

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد



Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen

Centre hospitalo-universitaire De Tlemcen

Faculté de médecine



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME
DU DOCTORAT EN MEDECINE

Thème:

Les syndromes myéloprolifératifs Ph négatif
(thrombocytémie essentielle et polyglobulie de vaquez)

Présenté par :

BADJENNA Abdeldjalil

FERRAR Soumia

Encadreur: DR AICI LEMIA

Co encadreur : Pr BENZINEB IBRAHIM

Année universitaire : 2020-2021

LOUANGE À

ALLAH

Le Tout Puissant,

Le Miséricordieux, le Clément,

Pour nous avoir accordé la vie, la santé,

La force et la patience d'aller

Jusqu'au bout du rêve

REMERCIEMENTS

Nos sinceres remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'a la réussite de notre stage d'internat.

A notre responsables et encadreurs et Dr AICI : Nous sommes fières d'avoir été vos élèves et nous manifestons le désir de continuer à demeurer auprès de vous pour apprendre la médecine, merci encore de nos avoir encadrés, et d'être toujours présent a nos coté, Nous n'avons pas assez de mots pour vous témoigner notre gratitude et notre affection.

Nous remercions également toutes les personnes qui nous ont apporté leur soutien, ainsi nous n'oublions pas de passer nos sincères salutation a nos chers amis et collègues.

DÉDICACE

♥*Je dédie ce modeste travail...*♥

♥*A ma très chère mère :*

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

♥*A mon cher Père :*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

♥*A mes chers soeurs*

Amina ,Ferial , Hadjer et ma petite **Alaa** ,vous m'avez toujours soutenu et encouragé durant cette période d'étude je vous remercie et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Je vous aime trop.

A mon binome

À tout (es) mes amis(es) et mes collègues

A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis, involontairement, de citer.

soumia

Je dédie ce travail...

A ma très chère mère **Benlouham Fatima**

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit.

Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père **Abdellah**

Tu as toujours été à mes cotés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes très chers frères **Mohammed, Ahmed.** et mes sœurs **Meriem, Aicha et Fatima zouhra**

Pour l'amour qu'ils me réservent, ils ont partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail.

Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A ma famille, ma belle famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A ma collègue.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

ABDELDJALIL

Résumé :

Introduction : Les syndromes myéloprolifératifs ce sont des hémopathies malignes chroniques résultant de l'atteinte de la cellule souche hématopoïétique pluripotente et se traduisant par prolifération monoclonale, sans blocage de la maturation cellulaire, touchant au moins l'une des trois lignées myéloïdes (granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire). ils rassemblent quatre pathologies : leucémie myéloïde chronique, polyglobulie de Vaquez, myélofibrose primitive et thrombocytémie essentielle.

Dans notre travail, nous sommes intéressés à la polyglobulie de Vaquez et à la thrombocytémie essentielle.

But : Ce travail, à pour but de préciser les caractéristiques des SMP type PV et TE dans notre service d'hématologie (Centre de lutte contre le cancer de Tlemcen).

patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 6 ans (2015-2021), où nous avons colligé 78 patients (46 PV ,32 TE) .les données ont été recueillies sur un fichier Excel à partir des dossiers médicaux de ces patients.

Résultat : Une majorité masculine pour les cas de PV avec un sex-ratio de 01.42 (27/19), et une moyenne d'âge de 62.5 ans .par contre dans la TE la majorité des cas sont de sexe féminin avec une moyenne d'âge de 60.78 ans.

Le bilan diagnostique fait par l'OMS est respecté chez 29 cas de PV (63.04%); alors qu'il ne représente que 18.75% pour les cas de TE.

Pour la prise en charge thérapeutique la plupart des malades sont sous Hydrea (sauf un est sous **Anagrélid**) pour les 02 groupes de pathologies.

Conclusion : pour améliorer la prise en charge de ces patients, il serait intéressant d'élargir cette étude à la recherche de facteurs de risque pour les SMP par l'augmentation de la population d'étude et la détection d'autres mutations caractéristiques de ces pathologies chez les patients dépourvus de la mutation JAK2V617F (CALR, MPL....).

Mots clés : syndromes myéloprolifératifs, la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle, la mutation JAK2V617F

Summary :

Introduction: Myeloproliferative syndromes are chronic malignant hemopathies resulting from damage to the pluripotent hematopoietic stem cell and resulting in monoclonal proliferation, without blocking cell maturation, affecting at least one of the three myeloid lineages (granular, erythroblastic , megakaryocytic). they include four pathologies: chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis and essential thrombocythemia.

In our work, we are interested in polycythemia vera and essential thrombocythemia.

Purpose: This work aims to specify the characteristics of PV and TE type SMPs in our hematology department (Tlemcen Cancer Center).

patients and methods: This is a retrospective study, spread over a period of 6 years (2015-2021), where we collected 78 patients (46 PV, 32 TE). The data was collected on an Excel file from the medical records of these patients.

Result: A male majority for the cases of PV with a sex ratio of 01.42 (27/19), and an average age of 62.5 years. On the other hand in ET the majority of the cases are of female sex with an average of age of 60.78 years.

The diagnostic assessment made by the WHO is respected in 29 cases of PV (63.04%); while it represents only 18.75% for cases of TE.

For therapeutic management, most of the patients are on Hydrea (except one is on Anagrelid) for the 02 groups of pathologies.

Conclusion: to improve the management of these patients, it would be interesting to extend this study to the search for risk factors for PMS by increasing the study population and detecting other mutations characteristic of these pathologies in patients without the JAK2V617F mutation (CALR, MPL, etc.).

Keywords: myeloproliferative disorders, polycythemia vera, essential thrombocythemia, JAK2V617F mutation

ملخص :

مقدمة: متلازمات التكاثر النقوي هي اعتلالات دموية مزمنة، خبيثة، ناتجة عن تلف الخلايا الجذعية المكونة للدم متعددة القدرات، وينتج عنها تكاثر وحيدة النسيلة، دون إعاقة نضج الخلايا، مما يؤثر على واحد على الأقل من السلالات النخاعية الثلاثة (الحيبيبية، الكريات الحمراء، خلايا النوى الضخمة). وتشمل أربعة أمراض: ابيضاض الدم النخاعي المزمن، كثرة الحمر الحقيقية، التليف النقوي الأولي، وكثرة الصفيحات الأساسية.

في عملنا هذا، نحن مهتمون بكثرة الحمر الحقيقية (PV) وكثرة الصفيحات الأساسية (TE).

الغرض: يهدف هذا العمل إلى توضيح خصائص متلازمات التكاثر النقوي من النوع PV و TE في قسم أمراض الدم لدينا (مركز مكافحة السرطان - تلمسان).

المرضى والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي، ممتدة على فترة 6 سنوات (2015-2021)، حيث قمنا بجمع بيانات 78 مريضاً (46 PV، 32 TE) تم جمع البيانات في ملف Excel بالاعتماد على السجلات الطبية لهؤلاء المرضى.

النتيجة: أغلبية من الذكور في حالات PV مع نسبة جنس تبلغ 01.42 (19/27)، ومتوسط عمر 62.5 سنة. ومن ناحية أخرى في TE، كانت غالبية الحالات من جنس الإناث بمتوسط عمر 60.78 سنة.

تم احترام التقييم التشخيصي الذي أجرته منظمة الصحة العالمية في 29 حالة من حالات PV (63.04 %)؛ في حين أن النسبة لا تمثل سوى 18.75% لحالات TE.

معظم المرضى في المجموعتين يخضعون للعلاج بواسطة Hydrea (باستثناء واحد يخضع ل Anagrelid).

الخلاصة: لتحسين إدارة هؤلاء المرضى، سيكون من المثير للاهتمام توسيع هذه الدراسة إلى البحث عن عوامل الخطر لمتلازمات التكاثر النقوي عن طريق زيادة مجتمع الدراسة واكتشاف الطفرات الأخرى المميزة لهذه الأمراض في المرضى الذين ليس لديهم طفرة JAK2V617F (MPL، CALR، ... إلخ).

الكلمات المفتاحية: اضطرابات التكاثر النقوي، كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات الأساسية، طفرة JAK2V617F

Tables des matières

1^{ère} partie : synthèse bibliographique

I. Introduction	02
1. Généralité.....	02
2. Historique.....	03
II. La pathogenèse des syndromes myéloprolifératifs.....	04
III. Le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs.....	11
1. Polyglobulie de vaquez :.....	12
1.1. Définition	12
1.2. Epidémiologie.....	12
1.3. Diagnostic.....	12
1.4. Diagnostic différentiel.....	17
1.5. Evolution et complication.....	18
1.6. Traitement.....	20
2. Thrombocytémie essentielle.....	23
1.1. Définition	23
1.2. Epidémiologie.....	23
1.3. Diagnostic.....	23
1.4. Diagnostic différentiel.....	29
1.5. Evolution et complication	31
1.6. Traitement.....	33

2^{ème} partie : partie pratique

I. Objectif d'étude	39
II. But	39
III. Matériel et méthode.....	39
IV. Les résultats	40
V. Discussion	52
VI. Conclusion	57

Liste des figures :

Figure 1: Découvertes majeures dans les syndromes.....	04
Figure 2: Différentiation Hématopoïétique et facteurs de croissance.....	05
Figure 3: Représentation schématique des protéines JAK2 sauvages et mutées	06
Figure 4: Rôle physiologique de JAK2 dans la transduction du signal de l'EPO.....	07
Figure 5: Représentation du récepteur à l'EPO avec la mutation JAK2, tyrosine kinase.....	08
Figure 6: Modèle de la pathogenèse des syndromes myéloprolifératifs.....	10
Figure 7: : Les translocations impliquées dans les syndromes myéloprolifératifs.....	10
Figure 8: Répartition des principales mutations retrouvées dans : PV ; TE; MFP.....	11
Figure 9 : Démarche diagnostique devant une suspicion de polyglobulie	17
Figure 10: un résumé de la TE.....	25
Figure 11 : BOM d'une TE.....	28
Figure 12: profil d'électrophorèse après PCR-ARMS permettant la détection de la mutation JAK2V617f.....	28
Figure 13: Principaux diagnostics différentiels devant une thrombocytose.....	30
Figure 14 : Proposition d'algorithme de traitement de la TE.....	37
Figure 15 : Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.....	40
Figure 16 : Répartition de la population selon la wilaya.....	41
Figure 17 : Répartition des patients selon les antécédants.....	42
Figure 18 : Répartition des patients atteint de la TE selon la tranche d'âge.....	43
Figure 19 : Répartition des patients atteint de la PV selon la tranche d'âge.....	43
Figure 20 : Répartition des patients atteint de TE selon leurs antécédants.....	45
Figure 21 : Répartition des patients atteint de PV selon leurs antécédants.....	45
Figure 22 : Répartition des patients atteints de la TE selon les circonstances de découverte.....	46
Figure 23 : Répartition des patients atteints de la PV selon les circonstances de découverte.....	46
Figure 24 : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	47
Figure 25: Répartition des patients selon les examens faits.....	48
Figure 26: Répartition des patients selon les résultats JAK2 exon 14	48
Figure 27: répartition des patients atteints de PV selon les résultats d'EPO.....	48
Figure 28 : répartition des patients selon les résultats de la PBO.....	49
Figure 29 : répartition des patients atteints de PV selon les examens (ETT, EFR, SAO2, EPO)....	49
Figure 30 : répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique.....	50
Figure 31: répartition des patients selon le score pronostic.....	51
Figure 32 : répartition des patients selon le suivi.....	52

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Critères diagnostique de la polyglobulie vraie selon OMS 2016.....	16
Tableau 02 : les critères de diagnostique de la TE selon OMS 2016.....	26
Tableau 03 : La stratification pronostic de la TE.....	33
Tableau 04 : répartition des patients selon les antécédents.....	44
Tableau 05. Pronostic de la thrombocytémie essentielle.....	50
Tableau 06. Facteurs pronostiques de survie des patients atteints de polyglobulie de Vaquez.....	51

Première partie :
Synthèse bibliographique

I. Introduction :

1. Généralité :

Le terme de syndrome myéloprolifératif chronique (SMP) regroupe un ensemble de pathologies myéloïdes ayant en commun les caractéristiques suivantes(1) :

- Une hyperproduction par la moelle osseuse des cellules d'une ou plusieurs des trois lignées myéloïdes (érythrocytaire, mégacaryocytaire ou granuleuse),
- Absence d'atteinte quantitative ou qualitative de la lignée lymphoïde.
- La fréquence de la splénomégalie isolée sans atteinte ganglionnaire associé.
- Les formes évolutives de passage d'une maladie à une autre.
- Une évolution chronique.
- L'évolution terminale peut se faire vers une transformation en leucémie aigue

Ces syndromes nouvellement appelés Néoplasies myéloprolifératives (NMP) constituent l'une des 06 catégories d'hémopathies myéloïdes selon la classification de l'organisation mondiale de la santé de 2016.

Les SMP sont des pathologies acquises et chroniques, secondaires à des altérations des cellules souches hématopoïétiques.

Ces anomalies sont clonales et malignes, liées à des mutations, aujourd'hui identifiables dans la majorité des cas, qui confèrent aux cellules devenues tumorales un avantage de prolifération et de survie. Une partie du diagnostic reposera sur la vérification de l'origine « primitive » de l'anomalie, par opposition à une cause réactionnelle – des stimuli variables peuvent en effet être responsables de l'augmentation « secondaire » d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, en l'absence de toute pathologie hématologique.

Les SMP touchent une ou plusieurs lignées myéloïdes mais prédominent sur l'une d'entre elles :

- la lignée érythrocytaire pour **la polyglobulie de Vaquez.**
- la lignée mégacaryocytaire pour la **thrombocytémie essentielle.**
- la lignée granuleuse pour **la LMC.**
- les lignées mégacaryocytaire et granuleuse (tissu de soutien) pour **la myélofibrose primitive.**

La prolifération excessive d'une ou plusieurs lignées myéloïdes débute dans la moelle, se poursuit dans le sang (augmentation des cellules matures), et peut se manifester également par une splénomégalie et une hépatomégalie.

Dans ce travail, nous sommes intéressés à la **polyglobulie de Vaquez** et à la **thrombocytémie essentielle**, du fait de leur plus grande fréquence, d'une similarité en termes de physiopathologie, de raisonnement diagnostique, de complications, d'évolution et de prise en charge.

2. Historique :

La description clinique de la MFP et de la PV remonte au milieu du XIX^{ème} siècle. En effet, le premier cas de myélofibrose primitive fut décrit par un chirurgien allemand en 1879, Gustav Heuck (1854-1940)(2). Il comprit qu'il existait une hématopoïèse extra médullaire et il décrit la de fibrose médullaire. Le terme de myélofibrose primitive n'apparut que bien plus tard, en 2006, et fut donné par l'International Working Group-Myéloproliférative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT).

C'est en 1892 que Louis Henri Vaquez (1860-1936), un médecin français, décrivit pour la première fois les symptômes que présentait un patient de 40 ans qui avait une érythrose cutanée, une hépatosplénomégalie, une dyspnée et une symptomatologie cardiaque à type de palpitations. Cette maladie porte aujourd'hui son nom: la polyglobulie de Vaquez (3).

Enfin, en 1934, Emil Epstein (1875-1951) et Alfred Goedel, deux anatomopathologistes autrichiens publièrent le premier cas de TE (4) . 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 (1900-1969) qui a constaté des caractéristiques communes clinico-biologiques entre la LMC, la PV, la TE et la MFP (5).

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

Tout d'abord, la LMC est une entité particulière dont l'anomalie cytogénétique fut mise en évidence en 1960 par Peter Nowell (1928-...) et David Hungerford (1927-1993). Elle se caractérise par la présence d'une anomalie chromosomique non constitutionnelle, ou chromosome Philadelphie (nom de la ville où il a été découvert), conséquence d'une translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11). Le clonage du transcrite issu de la fusion BCR-ABL fut décrit en 1985. La mutation de cette tyrosine kinase engendre son activation permanente et conduit à la maladie, en perturbant de nombreuses voies de signalisation cellulaire. En 1996, un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant la croissance des cellules transformées par l'oncogène BCR-ABL, l'imatinib mésylate, fut développé, révolutionnant par son efficacité le pronostic des patients atteints de LMC.

Dans un second groupe, on distingue par opposition à la LMC, les SMP dits « classiques » ou « BCR-ABL négatifs » : la PV, la TE et la MFP. L'identification, en 2005, de la mutation sur la protéine Januse Kinase (JAK2), appelée « JAK2 V617F », par quatre équipes indépendantes (6) (7) (8) dont une équipe française (9) , est un point décisif dans l'aide au diagnostic puisqu'elle est retrouvée dans environ 96% des PV (9) , dans 55% des TE et 65% des MFP(8) . En 2006, Gilliland découvre la mutation « MPL W515L » présente dans certains cas de myélofibrose primitives ou de thrombocytémies essentielles (10) . Puis, Green décrit en 2007 la mutation de l'exon 12 de la protéine JAK2 (11) permettant d'identifier 3% supplémentaires de patients présentant une polyglobulie primitive (12) . Puis en 2013, Nangalia (13) et Klampf (14) 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 MF.

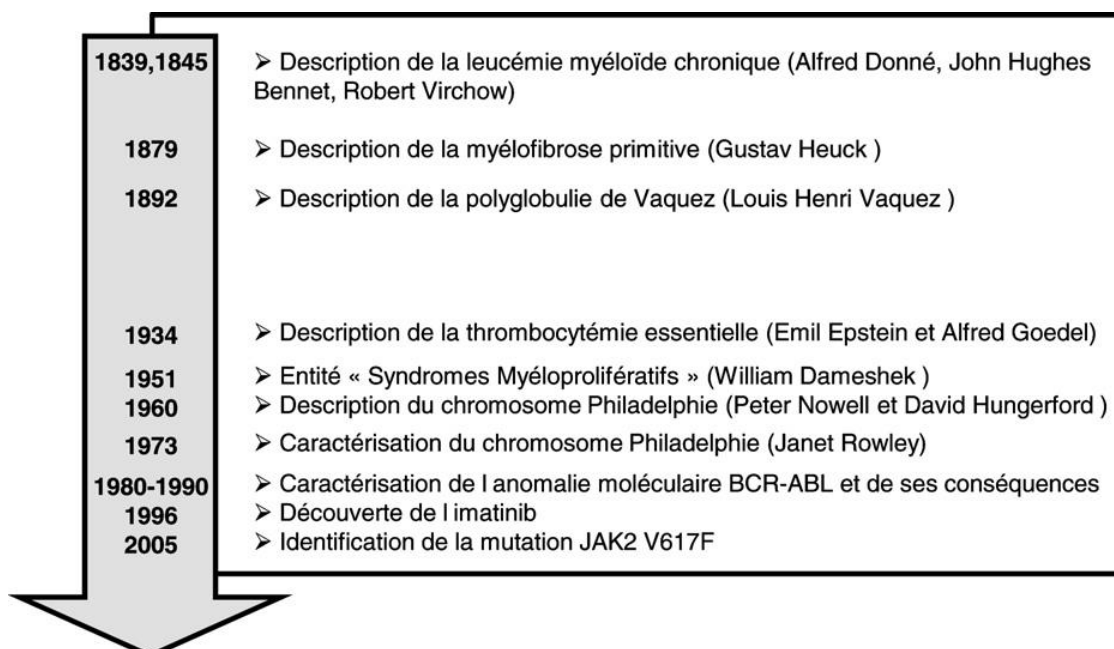


Figure 1. Découvertes majeures dans les syndromes

II. la pathogenèse des syndromes myéloprolifératifs :

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

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-colonystimulating factor) pour la lignée granuleuse. Ces trois cytokines, en se fixant sur leur récepteur spécifique,

entraînent l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT, transmettant un signal de survie et de prolifération cellulaire.

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

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

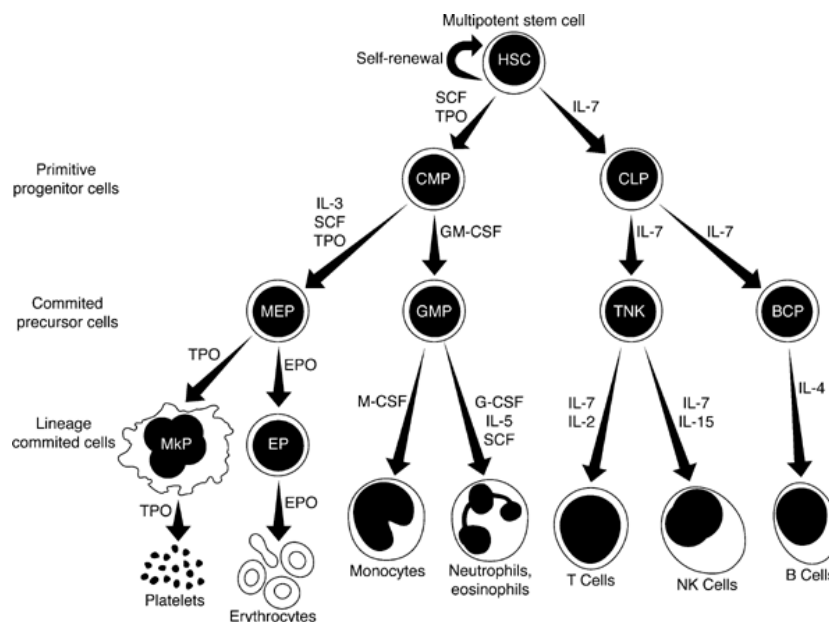


Figure 2. Différenciation Hématopoïétique et facteurs de croissance (16)

a- Description de la mutation JAK2V617F :

La protéine JAK2 est une protéine à fonction kinase, elle fait partie de la sous famille JAK (Janus activated kinase), dont la fonction est de transmettre un message extracellulaire cytokinique à l'intérieur de la cellule, via l'activation par des récepteurs spécifiques membranaires, et être ainsi impliquée dans plusieurs voies de signalisation responsables de la survie et de la prolifération cellulaire

La protéine JAK2 comporte plusieurs domaines fonctionnels essentiels à son activité ; le domaine kinase (ou JH1), le domaine pseudo-kinase (ou JH2) régulateur du 1er, et le domaine de fixation

aux récepteurs (FERM pour (f)-ezrin-radixin-moesin). JAK2 peut donc se fixer à des récepteurs de facteur de croissance homodimériques, comme le récepteur à l'érythropoïétine (EPOR),

Le récepteur à la thrombopoïétine (TPO-R ou MPL), le récepteur du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF-R), ou hétérodimériques comme le récepteur à l'interleukine 3 (IL3-R) La mutation jak2 V617F, est trouvée dans 95% des cas de PV et dans la moitié des cas de la TE et MP Cette mutation ponctuelle est localisée dans l'exon 14 du gène JAK2, elle aboutit à la transversion d'une guanine (G) par une thymine (T), au niveau du nucléotide 1849.

