



*ABBREVIATIONS*

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is written in a stylized, serif font within the frame.

## Liste des abréviations

<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéomédulaire
<b>ERP-O</b>	: Recepteur de l'erythropoïétine
<b>GAP</b>	: GTPase activating protein
<b>GDP</b>	: Guanosine diphosphate
<b>GTP</b>	: Guanosine triphosphate
<b>HMIM V</b>	: Hopital militaire d'instruction Mohamed V
<b>IBMTR</b>	: International bone marrow transplantation registry
<b>INF-a</b>	: Interferon a
<b>IL3-R</b>	: Recepteur de l'interleukine
<b>IRIS</b>	: International randomized study of interferon vs ST1571
<b>ISCN</b>	: international system for human cytogenetic nomenclature
<b>ITK</b>	: Inhibiteur tyrosine kinase
<b>JAK</b>	: Janus activated kinase
<b>LMC</b>	: Leucémie myéloïde chronique
<b>LMMC</b>	: Leucémie myélomonocytaire chronique
<b>MDS</b>	: Myélodysplasic syndromes
<b>MP</b>	: Myélofibrose primitive
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PNN</b>	: Polynucluaire neutrophile
<b>PPMF</b>	: Post polycythemib myélofibrosis
<b>PV</b>	: Polyglobulie de vaquez
<b>PVSG</b>	: Polycythémia vera study group
<b>RCC</b>	: Réponse cytogénétique complète
<b>RHC</b>	: Réponse hématologique complète
<b>SMP</b>	: Syndromes myéloprolifératifs
<b>SPM</b>	: Splénomégamlie
<b>TE</b>	: Trombocytémie essentielle
<b>TPO-R/MPL</b>	: Recepteurs de thrombopoïétine



*Liste des tableaux et des figures*

## Liste des tableaux

- Tableau I** : Répartition des patients atteints de SMP en fonction du service
- Tableau II** : Répartition des syndromes myéloprolifératifs selon l'âge
- Tableau III** : Critères clinicobiologiques d'accélération selon l'international bone marrow transplantation registry (IBMTR)
- Tableau IV** : Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de Jak2 dans la maladie de Vaquez
- Tableau V** : Critères diagnostiques OMS de la Maladie de Vaquez
- Tableau VI** : Facteurs de risque de thrombose dans la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle
- Tableau VII** : Traitement de la maladie de Vaquez
- Tableau VIII** : Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de Jak2 dans la thrombocytémie de Vaquez
- Tableau IX** : Critères diagnostiques OMS de la thrombocytémie essentielle
- Tableau X** : Traitement de la thrombocytémie essentielle
- Tableau XI** : Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de Jak2 dans la myélofibrose primitive
- Tableau XII** : Critères diagnostiques WHO de la myélofibrose primitive

## Liste des figures

- Figure 1** : fréquence des différents types des SMP selon notre étude
- Figure 2** : répartition des SMP selon le sexe
- Figure 3** : fréquence des signes cliniques dans la LMC selon notre étude
- Figure 4** : fréquence des différents troubles de l'hémogramme dans la LMC dans notre étude
- Figure 5** : découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs
- Figure 6** : classification simplifiée des SMP
- Figure 7** : translocation réciproque t(9,22)
- Figure 8** : représentation schématique de la protéine Abl
- Figure 9** : représentation schématique de la protéine Bcr.
- Figure 10** : Les gènes BCR et ABL, les ARNm les plus fréquemment retrouvés dans les hémopathies malignes, ainsi que les protéines
- Figure 11** : les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par Bcr- Abl
- Figure 12** : frottis de moelle très riche d'une LMC avec des mégacaryocytes de petites tailles
- Figure 13** : myélogramme au cours d'une LMC
- Figure 14** : translocation (9,22) (q34 ; q11)
- Figure 15** : technique FISH qui montre un spot de fusion localisé sur le chromosome 22q-
- Figure 16** : représentation schématique des protéines JAK2 sauvages et mutées
- Figure 17** : modèle de la pathogénèse des syndromes myéloprolifératifs non LMC
- Figure 18** : aspect histologique d'une PV
- Figure 19** : frottis de sang x 50 : dacrocytes dans une myélofibrose
- Figure 20** : myélofibrose primitive x 40 Giemsa
- Figure 21** : myélofibrose primitive : mise en évidence de la trame réticulinique
- Figure 22** : myélofibrose primitive : stade d'ostéosclérose



<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Patients et méthodes</b>	<b>4</b>
I. Patients	5
II. Méthodes	5
III. Cadre d'étude	6
<b>Résultats</b>	<b>7</b>
I. Répartition des syndromes myéloprolifératifs	8
II. Age	8
III. Sexe	9
IV. La présentation clinique et biologique	9
1. La leucémie myéloïde chronique	9
1-1) La présentation clinique	9
1-2) La biologie	10
2. La polyglobulie de vaquez	11
2-1) La présentation clinique	11
2-2) La biologie	11
3. La thrombocytémie essentielle	12
3-1) La présentation clinique	12
3-2) La biologie	12
4. La myélofibrose primitive	13
4-1) La présentation clinique	13
4-2) La biologie	13
<b>Discussion</b>	<b>14</b>
I. Généralité	15
II. Historique	15
III. Classification des SMP	16
IV. La leucémie myéloïde chronique	17
1. La physiopathologie	18
2. Les facteurs de risques	24
3. Les données épidémiologiques	24
3-1) La fréquence	24
3-2) L'âge	24
3-3) Le sexe	
4. La présentation clinique	25
5. La biologie	27
5-1) L'hémogramme	28
5-2) Le myélogramme	29
5-3) La biopsie ostéomédullaire	29
5-4) Le caryotype	29
5-5) Détection du réarrangement BCR-ABL	30
6. Le diagnostic différentiel	32
7. Les complications	33
7-1) La thrombocytose	33

