
84. **Nicol C, Lacut K, Pan–Petesch B, Lippert E, Ianotto JC.**
Hemorrhage in Essential Thrombocythemia or Polycythemia Vera: Epidemiology, Location, Risk Factors, and Lessons Learned from the Literature. *Thromb Haemost.* mai 2021;121(5):553-64.
85. **Cerquozzi S, Tefferi A.**
Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 13 nov 2015;5:e366.
86. **Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al.**
A dynamic prognostic model to predict survival in post–polycythemia vera myelofibrosis. *Blood.* 1 avr 2008;111(7):3383-7.
87. **Bai J, Ai L, Zhang L, Yang FC, Zhou Y, Xue Y.**
Incidence and risk factors for myelofibrotic transformation among 272 Chinese patients with JAK2–mutated polycythemia vera. *Am J Hematol.* déc 2015;90(12):1116-21.

88. **Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, Saumell S, Salar A, Abella E, et al.**
Postpolycythaemic myelofibrosis: frequency and risk factors for this complication in 116 patients. *Br J Haematol.* sept 2009;146(5):504-9.
89. **Tefferi A, Barbui T.**
Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* déc 2020;95(12):1599-613.
90. **Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T.**
Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia.* déc 2021;35(12):3339-51.
91. **Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al.**
Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 3 janv 2013;368(1):22-33.
92. **Tremblay D, Mascarenhas J.**
Novel Therapies in Polycythemia Vera. *Curr Hematol Malig Rep.* avr 2020;15(2):133-40.
93. **Raman I, Pasricha SR, Prince HM, Yannakou CK.**
Management of hydroxyurea resistant or intolerant polycythemia vera. *Leuk Lymphoma.* oct 2021;62(10):2310-9.
94. **Lu M, Zhang W, Li Y, Berenzon D, Wang X, Wang J, et al.**
Interferon-alpha targets JAK2V617F-positive hematopoietic progenitor cells and acts through the p38 MAPK pathway. *Exp Hematol.* juin 2010;38(6):472-80.
95. **McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al.**
Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* juill 2005;130(2):174-95.
96. **Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B.**
Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia.* avr 2016;30(4):776-81.
97. **Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al.**
Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* mai 2018;32(5):1057-69.

98. **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. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(29):3907-13.
99. **Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R.**
Anagrelide hydrochloride and ruxolitinib for treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2015;16(8):1185-94.
100. **Spivak JL.**
Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol*. 7 mars 2018;19(2):12.
101. **Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL.**
Interferon α -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res*. oct 2014;38(10):1177-83.
102. **trial T of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: A randomized.**
"Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Cancer*. 1981;44:75-80.
103. **Bose P, Verstovsek S.**
Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719870052.
104. **Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, et al.**
A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 15 févr 2014;120(4):513-20.
105. **Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, Engelhardt M, Zeiser R, von Bubnoff N, et al.**
Ruxolitinib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:119-32.
106. **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*. 6 juin 2013;121(23):4778-81.
107. **Brière JB.**
Essential thrombocythemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 8 janv 2007;2(1):3.

108. **Alshemmari SH, Rajan R, Ameen R, Almazyad M.**
Analysis of Common Driver Mutations in Philadelphia–Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juill 2021;21(7):483-8.
109. **Bellucci S.**
Essential thrombocythemia : advances in risk stratification for thromboses and survival. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 1 juin 2007;19(6):305-10.
110. **Viallard JF, Parrens M.**
Avancées récentes dans la thrombocytémie essentielle. *Médecine thérapeutique.* 1 janv 2009;15(1):35-46.
111. **Chuzi S, Stein BL.**
Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma.* déc 2017;58(12):2786-98.
112. **Kim SY, Im K, Park SN, Kwon J, Kim JA, Lee DS.**
CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol.* mai 2015;143(5):635-44.
113. **Revue Française des Laboratoires – Vol 1997 – n° 296 – EM consulte [Internet]. [cité 2 juin 2022].**
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/revue/REVFRA/1997/296/table-des-matieres/>
114. **Thiele J, Kvasnicka HM, Müllauer L, Buxhofer–Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H.**
Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood.* 26 mai 2011;117(21):5710-8.
115. **Mora B, Passamonti F.**
Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol.* mars 2019;12(3):159-71.
116. **Rabade N, Subramanian PG, Kodgule R, Raval G, Joshi S, Chaudhary S, et al.**
Molecular genetics of BCR–ABL1 negative myeloproliferative neoplasms in India. *Indian J Pathol Microbiol.* juin 2018;61(2):209-13.