Cette anomalie entraîne, au niveau protéique, la substitution de la valine en position 617 par une phénylalanine d'où le nom de la mutation V617F.

La mutation V617F est localisée dans le domaine pseudo kinase de la protéine JAK2. Ce domaine régulerait négativement l'activité kinase de JAK2, en bloquant sa boucle d'activation en position inactive. La mutation V617F perturberait ainsi l'interaction entre le domaine pseudo-kinase et la boucle d'activation. Comme dans le cas de la fusion Bcr-Abl, une dérégulation de l'activité tyrosine kinase de JAK2 est observée. La mutation V617F est donc une mutation « gain de fonction ».

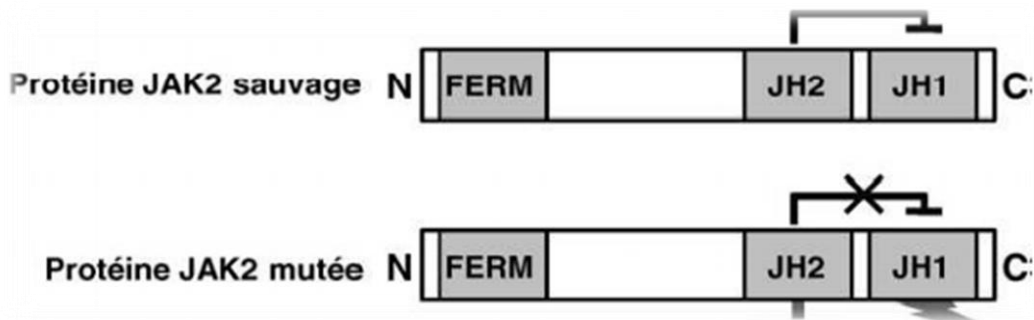


Figure 3. Représentation schématique des protéines JAK2 sauvages et mutées (15).

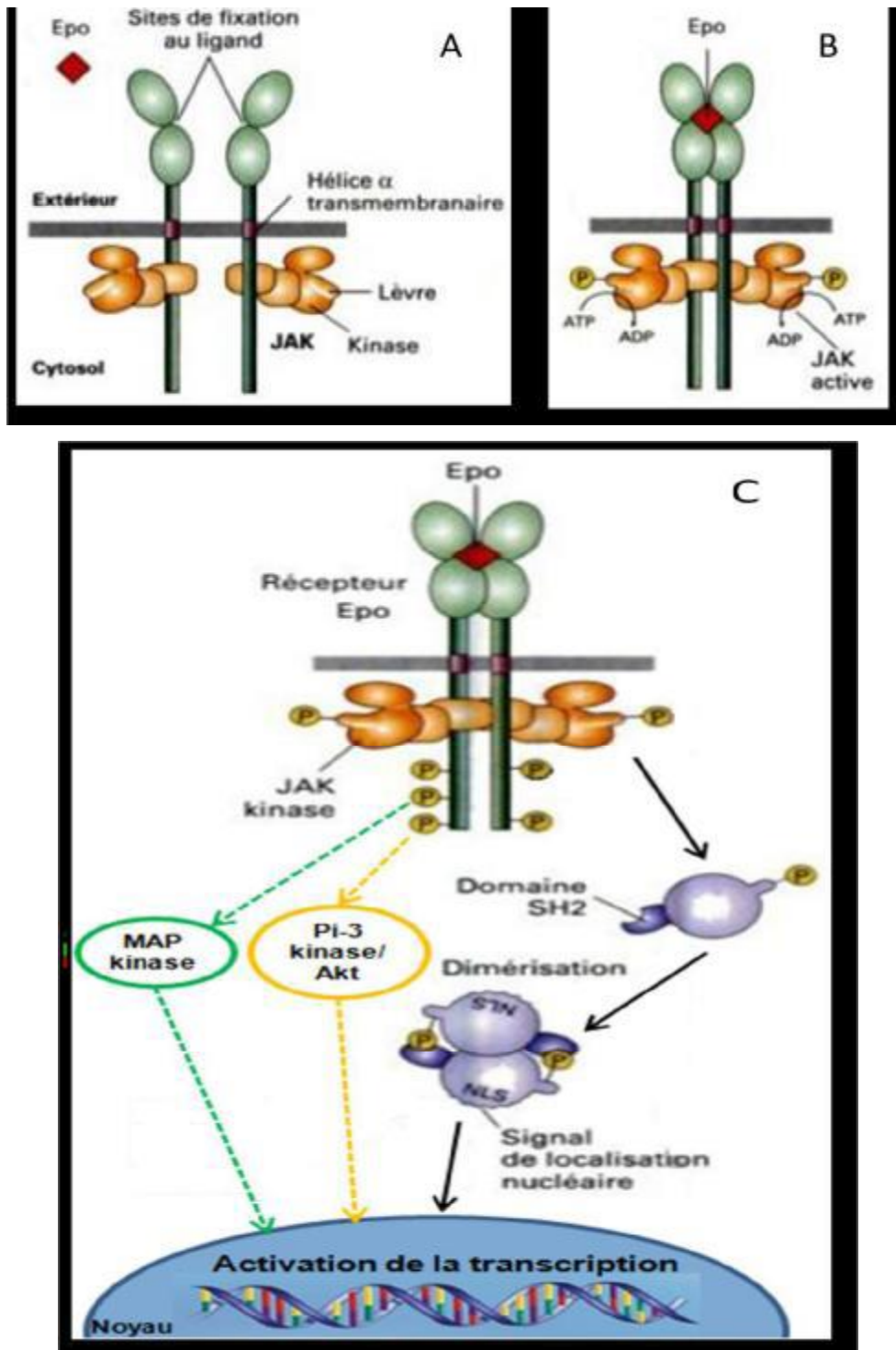


Figure 4. Rôle physiologique de JAK2 dans la transduction du signal de l'EPO (17)

A : Récepteur de l'EPO sous forme inactivée B : Fixation de l'EPO, autophosphorylation de JAK2 C : Transduction du signal par les voies de signalisation KAJ-STAT, MAP

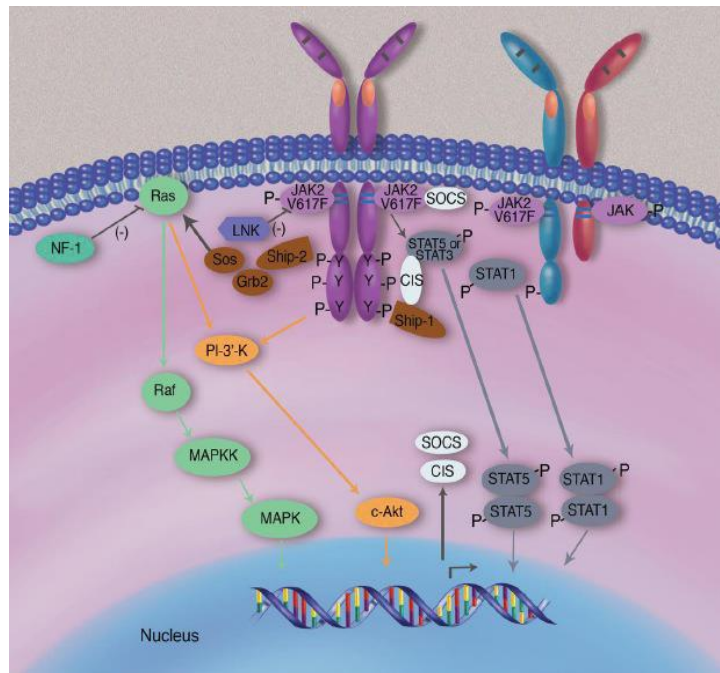


Figure 5. Représentation du récepteur à l'EPO avec la mutation JAK2, tyrosine kinase (18)

b- Une mutation –trois pathologies distincte :

Chez beaucoup de patients atteints de PV et de MFP, la fréquence des homozygotes V617F dans les polynucléaires neutrophiles est élevée, alors que dans la TE, les cellules malignes sont le plus souvent hétérozygotes. Le mécanisme conduisant à cette homozygotie ne consiste pas en une perte d'allèle, mais résulte d'une recombinaison mitotique acquise en 9p24 (locus JAK2). Plus récemment, deux lignées de souris transgéniques ont été créées ; l'une exprimant moins d'allèles V617F que d'allèles sauvages, et l'autre exprimant autant d'allèles mutés que d'allèles sauvages. Dans le premier cas, le phénotype observé, se rapproche d'une TE, et dans le deuxième, il ressemble à une PV. Ceci montre l'importance du ratio allèles JAK2V617F/ allèles JAK2 sauvages dans la détermination du phénotype de la maladie. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que les protéines JAK2 sauvages inhiberaient en partie les effets des protéines JAK2 mutées, sans doute par compétition au niveau du récepteur.

c- Pathogénèse du JAK2V617F :

En dehors de la mutation JAK2V617F, d'autres événements moléculaires pourraient être nécessaire à l'obtention du phénotype finale. Il existe des SMP familiaux avec mutation JAK2

V617F, alors qu'il n'ya pas de transmission germinale de la mutation. Il existerait donc un mécanisme génétique de prédisposition à l'acquisition de la mutation somatique de JAK2.

La mutation JAK2 V617F pourrait donc être un événement secondaire, voire un événement insuffisant à l'acquisition du phénotype final, ce qui est contradictoire avec le fait que cette mutation induit chez la souris un phénotype proche d'un SMP humain. Un modèle de pathogénèse

des SMP a été proposé (Figure 5); il inclut des données démontrées (mutations de JAK2 et de MPL) et des hypothèses (terrain génétique, mutations additionnelles)

Autres mutations :

✓ **MPLW515 :**

La mutation MPLW515, touchant le récepteur de la thrombopoïétine, est découverte en 2006. Plusieurs mutations activatrices de MPL ont été rapidement décrites, les principales touchent le tryptophane 515 qui, du fait de différentes mutations, peut être remplacé par une leucine, une lysine, une asparagine ou une alanine. Ainsi la fonction du récepteur est modifiée, en lui conférant une activation spontanée.

Ces mutations sont retrouvées, dans les thrombocytémies essentielles et les myélofibroses primaires, mais leurs incidences sont beaucoup plus faibles que les mutations JAK2V617F.

✓ **La mutation JAK2 exon12 :**

Des mutations touchant encore la kinase JAK2, mais localisées dans l'exon 12 du gène codant pour cette kinase, ont également été retrouvée, mais uniquement dans les rares cas de polyglobulie primitive, ne présentant pas de mutation JAK2V617F, et dans quelques cas de myélofibrose primaire, mais pas dans les thrombocytémies essentielles.

L'incidence des mutations de l'exon 12 de JAK2, serait d'environ 50 % des cas de polyglobulie primitive JAK2V617F négative.

✓ **MUTATIONS CALR :**

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

Chez l'homme, les mutations de CALR sont retrouvées principalement dans les TE et les MFP, mais également dans de rares cas d'ARSI-T (ou SMD/SMP-RS-T) .

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

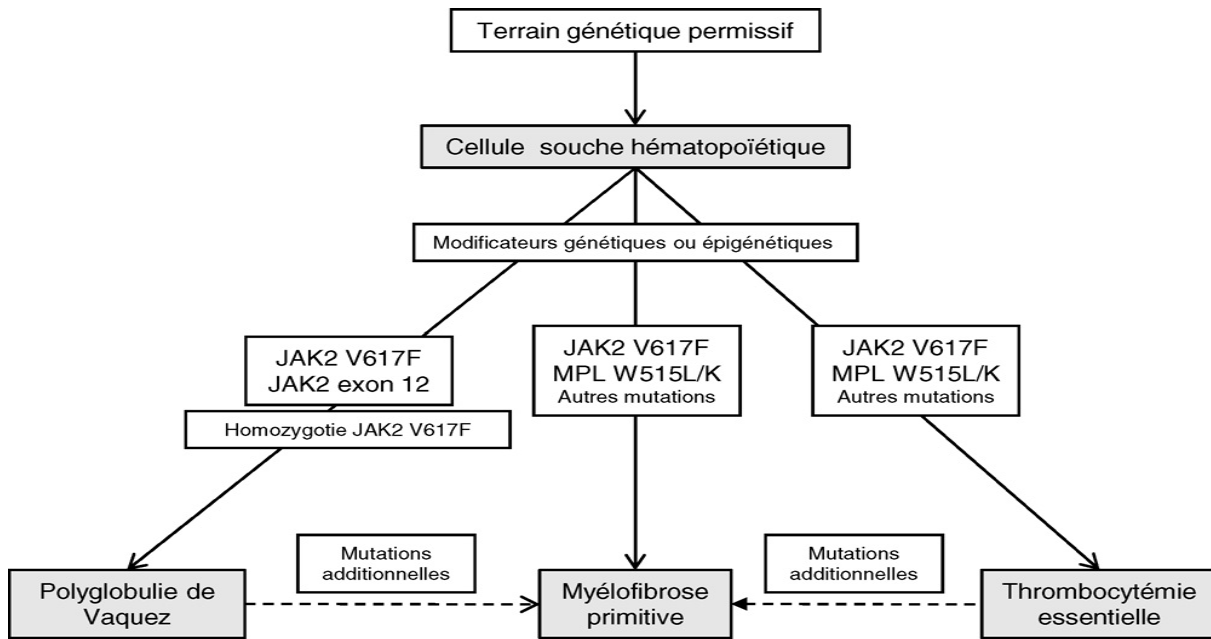


Figure 6. Modèle de la pathogenèse des syndromes myéloprolifératifs.(15)

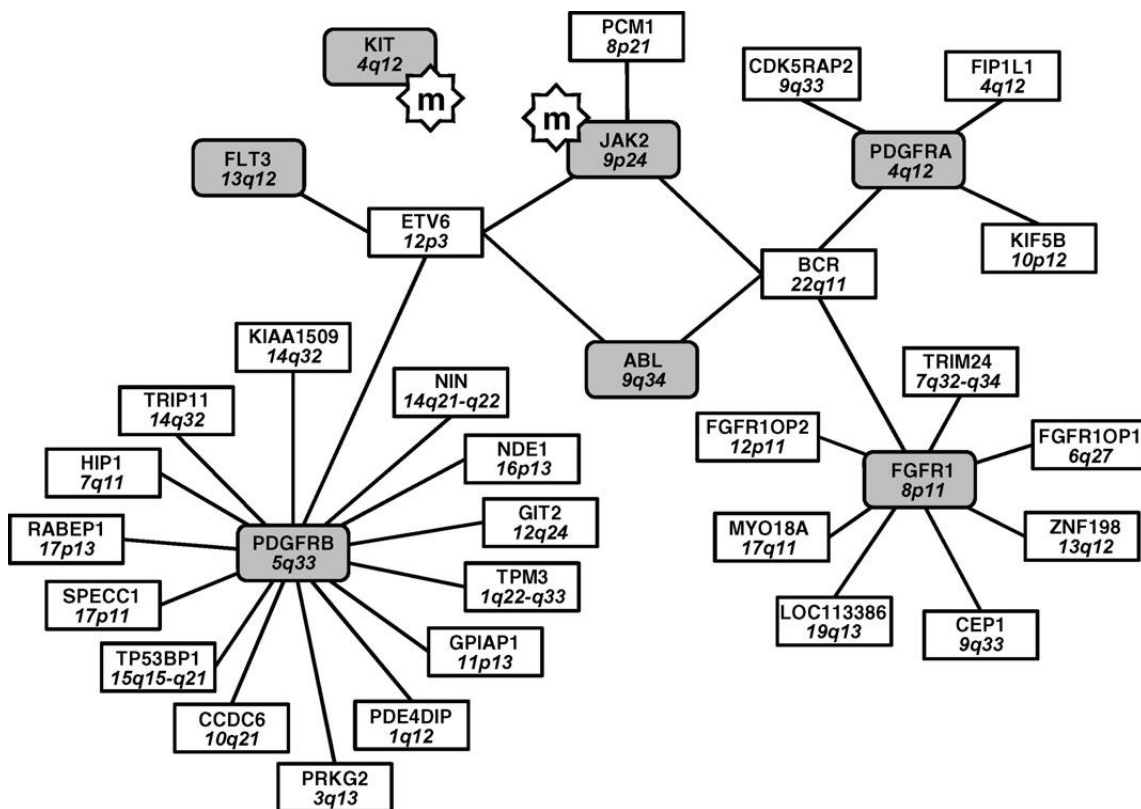


Figure 7. Les translocations impliquées dans les syndromes myéloprolifératifs.(15)

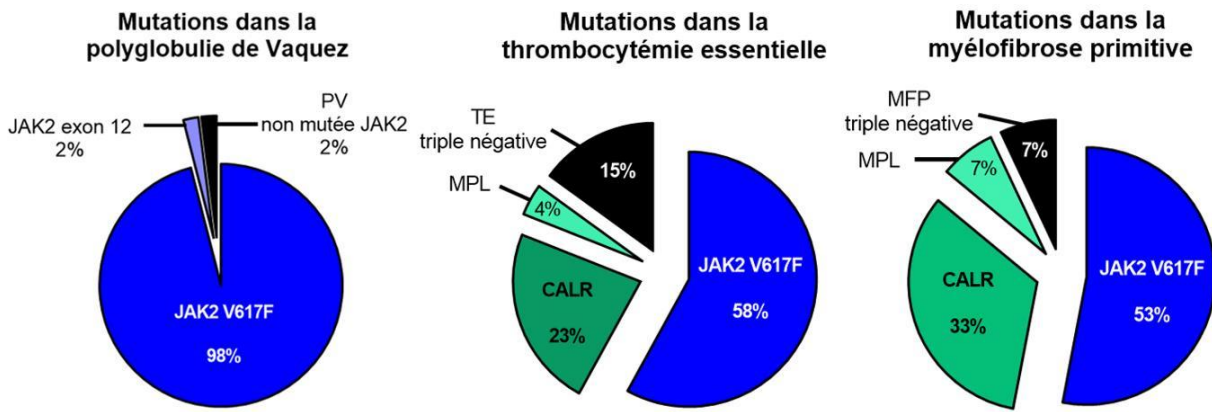


Figure 8. Répartition des principales mutations retrouvées dans : PV ; TE; MFP (18)

III. Diagnostic des syndromes myéloprolifératifs :

Comme nous l'avons mentionné précédemment, dans notre travail, nous sommes intéressés à la polyglobulie de Vaquez et à la thrombocytémie essentielle.

1. Maladie de Vaquez:

1.1. Définition:

La maladie de Vaquez (ou polyglobulie primitive, ou polyglobulie de Vaquez, ou polycythemia Vera en anglais) est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythrocytaire. Il s'agit d'une hémopathie maligne définie par l'existence d'une polyglobulie vraie, avec hyperplasie myéloïde globale, liée à une anomalie clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente.(24)

1.2. Épidémiologie:

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies rares. L'incidence de la polyglobulie de Vaquez (PV) varie beaucoup selon les études. Selon une vaste revue de la littérature, l'incidence de la PV dans le monde varie entre 0,01 et 2,61 cas pour 100 000 habitants/an, avec une incidence combinée de 0,83 cas pour 100 000 habitants/an. La plus faible incidence rapportée se situe au Japon, et la plus forte en Suède. (21)

La maladie de Vaquez est surtout une maladie du sujet âgé de plus de 60 ans. Seulement 5 % des patients ont moins de 40 ans. (24)

De façon exceptionnelle, des cas ont été rapportés chez l'enfant. Le sex-ratio est proche de 1. (24)

En Algérie ; les SMP sont des pathologies mal connues, leur fréquence et leur incidence ne sont pas clairement déterminées, aussi le diagnostic moléculaire reposant sur la recherche de la mutation JAK2 V612F ainsi que d'autres mutations similaires n'est pas bien développé dans nos centres hospitaliers (22).

1.3. Diagnostic:

La première étape consiste à diagnostiquer la polyglobulie. Une fois la polyglobulie affirmée, le diagnostic de maladie de Vaquez repose sur l'élimination des causes de polyglobulie secondaire et de rechercher des arguments en faveur d'une polyglobulie primitive (24).

+ Circonstances de découverte d'une polyglobulie:

Le début de la maladie étant progressif, la polyglobulie est le plus souvent évoquée sur un hémogramme réalisé à titre systématique.

Dans d'autres cas, la prescription de l'hémogramme aura été motivée par une symptomatologie fonctionnelle évocatrice ou une complication, essentiellement thrombotique.

Des signes fonctionnels :

Des signes fonctionnels en rapport avec l'augmentation de la viscosité sanguine, peuvent être révélateurs de la polyglobulie, comme des céphalées, des vertiges, des mouches volantes, des bourdonnements d'oreilles. Des crises d'érythromélagies sont inconstantes mais évocatrices. La maladie peut aussi se révéler à l'occasion d'une complication aiguë vasculaire, essentiellement thrombotique.

L'examen clinique

L'examen clinique met en évidence une érythrose cutanée prédominant à la face (lèvres, nez, oreilles), aux paumes des mains, et une érythrose muqueuse, visible dans la bouche et au niveau des conjonctives

Une fois constitué, le tableau clinique de la maladie peut associer plusieurs types de signes. Un prurit rebelle, souvent déclenché par le contact avec l'eau, est particulièrement évocateur dans ce contexte. Il est très fréquent au cours de l'évolution de la maladie et s'accompagne d'une sécheresse cutanée. Des crises de goutte peuvent survenir en raison d'une hyperuricémie.