7-2) La leucostase.....	33
7-3) L'hyperuricémie.....	33
7-4) L'insuffisance médullaire.....	33
8. Les facteurs de risques.....	34
9. Le traitement.....	35
9-1) Les traitements classiques.....	35
9-2) Les traitement récents : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	36
V. Les syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatifs.....	36
1. La physiopathologie.....	37
1-1) La mutation JAK2V617F.....	37
1-2) Autres mutations.....	39
2. La polyglobulie de vaquez.....	41
2-1) Les données épidémiologique.....	41
2-2) La présentation clinique.....	42
2-3) La biologie.....	42
2-4) Les critères diagnostiques.....	46
2-5) Les diagnostics différentiels.....	46
2-6) Les complications.....	48
2-7) Le traitement.....	49
3. La thrombocyémie essentielle.....	50
3-1) Les données épidémiologiques.....	50
3-2) La présentation clinique.....	51
3-3) La biologie.....	51
3-4) Les critères diagnostiques.....	53
3-5) Le diagnostics différentiels.....	54
3-6) Les complications.....	54
3-7) Le traitement.....	56
4. La myélofibrose primitive.....	57
4-1) Les données épidémiologiques.....	57
4-2) La présentation clinique.....	57
4-3) La biologie.....	59
4-4) Les critères diagnostiques.....	63
4-5) Les diagnostics différentiels.....	64
4-6) Les complications.....	64
4-7) Le traitement.....	66
<b>Conclusion.....</b>	<b>68</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>70</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>77</b>





**INTRODUCTION**

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) regroupent un ensemble, relativement hétérogène, d'hématopathies malignes, caractérisées par, une prolifération clonale des cellules myéloïdes, avec une conservation de leur capacité de différenciation [1].

Les entités les plus classiques, regroupées dans les SMP sont, celles décrites par William Dameshek [2], il s'agit de la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de vaquez appelée également polyglobulie vraie (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MP) ou splénomégalie myéloïde. Par ailleurs, l'organisation mondiale de la santé (OMS), a adopté une classification pour les hémopathies malignes, notamment les SMP, qui a subi plusieurs vérifications, dont la dernière remonte à 2008 [3]

La physiopathologie des SMP, a bénéficié d'énorme progrès, cytogénétique et moléculaire. La LMC est associée à un marqueur chromosomique spécifique, le chromosome Philadelphie. Ce chromosome est formé suite à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, qui mène à la fusion des gènes BCR et ABL. La protéine chimérique résultante, est une tyrosine kinase constitutivement active qui est responsable de la maladie [4].

La physiopathologie des autres SMP, est restée inconnue, jusqu'à la découverte de la mutation ponctuelle du gène codant pour la protéine JAK2, il s'agit de la modification d'une phénylalanine en position 617 par une valine, d'où le nom de mutation JAK2(V617F) [5]. Cette mutation est retrouvée dans 95% des cas de PV, et 50% des cas de la TE et MP [6]. D'autres mutations, beaucoup plus rares, ont été également découvertes dans le gène codant pour JAK2, ou dans le gène codant pour le récepteur à la thrombopoïétine (MPL) chez certains patients JAK2 V617F négatifs.

Les SMP restent longtemps asymptomatiques, et dans la majorité des cas, le diagnostic est suspecté devant les données d'une numération formule sanguine, réalisée pour une autre

**Syndromes myéloprolifératifs**  
**A propos de 53 cas et revue de la littérature**

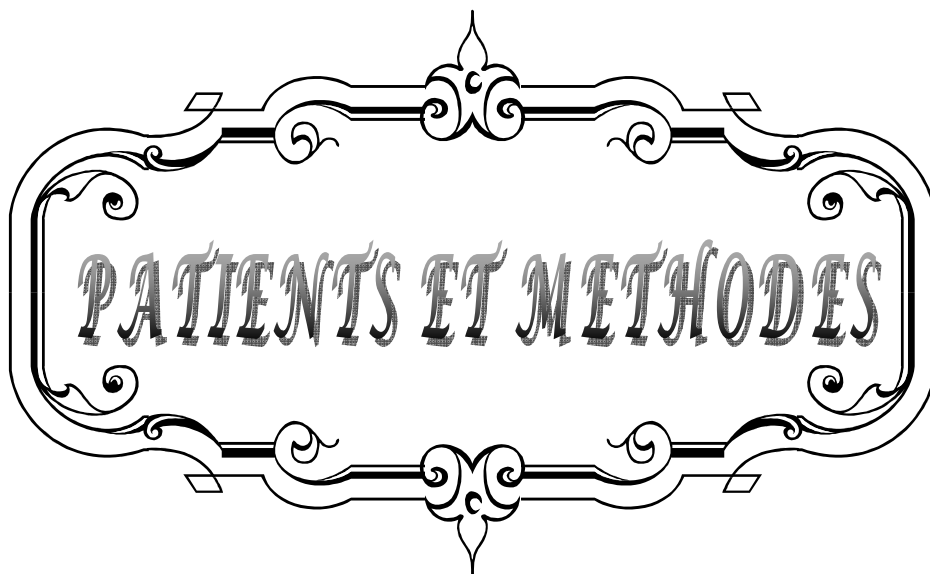
---

cause. La confirmation nécessite la réalisation de d'autres examens, cytologiques, cytogénétiques et moléculaire.

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

L'objectif de notre étude, est d'établir le profil épidémiologique, clinique et cytologique des principales affections (LMC, PV, TE et MP), en rapportant l'expérience du Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV).

Les aspects thérapeutiques et évolutifs ne font pas partie de ce travail.



## I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur une période de 6 ans, allant de 2005 à 2010, concernant 53 cas dont les données sont colligées à partir des registres du Laboratoire d'Hématologie au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV).