117. **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*. 6 mars 2014;123(10):1552-5.
118. **Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Ketterling R, Hanson CH, et al.**
CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. juill 2014;28(7):1472-7.
119. **Murati A, Sainty D.**
Actualités biologiques dans la thrombocytémie essentielle. 2006;8.
120. **Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 1 juin 2022].**
Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/110-thrombocytemie-essentielle>
121. **ANAGRELIDE AOP (anagrélide) [Internet].**
Haute Autorité de Santé. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3145048/fr/anagrelide-aop-anagrelide
122. **Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al.**
Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. nov 2008;93(11):1645-51.
123. **Alvarez-Larrán A, Senín A, Fernández-Rodríguez C, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Gómez M, et al.**
Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. sept 2017;178(5):764-71.
124. **Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al.**
Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 19 déc 2013;369(25):2379-90.
125. **Mancuso S, Accurso V, Santoro M, Raso S, Contrino AD, Perez A, et al.**
The Essential Thrombocythemia, Thrombotic Risk Stratification, and Cardiovascular Risk Factors. *Adv Hematol*. 2020;2020:9124821.
126. **Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T.**
Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 10 janv 2018;8(1):2.

127. **Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al.**
Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 7 juill 2005;353(1):33-45.
128. **Verger E, Cassinat B, Chauveau A, Dosquet C, Giraudier S, Schlageter MH, et al.**
Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood.* 10 déc 2015;126(24):2585-91.
129. **Cassinat B, Verger E, Kiladjian JJ.**
Interferon alfa therapy in CALR-mutated essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 10 juill 2014;371(2):188-9.
130. **Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al.**
Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* avr 2017;4(4):e165-75.
131. **Mela Osorio MJ, Ferrari L, Goette NP, Gutierrez MI, Glembotsky AC, Maldonado AC, et al.**
Long-term follow-up of essential thrombocythemia patients treated with anagrelide: subgroup analysis according to JAK2/CALR/MPL mutational status. *Eur J Haematol.* avr 2016;96(4):435-42.
132. **Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al.**
Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood.* 26 oct 2017;130(17):1889-97.
133. **Kuriakose ET, Gjoni S, Wang YL, Baumann R, Jones AV, Cross NCP, et al.**
JAK2V617F allele burden is reduced by busulfan therapy: a new observation using an old drug. *Haematologica.* nov 2013;98(11):e135-137.
134. **Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Antelo ML, Burgaleta C, et al.**
Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol.* déc 2014;93(12):2037-43.
135. **Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al.**
Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 20 févr 2011;29(6):761-70.

136. **Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G, et al.**
A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia*. févr 2007;21(2):277-80.
137. **Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al.**
Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 14 mai 2009;113(20):4829-33.
138. **Gianelli U, Vener C, Bossi A, Cortinovis I, Iurlo A, Fracchiolla NS, et al.**
The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol*. sept 2012;25(9):1193-202.
139. **Costello R, Venton G, Baccini V, Lepidi H.**
Myélofibrose primitive. *Hématologie*. 2018;13(1):1-12.
140. **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 MPNs. *J Clin Oncol*. 20 nov 2012;30(33):4098-103.
141. **Takenaka K, Shimoda K, Akashi K.**
Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med*. juill 2018;33(4):679-90.
142. **Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A.**
European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. août 2005;90(8):1128-32.
143. **Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M.**
A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev*. janv 2021;45:100691.
144. **Tefferi A, Dingli D, Li CY, Dewald GW.**
Prognostic diversity among cytogenetic abnormalities in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer*. 15 oct 2005;104(8):1656-60.
145. **Szuber N, Tefferi A.**
Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. *Curr Opin Hematol*. mars 2018;25(2):129-35.