Les signes cardiovasculaires : sont dominés par les accidents thrombotiques, qui peuvent survenir dans tous les territoires : membres, coronaires, vaisseaux cérébraux, veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari). On observe fréquemment une discrète hypertension artérielle qui augmente le risque vasculaire et est volontiers associée à d'autres manifestations cardiovasculaires (angor, claudication intermittente).

Les manifestations neurologiques : sont directement liées à l'hyperviscosité, et vont des simples céphalées, vertiges, paresthésies aux accidents plus sévères (ischémies ou hémorragies cérébrales). Des manifestations digestives sont souvent retrouvées, parfois liées à l'existence d'un ulcère gastrique, dont la fréquence est 4 à 5 fois plus importante chez ces patients par rapport à la population générale.

Des manifestations hémorragiques : mineures sont fréquentes (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses). Des épisodes hémorragiques plus graves peuvent survenir, en particulier des hématoméses pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Enfin, une splénomégalie est présente dans environ deux tiers des cas, en règle modérée. Alors que la plupart des autres signes cliniques, liés à l'hyperviscosité sanguine, peuvent se voir dans toute polyglobulie, quelle que soit son origine, la présence d'une splénomégalie est un critère diagnostique majeur en faveur du caractère primitif de la polyglobulie. (24)



Diagnostiquer la polyglobulie :

a) Hémogramme :

L'examen déterminant est l'hémogramme, qui montre une élévation de tous les paramètres érythrocytaires, notamment de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Le nombre de globules rouges n'a que peu d'intérêt. Une polyglobulie doit être suspectée devant :

- un hématocrite > 49 % chez l'homme, > 48 % chez la femme ;
- une hémoglobine > 16,5 g/dL chez l'homme, > 16 g/dL chez la femme.

L'augmentation isolée du nombre de globules rouges ne permet pas de suspecter une polyglobulie. Dans les polycythémies des thalassémies hétérozygotes, il existe alors une microcytose, et l'hémoglobine et l'hématocrite sont alors normaux voire diminués.

Dans la polyglobulie, la vitesse de sédimentation (VS) est très basse, voire nulle (0-1 mm).

b) Mesure de la masse sanguine :

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). Au-delà de 60 % d'hématocrite chez l'homme et de 56 % chez la femme, la polyglobulie est certaine et la mesure isotopique de la masse sanguine n'est pas indiquée. La mesure de la masse sanguine est nécessaire pour affirmer la polyglobulie quand l'hématocrite est compris entre 52 et 60 % chez l'homme et entre 47 et 56 % chez la femme.

La mesure de la masse sanguine est réalisée par les services de médecine nucléaire. Il s'agit d'une technique de dilution des globules rouges autologues marqués dans les vaisseaux. En pratique, les hématies du patient sont prélevées (10 ml de sang environ), marquées au chrome 51, lavées, puis réinjectées. Le volume globulaire sera calculé après mesure de la radioactivité sur 1 ou 2 prélèvements sanguins réalisés 20 et 40 minutes après la réinjection. Le plus souvent, une mesure simultanée du volume plasmatique total est réalisée grâce à l'utilisation d'albumine marquée à l'iode 125.

Les résultats sont exprimés en ml/kg. Les valeurs normales du VGT sont < 36 ml/kg chez l'homme et < 32 ml/kg chez la femme, mais il existe des variations physiologiques en fonction de la morphologie du sujet. Il existe donc des abaques qui donnent le volume sanguin théorique en fonction du sexe, de la taille et du poids du patient. Par définition, la polyglobulie est confirmée s'il existe une augmentation de plus de 25 % du volume globulaire total par rapport à la valeur théorique attendue. On parle alors de polyglobulie vraie. (24)

Démarche diagnostique et étiologique :

Devant une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine, le contexte et l'examen clinique permettent le plus souvent d'éliminer une pseudo-polyglobulie par hémococoncentration (déshydratation par exemple). Il faut s'assurer de la réalité de la polyglobulie par la mesure de la masse sanguine. Devant une polyglobulie vraie, la démarche étiologique vise d'une part à rechercher (éliminer) une cause de polyglobulie secondaire et à rechercher des arguments en faveur d'une maladie de Vaquez.

Le caractère isolé ou non de la polyglobulie est une donnée importante. Les premiers arguments clinico-biologiques à rechercher en faveur d'une maladie de Vaquez sont une splénomégalie palpable, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et/ou une hyperplaquettose (présente dans environ 60 % des cas). L'échographie abdominale avec mesure de la taille de la rate et recherche d'anomalie rénale est utile en l'absence de splénomégalie palpable. Une mesure de la saturation artérielle en oxygène doit être réalisée à la recherche d'une hypoxie. Si la clinique évoque une polyglobulie secondaire d'origine respiratoire, il faut pratiquer une gazométrie artérielle. Le bilan biologique recherche également une hyper uricémie pouvant nécessiter un traitement spécifique.

Le diagnostic de maladie de Vaquez repose sur l'association de plusieurs critères diagnostiques. La recherche de la mutation JAK2 V617F, actuellement réalisée par de nombreux laboratoires hospitaliers de biologie moléculaire hématologique par une technique de PCR, apporte une très grande aide au diagnostic. Cette recherche, faisable à partir d'un simple prélèvement sanguin, doit être rapidement effectuée devant une polyglobulie sans cause secondaire évidente. La mutation est présente dans 90 % des cas. La positivité de la recherche de la mutation JAK2 V617F dans un contexte de polyglobulie vraie pose le diagnostic de maladie de Vaquez.

Depuis la découverte de cette mutation, l'intérêt diagnostique du bilan médullaire et en particulier des cultures de progéniteur érythrocytaires diminué. Sa place reste importante dans les cas « JAK2 non muté » de maladie de Vaquez (5-10 % environ). La mise en évidence d'une pousse autonome des progéniteursérythroblastique reste alors un argument diagnostique important. Dans ces cas-là, la réalisation d'un caryotype médullaire est également utile à la recherche d'une anomalie clonale, différente d'une translocation t (9;22).

Dans les anciens classifications ; la biopsie médullaire n'est que rarement nécessaire au diagnostic de polyglobulie de Vaquez. Si elle est réalisée, elle montre une hyperplasie globale de moelle osseuse riche avec des mégacaryocytes nombreux regroupés en amas. La biopsie permet surtout d'éliminer une myélofibrose.

Actuellement ; la classification des syndromes myéloprolifératifs selon l’OMS en 2016 : des changements de critères ont donc été introduits avec le passage de critère mineur à majeur de la biopsie médullaire et la suppression de l’étude de la pousse spontanée des précurseurs érythrocytaires.

Le diagnostic de PV qui requérait la présence de deux critères majeurs et un critère mineur ou du premier critère majeur avec deux critères mineurs requiert maintenant la présence des trois critères majeurs ou des deux premiers critères majeurs et du seul critère mineur restant. Un bémol a été introduit qui précise que la biopsie ostéo médullaire n’est pas obligatoire quand l’hémoglobine est > 16,5/g/dL (hématocrite > 49 %) chez l’homme et > 16 g/dL (hématocrite > 48 %) chez la femme et que le critère majeur 3 et le critère mineur sont présents. Il est toutefois rappelé que la biopsie médullaire est la seule capable de mettre en évidence une myélofibrose initiale, indicatrice d’une évolutivité plus importante de la maladie. (24)

Critères majeurs
1. Hb > 16,5 g/dL chez l’homme, > 16 g/dL chez la femme ou Ht > 49 % chez l’homme, > 48 % chez la femme ou augmentation de la masse sanguine totale (>25% de la valeur théorique)
2. Biopsie médullaire : hypercellularité touchant les trois lignées (panmyélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe
3. Présence de la mutation JAK2V617F ou de JAK2 exon 12
Critère mineur
Taux sanguin d’EPO subnormal
Le diagnostic de PV requiert les trois critères majeurs ou les deux premiers critères majeurs et le critère mineur La biopsie ostéo médullaire n’est pas obligatoire quand l’hémoglobine est > 18,5/g/dL (Hématocrite > 55 %) chez l’homme et > 16,5 g/dL (hématocrite > 49,5 %) chez la femme et que le critère majeur 3 et le critère mineur sont présents.
Source : Arber 2016

Tableau 01. Critères diagnostique de la polyglobulie vraie selon OMS

Le taux d’érythropoïétine sérique est théoriquement diminué dans la maladie de Vaquez, et augmenté dans les polyglobulies secondaires, mais il peut être normal dans les deux cas, ce qui limite son intérêt diagnostique. Le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) n’est plus pratiqué et le dosage de la vitamine B12 est abandonné dans ce contexte. Enfin, la recherche d’une hémoglobine hyperaffine (P50), le dosage de la carboxyhémoglobinémie, la recherche de mutation du gène du récepteur de l’hémoglobine ou du gène du Von Hippel-Lindau (VHL) sont des examens réservés à des cas difficiles ou particuliers dans leur présentation.

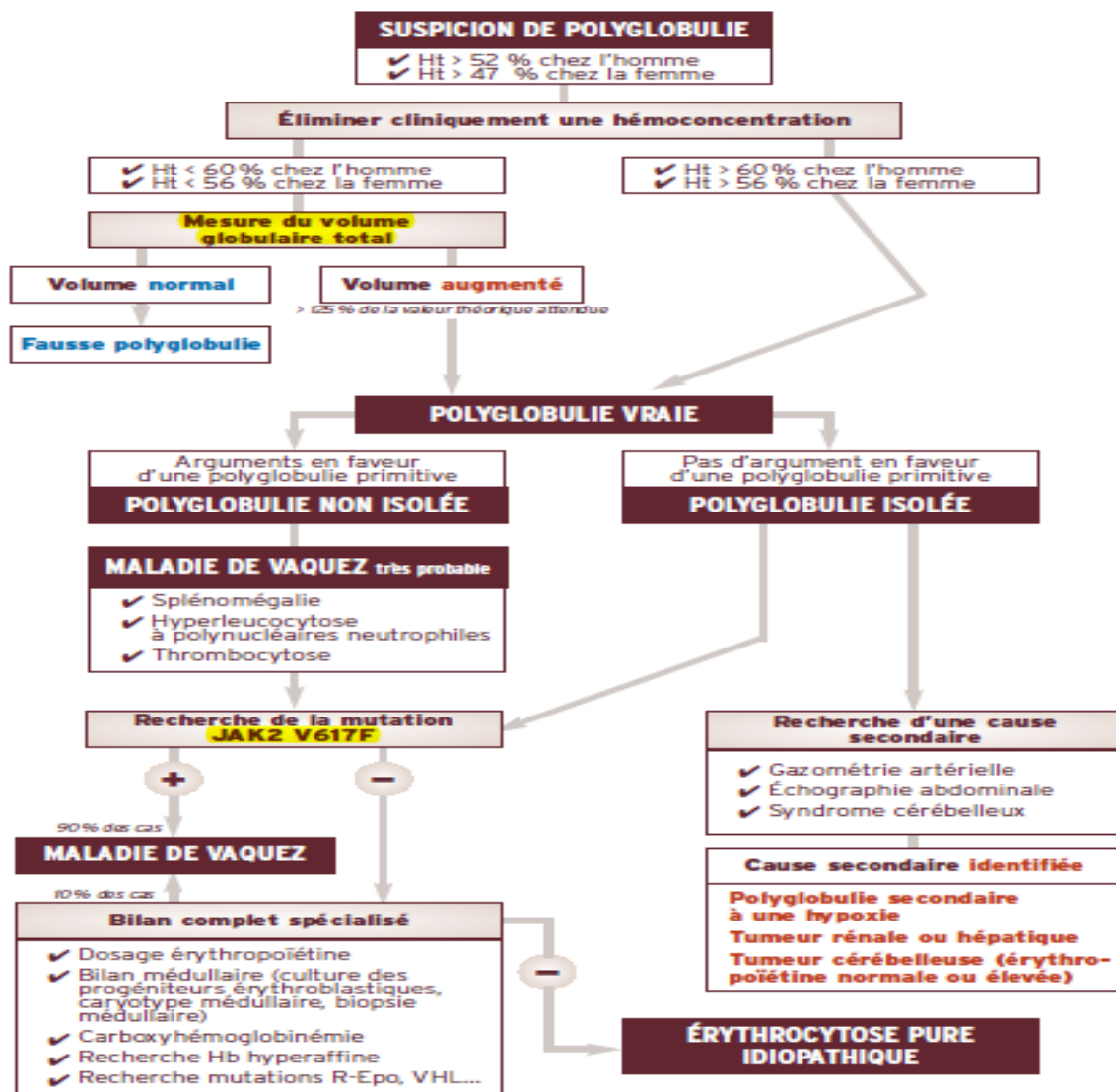


Figure 09. Démarche diagnostique devant une suspicion de polyglobulie (23)

1.4. Diagnostic différentiel :

Les « fausses polyglobulies » sont éliminées par la mesure isotopique de la masse sanguine. Le principal problème est donc d'identifier une éventuelle cause de polyglobulie secondaire et d'éviter de multiplier inutilement les examens complémentaires. 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, mieux, 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 carboxyhémoglobininémie 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 tumeurs bénignes (kystes rénaux, fibromes utérins). La mutation JAK2 V617F peut être retrouvée dans d'autres syndromes myéloprolifératifs que la maladie de Vaquez mais jamais dans une polyglobulie secondaire. Il existe aussi d'exceptionnelles polyglobulies à érythropoïétine sérique élevée liées à une mutation du gène de Von Hippel-Lindau.

Les autres syndromes myéloprolifératifs peuvent être un diagnostic différentiel de la maladie de Vaquez, en particulier la thrombocyémie essentielle. La polyglobulie peut, par exemple, être masquée par une carence martiale liée à des hémorragies occultes. Il faut donc parfois devant une thrombocytose surveiller l'hématocrite et réaliser une masse sanguine après administration d'un traitement martial, si un syndrome myéloprolifératif est suspecté.

Dans les cas difficiles, un avis spécialisé est indispensable : un patient peut avoir une maladie de Vaquez authentique et une insuffisance respiratoire ; par ailleurs, environ 10 % des patients atteints de Vaquez n'ont pas de mutation de JAK2.

Il existe aussi de très rares polyglobulies primitives, congénitales et familiales, liées à une mutation du récepteur à l'érythropoïétine. Cette hypothèse est à évoquer chez des sujets jeunes (< 40 ans) et lorsque le bilan étiologique est négatif.

Enfin, le diagnostic d'érythrocytose pure idiopathique est un diagnostic d'exclusion et « d'attente », qui justifie une surveillance au moins annuelle de l'hématocrite. (24)

1.5. Évolution et complications:

Les complications de la maladie sont de deux ordres : les complications vasculaires, parfois inaugurales, liées à l'hyperviscosité sanguine, et les complications hématologiques, survenant à long terme, liées à l'évolution de la maladie.

La maladie de Vaquez est une maladie chronique. Les malades bien suivis ne présentent que rarement des complications vasculaires. Ils peuvent mener une vie normale si la prolifération médullaire est bien contrôlée. Les transformations en leucémie aiguë et en myélofibrose secondaire surviennent après de nombreuses années d'évolution, mais sont de mauvais pronostic.

a) Complications vasculaires :

Ce sont des thromboses, veineuses et artérielles, et plus rarement des hémorragies. Elles sont la conséquence de l'hyperviscosité sanguine et de la thrombocytose. Une complication vasculaire peut être inaugurale dans la maladie de Vaquez, mais son risque persiste tout au long de l'évolution.

surtout si la maladie est mal équilibrée ou négligée. En l'absence de traitement, c'est la cause la plus fréquente de décès. Une thrombocytose associée est un facteur aggravant. Les facteurs de risque vasculaire classiques sont aussi des facteurs aggravants du risque vasculaire chez les patients atteints de Vaquez (âge, antécédent thrombotique, diabète associé, tabac, dyslipidémie...), d'autant plus que l'hématocrite et le volume globulaire total sont très augmentés.

➤ **Thromboses veineuses:**

Les thromboses veineuses peuvent toucher les veines superficielles et profondes. Il s'agit le plus souvent de phlébites, pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire. La maladie de Vaquez peut se compliquer (ou se révéler) par une thrombose des veines sus hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ou par une thrombose de la veine porte. 40 à 60 % des syndromes de Budd-Chiari ont pour cause un syndrome myéloprolifératif. L'hémogramme dans ces cas là n'est pas toujours très évocateur de syndrome myéloprolifératif : la mesure de la masse sanguine et la recherche de la mutation JAK2 V617F doivent être envisagées en l'absence de cause locale.

➤ **Thromboses artérielles:**

Elles peuvent être redoutables. Les thromboses artérielles sont par ordre de fréquence : oblitération artérielle des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, angor et infarctus du myocarde, infarctus mésentérique et thrombose de l'artère centrale de la rétine.

➤ **Hémorragies:**

Les hémorragies sont peu fréquentes. Elles sont favorisées par des anomalies fonctionnelles plaquettaires (thrombopathie des syndromes myéloprolifératifs), et majorées par un traitement par des anti-inflammatoires. Des hémorragies graves digestives sont possibles, et ce d'autant plus que la pathologie ulcéreuse est plus fréquente chez le polyglobulique. La survenue d'une hémorragie doit faire systématiquement rechercher une cause locale.

b) Complications hématologiques :

L'évolution de la maladie de Vaquez peut se faire vers deux types de transformations hématologiques, de pronostic sévère : la myélofibrose secondaire et la leucémie aiguë.

➤ **Myélofibrose secondaire :**

Une myélofibrose secondaire s'installe très progressivement, après dix à vingt ans d'évolution de la maladie de Vaquez, chez environ 30 % des patients. Elle se traduit par une anémie et une splénomégalie progressive. Le tableau clinique n'est pas différent de celui d'une myélofibrose

primitive : anémie avec hématies déformées (dacryocytes), érythromyélie, splénomégalie volumineuse.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie médullaire. L'évolution en myélofibrose fait partie de l'histoire naturelle de la maladie de Vaquez, mais un traitement prolongé par saignées seules et un mauvais contrôle de la thrombocytose pourraient augmenter le risque de myélofibrose, même si les données objectives pour l'affirmer sont peu nombreuses. La survie est d'environ 3 à 5 ans.

➤ Transformation en leucémie aiguë :

La transformation en leucémie aiguë survient dans environ 10 % des cas après 10 ans d'évolution et 15 % après 15 ans. Elle est volontiers précédée par une phase de myélodysplasie. Le pronostic est sombre, avec généralement une survie limitée à quelques mois. La chimiothérapie utilisée dans les leucémies aiguës de *novo* est peu ou pas efficace. Comme la transformation en myélofibrose, la transformation en leucémie aiguë fait partie de l'histoire naturelle de la maladie de Vaquez. Cependant, certains traitements comme le phosphore 32 ou les alkylants augmentent le risque. Ces traitements, au pouvoir leucémogène fort, ne sont presque plus employés. L'hydroxyurée et le pipobroman semblent moins leucémogènes, mais leur utilisation doit tout de même rester prudente chez les sujets jeunes. (24)

1.6. Le traitement :

I. Principes du traitement :

Le traitement a d'abord pour but de réduire la polyglobulie afin d'éviter les complications vasculaires directement liées à l'hyperviscosité sanguine, et de maintenir un chiffre normal de plaquettes. Le traitement de fond, prescrit à long terme, permet d'allonger la survie des patients. La recherche de la meilleure qualité de vie possible doit être constante dans cette maladie chronique.

A. Saignées :

Les saignées thérapeutiques sont indiquées pour faire rapidement baisser l'hématocrite et le taux d'hémoglobine. Lorsque l'hématocrite est très élevé (> 60 % chez l'homme, > 56 % chez la femme) ou si la polyglobulie est mal tolérée (signes neurologiques ou vasculaires), c'est une urgence médicale.

Une saignée de 300 à 400 ml sera pratiquée 2 ou 3 fois par semaine jusqu'à correction de l'hématocrite (< 45 %). Le traitement de fond par saignées seules n'est pas recommandé, car il est contraignant et donc souvent mal suivi, d'où un risque de mauvais contrôle de l'hématocrite et de survenue de complications vasculaires.

De plus, les saignées itératives entraînent une carence martiale, qu'il convient de respecter, mais qui aggrave la thrombocytose.

B. Traitement médicamenteux

B.1. Myélosuppresseurs oraux :

Il s'agit principalement de l'hydroxyurée (Hydrea) et du pipobroman (Vercyte). Chacun de ces médicaments peut être prescrit en première intention, mais il semble exister un risque plus important de transformation aiguë à long terme avec le pipobroman.

Le traitement peut débuter par une phase d'attaque jusqu'à normalisation de l'hémogramme (rémission hématologique). Le traitement d'entretien, à plus faible dose, est poursuivi à long terme sous surveillance hématologique clinique et biologique régulière (hémogramme tous les 15 jours en phase d'attaque puis tous les 2 mois environ en phase d'entretien).

B.2. Phosphore 32 :

Le phosphore 32 est administré par voie veineuse, en une seule injection, qui entraîne une rémission hématologique en 2 à 3 mois, persistant pendant 1 à 2 ans. Il n'est presque plus utilisé en raison d'un risque de leucémogénèse élevé. Ses indications actuelles sont très limitées : sujets très âgés ou chez qui la surveillance est impossible, ou échec des traitements oraux.

B.3. Interféron alpha

L'interféron alpha peut être utilisé dans la polyglobulie de Vaquez, notamment chez les sujets jeunes (< 50 ans) chez qui le risque potentiel leucémogène des myélosuppresseurs est redouté.

C'est un traitement efficace, qui peut être prescrit sous forme retard en une injection par semaine. Les effets secondaires sont alors modérés.

B.4. Anagrélide

L'anagrélide (Xagrid) est un médicament original, qui inhibe spécifiquement la lignée plaquettaire. Il est surtout utilisé dans la thrombocytémie essentielle mais aussi dans les polyglobulies avec hyperplaquettose importante.