Les patients inclus dans notre étude, étaient soit des malades hospitalisés dans divers services de médecine, soit des malades vus en consultation externe (Tableau I) et qui présentaient les critères suivants :

- Une symptomatologie clinique faisant suspecter un SMP.
- La découverte fortuite d'une anomalie dans le bilan standard opté par les cliniciens notamment l'hémogramme.

**Tableau I: répartition des patients atteints de SMP en fonction du service**

Services	Nombre de cas	Pourcentage
Médecine A	27	51%
Hémato-clinique	14	26%
Médecine B	8	15%
Externes	3	6%
Urgences	1	2%

## II. Méthodes

Pour mener cette étude, les éléments recueillis à partir des registres du service, avaient été rapportés sur une fiche d'exploitation.

Pour chaque cas exploité nous avons relevé les données suivantes :

- ◆ Epidémiologiques : l'âge, le sexe, les antécédents et le délai de découverte.
- ◆ Cliniques : les données de l'examen clinique.
- ◆ Biologiques: hémogramme, et si nécessaire étude du myélogramme et l'analyse cytogénétique.

### III. Cadre d'étude

Les laboratoires d'hématologie, se situent au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

- Une salle dans laquelle sont installés deux automates de cytohématologie.
- Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrifugeuses.

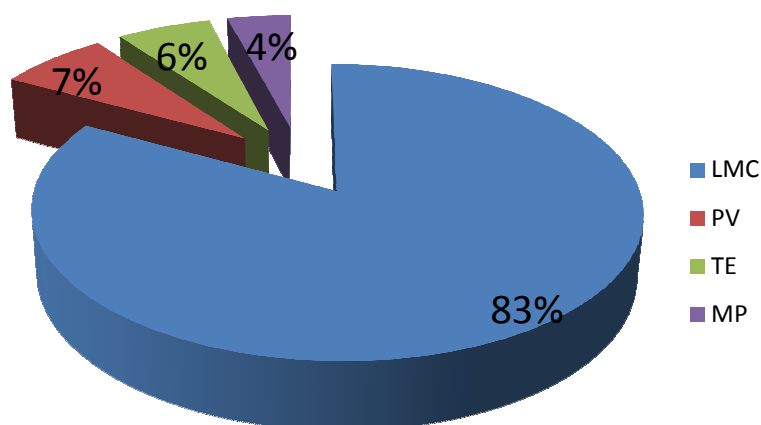
Le personnel se composait d'un professeur agrégé, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation. Les techniciens sont au nombre de six repartis entre les deux unités.



*RESULTATS*

## I. Répartition des Syndromes myéloprolifératifs

Dans notre étude 53 cas avaient été colligés, repartis comme suit : 44 cas de leucémie myéloïde chronique, 4 cas de polyglobulie de Vaquez, 3 cas de thrombocythémie essentielle et 2 cas de myélofibrose primitive (figure 1).



**Figure1:** Fréquence des différents types des SMP

## II. Age

La moyenne d'âge dans notre étude, était de 42 ans pour la LMC, 56 ans pour la PV, 50 ans pour le TE et 43 ans pour la MP (tableau I).

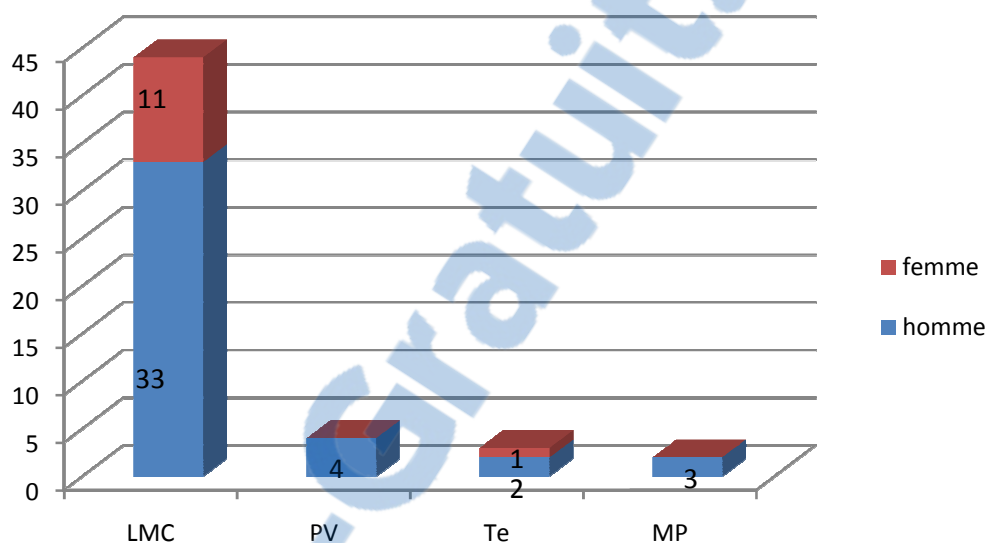
**Tableau II: Répartition des syndromes myéloprolifératif selon l'âge**

Pathologie	Age moyen (ans)	Les extrêmes (ans)
LMC	42	27-57
PV	56	42-70
TE	50	45-55
MP	43	38-48



### III. Sexe

Dans notre série, la prédominance masculine était nette pour les différents types des SMP, avec un sexe ratio de 3 pour la LMC et 2 pour la TE, quant à la PV et MP, tous les cas étudiés étaient de sexe masculin (figure 2).