146. **Sazawal S, Singh N, Mahapatra M, Saxena R.**
Calreticulin mutation profile in Indian patients with primary myelofibrosis. *Hematology*. déc 2015;20(10):567-70.
147. **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al.**
The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
148. **Yan M, Geyer H, Mesa R, Atallah E, Callum J, Bartoszko J, et al.**
Clinical features of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms complicated by portal hypertension. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. janv 2015;15(1):e1-5.
149. **Tallarico M, Odenike O.**
Secondary acute myeloid leukemias arising from Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms: pathogenesis, risk factors, and therapeutic strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. juin 2015;10(2):112-7.
150. **Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, et al.**
Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leuk Res*. juin 2007;31(6):737-40.
151. **Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A.**
Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 1 févr 2005;105(3):973-7.
152. **Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al.**
New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 26 mars 2009;113(13):2895-901.
153. **Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al.**
A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 4 mars 2010;115(9):1703-8.
154. **Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vaidya R, Siragusa S, Van Dyke DL, et al.**
Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia*. janv 2011;25(1):82-8.

155. **Tefferi A, Jimma T, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Hanson CA, et al.**
Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. *Blood*. 27 oct 2011;118(17):4595-8.
156. **Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Szuber N, Finke CM, Lasho TL, et al.**
Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. *Am J Hematol*. mars 2018;93(3):348-55.
157. **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*. mai 2016;16(5):264-8.
158. **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*. sept 2016;95(9):1391-8.
159. **Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, Coppin E, Finetti P, Carbuccioni N, et al.**
Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer*. août 2012;51(8):743-55.
160. **Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, Pascutto C, Pardanani A, Ferretti V, et al.**
Mutation-enhanced international prognostic scoring system (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT project. *Blood*. 2014;124(21):405.
161. **Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al.**
MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. In *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
162. **Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al.**
MIPSS70+ version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1769-70.
163. **Tefferi A, Guglielmelli P, Finke C, Lasho TL, Gangat N, Ketterling R, et al.**
Integration of mutations and karyotype towards a genetics-based prognostic scoring system (GPSS) for primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(21):406.

164. **Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al.**
GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32(7):1631-42.
165. **Kröger N, Giorgino T, Scott BL, Ditschkowski M, Alchalby H, Cervantes F, et al.**
Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*. 21 mai 2015;125(21):3347-50; quiz 3364.
166. **Kerbaudy DMB, Gooley TA, Sale GE, Flowers MED, Doney KC, Georges GE, et al.**
Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2007;13(3):355-65.
167. **Kröger 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*. nov 2015;29(11):2126-33.
168. **Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Correa JG, Pereira A.**
Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol*. nov 2015;94(11):1791-6.
169. **Tefferi A.**
Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. janv 2021;96(1):145-62.
170. **Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A.**
Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 15 juill 2006;107(2):361-70.
171. **Genthon A, Killian M, Mertz P, Cathebras P, Gimenez De Mestral S, Guyotat D, et al.**
Les myélofibroses. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2021;42(2):101-9.
172. **Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al.**
Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 22 août 2013;122(8):1395-8.

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**أورام التكاثر النقيي صبغي فيلاديلفيا سلبي :
تجربة قسم علم الدم السريري بالمستشفى العسكري
ابن سينا بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/07/07

من طرف

الأنسة أسماء أمراي

المزودة في 13 شتنبر 1996 باكادير

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

اضطرابات متلازمة التكاثر النقيي - كثرة الحمر الأولية - والتليف النقوي الأساسي - كثرة
الصفائح الأساسية - JAK2

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

السيد

السيد

السيد

م. شكور

أستاذ في مصلحة أمراض الدم

س. قدوري

أستاذ في مصلحة الطب الباطني

ح. قاصف

أستاذ في مصلحة الطب الباطني

م. أيت عامر

أستاذ في مصلحة أمراض الدم