C. Traitements adjuvants

L'aspirine à faible dose (100 mg/j) diminue les complications thromboemboliques chez les patients atteints de maladie de Vaquez. Ce médicament doit donc être prescrit en l'absence de contre-indication. Un traitement hypo-uricémiant sera prescrit si nécessaire. Il est crucial de contrôler les

facteurs de risque vasculaire associés. Le traitement des thromboses constituées fait appel aux traitements anticoagulants classiques. Le prurit peut nécessiter un traitement antihistaminique.

II. Surveillance :

Le choix thérapeutique et la mise en route du traitement doivent être effectués par un médecin spécialiste. La meilleure qualité de vie possible doit être recherchée pour les patients, en limitant les effets secondaires indésirables des médicaments. La surveillance sera clinique et biologique. Elle nécessite une collaboration étroite entre le médecin spécialiste, le médecin généraliste et le patient. La rémission hématologique sera en règle obtenue en quelques semaines grâce aux saignées et au traitement myélopresseur (normalisation de l'hémogramme, régression des signes fonctionnels et de la splénomégalie). En cas de complication thrombotique, la surveillance sera clinique et celle du traitement anticoagulant choisi. (24)

2. Thrombocytémie essentielle :

2.1. Définition :

La thrombocytémie primitive, plus souvent appelée thrombocytémie essentielle, est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire entraînant une augmentation durable et persistante du taux de plaquettes avec une tendance à la thrombose et aux hémorragies.

C'est le moins grave des syndromes myéloprolifératifs avec, notamment, une espérance de vie normale pour les patients atteints si elle est bien prise en charge.

2.2. Épidémiologie :

- ✓ Maladie rare.
- ✓ L'incidence de la thrombocytémie essentielle (TE) varie également beaucoup selon les études. l'incidence de la TE dans le monde varie entre 0,21 et 1,7 cas pour 100 000 habitants/an, avec une incidence combinée de 1,03 cas pour 100 000 habitants/an. la plus forte en Angleterre. En Europe, l'incidence varie entre 0,38 et 1,7 cas pour 100 000 habitants/an.(27)
- ✓ La prévalence de la TE dans le monde est également très variable, entre 11 et 42,51 cas pour 100 000 habitants.(25)
- ✓ L'âge médian au diagnostic de TE est de 65 à 70 ans, cependant elle n'est pas exceptionnelle chez les personnes jeunes, autour de l'âge de 30 ans (20 % des patients ont < 40 ans). la TE est notamment plus fréquente que la PV dans cette catégorie d'âge. (28)
- ✓ La fréquence de la maladie reste très faible chez l'enfant, avec des fréquences publiées de 0,09 (30)
- ✓ il existe une prédominance féminine (3/4), en particulier chez les patients jeunes, le sexe ratio homme/femme chez les patients plus âgés étant proche de 1. .(29) (30)

2.3. Diagnostic :

✚ Circonstance de découverte :

Dans 2/3 des cas, la découverte se fait de manière fortuite à l'occasion d'un hémogramme fait systématiquement ou pour des manifestations cliniques sans rapport avec l'hyperplaquettose retrouvant une thrombocytose chronique supérieure 450 G/L, dans 15 % des cas une hyperleucocytose associée, et rarement une myélémie associée.

Dans 1/3 des cas, le diagnostic est recherché après un événement clinique évocateur ou lors de l'exploration d'une complication, tels qu'un accident thrombotique (artérielle ou veineuse) ou une

complication hémorragique, un syndrome d'hyperviscosité ou l'érythromélagie siégeant au niveau des membres inférieurs, associant une augmentation de la chaleur du pied et une douleur prédominante au niveau des orteils par l'obstruction transitoire de la microcirculation.

Les manifestations cliniques :

Au début, généralement asymptomatique, souvent diagnostiquée fortuitement.

Les manifestations cliniques sont vagues et varient considérablement ce qui rend le diagnostic précoce très difficile. La principale présentation clinique est le syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie et tachycardie) parfois associée à des manifestations liées à la thrombocytose : responsable de symptômes comme l'érythromélagie, céphalées et les ischémies digitales 10 %.

- ❖ Perte de poids, fièvre modérée, sueurs, prurit dans 20–30 %.
- ❖ Embolie cérébrale, cardiaque ou artérielle périphérique dans 15–20 %.
- ❖ Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, embolie pulmonaire dans 25–40 %.
- ❖ Hémorragie dans 25–30 %, sont le plus souvent muqueuses à type de saignement gastro-intestinal, uro-génital ou d'épistaxis
- ❖ Splénomégalie dans 40–50 %, habituellement peu volumineuse et parfois découverte à l'échographie
- ❖ Hépatomégalie est rare, elle est régulière, et doit faire rechercher une autre cause que la TE lorsqu'elle est marquée.
- ❖ Complications neurologiques de type accident vasculaire cérébral (AVC) dans 20–30 %.

L'examen clinique et l'interrogatoire doivent aussi s'attacher à explorer des facteurs de risque cardio-vasculaire qu'il faudra essayer de corriger autant que possible (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, surpoids...), et à dépister des manifestations vasculaires (artérite des membres inférieurs, souffle carotidien...)

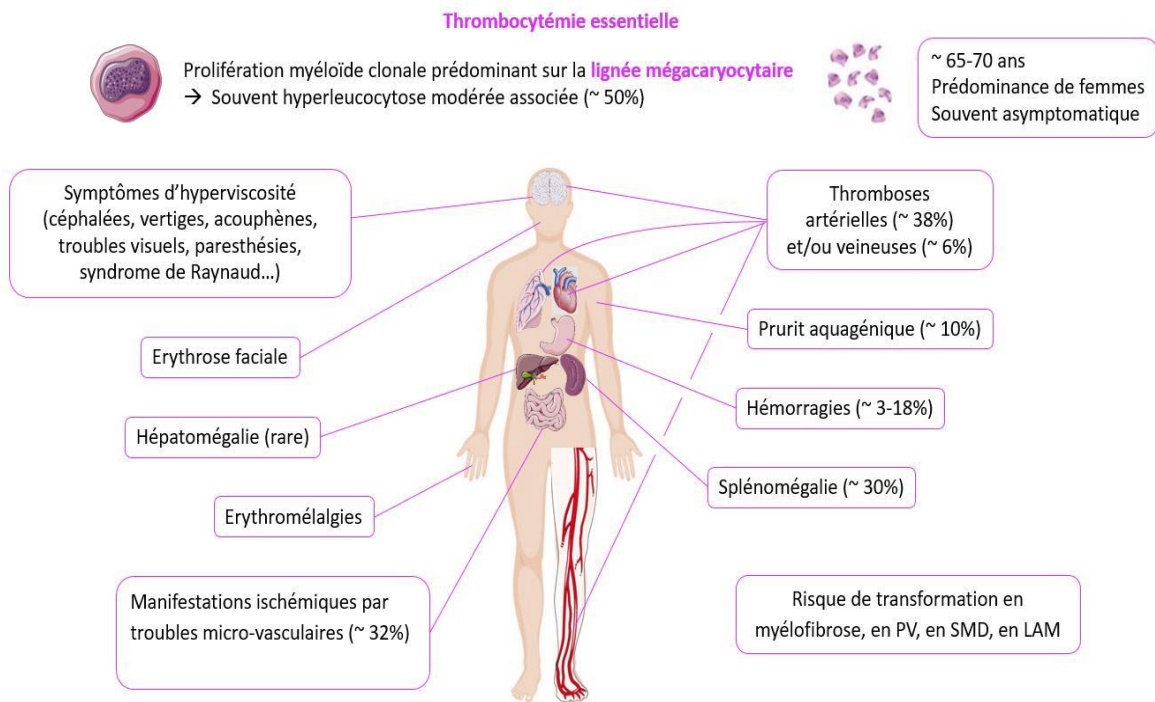


Figure 10. un résumé de la TE

🚦 Diagnostic de la thrombocytémie essentielle :

Le diagnostic reste difficile en raison de l'absence d'anomalies moléculaires spécifiques. Ainsi, un large panel d'examens doit être effectué pour affirmer le caractère primitif et clonal de la pathologie et exclure les autres hémopathies.

La première chose est de s'assurer de la nature chronique de la thrombocytose par la répétition de l'hémogramme (ou en demandant au patient ses hémogrammes antérieurs), puis de rechercher une cause simple de thrombocytose réactionnelle, notamment un syndrome inflammatoire et une carence martiale, ensuite seront recherchées sur un prélèvement sanguin les mutations de JAK2 (positive dans 50 à 60 % des cas) et de CALR (positive dans 25 % des cas environ).

L'OMS a adopté un ensemble de critères diagnostiques en se basant sur des outils diagnostiques (clinique et biologique), en les devisant selon leur intérêt en critères majeurs et mineurs pour standardiser le diagnostic de la TE.

Il faut la présence des quarts critères majeurs ou trois premiers critères mineurs et un critère majeur afin de poser le diagnostic de TE.

Critères majeurs	1. Plaquettes > 450 G/L 2. Biopsie médullaire avec prolifération surtout de la lignée mégacaryocytaire avec une augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative ou de shift gauche des lignées granuleuse et érythroblastique et très rarement augmentation minimale de la réticulinique (grade 1) 3. Absence des critères diagnostiques de LMC, PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde 4. Mutation de JAK2, CALR ou MPL
Critères mineurs	Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle *

Tableau 02. les critères de diagnostic de la TE selon OMS 2016

Critères d'exclusion (critère négatifs):

➤ *Pas de signes de maladie de Vaquez:*

- ✓ Masse sanguine normale, hémoglobine < 16,5 g/dL (homme) et 16 g/dL (femme).
- ✓ Détection de fer par coloration de Perls, ferritine sérique normale et VGM normal.
- ✓ Carence en fer : pas d'augmentation de la numération des globules rouges ou de l'hémoglobine après une substitution de fer.

➤ *Pas de signes de LMC:*

- ✓ Chromosome de Philadelphie et gène de fusion bcr/abl non décelés.

➤ *Pas de signes de myélofibrose chronique idiopathique:*

- ✓ absence de fibre de collagène, fibrose réticulinique minimale ou absente

➤ *Pas de signes de syndrome myélodysplasique (SMD):*

- ✓ Pas d'anomalies cytogénétiques typiques de SMD (par ex., 5q-, t(3,3)(q21;q26.1).
- ✓ Pas de signes de dysplasie leucocytaire.
- ✓ Peu ou pas de micromégacaryocytes.

➤ *Pas de signes démontrant que la thrombocytose soit réactionnelle à :*

- ✓ une infection ou une inflammation sous-jacente.
- ✓ une pathologie maligne sous-jacente, un antécédent de splénectomie.

Bilan para clinique :

a) L'hémogramme :

L'hémogramme montre une hyperplaquettose persistante, avec des chiffres au dessus de 450 G/L souvent supérieur à 1000 G/L.

La réalisation d'un frottis sanguin permettra de s'assurer qu'il s'agit d'une vraie thrombocytose : il existe en effet de fausses thrombocytoses, liées à des erreurs d'automates. Ces derniers peuvent compter à tort certaines structures non plaquettaires comme étant des plaquettes : principalement des cristaux de cryoglobuline, mais également des fragments de cellules leucémiques ou lymphomateuses circulantes, certaines particules bactériennes ou encore des fragments de globules rouges (schizocytes) lorsqu'ils sont nombreux, comme par exemple dans les suites de brûlures graves, le FSP montre des macroplaquettes, avec raréfaction des fragments de mégacaryocytes. Une anisocytose plaquettaire est fréquemment rencontrée.

Une hyperleucocytose modéré à polynucléaire neutrophile est retrouvée chez 50% des cas, une discrète myélémie est possible.

La lignée rouge est souvent normale, cependant, une anémie hypochrome microcytaire liée aux hémorragies répétées peut être rencontrée.

b) Le myélogramme :

Il montre une moelle riche avec hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire le plus souvent les plaquettes sont polyploïdes .ses principaux intérêts sont d'écarter les autres diagnostics différentiels, comme il permet la réalisation du caryotype.

c) La biopsie ostéoméduillaire :

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

Elle montre une cellularité augmentée. Les mégacaryocytes sont nombreux, volontiers regroupés en amas et souvent de taille augmentée avec un noyau multilobé ayant un aspect de « ramure en cerf ». Les espaces adipeux sont diminués, la fibrose collagène est en général absente, alors que la trame réticulinique peut être accentuée, réalisant une fibrose modérée.

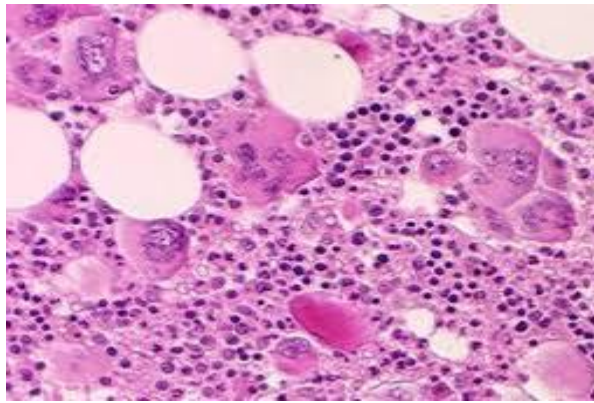


Figure 11. BOM d'une TE

d) Le caryotype :

Le caryotype est anormal dans 15 à 20% des cas, les anomalies les plus rencontrées, sont la trisomie 3, 20q-, et 21q-, ces anomalies sont peut spécifiques, et non pas de valeur pronostique établie. L'intérêt du caryotype c'est d'éliminer la présence du chromosome Philadelphie afin d'écartier une éventuelle LMC.

e) La détection de la mutation JAK2V617F :

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

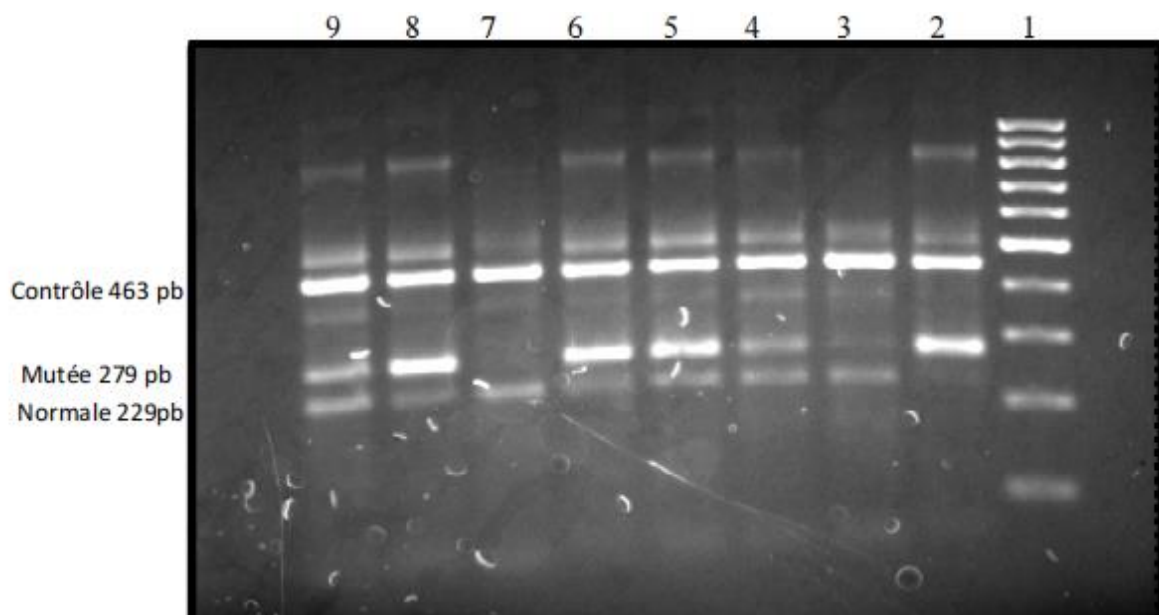


Figure 12. profil d'électrophorèse après PCR-ARMS permettant la détection de la mutation JAK2V617f (15)

L'hyperuricémie est fréquente, une fausse hyperkaliémie (due à la libération du K⁺ des plaquettes) et une élévation des lactico-déshydrogénases sériques sont possible en cas de thrombocytose majeure.

La vitamine B12 est souvent augmentée.

2.4. Diagnostic différentiel :

a) Les hyperplaquettes primitives non liées à la TE L'hyperplaquettes des autres syndromes myéloprolifératifs :

Très rarement, LMC peut se révéler par une thrombocytose franche au premier plan, accompagnée d'une hyperleucocytose et d'une myélémie modérées voire exceptionnellement absentes. La recherche du transcrite BCR-ABL fera la différence.

La PV peut également se révéler par une thrombocytose prédominante, par exemple en cas d'hémorragie digestive associée induisant une carence martiale ou dans certaines formes particulières de thromboses (thromboses splanchniques et syndromes de Budd Chiari). Le diagnostic repose alors sur la révélation de la polyglobulie après correction de la carence martiale ou la mesure de la masse sanguine isotopique.

La myélofibrose primitive est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs. Elle peut se présenter sur l'hémogramme dans sa forme débutante par un tableau proche de celui d'une TE. Les mutations de JAK2 et de CALR sont présentes également. Néanmoins, il y a en règle une érythromyélie sur le frottis (érythroblastes circulants et myélémie) et une splénomégalie franche est fréquente.

L'examen utile pour faire le diagnostic différentiel est la biopsie ostéomédullaire qui mettra en évidence la fibrose médullaire.

Le diagnostic différentiel entre les différents syndromes myéloprolifératifs n'est pas toujours facile et requiert une expertise clinique et biologique spécialisée.

b) Les hyperplaquettes secondaires ou réactionnelles :

Malgré l'arrivée des marqueurs moléculaires (JAK2, CALR), TE l'est encore un diagnostic d'élimination. La principale question est de faire la différence avec une hyperplaquettes secondaire.

Les thrombocytoses aiguës passagères seront facilement éliminées par le contexte clinique particulier : régénération médullaire, sortie d'aplasie.

Les thrombocytoses secondaires chroniques dépassent rarement 600 à 800 G/L. Les deux étiologies principales sont la carence martiale et un syndrome inflammatoire. On recherchera donc cliniquement et biologiquement :

- Pour la carence en fer: des circonstances favorisantes, une anémie microcytaire, une microcytose isolée;
- Pour le syndrome inflammatoire, des antécédents cliniques de maladie inflammatoire, un contexte infectieux, un cancer, une VS, une CRP augmentée.
- La splénectomie entraîne une thrombocytose chronique modérée, accompagnée de la présence de corps de Jolly sur le frottis sanguin.
- Thrombocytoses dite «de rebond » après traitement de PTI, après administration d'alcaloïde de la pervenche (vincristine), les plaquettes altérées par le médicament seraient non reconnues par le système de régulation de la thrombopoïétine (TPO) ce qui en retour stimulerait la production de TPO et en conséquence la réplication des mégacaryocytes
- On peut avoir comme d'autres étiologies, les cancers profonds, lymphomes non hodgkiniens, maladie hodgkin.

c) 3. Syndromes myélodysplasiques :

Certaines formes de syndromes myélodysplasiques s'accompagnent de thrombocytose.

L'analyse cytologique sanguine et médullaire couplée à une analyse cytogénétique (caryotype médullaire) fera la différence.

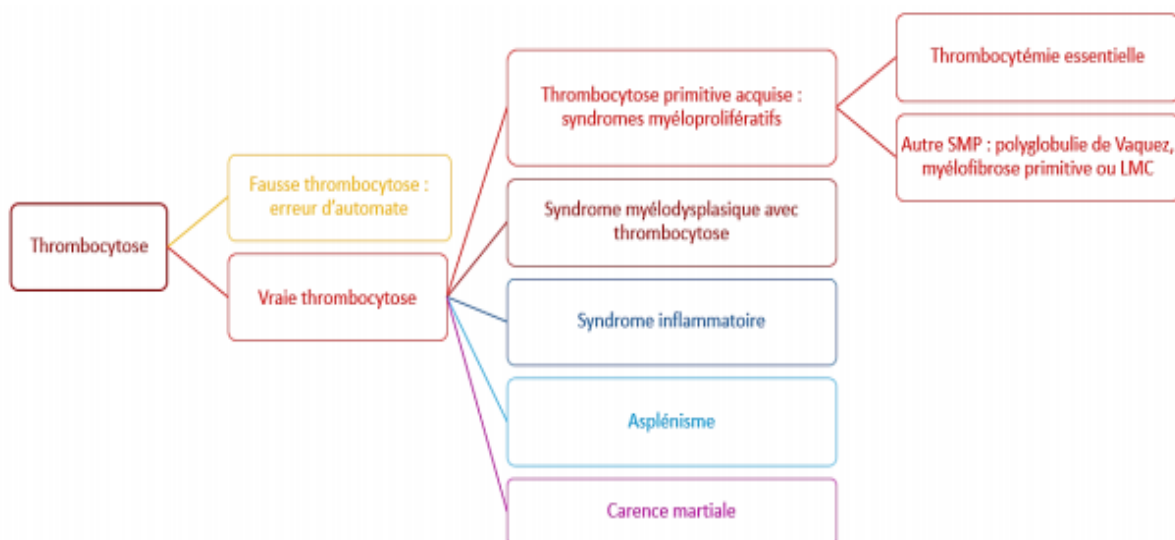


Figure 13. Principaux diagnostics différentiels devant une thrombocytose.

2.5. Evolution et complication :

✚ Evolution:

L'espérance de vie des patients atteints de TE est voisine ou identique à celle de la population générale du même âge, si la maladie est correctement prise en charge.

Chez les patients non traités, la morbidité et la mortalité de la TE sont principalement liées aux complications thrombotiques. Chez les patients sous traitement efficace, l'augmentation du risque de décès est majoritairement liée au risque évolutif : transformation en myélofibrose secondaire, et transformation en syndrome myélodysplasique et en leucémie aiguë myéloïde.

✚ Complication :

Les complications impactent de manière significative le pronostic et la qualité de vie des patients. On distingue les complications à court terme, thrombotiques ou hémorragiques, et des complications hématologiques qui apparaissent à plus long terme.

a. Complication thrombotique:

Le principal risque initial et qui persiste à court et moyen terme est la thrombose. Elles sont à redouter tout au long de l'évolution. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperplaquettose, mais pas seulement, car le risque existe même avec un nombre de plaquettes modérément augmenté et persiste même après correction de ce nombre sous traitement. Les plaquettes et autres cellules sanguines (notamment les leucocytes) présentent également des anomalies qualitatives intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif qui favorisent les thromboses.