**Figure 2:** répartition des SMP selon le sexe

## IV. La présentation clinique et biologique

### 1. La LMC

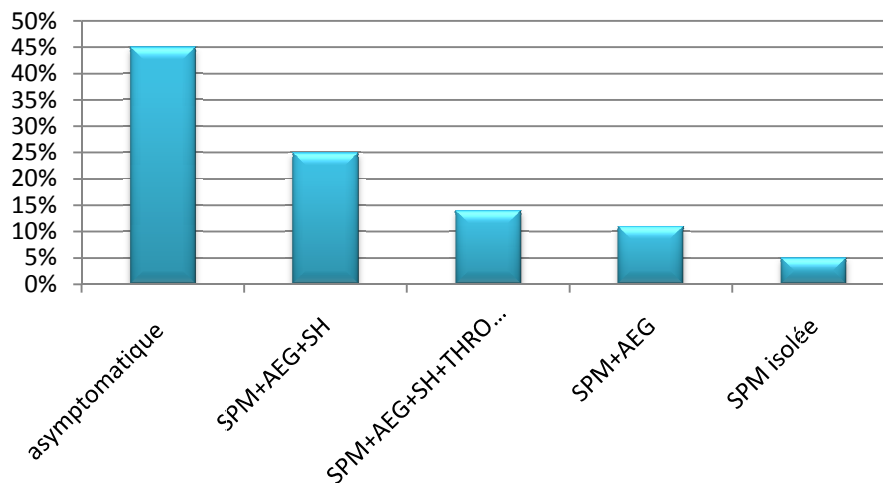
#### 1-1 La présentation clinique

La moitié de nos patients présentant une LMC, avait une symptomatologie très évocatrice, avec une splénomégalie constante soit isolée, soit associée à une altération de l'état général et /ou d'un syndrome hémorragique et /ou des thromboses. L'autre moitié était asymptomatique (figure3).

## Syndromes myéloprolifératifs

### A propos de 53 cas et revue de la littérature

---



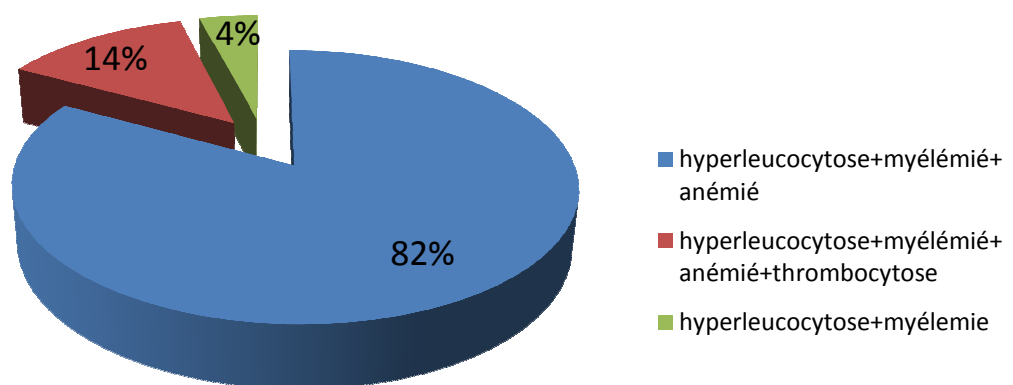
**Figure3:** la fréquence des signes cliniques dans la LMC

#### 1-2 La biologie

##### a- L'hémogramme

L'hémogramme avait montré une hyperleucocytose constante entre 11 et 363,5G/l, associée à une anémie chez 37 cas et une thrombocytose chez 6 cas (figure4).

Le frottis sanguin périphérique avait montré une myélémie comprise entre 55 et 88% chez tous les patients, sans anomalies fonctionnelles ni morphologiques des granuleux.



**Figure 4:** fréquence des différents troubles de hémogramme dans la LMC

**b- Le myélogramme**

Le myélogramme réalisé chez les 44 patients présentant une leucémie myéloïde chronique, avait montré une moelle très riche, avec de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques. La lignée granuleuse était hyperplasique (74 à 90%), et représentée à tous les stades de maturation, avec un taux de myéloblastose à 10%.

Le myélogramme de contrôle, avait montré chez six patients un taux de myéloblaste dépassant les 30%.

**c- Le caryotype**

Le caryotype avait été réalisé seulement chez 14% des cas (n=6), et avait montré la présence du chromosome Philadelphie confirmant ainsi le diagnostic de LMC chez ces patients.

## **2. La polyglobulie de vaquez**

### **2-1 La présentation clinique**

La polyglobulie de vaquez venait au deuxième rang dans notre série, avec 4 cas, et chez qui, nous avons trouvé à l'interrogatoire la notion de prurit acquagénique, l'examen clinique trouvait une splénomégalie.

### **2-2 La biologie**

**a- L'hémogramme**

L'hémogramme, avait révélé une hémoglobine supérieure à 18g/dl, avec un taux d'hématocrite supérieur à 60%, les globules rouges étaient compris entre 6 à  $8.10^{12}/l$ , une hyperleucocytose comprise entre 14 et 20 G/l, et des plaquettes comprises entre 456 à 630 G/l.

**b- La biopsie ostéoméduillaire**

La BOM réalisée chez nos quatre patients, révélait une moelle de cellularité abondante, avec hyperplasie des trois lignées, ainsi que la présence de mégacaryocytes géants et polypléïdes. Pourtant aucun de nos patients n'avait de la fibrose réticulinique ou collagène.

### **3. la thrombocytémie essentielle**

#### **3-1 La symptomatologie clinique**

Cette affection venait au troisième rang avec trois patients, dont deux étaient asymptomatiques et une patiente avait une thrombose veineuse des membres inférieurs.

#### **3-2 La biologie**

##### **a- L'hémogramme**

Les données de l'hémogramme, avaient révélé des plaquettes comprises entre 600 et 1000 G/l, de manière chronique chez les 3 patients, vérifiées sur deux hémogrammes après un intervalle de 2 mois, une hyperleucocytose à PNN comprise entre 13 et 18 G/l, et nous avons noté l'absence d'anémie chez les 3 cas.

Le frottis sanguin des patients, montrait un anisocytose plaquettaire, avec présence de plaquettes géantes.

##### **b- Le myélogramme**

Le myélogramme avait montré une moelle riche, avec de nombreux mégacaryocytes de taille géante et avec un noyau hyper segmenté.

##### **c- La biopsie ostéomédullaire**

La biopsie médullaire réalisée chez nos patients, montrait une cellularité médullaire normale. Les mégacaryocytes étaient nombreux et augmentés de taille, avec un noyau multilobé ayant un aspect en « ramure de cerf » regroupé en petits amas. La myélofibrose collagène et la fibrose réticulinique étaient absentes.

## 4. la myélofibrose primitive

### 4-1 La présentation clinique

La myélofibrose primitive, venait en dernier lieu dans notre étude, avec deux cas, dont la symptomatologie s'est marquée par, une altération de l'état général et la présence d'une splénomégalie à l'examen clinique.

### 4-2 La biologie

#### a- l'hémogramme

L'hémogramme réalisé chez ces patients, avait montré une anémie modérée entre 9 et 9,2 g/dl, normochrome normocytaire, une hyperleucocytose dépassant les 20 G/l, un nombre de plaquettes normal de 150G/l chez un patient et élevé de l'ordre de 563 G/l chez le deuxième patient.

Le frottis sanguin réalisé chez nos deux patients, montrait de nombreuses hématies en larme ou dacryocytes, et une érythromyélocytose quasi constante ne dépassant pas les 10%.

#### b- Le myélogramme

La ponction médullaire était vouée à l'échec en raison de la fibrose massive.

#### c- La biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire avait montré une myélofibrose sévère avec ostéosclérose.



*DISCUSSION*

## I. Généralité

Les syndromes myéloprolifératifs, sont des hémopathies malignes rare, ils touchent essentiellement le sujet âgé. Il y a peu de données sur leur épidémiologie. Leur incidence dans les pays occidentaux est de 5 à 10 nouveaux cas/ an/100 000 habitants [7].

Ces affections, ont beaucoup de caractères en communs, tels que l'hyperplasie myéloïde, la reprise de l'hématopoïèse dans les os longs (fémur surtout), hématopoïèse extramédullaire (rate, foie,...), érythroblasmyélémie, l'intrication des phénomènes thrombotiques et hémorragiques, et l'évolution, qui peut se faire vers la transformation aigue, ou vers la fibrose médullaire. Tous ces éléments, font que les frontières entre ces hémopathies sont parfois difficiles à définir, surtout quand il existe une atteinte de deux ou trois lignées [8].

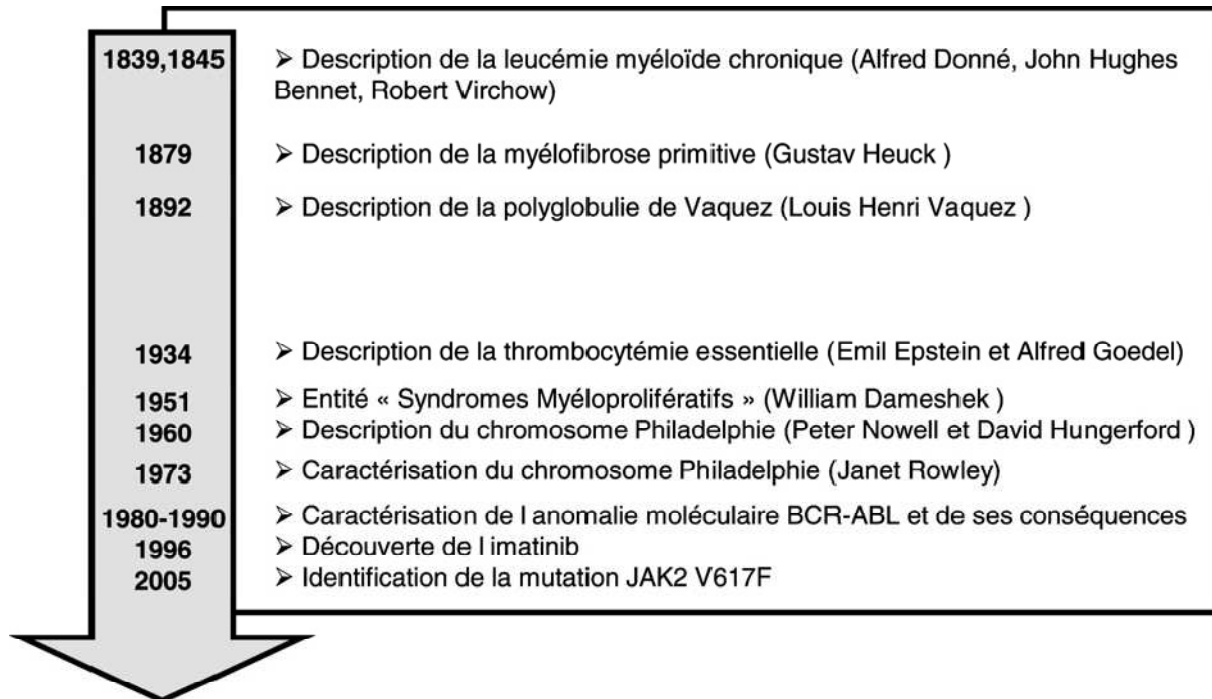
## II. Historique

La plupart des affections malignes regroupées aujourd'hui au sein des syndromes myéloprolifératifs, ont été décrites dans la deuxième partie du XIXe siècle ; c'est le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de la myélofibrose primitive (MP) et de la polyglobulie de Vaquez (PV) [9]. Il a fallu attendre la Première moitié du XXe siècle pour que la thrombocytémie essentielle (TE) soit décrite et pour que le concept de SMP soit développé par William Dameshek [10].

En 1960, Peter Nowell et David Hungerford [4], identifièrent une anomalie chromosomique non constitutionnelle chez plusieurs patients atteints de LMC (le chromosome Philadelphie ou Ph1). Cette anomalie avait été caractérisée en 1973 par Janet Rowley [11]. Ainsi le chromosome Ph1 fut la première anomalie chromosomique découverte dans les affections malignes.