Dans 70% des cas, il s'agit d'une thrombose artérielle, touchant par ordre de fréquence la circulation cérébrale, la circulation coronarienne, puis les territoires vasculaires distaux ; et dans 30% des cas, il s'agit d'une thrombose veineuse, avec par ordre de fréquence : thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et embolie pulmonaire, thrombose veineuse superficielle, puis thromboses veineuses de site plus inhabituel, comme les thromboses veineuses cérébrales ou les thromboses touchant les territoires porte, mésentérique ou splénique.

Il faut aussi rechercher les facteurs de risque qui exposent les patients à faire des thromboses qui sont :

- ❖ Age >70
- ❖ Antécédents de thrombose
- ❖ La présence de facteurs de risque cardiovasculaire
- ❖ Le sexe masculin.
- ❖ Présence d'anomalie de la coagulation.

b. Complications Hémorragiques :

Il existe aussi un risque hémorragique (moins fréquent que la thrombose), lié à une thrombopathie (défaut des fonctions plaquettaires) associée. Ce risque est plus important en cas de thrombocytose extrême (supérieure à 1 500 giga/l) et majoré par la prescription d'antiagrégants plaquettaires. Les gestes invasifs (biopsie, chirurgie) doivent être faits avec précaution, en prenant en compte ce risque hémorragique, tant que les plaquettes sont élevées.

Le type de saignement est surtout cutanéomuqueux superficielles, spontanées : ecchymoses, épistaxis, ménorragies et gingivorragies ou secondaires à un traumatisme minime, et de localisation variable. Il n'y a jamais de purpura alors que les hémorragies plus sévères (gastro-intestinales, cérébro-méningées...) sont également plus rares. En effet, dans les TE fortement thrombocytémiques (>1000G/l), les plaquettes activées entraînent la consommation des multimères de haut poids moléculaire du facteur de Willebrand notamment par la formation de microthrombi.

c. Transformation en polyglobulie de Vaquez :

La progression vers une PV ne concerne qu'environ 5% des cas, et survient généralement dans les premières années suivant le diagnostic. Ceci témoigne de l'existence d'un chevauchement entre ces deux entités.

d. Transformation en myélofibrose secondaire :

Le risque d'évolution en myélofibrose post-TE est de 1 à 9,7%.

Les délais d'apparition d'une myélofibrose varient de quelques mois à plus de 6 ans. Cette complication est de mauvais pronostic, du fait de son évolution propre mais également car la survenue d'une myélofibrose augmenterait le risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde.

Cliniquement, la survenue d'une myélofibrose se manifeste par l'apparition d'une volumineuse splénomégalie, une érythromylémie, ainsi que le développement de cytopénies. Tout d'abord, l'augmentation rapide de la splénomégalie induit une augmentation importante du volume plasmatique, et l'excès de production des globules rouges n'entraîne plus d'élévation de l'hématocrite en raison de cette hémodilution. Par la suite, l'extension de la fibrose médullaire sera responsable du développement généralement d'une anémie, puis d'autres cytopénies.

e. Transformation en leucémie aiguë myéloïde :

La transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM) concerne 0,6 à 6,1% des patients

Le principal facteur de risque de développement d'une LAM est l'utilisation d'un traitement myélosuppresseur de type alkylant, phosphore 32 ou pipobroman. Les associations thérapeutiques semblent majorer encore le risque leucémique. Un autre facteur de risque important est la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles. Cependant, la transformation en LAM fait partie de l'histoire naturelle de la maladie.

La transformation leucémique est de mauvais pronostic, elle fait partie des principales causes de décès dans la TE. Dans ce contexte, les leucémies sont souvent de phénotype immature et de cytogénétique complexe ou défavorable. Elles touchent généralement des patients âgés, potentiellement déjà victimes de complications vasculaires et déjà exposés à des traitements myélosuppresseurs, et qui ne peuvent pas toujours bénéficier de traitements à visée curative tels que les chimiothérapies intensives et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

✚ La stratification pronostic de la TE:

FAIBLE RISQUE	RISQUE INTERMEDIAIRE	HAUT RISQUE
<p>Age < 40 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pas d'antécédents de thrombose ou hémorragie; · Pas de diabète ou HTA; · plaquette < 1 000 . 10⁹/l; · Pas de risque cardio-vasculaire (tabac, obésité) ou thrombophilie. 	<p>Absence de critères de haut ou faible risque.</p>	<p>· Age >60 ans; <u>et/ou</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Antécédent de thrombose ou hémorragie; <u>et/ou</u> · Plaquettes > 1 000 . 10⁹/l; <u>et/ou</u> · HTA; <u>et/ou</u> · Diabète.

Tableau 03. La stratification pronostic de la TE.

2.6. Le traitement :

Principe de traitement:

La prise en charge thérapeutiques a différents objectifs :

- prévenir les accidents thrombotiques sans augmenter le risque hémorragique, avec les traitements antiagrégants plaquettaires
- diminuer les symptômes liés à l'hyperviscosité.
- prévenir le risque d'évolution en myélofibrose, ou en leucémie aiguë
- Ainsi la recherche et la correction systématique des facteurs de risque cardiovasculaires

Le principal objectif thérapeutique dans la TE est de maintenir un taux de plaquettes < 400 ou 450 G/L selon les recommandations. Cependant, il semble que le risque de thrombose soit plus fortement influencé par la leucocytose que par le taux de plaquettes, le maintien d'une leucocytose < 11 G/L serait donc plus important. Certains auteurs suggèrent qu'un taux de plaquettes entre 450 et 600 G/L est acceptable, à condition que la leucocytose soit corrigée. Néanmoins, les critères de réponse les plus récemment publiés retiennent strictement la nécessité de maintenir un taux de plaquettes ≤ 400 G/L.(20)

Parallèlement les facteurs de risque cardiovasculaires ((hypertension, diabète, tabagisme, Hypercholestérolémie, et obésité) doit être rechercher et corriger systématiquement.

I. Traitement :

a) Aspirine et anticoagulants :

Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thromboemboliques. On utilise en général un traitement antiagrégant plaquettaire sous la forme d'aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour). Cependant, contrairement à la maladie de Vaquez, il n'y a pas d'étude ayant démontré formellement le bénéfice d'un tel traitement dans la thrombocytémie essentielle.

Un traitement anticoagulant sera instauré ou poursuivi en cas d'antécédent thrombotique. La durée du traitement anticoagulant est mal codifiée et est affaire de spécialiste.

b) Myélosuppresseurs:

L'objectif est de normaliser le chiffre de plaquettes, même si on sait que cela ne fait pas complètement disparaître le risque de thrombose. Un traitement myélosuppresseur est formellement indiqué chez les patients ayant un ou plusieurs de facteurs de risque suivants : un âge supérieur à 60 ans; un antécédent de thrombose ou d'hémorragie; des plaquettes supérieures à 1 500 G/L

b.1) Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®) :

Très efficace, c'est le médicament le plus utilisé, mais qui pose le problème de son éventuel potentiel leucémogène à long terme, préoccupant dans une maladie indolente comme la thrombocytémie essentielle.

L'hydroxyurée (Hydréa®) est un médicament ayant eu l'AMM dans les SMP en 1968. Ce médicament est administré *per os*, gélule de 500mg, en traitement d'attaque, puis en traitement d'entretien. Il agit en interférant sur la synthèse de l'ADN par une action inhibitrice sur la ribonucléotide réductase. Sa tolérance à court terme est bonne, en dehors de rares effets secondaires telles que la fièvre, l'asthénie, les troubles digestifs modérés et des aphtes. Les effets secondaires les plus décrits sont observés à long terme, et sont une sécheresse de la peau et des muqueuses, une

photosensibilisation et des troubles des phanères. L'apparition d'effets secondaires importants tels que des ulcères de jambes (9%) ou des aphtes buccaux (26%) nécessite une adaptation thérapeutique et un suivi régulier. En agissant sur l'ADN, il a un effet potentiellement leucémogène, et donc pourvoyeur de transformation leucémique et il entraîne une macrocytose.(20)

b.2) Anagrélide (Xagrid®) :

L'anagrélide (Xagrid®) est indiqué pour réduire le taux de plaquettes élevé en deuxième intention dans les TE en cas d'intolérance ou de résistance à l'hydroxyurée, et a obtenu l'AMM en 2004 dans cette indication.(20)

Il s'agit d'un inhibiteur de l'adénosine mono phosphate (AMP) cyclique phosphodiesterase III, le mécanisme permettant à l'anagrélide de réduire le nombre de plaquettes de façon sélective.

Il est également souvent proposé chez l'adulte jeune en alternative à l'hydroxyurée, car il ne semble pas être leucémogène. Ses principaux effets indésirables sont liés à ses propriétés inotropes positives (palpitations, insuffisance cardiaque) et nécessitent une surveillance cardiologique étroite.

b.3) l'interféron alpha 2a-pégylé (Pégasys®):

Comme dans la maladie de Vaquez, l'interféron alpha 2a-pégylé (Pégasys®) est parfois utilisé chez les sujets jeunes et les femmes enceintes, mais il n'a pas d'AMM dans cette indication, ce médicament est un inhibiteur de la prolifération des cellules souches pluripotentes et des progéniteurs hématopoïétiques.

b.4) Busulfan :

C'est un agent alkylant utilisé surtout chez les individus très âgés en courte cure, il appartient au groupe 1 des produits carcinogènes défini par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) depuis juin 2011.

II. Les indications de traitement :

Les recommandations établies par la conférence de consensus italienne sont les plus utilisées et proposent : (20)

L'abstention de traitement s'est en peu à peu imposée chez les patients considérés comme à faible risque thrombotique ou hémorragique du fait de l'ensemble des facteurs négatifs cités :

- âge inférieur à 40 ans, et
- nombre de plaquettes inférieur à 1 500 G/L
- absence de signe clinique thrombotique ou hémorragique

Mais En cas de symptômes vasomoteurs ou microcirculation anormale ou facteurs de risque cardiovasculaires c'est l'indication d'administration d'acide acétyl salicylique (AAS) 100 mg/j (à condition qu'il n'y ait pas d'antécédent de saignement gastro-intestinal).

➤ Pour les patients à risque intermédiaire:

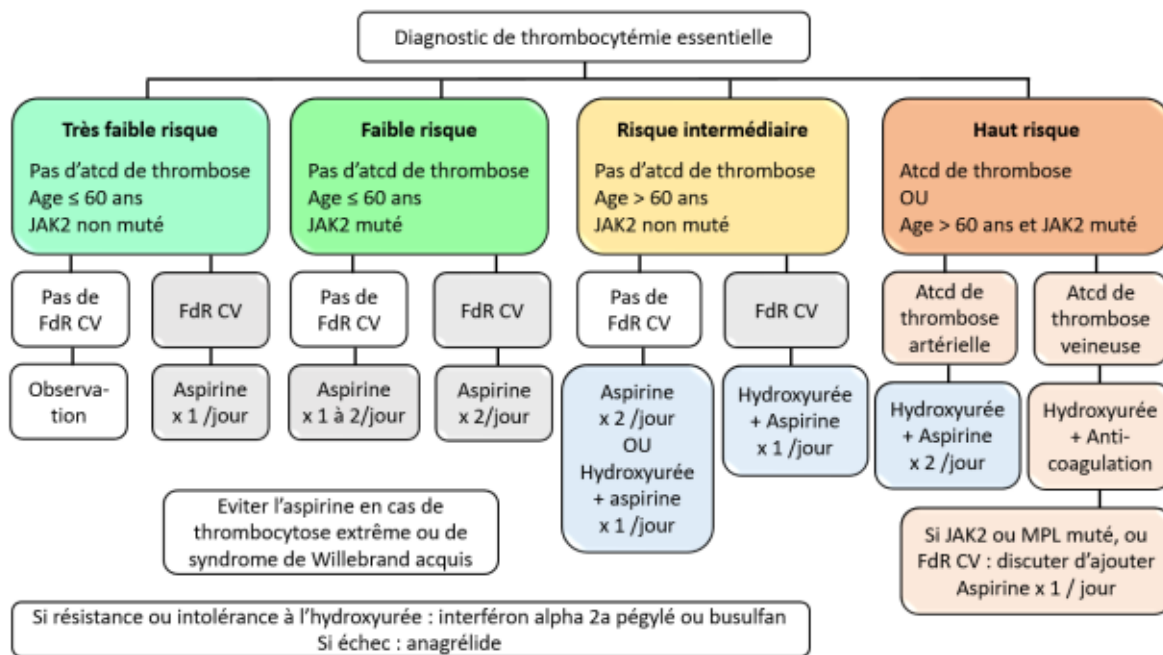
- Pas d'indication systématique de traitement cytoréducteur
- Administration prophylactique d'acide acétylsalicylique (AAS) 100 mg/j (en dehors de contre indication)
- Traitement cytoréducteur chez des patients présentant des facteurs de risque additionnels.

➤ Patients à haut risque:

- Acide acétylsalicylique (AAS) 100 mg/j.
- Traitement cytoréducteur : hydroxyurée 0,5–1,5 g/j, avec un ajustement de la dose selon la numération plaquettaire, l'objectif du traitement est d'atteindre une numération plaquettaire < 400 G/L.
- Traitement de deuxième intention : anagrélide (analogue du dipyridamole) avec un ajustement de la dose selon la numération plaquettaire (objectif < 400 G/L). la normalisation plaquettaire est obtenue dans 94 % des cas, toutefois, une augmentation de l'incidence des complications (thrombose artérielle, hémorragie, développement d'une myélofibrose chronique idiopathique) est possible.
- Traitement expérimental (études cliniques) : interféron- α 3–5 \times 10⁶ UI par voie sous cutanée trois fois par semaine, interféron- α pegylé 50–100/g toutes les semaines.
- En cas de complications aiguës c'est l'indication de la thrombocytophèrese.(20).

III. La surveillance de traitement :

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie seront effectués par un spécialiste en hématologie. la surveillance de traitement doit être clinique et biologique afin de limiter les effets secondaires de traitement .cette maladie est incurable dont la nécessité d'un suivi régulier médicale pour améliorer la qualité de vie des patients et limiter les complications de la maladie.



Atcd : antécédent

FdR CV : facteur de risque cardio-vasculaire

Figure 14. Proposition d'algorithme de traitement de la TE.

Deuxième partie : Partie pratique

Partie pratique

I. Objectif d'étude :

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients atteints de PV et TE et suivis au niveau du service d'hématologie (Centre de lutte contre le cancer et CHU Tlemcen).

II. But :

La TE et la PV sont considérées comme des pathologies rares et peu d'études épidémiologiques sont disponibles en Algérie. Afin de préciser le profil et les caractères de ces deux pathologies nous avons mené une étude épidémiologique descriptive rétrospective mono centrique au niveau du service d'hématologie de Tlemcen (Centre de lutte contre le cancer et CHU Tlemcen).

III. Matériels et méthodes

A/méthodes :

Type d'étude :

C'est une étude épidémiologique rétrospective descriptive.

Pour cela nous avons procédé à un recueil des données épidémiologiques, cliniques, para cliniques, pronostiques et thérapeutiques de PV et TE à partir des dossiers des malades, ensuite les données ont été saisies sur le logiciel Excel.

Lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée au niveau du service d'hématologie (Centre de lutte contre le cancer et CHU Tlemcen).

Durée :

Notre étude est étalée sur une période de 75 mois entre janvier 2015 et mars 2021.

Taille de l'échantillon :

Tous les malades suivis pour un syndrome myéloprolifératif (PV et TE).

Critères d'inclusion :

Dans notre étude la population choisie comporte les caractères suivants :

- Patients suivis pour PV et TE (diagnostic confirmé).
- Patient ayant un dossier médical complet.

Critères d'exclusion : sont

- Patients perdus de vue avant de confirmer le diagnostic et d'entamer le traitement.

L'anonymat et la confidentialité des informations ont été rigoureusement respectés.

B/ Le recueil des données :

Pour chaque malade nous avons déterminé :

- Les caractères socio-économiques : le sexe, l'âge, l'origine géographique et les antécédents personnels et familiaux
- Le type de pathologie (PV ou TE).
- Examen clinique
- Les examens biologiques
- Le traitement
- Pronostic et évolution

IV. Les résultats :

Il s'agit de 78 cas suivis de syndromes myéloprolifératifs dont 46 patients sont atteints de PV et 32 patients sont atteints de TE.

1. Les caractères socio-économiques :

1.1. Répartition selon l'âge :

Nous comptons 21 cas (26.92%) avec un âge compris entre 70-79ans, suivie 19cas (24.36%) et 13cas (16.67%) pour les tranche d'âge 60-69ans et 50-59ans respectivement.

Nous avons presque le même taux entre les tranches d'âge 40-49ans (09cas – 11.54%) et celui de 80-89ans (08cas 10.26%).

Une faible fréquence (05.12%) est observée pour la population âgée entre 20-29ans et 04cas (03.85%) pour 30-39ans alors que ceux entre 10-19ans ne représentent que 01.28% des patients.

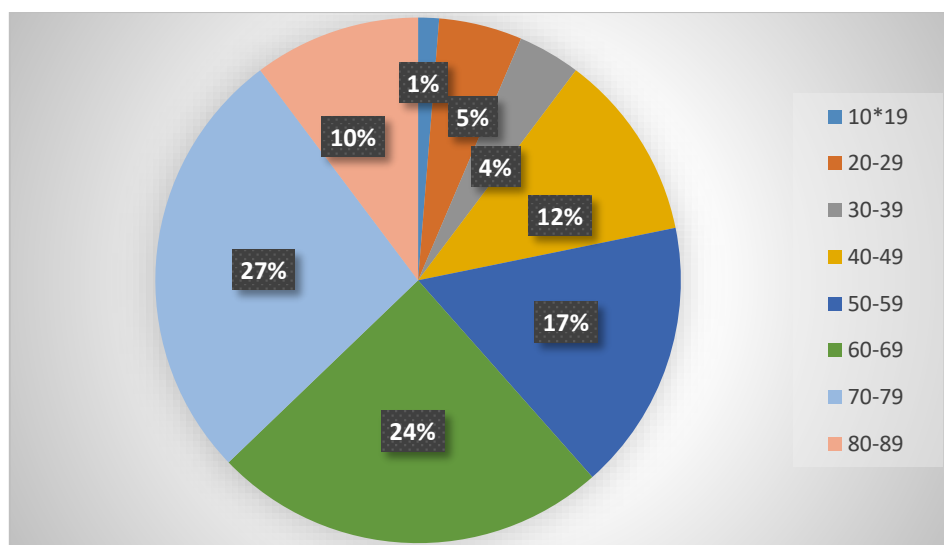


Figure 15. Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge

1.2. Répartition selon le sexe :

Le sexe ratio est de 01.11 avec 41 hommes (52.56%) et 37 femmes (47.43%).

1.3. Répartition selon l'origine géographique:

Trente neuf cas (50%) proviennent de la commune de Tlemcen, 05 patients (06.41%) de Sebra et Maghnia, 04 patients (05.13%) de Remchi, 03 de Ghazaouet (03.85%), 02 patients proviennent de Nedrouma (02.56%) le même nombre à Henaya, Chouli, Terni et Ouled Mimoune. pour Sebdou, Zenata, Ouledriyah chacune avec 01 seul patient (01.28%).

Nous avons 09 patients proviennent d'autre wilaya, 04 d'Ain Temouchent (05.13%) et 05 patients (06.41%) de Bayedh, Sidi belabbas, Béchar, Naama et Tiaret .

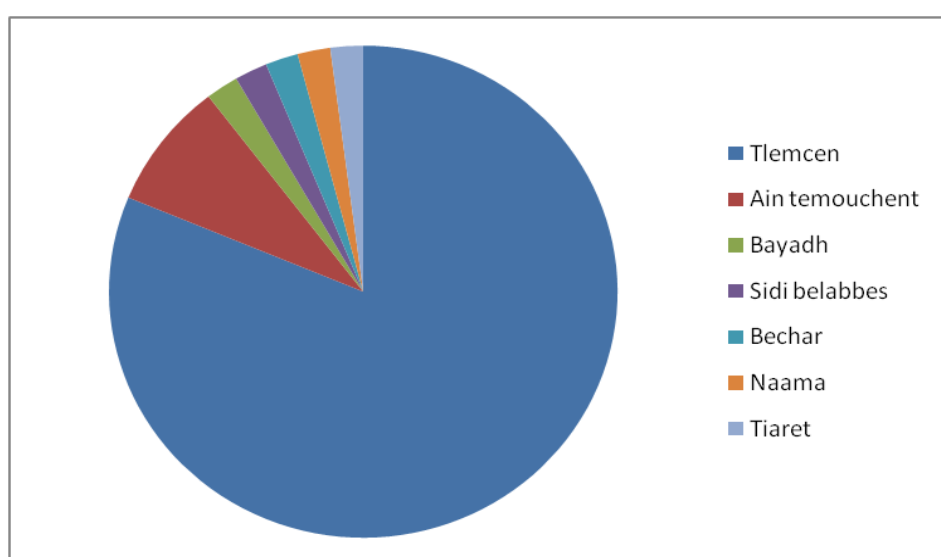


Figure 16. répartition de la population selon la wilaya

1.4. Répartition selon les antécédents :

Dans notre effectif nous avons :

- 44 patients hypertendus (56.84%).
- 13 patients sont tabagiques (16.66%).
- 12 patients sont diabétiques (15.38%).
- 09 patients ont une cardiopathie (11.53%)
- 04 patients ont une atteinte rénale et 03 (5.12%) ont une atteinte pulmonaire (3.84%).
- 05 patients ont des antécédents familiaux de cancer (6.41%) et 02 ont des antécédents personnels de cancer (2.56%).
- 01 patient qui a été exposé aux produits chimiques (1.28%).
- Pour les atteintes hépatiques, alcool et exposition aux rayons X, nous n'avons enregistré aucun cas.