En 2005, quatre équipes indépendantes, dont le groupe français de William Vainchenker, avaient identifié une mutation de la protéine JAK2 (JAK2 V617F), présente chez une majorité de

patients atteints de PV [12, 13]. Cette anomalie moléculaire avait également été retrouvée dans de nombreux cas de TE et MP.



**Figure5** : Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs [1].

### III. La classification des SMP

Les hémopathies malignes font l'objet d'un système de classification périodiquement mis à jour. Ces classifications se sont succédées depuis le début des années 1970, pour aboutir à une classification internationale consensuelle, qui est en vigueur à l'heure actuelle, établie en 2008 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) [14]

En 2001, les entités regroupées au sein des SMP, sont constituées des SMP classiques, qui sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la myélofibrose primitive (MP) et la thrombocytémie essentielle (TE). Egalement des pathologies plus rares telles que la leucémie chronique à neutrophile, la leucémie chronique à éosinophile [2]. Enfin, un



groupe de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs comprenant, la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), la leucémie myélomonocytaire juvénile.

La classification OMS des hémopathies, avait été révisée en 2008 [3], ainsi le groupe des néoplasies myéloprolifératifs, remplaçait le groupe des SMP classiques auquel ont été rattachée les mastocytoses systémique. Le groupe myelodysplastic syndromes (MDS)/NMP est classé à part, de même que les néoplasies myéloïdes associées à une hyperéosinophilie et des anomalies des PDGFR alpha et bêta ou de FGFR1.

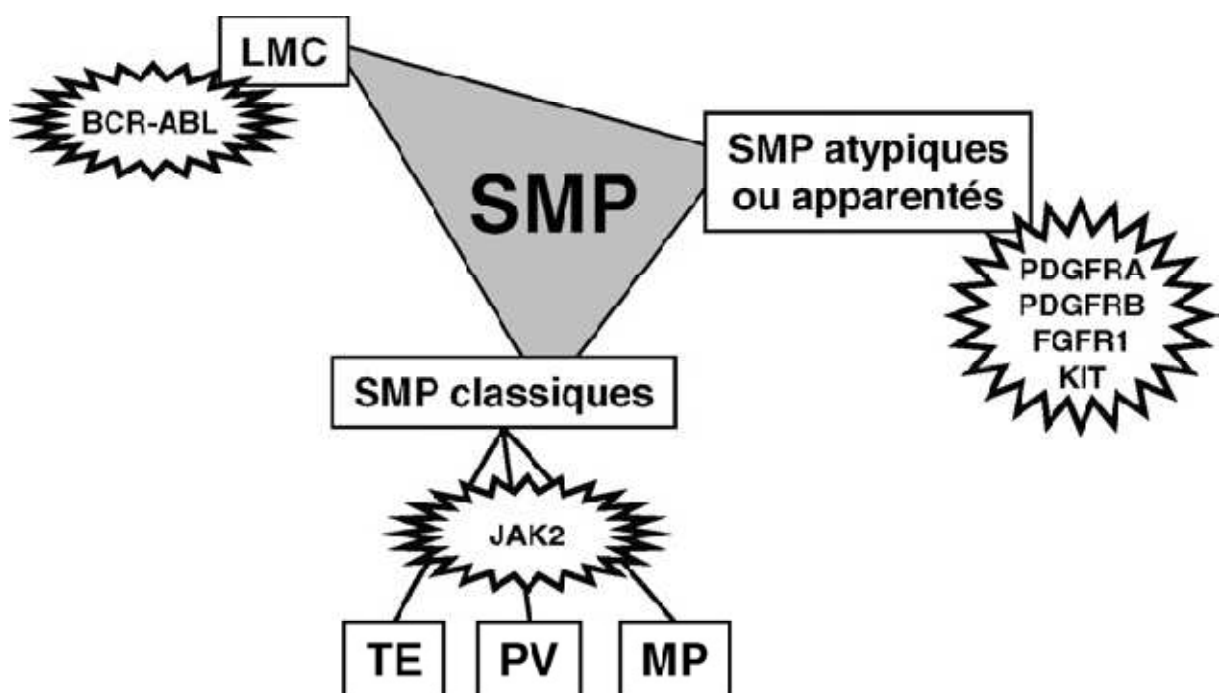


Figure 6 : classification simplifiée des SMP [1]

#### IV. La leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique constitue la principale pathologie du groupe des syndromes myéloprolifératifs [15]. Il s'agit d'une hémopathie maligne clonale touchant préférentiellement la lignée granuleuse et évoluant en 3 phase : une première phase dite

«chronique», pauci symptomatique, suivie d'une deuxième phase caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase appelée «transformation aiguë», prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire [16]

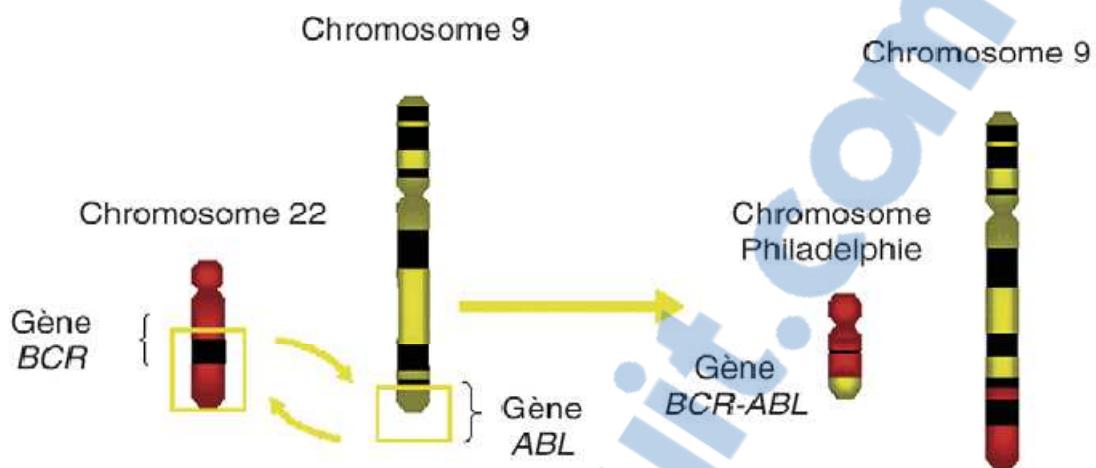
Ce syndrome myéloprolifératif, est caractérisé par la présence du chromosome Philadelphie, résultant de la translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, dont la conséquence est le gène de fusion BCR-ABL codant pour une protéine de fusion, dont l'activité kinase est active [16,17].