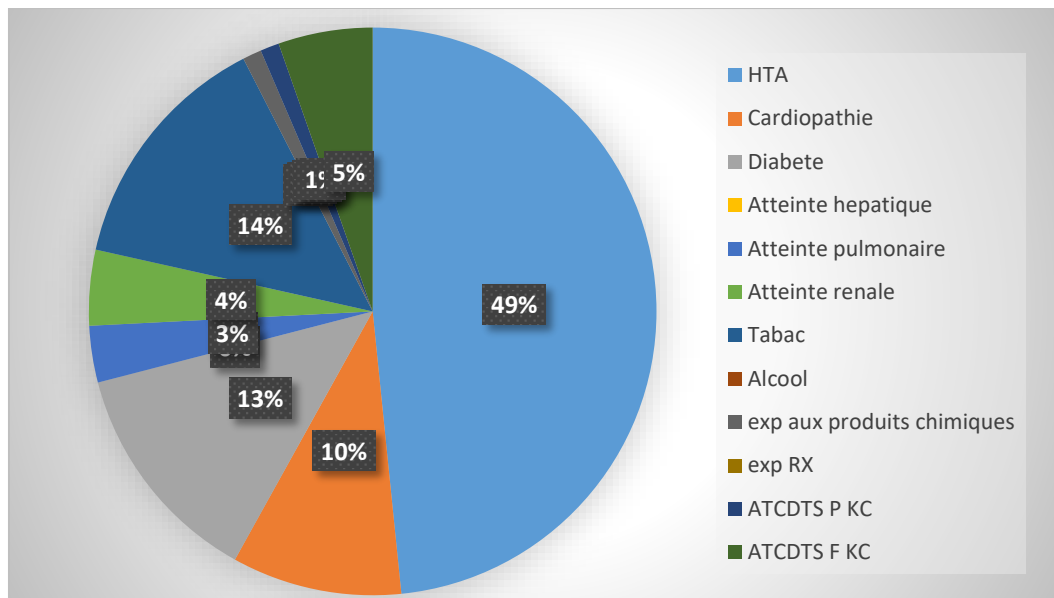


Figure 17. répartition des patients selon les antécédents

2. Répartition selon le type de la pathologie :

Notre population est divisée en 02 types de pathologies :

- ✓ La première : c'est la polyglobulie de vaquez avec 46 cas (58.97%).
- ✓ La deuxième : c'est la thrombocytemie essentiels avec 32 cas (41.02 %).

Cette répartition montre une plus grande fréquence de la polyglobulie de vaquez

▪ Selon l'âge :

Nous avons observé pour la polyglobulie de vaquez que la tranche d'âge des 70-79ans compte la plus grand nombre de cas (15) suivie de celle de 60-69ans et 50-59ans avec 12 cas et 11 cas respectivement

L'ensemble des tranches d'âge qui restent ne représente que 08 cas.

Alors que pour la TE, nous avons noté un pic de fréquence chez les plus de 60 ans (62.5%)

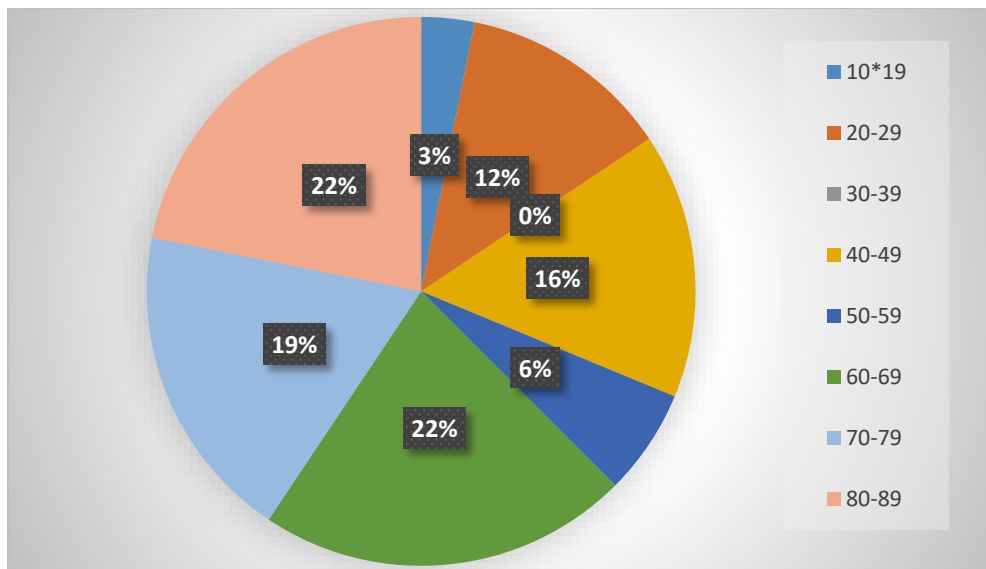


Figure 18. répartition des patients atteint de la TE selon la tranche d'âge

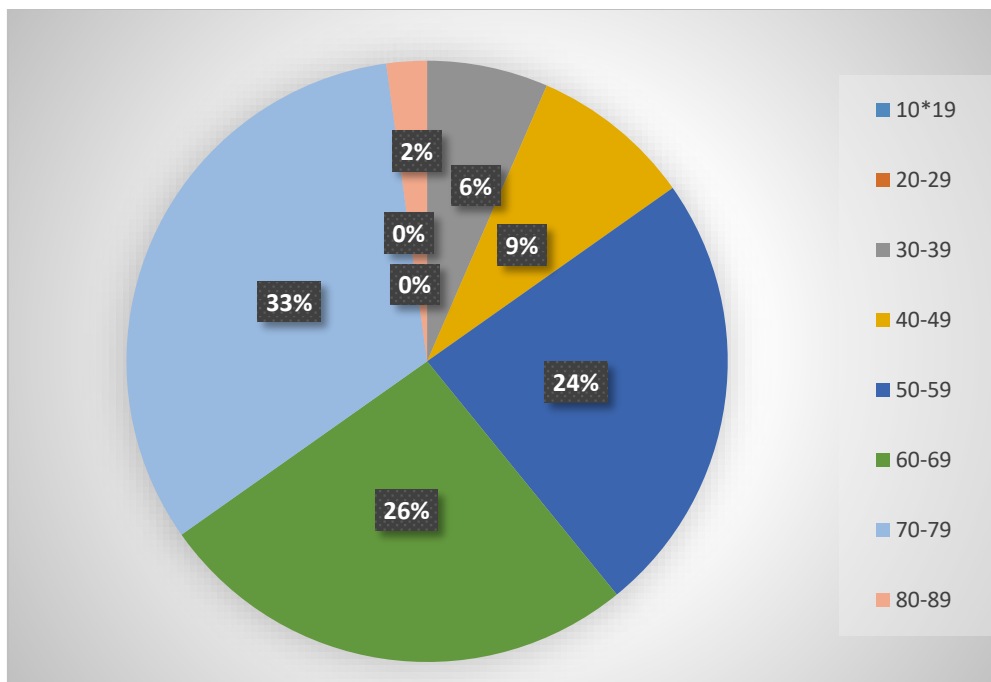


Figure 19. répartition des patients atteint de la PV selon les tranches d'âge

▪ **Selon le sexe :**

Nous observons une majorité masculine pour les cas de polyglobulies de Vaquez avec un sexe ratio de 01.42 (27/19). Par contre pour les cas de thrombocytémie essentielle, la majorité des cas sont de sexe féminin avec un sexe ratio de 0.77 (14/18).

▪ **Selon l'origine géographique :**

➤ **Pour la polyglobulie de vaquez :**

Le taux le plus élevée est observé de la commune de Tlemcen 39.13% (18patients) suivie de Sabra et Maghnia avec un taux de 08.69% pour chacune (04patients).

Les autres wilaya : Ain Temouchent 06.52% (03cas), Naama 01cas (02.17%) et Sidi belabbas, Béchar, Bayedh aussi.

➤ **Pour la Thrombocytemie essentiel :**

En première position la commune de Tlemcen toujours avec un taux de 65.63% (21cas) suivi de Henaya 02cas (06.25%) et Remchi (02cas aussi) , 02 patients proviennent des autres wilaya 01de Ain Temouchent (03.125%) et l'autre de Tiaret.

▪ **Selon les antécédents :**

Aantécédents personnels et familiaux	Nombre de patient atteint de PV	Nombre de patient atteint de TE
HTA	25	19
Cardiopathie	7	2
Diabète	9	3
atteinte hépatique	0	0
atteinte pulmonaire	0	3
atteinte Rénal	3	1
Tabac	10	3
Alcool	0	0
Exposition aux produits chimiques	1	0
Exposition au RX	0	0
ATCD personnels de cancer	2	0
ATCD familiaux de cancer	4	1

Tableau 04. répartition des patients selon les antécédents.

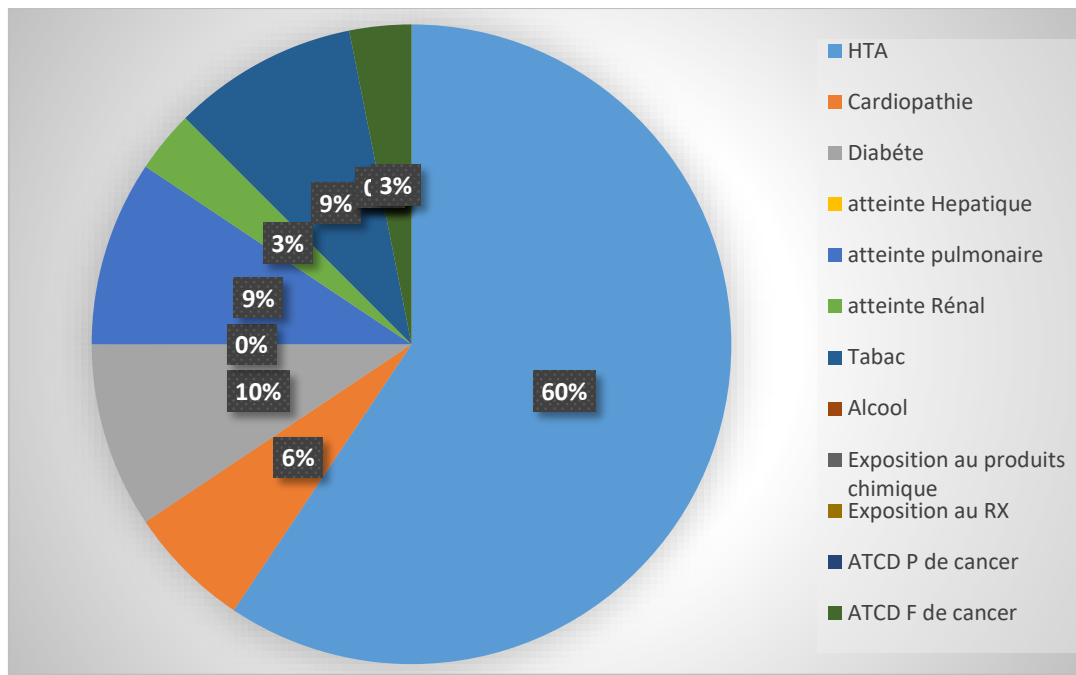


Figure 20. Répartition des patients atteints de TE selon leurs antécédents

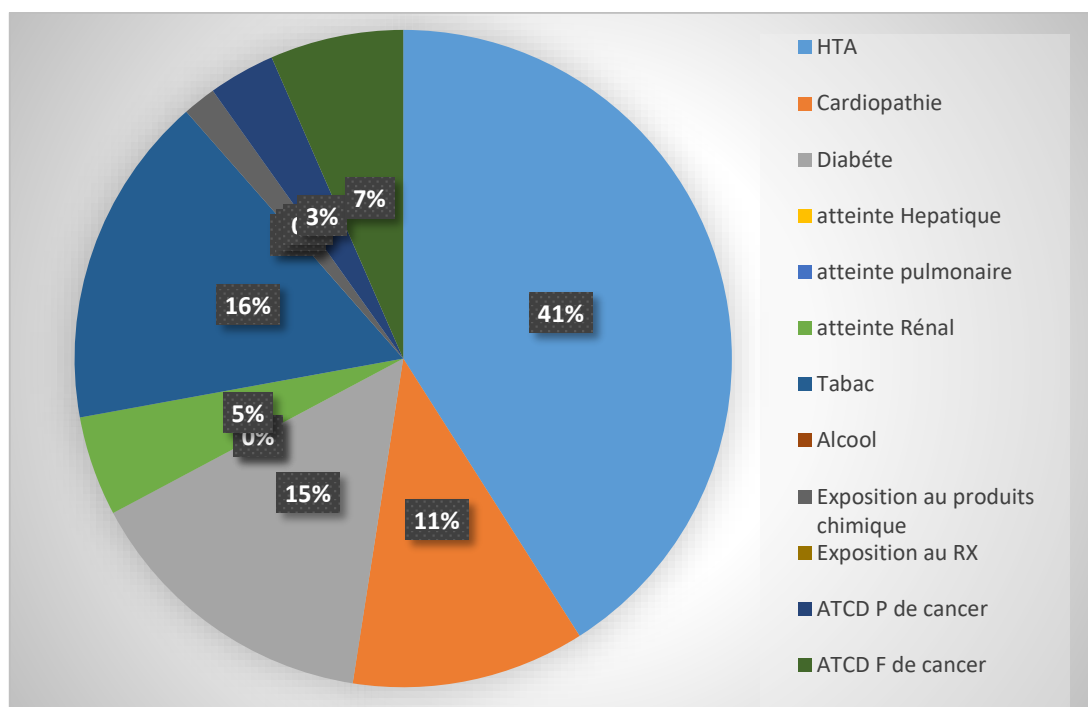


Figure 21. Répartition des patients atteints de PV selon leurs antécédents

Circonstances de découverte:

➤ **Pour la TE:**

Découverte fortuite : dans 71% des cas la TE était asymptomatique, découverte suite à la réalisation d'une FNS.

Découverte suite à un signe clinique : des céphalées ont été observés chez 6% des patients. La sensation de fatigue et la douleur abdominale ont concerné respectivement 40% et 20% des cas et 3% ont présenté des prurits et des insomnies. Une splénomégalie a été retrouvée chez 45.71% des cas.

Découverte suite à un signe clinique : nous n'avons aucun cas de thrombose (0%).

➤ **Pour la PV :**

Découverte fortuite : dans 71% des cas la découverte a été fortuite.

Découverte suite à un signe clinique : 49% des patients présentaient une érythrose ,58 % des vertiges, 51% une fatigue, 69% des céphalées et 11% des patients ont présenté des prurits.

La splénomégalie et l'hépatomégalie ont été observées respectivement chez 33.33% et 6.66% des patients.

Découverte suite à un signe clinique : 4.44% des cas ont présenté une thrombose.

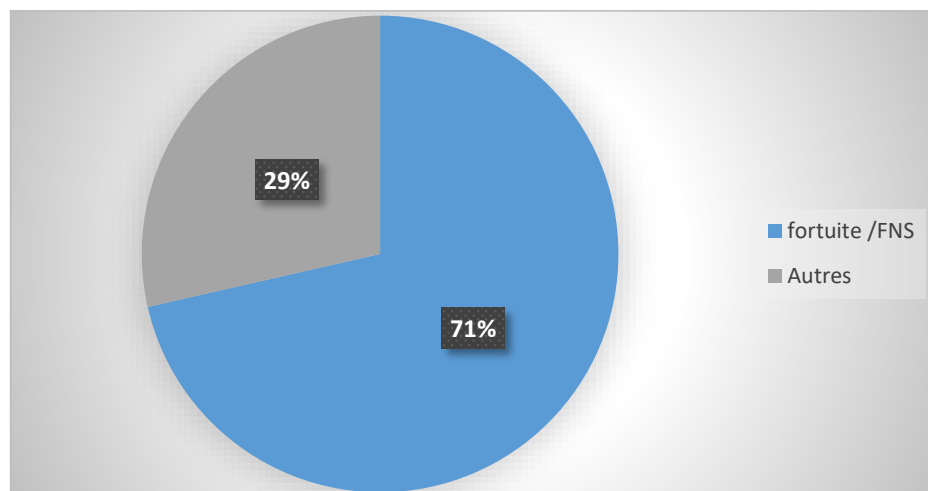


Figure 22 . répartition des patients atteints de la TE selon les circonstances de découverte

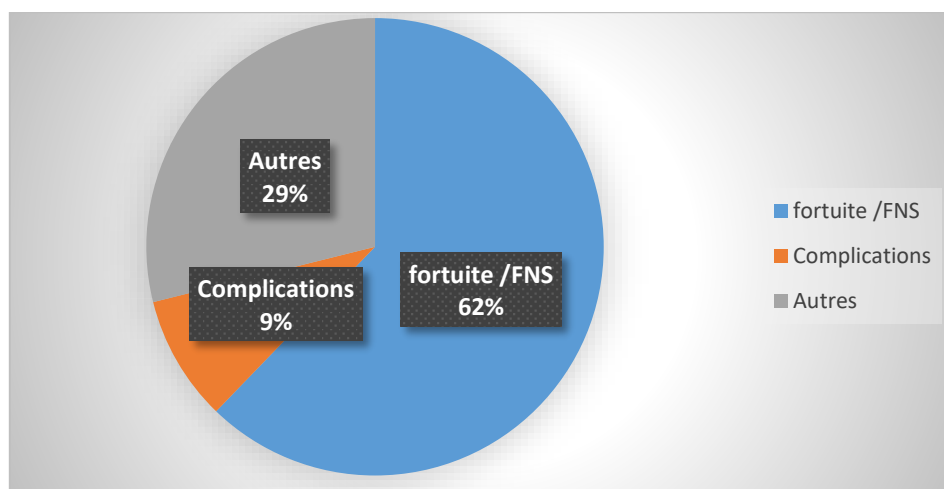


Figure 23. répartition des patients atteints de la PV selon les circonstances de découverte

- **Selon l'examen clinique initial:**

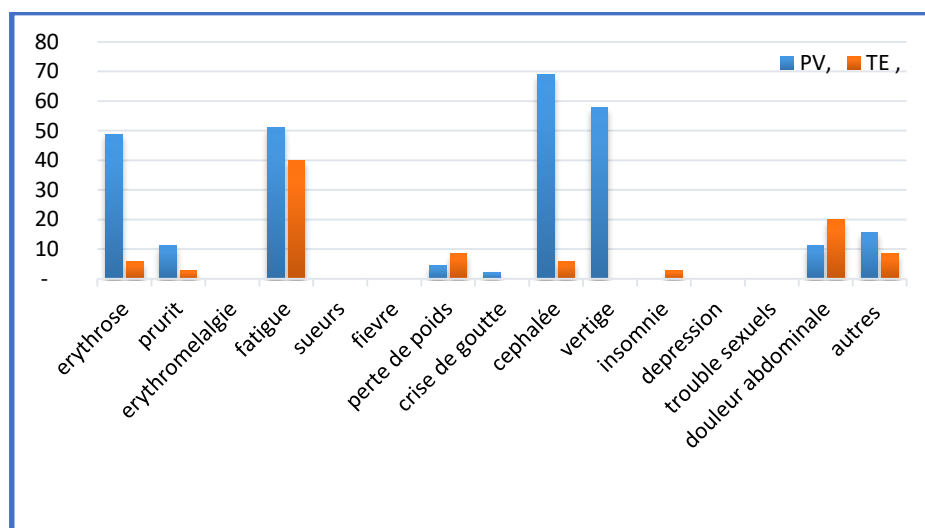


Figure 24. répartition des patients selon les signes cliniques.

Bilan de diagnostic :

- Pour la TE :

La NFS : La majorité des patients présentaient une thrombocytose (96.87%), suivie d'une hyperleucocytose chez (46.87%).

Biologie moléculaire : aucun malade n'a bénéficié de la recherche d'anomalies de CALR, MPL, JAK2 exon 12. La mutation JAK2 exon 14 était recherchée chez 07 malades revenant positif chez 03 patients et négative chez un patient (01).

Un patient a bénéficié de caryotype FISH

PBO : faite chez 32.

- Pour la PV :

La NFS : 100% des patients avaient des taux anormalement élevés d'hémoglobine et de l'hématocrite, 50% avaient une hyperleucocytose et 43.47% une thrombocytose.

Biologie moléculaire : aucun patients n'a bénéficié de caryotype FISH, CALR, MPL, JAK2 exon 12, alors que la recherche de la mutation JAK2 exon 14 était faite chez 15 patients ; 12 patients ont des résultats positifs et 03 négatifs.

Dosage de l'EPO : elle a été réalisée chez 27 cas revenant pathologiques chez 08 malades et normales chez 19 et 13 cas soit 28.26% ont bénéficié d'une mesure de la SaO2.

PBO: faite chez 38 patients.

Autres examens : Dans notre échantillon l'échographie cardiaque a été faite chez 44.65% des cas et l'EFR fait chez 38 cas soit 82.60%.