Un grand progrès a été réalisé en matière de traitement et de surveillance, ce qui fait de la LMC, un exemple positif dans l'étude de la maladie cancéreuse et un repère dans l'impact de l'inhibition de l'activité tyrosine kinase.

## **1. La physiopathologie**

### **1-1 Translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11) :**

En 1960, Peter Nowell et David Hungerford [4], identifièrent une anomalie chromosomique non constitutionnelle, chez plusieurs patients atteints de LMC (le chromosome Philadelphie ou Ph1). Il s'agit d'une translocation équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : t (9,22) (q34, q 11), ces derniers échangent leurs télomères. Les points de fusion étant au sein des gènes ABL et BCR, aboutissent à un nouveau gène appelé BCR-ABL (figure 7). Cette anomalie est constamment présente dans les cellules des patients atteints de LMC.



**Figure 7 :** translocation réciproque t(9,22) [16]

### 1-2 Les gènes impliqués dans la translocation :

#### a- Le gène ABL et sa protéine :

L'oncogène ABL est l'homologue humain du gène *v-abl* identifié chez le virus leucémogène d'Abelson [18], il est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34; ce gène s'étend sur 230 Kb et possède 11 exons. Il existe deux variantes possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et les ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb.

Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b [19].

La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante [16].

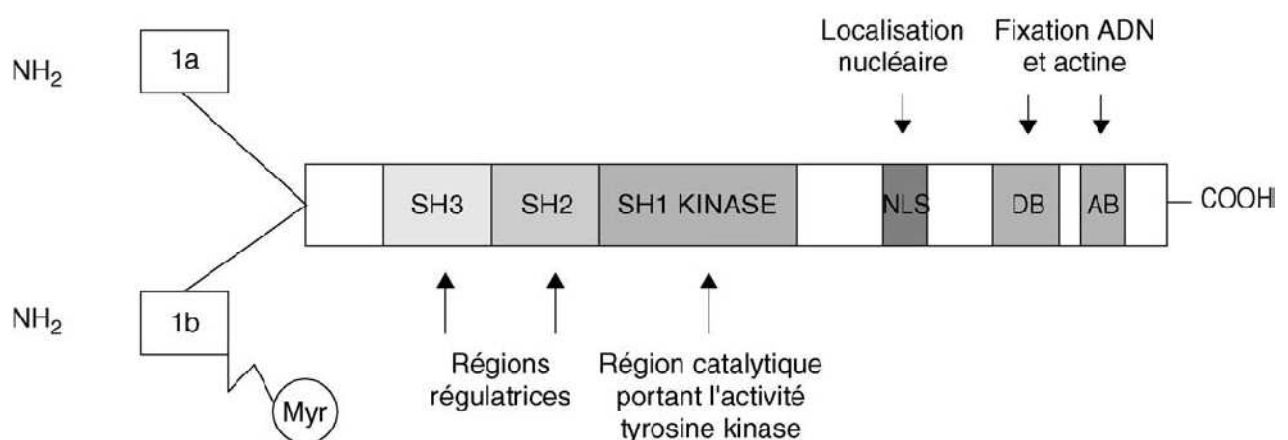
La structure de la protéine Abl est caractérisée par la présence de domaine d'homologie SH, semblables à ceux de la protéine Src (Src homologie) ; le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, support de l'activité tyrosine kinase de la protéine Abl, ces domaines sont situés sur la moitié N-terminale de la protéine [16].

## Syndromes myéloprolifératifs

### A propos de 53 cas et revue de la littérature

---

Dans sa moitié C-terminale, Abl possède une séquence de localisation nucléaire (NLS pour *nuclear localization signal*) et des sites de fixation à l'ADN, à l'actine et des signaux de localisation et d'exportation nucléaire. La protéine Abl peut donc être cytoplasmique, impliquée dans la transduction du signal pour la croissance et la différenciation, ou nucléaire impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et de la transcription [20,21]. L'interaction entre ces différents domaines permet de maintenir Abl dans une forme auto-inhibée inactive.



**Figure 8** : représentation schématique de la protéine Abl [16]

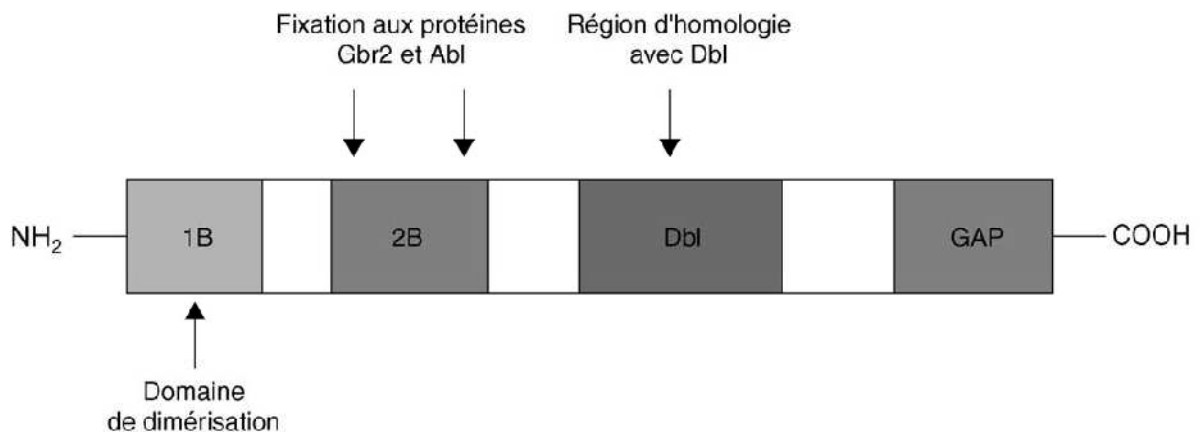
La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (*DNA binding*) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (*actin binding*) est un domaine de fixation de l'actine