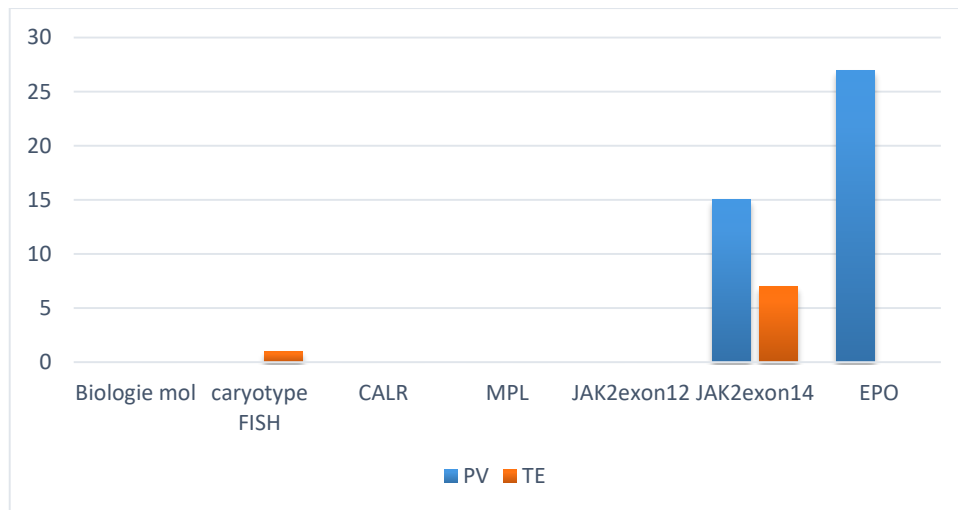


Figure 25. répartition des patients selon les examens faits

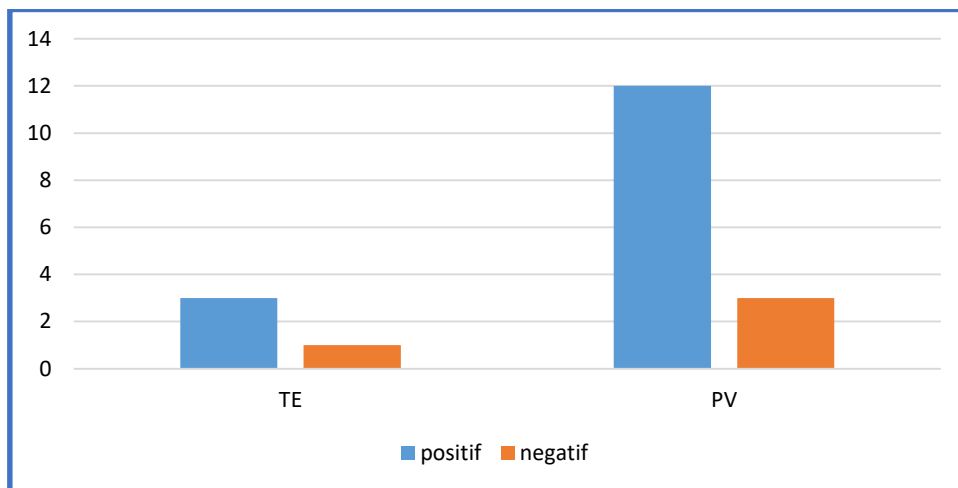


Figure 26. répartition des patients selon les résultats de la mutation JAK2exon14

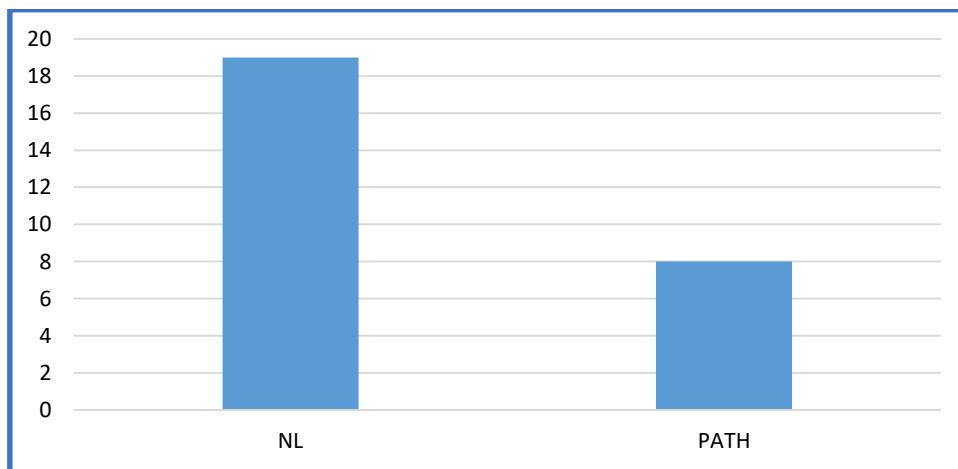


Figure 27. répartition des patients atteints de PV selon les résultats d'EPO

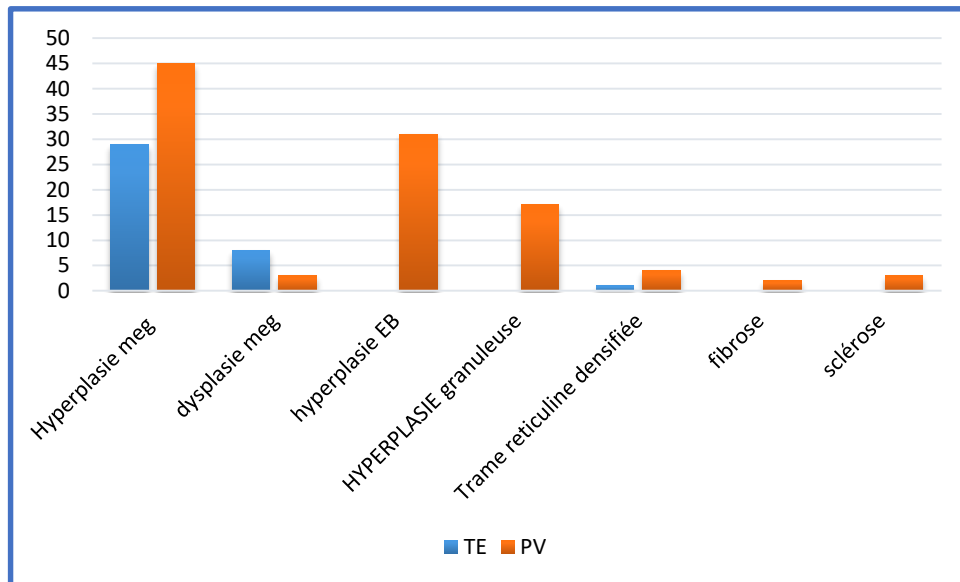


Figure 28. répartition des patients selon les résultats de la PBO

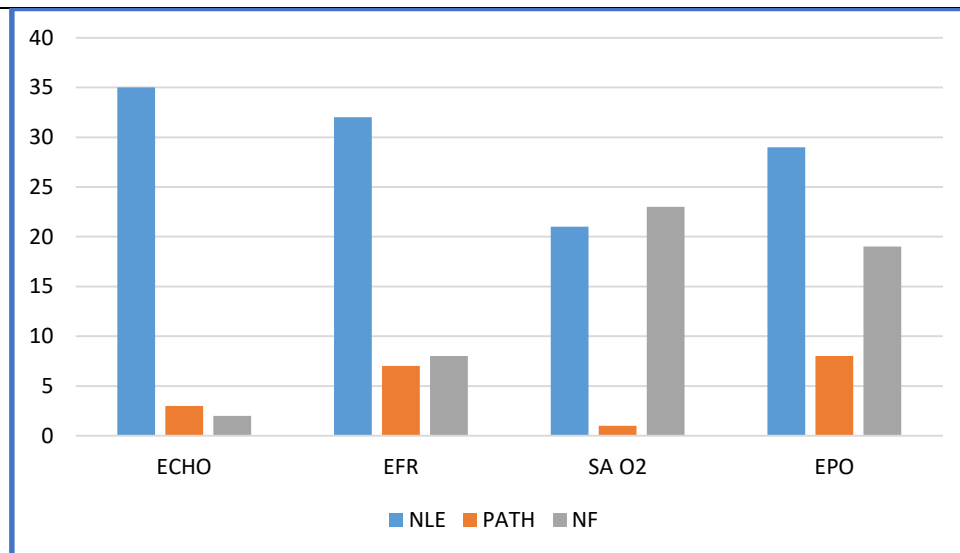


Figure 29. répartition des patients atteints de PV selon les examens (ETT, EFR, SAO2, EPO).

Prise en charge :

Tous les patients sont stables que se soit pour la TE ou pour la PV

❖ **Pour la TE :**

La totalité soit 100% de nos patients ont été mis sous Hydréa ; et 82.25% sous antiagrégant plaquettaire type aspirine et 6.25% des cas sous anti coagulant.

❖ **Pour la PV:**

Quatre vingt et onze pour cent des cas ont été mis sous Hydréa; 67.39% ont bénéficié de saigné ; 52.17% sont mis sous anticoagulant et 24% sous antiagrégant plaquettaire.

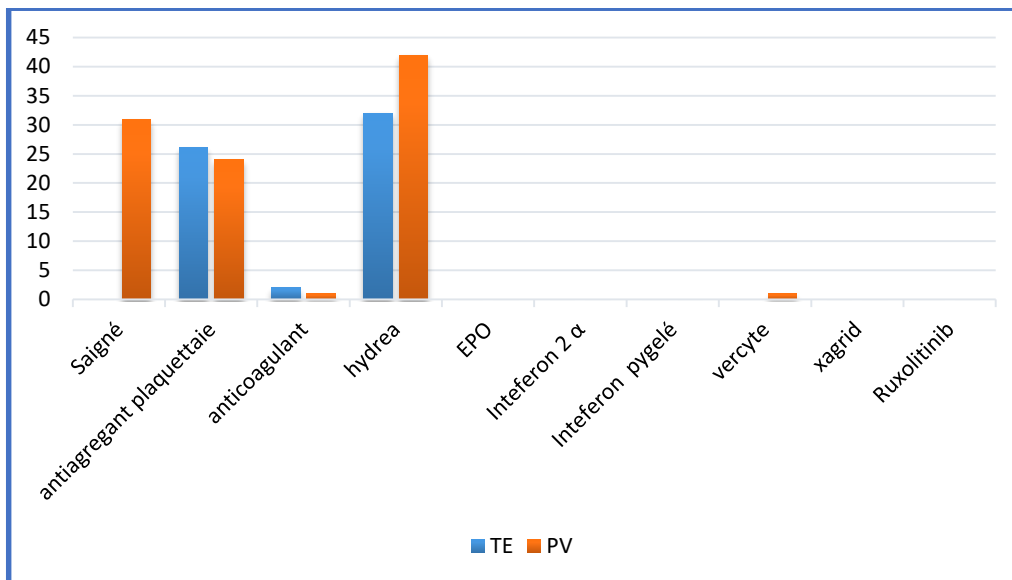


Figure 30. répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique

Pronostic :

❖ Pour la TE :

Une étude récente a ainsi proposé un score international **IPSET**, rapporté dans le Tableau 5, basé sur l'âge, la leucocytose, les antécédents de thrombose. (48)

FDR	Score		
	0	1	2
Âge	< 60 ans		≥ 60 ans
Leucocytose	< 1100 × 10 ⁹ /L	≥ 1100 × 10 ⁹ /L	
ATCD de thrombose	Non	Oui	
Risque	Faible (score = 0)	Intermédiaire (score = 1–2)	Haut (score = 3–4)
Survie médiane	Non atteinte	24,5 ans	13,8 ans

Tableau 05. Pronostic de la thrombocytémie essentielle.(48)

Nos résultats selon la classification IPSET :

- Risque faible : 19 cas (59.37%)
- Risque intermédiaire : 14 cas (43.75%)

❖ **Pour la PV :**

L'IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) propose un score pour les patients atteints de polyglobulie de Vaquez.(49).

Données	Variables	Valeurs	Score	Survie médiane
Âge	≥ 67 ans	5 pts	Haut risque ≥ 3 pt	8,3 ans (EU) (10,9 ans Europe)
	57-66 ans	2 pts		
	< 57 ans	0 pt		
Leucocytes	≥ 15 G/L	1 pt	Risque intermédiaire	15 ans (EU)
	< 15 G/L	0 pt	1-2 pt	(18,9 ans E.)
ATCD TVP	Oui	1 pt	Risque faible	26 ans (EU)
	Non	0 pt	0 pt	(27,8 ans E.)

Tableau 06. Facteurs pronostiques de survie des patients atteints de polyglobulie de Vaquez.(49)

Nos résultats selon la classification IWG-MRT :

- Risque faible : 21 cas (45.65%)
- Haut risque : 25 cas (54.34%)

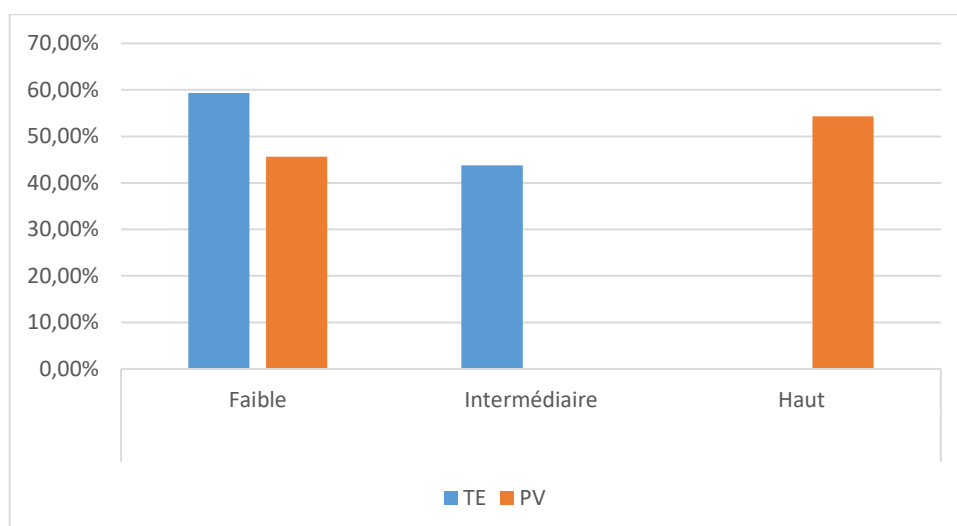


Figure 31. répartition des patients selon le score pronostic

Suivi :

- ❖ Pour la TE : Nous avons 27 patients (84.37%) vivants et 5 patients qui sont perdus de vue (15.62%).
- ❖ Pour la PV : Nous avons 34 cas vivants (73.91%) et 12 sont perdus de vue (26.09%).

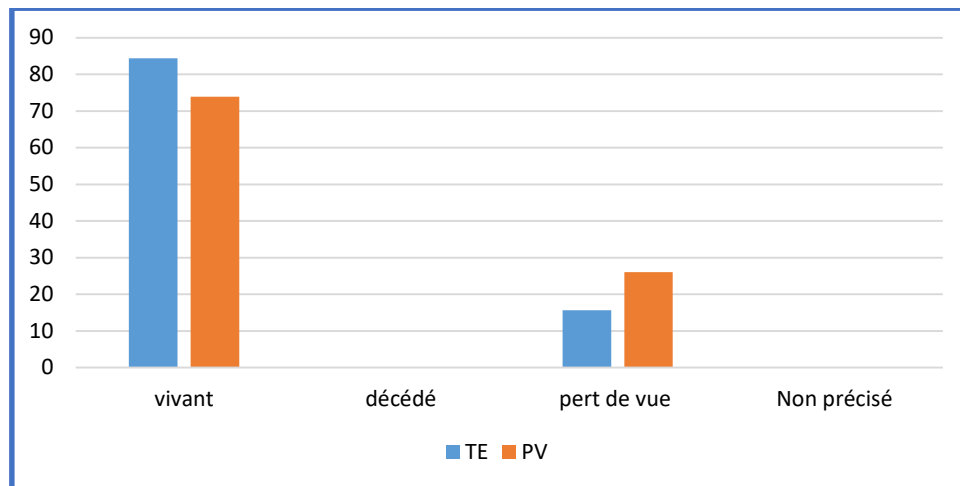


Figure 32. répartition des patients selon le suivi

V. Discussion :

I. Analyse des caractères épidémiologiques de la population étudiée :

1. Répartition selon l'origine géographique:

Dans notre étude, vu que la majorité des patients résident dans l'ouest algérien, nos résultats ne peuvent pas être concluants pour le territoire national et restent donc spécifiques pour la région ouest.

La différence d'échantillonnage entre ces wilayas de l'Ouest (Tlemcen, Ain Témouchent) peut être expliquée par le fait que la wilaya de Tlemcen est considérée comme un centre de référence pour la prise en charge de ces pathologies dans cette région.

Nous constatons qu'il n'y a pas d'influence de la situation géographique sur l'incidence de ces deux pathologies.

2. Répartition selon le sexe :

Les résultats obtenus sont en corrélation avec les données bibliographiques. En effet, plusieurs études ont rapporté une prédominance masculine dans la PV. Dans le groupe PV, le sexe ratio est de 1,3 en Algérie tandis qu'il est de 3 en France. (20) Ces observations sont en accord avec les résultats des enquêtes épidémiologiques nationales sur la PV et la TE, qui rapportent une

prédominance masculine pour la PV (sexe ratio égal à 1,3 selon l'étude de Belakehal et coll) et une prédominance féminine dans la TE (sexe ratio de 0,61) incluant 187 patients, ce qui concorde avec les résultats de notre série (sexe ratio de 1.11 de 78 patients avec un sex -ratio de 1.42 pour la PV et 0.77 pour la TE). (selon l'étude de djaouadi 2009 et l'étude de Belakehal et coll). (34)

Même pour les résultats de l'étude de BM.Benlabiod faite en 2021 sur une période de 5 ans incluant 1032 cas (prédominance masculine pour la PV avec un sex-ratio= 1.5 et féminine dans la TE avec un sex-ratio = 0.66). (44)

Par ailleurs, les enquêtes menées en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie, ont révélé que l'incidence des PV diffère de façon non significative entre le sexe masculin et féminin, alors que la population féminine est prédominante dans les cas de TE [(Johansson, 2004) ; (Titmarsh et al., 2014)]. (35),(38) Cette prédominance féminine est plus nette pour les moins de 40 ans et explique l'importance du diagnostic pour pallier aux problèmes rencontrés au cours des grossesses dans la TE [(Brière et Belluci, 2002) ; (Osca-Gelis et al., 2013)]. (37) (42).

3. Répartition selon les tranches d'âge :

Nos résultats sont en accord l'étude multicentrique effectuées à partir de 64 registres de cancers en Europe et qui montrent que l'incidence des NMP est plus élevée dans la tranche d'âge 60-69 ans avec une incidence de 11,8 par 100000 habitants par an. Alors qu'un faible taux d'incidence de (0,1 et 0,3) par 100 000 habitants est observé pour les tranches d'âge 0-14 ans et 15-24 ans respectivement (Visser et al., 2012). (46)

De plus, selon Monnereau et al., (2013) l'incidence des NMP est identique entre l'homme et la femme jusqu'à 40 ans puis elle augmente de 1,3 et 1,1 à 16,6 et 12,2 à l'âge de 85 ans. (47)

La moyenne d'âge de survenue de ces pathologies dans notre étude est de (60.78 ans dans la TE), (62.5 ans dans la PV) qui concorde avec l'étude de M.Ramaoun2021 (pour un nombre de 1475 patients l'âge moyen des patients était 60 ans) (45) et elle est proche de l'étude de BM.Benlabiod faite en 2021 (qui groupe 1475 patients la moyenne d'âge de PV est de 59.41 ans et 59.62 ans pour la TE). (44). Pour les PV, la tranche d'âge des 70-79 ans compte le plus grand nombre de cas (15 cas), suivie de celle de 60-69 ans et 50-59 ans avec 12 cas et 11 cas respectivement. Ces résultats sont proches des résultats de Belakehal et coll. Qui rapportent à l'échelle nationale un pic de fréquence de la PV pour la classe d'âge des 60-69 ans (Belakehal et al., 2014). (34)

Ensuite, nos résultats vont dans la même sens que la littérature occidentale qui rapporte un âge médian au diagnostic des PV entre 65 et 74 ans (Johansson et al., 2004 ; Moulard et all., 2014). (38).

Pour la TE, notre moyenne d'âge est de 62.5 ans, moyenne qui approche à la fourchette d'âge rapportée dans la littérature mondiale, à savoir entre 64,3 et 73 ans (Phekoo et al., 2006 ; Rohrbacher et al., 2008). (40) ,(41). Cependant, cette valeur est légèrement supérieure à la moyenne

rapportée par Djouadi en 2009 sur les 187 cas de TE recensés à l'échelle nationale (55 ans). (32). Dans notre étude on a observé que la tranche d'âge 60-69 et 70-79 ans ont le même nombre de cas (07 cas) le plus élevé suivis par la tranche d'âge 80-89 par 06 cas . Nos résultats sont en accord avec ceux de Djouadi en 2009, où un pic de fréquence des TE a été observé pour les plus de 70 ans (Djouadi, 2009). (32)

II. Analyse des caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques de la population étudiée :

1. Circonstances de découverte et présentation clinique:

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la PV est caractérisée par une érythrose qui est parfois associée à une thrombose, une SPMG et une HTA. Dans la TE, la thrombose est un signe clinique essentiel pouvant être accompagné d'une SPMG et d'une asthénie. Dans certains cas, elle est révélée par des thromboses veineuses splanchniques comme le syndrome de Budd-Chiari (Griesshammer et al., 1999 ; Dupuy et al., 2009). (43) (36).

Dans notre population de TE : nos observations retrouvent que dans 71.42% la découverte était fortuite (FNS), dans l'étude algérienne de Djouadi de 2009, la majorité des patients atteints d'une TE étaient asymptomatiques (68,46%) et seuls 19% présentaient une thrombose (Djouadi, 2009).alors que dans notre échantillon aucun malade ne présentait une thrombose, mais 45.71% ont une SPMG. (32)

Ensuite, l'étude de l'équipe de Belakehal a trouvé une faible fréquence des thromboses (7,43%), de syndrome d'hyperviscosité (2.89%) et de la splénomégalie (2%) et dans la PV. Par ailleurs, nos observations de l'érythrose faciale du groupe PV(6%) sont en accord avec les travaux multicentriques de Belakehal et al., 2014 en Algérie, qui ont rapporté 51% des cas présentaient cette pathologie et seuls 11% d'entre eux étaient asymptomatiques (Belakehal et al., 2014). (34).

2. Analyse des paramètres biologiques, génétiques et anatomopathologiques :

Nos résultats peuvent être expliqués par le faite que sur le plan biologique, la PV est caractérisée essentiellement par la présence d'une polyglobulie et des taux élevés d'hémoglobine et d'hématocrite, alors que la TE est caractérisée essentiellement par la présence d'une hyperplaquetose (Dupuy et al., 2009). (36).

Ceci est dû à la mutation JAK2V617F qui est la cause principale de ces pathologies, car la protéine JAK2 est activée par l'érythropoïétine (EPO) qui 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 (Nadjmi, 2015). (33).

Dans nos résultats pour la TE 96.8% des patients ont une thrombocytoses et 46.87 % ont une hyperleucocytose et pour la PV, 100% des patients avaient des taux anormalement élevés d'hémoglobine et de l'hématocrite, 50% avaient une hyperleucocytose et 43.47% une thrombocytose.

Une étude transversale, réalisée par l'équipe de Padaro et coll., portant sur 15 patients suivis pour : TE (N = 5), PV (N = 9) et MFP (N = 1).(50). Chez les patients atteints de TE, l'hyperplaquettose et l'hyperleucocytose étaient présentes à des fréquences respectives de 60% et 40%. Dans la PV, 22,22% des patients avaient une hyperleucocytose.

Dans l'étude de Nadjmi Les mêmes pourcentages ont été notés dans les deux groupes des patients présentant une hémoglobine élevée et un taux d'hématocrite élevé. Par ailleurs, une hyperplaquettose a été retrouvée chez 44, 44% des patients. (Nadjmi, 2015). (33).

Les résultats présentés dans ces 02 études sont un peu faible par rapport a nos résultats.

La recherche du **BCR-Abl** par FISH ou biologie moléculaire n'été pas faite chez notre population parce que ces examens ne sont pas disponible au niveau des centres hospitaliers de même que pour la recherche de la mutation JAK2exon 14 qui était réalisé que chez 15 patients (à titre externe) pour la même raison de non disponibilité et aussi du fait que le cout de ces bilans en laboratoire privés est très élevé. Ces obstacles rendent le diagnostic difficile car la recherche de la mutation JAK2 est un élément essentiel pour le diagnostic.

Le dosage de l'EPO est réalisé que pour les patients ayant la PV car ce dosage est considéré comme une aide au diagnostic de la PV par les hématologues surtout en l'absence de la mutation.

La réalisation de la PBO a été faite pratiquement chez tout les patients car elle représente un critère majeure au diagnostique et ceci selon les critères diagnostique de l'OMS 2016.

Le bilan diagnostique fait par l'OMS est respecté chez 29 cas de PV (63.04%); alors qu'il ne représente que 18.75% pour les cas de TE.

Au total on peut dire qu'on n'a pas vraiment respecté les critères diagnostic de l'OMS et ceci est du à la non disponibilité des moyens diagnostiques.

3. Prise en charge thérapeutique :

Nos résultats peuvent être expliquées par le fait que la prise en charge des thrombocytémies essentielles vise d'une part à prévenir la survenue d'une thrombose d'où l'utilisation de l'aspirine (26 cas qui représente 82.25 %) ou d'une hémorragie et d'autre part à diminuer si nécessaire le nombre des plaquettes sanguins en utilisant un traitement cytoréducteur qui est l'Hydréa pour tout les patients de notre échantillon atteint de TE (100%).

Pour la PV la prise en charge consiste à limiter le risque thrombo-hémorragique, traiter les symptômes et prévenir la transformation en leucémie, d'où l'utilisation de :

- Saigné (67.39 % des cas) pour maintenir une hématocrite autour de 45 % et une hémoglobine inférieure à 17g/dL.
- Aspirine (52.17% des cas).
- Hydréa (91.30% des cas).

La plupart de nos malades reçoivent l'Hydréa, nous avons qu'un cas d'un PV qui est sous Anagrélid (le traitement est acheté par le malade lui-même, car cette molécule ainsi que pour les autres molécules qui ont une indication en cas de contre indication, d'intolérance ou de non réponse à l'Hydréa leur utilisation reste aussi limitée est ceci est dû à la non disponibilité au niveau des centres hospitaliers et aussi au fait que ces molécules ne sont même pas enregistrés au niveau de la pharmacie centrale d'Algérie).

VI. Conclusion :

Le diagnostic des SPM est resté difficile en l'absence d'anomalie moléculaire spécifique jusqu'à la découverte de la mutation JAK2V617. Cette mutation permet non seulement d'améliorer le diagnostic mais aussi de concevoir des thérapies moléculaires visées dans ces hémopathies malignes. En Algérie : le diagnostic moléculaire qui repose sur la recherche de la mutation JAK2V617 ainsi que d'autres mutations similaires n'est pas bien développé dans nos centres hospitaliers.

L'étude du profil épidémiologique de la population qui englobe 78 patients suivis au niveau du service d'hématologie (CHU tlemcen - Centre de lutte contre le cancer Tlemcen) montre que ces pathologies sont peu fréquentes et la détermination de la mutation JAK2V617 chez les patients atteints de SMP est un outil primordial pour le diagnostic mais non fait pour la plupart des patients.

A partir de l'ensemble de nos résultats, nous avons constaté que les critères diagnostiques établis par l'OMS ne sont pas respectés par le fait de la non disponibilité des examens et les moyens diagnostics au niveau de nos centres hospitaliers et même la prise en charge est limitée par la disponibilité de quelques produits thérapeutiques seulement, donc il serait souhaitable de :

- ✓ Respecter la stratégie diagnostic faite par l'OMS (test JAK2) dans les services hospitaliers
- ✓ Etablir des registres de SMP pour mieux connaître ces pathologies, considérés comme rare jusqu'à ce jour.
- ✓ Introduire les nouvelles molécules thérapeutiques dans les protocoles thérapeutiques.

Enfin, pour améliorer la prise en charge de ces patients, il serait intéressant d'élargir cette étude à la recherche de facteurs de risque pour les SMP par l'augmentation de la population d'étude et la détection d'autres mutations caractéristiques de ces pathologies chez les patients dépourvus de la mutation JAK2V617F (CALR, MPL...).

ABREVIATIONS

MDS/MPN : Syndromes myélodysplasiques/myéoprolifératifs

NMP: Syndromes myéoprolifératifs

MDS : Syndromes myélodysplasiques

MO : Moelle osseuse

RARS-T : L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne avec thrombocytose

MDS-RS : Syndromes myélodysplasiques avec sidéroblastes en couronne

JAK2 : Janus kinase 2

MDS/MPN-U: Néoplasme myélodysplasique/myéoprolifératif inclassable

OMS : Organisation mondiale de la santé

Hb: Hémoglobine

HT/HTE: hématocrite

VGM : Volume globulaire moyen

VGT: Volume globulaire total

PQT : plaquettes

GB : Globules blancs

PNN : polynucléaires neutrophiles

IPSS-R : L'international Prognostic Scoring System-Revised

IPSS : International prognosis scoring system

PCR : Polymerase Chain Reaction

EPO: Érythropoïétine

BCR-ABL 1: Breakpoint Cluster Region- Abelson

JH1 : JAK Homology domain 1

JH2 : JAK Homology domain 2

TPO: Thyroperoxydase

G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GM-CSF: Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

STAT : Signal Transducer and Activators of Transcription

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

PI3K: phosphoinositide 3-kinase

TET2: Ten-eleven-translocation 2

PV : poluglobulie de vaquez
TE :thrombocytemie essentielle
HPMG:hépatomégalie
SPMG :splénomégalie
MFP:myélofibrose primitive
FER: Ferritine
FERM: 4-1 Ezrin, Radixin, Moesin
FOXO3A:Forkhead box protein
FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfer
Gab1: GRB2 associated binding protein 1
G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF: Granulocyte/Macrophage-colony stimulating factor
GSK3: Glycogen Synthase Kinase 3
HTA : Hypertension Artérielle
IDH :Isocitrate déshydrogénase
IFN : Interferon
IGF: Insulin-like Growth Factor
IL: Interleukine
IRS-2 : Insulin Receptor Substrate 2
JAK2 : Janus kinase de la protéine 2
JH: Jak Homology domain
JNK: C-Jun N-terminal kinase
LA :LeucémieAigue
LDH : Lactate déshydrogénase
LMA :LeucémieMyéloideAigue
LMC :LeucémieMyéloideChronique
LNK :Lymphocyte Adapter protein ou « linker »
FER: Ferritine
PEC : prise en charge

Annexe :

Profil épidémiologique national des syndromes myeloprolifératifs chroniques ph- (SMPC Ph-)
Etude sur 5ans [2015-2019]

Identification du patient

Nom /prénom :

Date de naissance :

Âge (année)

Sexe : masculin(1)/féminin(2)

Adresse de patient : wilaya :

Commune :

Profession :

ATCD

HTA/ Oui(1) Non (2)

Cardiopathie/ Oui(1) Non (2)

Diabète /Oui(1) Non (2)

Atteinte hépatique /Oui(1) Non (2)

Atteinte pulmonaire /Oui(1) Non (2)

Atteinte rénale/ Oui(1) Non (2)

Tabac/ Oui(1) Non (2)

Alcool /Oui(1) Non (2)

Exposition aux produits chimiques /Oui(1) Non (2)

Exposition aux radiations /Oui(1) Non (2)

ATCD personnels de cancer /Oui(1) Non (2)

ATCD familiaux de cancer /Oui(1) Non (2)

1
1
1
1
1
1
1
1
1
1
1
1
1

Circonstances de découverte

Fortuite /FNS /Oui(1) Non (2)

Lors d'une complication/ Oui(1) Non (2)

Autres / Oui(1) Non (2)

Date de début des symptômes :

Date de consultation :

1	2
1	2
1	2

Tableau clinique

Érythrose faciale / Oui(1) Non (2)

Prurit / Oui(1) Non (2)

Erythromelalgie/ Oui(1) Non(2)

Fatigue / Oui(1) Non (2)

Sueurs / Oui(1) Non (2)

Fièvre / Oui(1) Non (2)

Perte de poids/ Oui(1) Non (2)

Crise de goutte/ Oui(1) Non (2)

Céphalées/ Oui(1) Non (2)

Vertiges/ Oui(1) Non (2)

Insomnie / Oui(1) Non (2)

Dépression/ Oui(1) Non (2)

Troubles sexuelles / Oui(1) Non (2)

Douleurs abdominales / Oui(1) Non (2)

Autres à préciser / Oui(1) Non (2)

1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2

Radiologie /endoscopie

Thrombose / Oui(1) Non (2)

HTP / Oui(1) Non (2)

SPM / Oui(1) Non (2)

HPM/Oui(1) Non (2)

Hémorragie / Oui(1) Non (2)

Varices (vo) / Oui(1) Non (2)

Diagnostic : (critères OMS 2008/2016)

NFS=

GB=

HB=

Plaquettes=

VGM=

CCMH=

PN % =

L% =

Dystrophie GR (larmes) oui(1) Non(2)

VS=

Fg=

CRP=

EDPα₂ =

rgl=

FAN 1(+)/ 2(-)/ 3non fait

AC antiDNA 1(+)/ 2(-)/ 3non fait

Volume globulaire total (VGT) NL(1) Path (2) NF(3)

PBO : NL(1) Path (2) NF(3)

Hyperplasie Mégac /Oui(1) Non (2)

Dysplasie mégac / Oui(1) Non (2)

Hyperplasie Eb / Oui(1) Non (2)

Hyperplasie granuleuse / Oui(1) Non (2)

Trame réticuline densifiée /Oui(1) Non (2)

Fibrose / Oui(1) Non (2)

Sclérose / Oui(1) Non (2)

PBO non faite / Oui(1) Non (2)

Echographie cardiaque NL(1) Path (2) NF(3)

EFR NL(1) Path (2) NF(3)

SaO₂ NL(1) Path (2) NF(3)

EPO= NL(1) Path (2) NF(3)

JAK2 exon14 positif (1) négatif (2) non fait (3)

JAK2 exon12 positif (1) négatif (2) non fait (3)

MPL positif (1) négatif (2) non fait (3)

CARL positif (1) négatif (2) non fait (3)

Caryotype/FISH fait(1) non fait(2)

Bio Mol fait(1) non fait(2)

Diagnostic définitif

Pv. Polyglobulie primitive (1)

TE. Thrombocytemie primitive (2)

MP. Myelofibrose primitive (3)

Myelofibrose secondaire(4)

1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2

1	2
---	---

1	2	3
1	2	3
1	2	3
1	2	3

1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2

1	2	3
1	2	3
1	2	3
1	2	3
1	2	3
1	2	3
1	2	3
1	2	3

1	2
1	2

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Myelofibrose secondaire post PV(5)
Myelofibrose secondaire post TE(6)
Date du diagnostic

--	--	--	--	--	--	--	--

Pronostic:

MP IPSS

Age >65ans (1p) Oui(1) Non (2)
Symptômes (1p) Oui(1) Non (2)
Hb<10 (1p) Oui(1) Non (2)
GB>25000 (1p) Oui(1) Non (2)
Blastes ≥1%(1p) Oui(1) Non (2)

1	2
1	2
1	2
1	2
1	2

Score =

PV

GB> 15000(1p) Oui(1) Non (2)
Thrombose veineuse (1p) Oui(1) Non (2)
Age 57-66ans (2p) Oui(1) Non (2)
≥67 ans (5p) Oui(1) Non (2)

1	2
1	2
1	2
1	2

Score=

TE

GB≥ 11000 (1p) Oui(1) Non (2)
Age ≥60 (2p) Oui(1) Non (2)
Thrombose (1p) Oui(1) Non (2)

1	2
1	2
1	2

Score =

Traitement :

Date de début de traitement
Saignées (Hte <45%) /Oui(1) Non (2)
Antiagrégants/aspirine / Oui(1) Non (2)
Anticoagulants /Oui(1) Non (2)
Hydréa / Oui(1) Non (2)
EPO / Oui(1) Non (2)
Interféron 2α / Oui(1) Non (2)
Interféron pegylé/ Oui(1) Non (2)
Vercyte / Oui(1) Non (2)
Xagrid / Oui(1) Non (2)
Ruxolitinib/ Oui(1) Non (2)

--	--	--	--	--	--	--	--

1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2
1	2

Evolution

Maladie stable (1)
Transformation /myelofibrose (2)
Evolution HTP /cirrhose (3)
Transformation L/A/MDS (4)

1
2
3
4

Survie :

Date des dernières nouvelles
Vivant (1)
DCD (2)
PDV (3)
Non précisé (4)

--	--	--	--	--	--	--	--

1
2
3
4

Source d'information (service d'hématologie de) :

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Dr Houti. cours des syndromes myeloproliferatifs. Module d'hematologie 4 eme année medecine tlemcen. 2016
- (2) Heuck G. Zwei Falle von Leukamie mit eigenthumlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. (Two cases of leukemia with peculiar Blood and bone marrow findings, respectively). Arch Pathol Anat Physiol Virchow. 1879 ; 78 :475-496
- (3). Vaquez H. Sur une forme spéciale de cyanoses accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistente (On a special form of cyanosis accompanied by excessive and persistent erythrocytosis). compt rend soc de boil and suppl note, Bull et mem Soc med d'hop de paris, 3ser 1895; 12:601892; 4:384-388
- (4). Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia. jan 2008;22(1):3-13.
- (5) Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. 1951;6(4):372-5.
- (6). Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387-97.
- (7). Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet Lond Engl. 2005;365(9464):1054-61.
- (8). Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779-90.
- (9). James C, Ugo V, Le Couédic J-P et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 28 avr 2005;434(7037):1144-8.
- (10). Pikman Y, Lee BH et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. 2006;3(7):e270.
- (11). Scott LM, Tong W, Levine RL et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007;356(5):459-68.
- (12). Pikman Y, Levine RL. Advances in the molecular characterization of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders. Curr Opin Oncol. 2007;19(6):628-34.
- (13). Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391-405.

- (14). Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2379-90.
- (15): J.-C. Chomel * , N. Sorel , C. Mayeur-Rousse , A.G. Turhan. Les syndromes myéloprolifératifs. *Myeloproliferative disorders. Revues générales et analyses prospectives.* 2008.
- (16). Robb L. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. *Oncogene.* 2007;26(47):6715-23.
- (17). Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA. *Biologie moléculaire de la cellule: De Boeck, 3^{ème} édition 2005.*
- (18) Vainchenker W, Delhommeau F, Constantine scu SN et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011;118(7):1723-35.
- (19) . Chauveau A, Ianotto J-C, Ugo V, Lippert E. Mutations de la calréticuline dans les syndromes myéloprolifératifs : le chaînon manquant ? *Hématologie* 2014;20 (1) : 15-9.
- (20) Roland Mertelsmann ,Monika Engelhardt ,Dietmar P. Berger ,*Precis d'hématologie et d'oncologie , Springer-Verlag France, Paris, 2010;1047; 7.3.1–7.3.4.; 458(1)-459*
- (21) Guillemette FOUQUET. *Pratiques courantes diagnostiques et thérapeutiques dans la Polyglobulie de Vaquez et la Thrombocytémie Essentielle. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Lille 2. 2018.*
- (22) Benmansour née Benghella Meriem. *Etude épidémiologique des syndromes myéloprolifératifs chroniques dans l'ouest Algérien : caractérisation moléculaire. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Université de tlemcen. 2016*
- (23) Marc Maynadié. *Révision de la classification des syndromes myéloprolifératifs selon l'OMS en 2016. Revue francophone des laboratoires. 2017 ; 492 :25-28*
- (24) Dr Valérie Ugo. *Maladie de Vaquez. La revue du praticien, Vol .56 , 2006 : 1941-1948*
- (25) Glen J, Titmarsh, Andrew S, Duncombe, Mary Frances McMullin. *How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis, American Journal of Hematology, Wiley Periodicals, Inc. Vol. 89, No. 6, June 2014 : 581–587, V C 2014 (581).*
- (26) Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. *The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. Haematologica. 2006;91(10):1400-4.*
- (27) Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. European journal of haematology. 2014;92(4):289-97.*
- (28) Briere JB. *Essential thrombocythemia. Orphanet journal of rare diseases. 2007;2:3.*

- (29) Cuneo A, Cavazzini F. Essential thrombocythemia (ET). Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. 2007;11(1):25-26.
- (30) Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. American journal of hematology. 1999;61(1):10-5.
- (31) Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. Blood cancer journal. 2018;8(1):2.
- (32) Djouadi, K. Approche Epidémiologique de la Thrombocytémie Essentielle en Algérie à propos de 187. Travail coopératif et multicentrique. Revue Algérienne d'hématologie. Septembre . (2009): 16-19.
- (33) Najmi.I. Mutation JAK2 dans les hémopathies malignes au chu Hassan II de Fes (à-propos 27 cas) université Sidi Mohamed ben Abdellah faculté de médecine et de pharmacie pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. thèse n° : 055 /15. (2015).
- (34) Belakehal, SE., Mrabet, R., Touhami, H., Abdennebi, N., Boukhemia, F., Hamladji, MR., et Lamara, D. Approche Epidémiologique de la Polyglobulie de Vaquez en Algérie: travail coopératif et multicentrique, à propos de 484 cas. Revue Algérienne d'hématologie, Septembre 2014: 8/9.
- (35) Titmarsh, G.J., Duncombe, A.S., McMullin, M.F., O'Rorke, M., Mesa, R., Vocht, F., et Anderson, L.A. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. American Journal of Hematology, 89 (6), 2014: 581-587.
- (36) Dupuy, E Stratégies Thérapeutiques et prophylaxie des complications Thrombotiques dans la Thrombocytémie Essentielle. John libbey eurotext, 3 (8), 1996: 170-175.
- (37) Brière J., Bellucci S. Groupe d'étude sur la thrombocytémie essentielle. Résultats de l'enquête nationale sur les thrombocytémies essentielles. Congrès de la société Française d'Hématologie. 2002.
- (38) Johansson, P., Kutti, J., Andreasson, B., Safai-Kutti, S., Vilen, L., Wedel, H., et Ridell, B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. Journal of internal medicine, 256 (2), 2004 : 161-165.
- (39) Griesshammer, M., Bangerter, M., Sauer, T et al. Aetiology and Clinical Significance of Thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J. Intern Med, 245 (3), 1999 : 295-300
- (40) .Phekoo, K.J., Richards, M.A., Moller, H., Schey, S.A., et South Thames Haematology

Specialist Committee. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*, 91 (10), 2006 : 1400-1404.

(41) Rohrbacher, M., Berger, U., Hochhaus, A., Metzgeroth, G., Adam, K., Lahaye, T., et Hehlmann, R. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany, *Leukemia*, 23 (3), 2009 : 602

(42) Ossa-Gelis, G., Puig-Vives, M., Saez, M., Gallardo, D., Lloveres, N., et Marcos-Gragera, R. Population-based incidence of myeloid malignancies: fifteen years of epidemiological data in the province of Girona, Spain, *haematologica*, 98 (8), 2013 : e95-e97

(43) Griesshammer, M., Bangerter, M., Sauer, T et al. Aetiology and Clinical Significance of Thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J. Intern Med*, 245 (3), 1999 : 295-300

(44) Benlabiod, Rekab, lamraoui; Diagnostic des syndromes myeloproliferatifs phi négatifs :étude nationale multicentrique ,la revue nationale d'hematologie 30 octobre 2021:31.

(45) Ramaoun ,Ouabel,Abdennebi ;Appoche épidemiologique nationale des syndromes myéloprolifératifs chroniques (MPN) :ph-Etude su 05ans (2015-2009) groupe de travail des syndromes myéloprolifératifs chroniques ph-; la revue nationale d'hematologie 30 octobre 2021:30

(46) Visser, O., Trama, A., Maynadie, M., Stiller, C., Marcos-Gragera, R., De Angelis, R., et RARECARE Working Group. Incidence, survival and prevalence of myeloide malignancies in Europe. *European Journal of Cancer*, 48 (17), 2012 : 3257-3266.

(47) Monnereau, A., Remontet, L., Maynadié, M., Binde-Foucard, F., Belot, A., Troussard, X., et Bossard, N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres du réseau Francim. 2013.

(48) Cheminant M, Delarue R. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient porteur d'une thrombocytose. *Rev Med Interne*. 2013 : 02.020.

(49) Anaig Dagherne. Jean-Christophe Ianotto. Polyglobulie de Vaquez :enfin un score pronostique ?. *Hematologie* vol. 19 n8 6, novembre-d_ecembre 2013 : 357

(50) DJEKOUN , SIAMALUBE. La Recherche de la Mutation JAK2 V617F dans les Néoplasmes Myéloprolifératifs. Mémoire de Master. Université Blida 1. 2020,107(1),78.