#### b- Le gène BCR et sa protéine :

Le gène *Breakpoint Cluster Region* (BCR), est situé sur le bras long du chromosome 22. Il s'étend sur 135 Kb, et se compose de 23 exons dont deux alternatifs. Trois zones de cassures ont été identifiées au sein du gène BCR : M-BCR dans la LMC (Major), m-BCR dans les leucémies aiguës lymphoblastique à chromosome Philadelphie (Minor) et  $\mu$ BCR dans les LMC à polynucléaires neutrophiles (micro) (figure 3) [21]. Il permet la transcription de deux types d'ARN messagers, dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb, et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. Cette protéine, de localisation cytoplasmique

lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire [22].

La protéine Bcr est constituée de plusieurs domaines (figure 9). Dans la partie N-terminale, le domaine 1B permet la dimérisation de la protéine Bcr-Abl, conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison au domaine SH2. La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbp (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]). La partie C-terminale de Bcr, absente dans la protéine de fusion Bcr-Abl, a une fonction GAP (*GTPaseactivatingprotein*) pour les protéines G de type Rac [16], Les fonctions réelles de la protéine Bcr sont, néanmoins peu connues.



**Figure 9:** Représentation schématique de la protéine Bcr. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine [16].

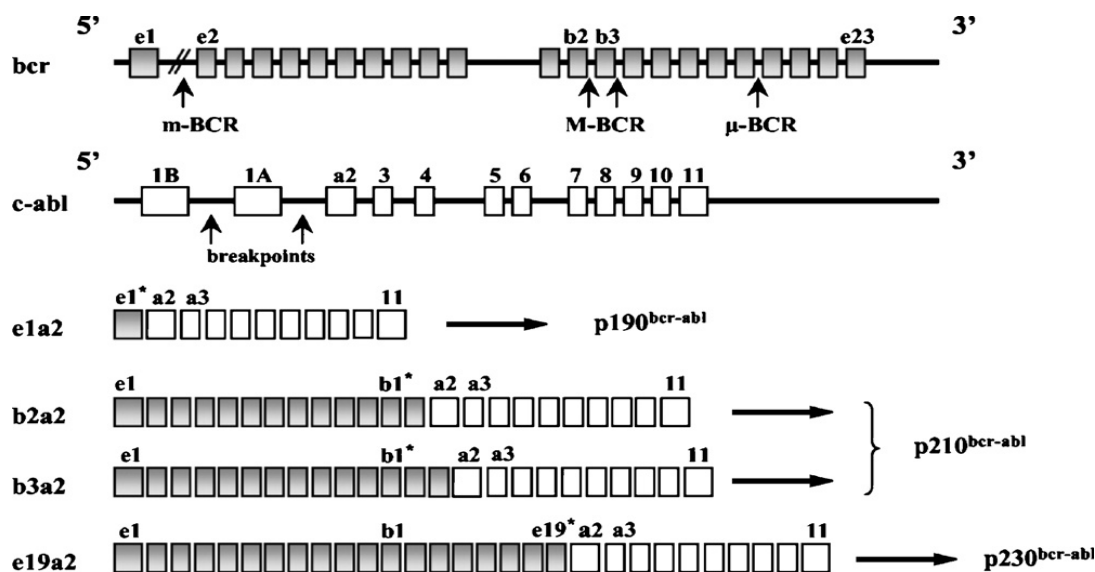
c- Gène BCR-ABL et protéine de fusion :

- Le gène BCR-ABL et sa protéine

Les remaniements entre les gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9), ont pour conséquence la formation du gène chimérique BCR-ABL sur le chromosome 22q- (chromosome Philadelphie ou Ph1), et du gène réciproque ABL-BCR sur le chromosome 9q+. Il est admis que ces événements moléculaires ont lieu au sein de la cellule souche hématopoïétique pluripotente. Si les mécanismes donnant naissance à la translocation

t(9;22)(q34;q11) sont peu connus, ils pourraient être facilités par une grande proximité entre les chromosomes 9 et 22 dans les cellules en interphase [23]

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC, sont les produits de fusion du gène *ABL*, rompu entre les exons 1 et 2, et du gène *BCR* rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région, qui correspond aux exons 12 à 16 du gène *BCR*, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, qui correspondent aux cinq exons impliqués (exons 12 = b1, exon 13 = b2..., exon 16 = b5). La coupure au sein de cette région se produit, préférentiellement entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 (figure 10) [18]. Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes.



**Figure 10** : Les gènes BCR et ABL, les ARNm les plus fréquemment retrouvés dans les hémopathies malignes, ainsi que les protéines [16].

L'oncoprotéine Bcr-Abl est exclusivement cytoplasmique. Lors de la translocation t(9;22), il y a perte de l'extrémité N-terminale d'Abl, impliquée dans l'autoinhibition de l'activité tyrosine

kinase [24]. De plus, la partie Bcr de Bcr-Abl est à l'origine de dimères ou de tétramères Bcr-Abl, qui facilitent l'autophosphorylation de l'oncoprotéine et son activation [25]. La phosphorylation d'un grand nombre de substrats par la protéine p210<sup>Bcr-Abl</sup>, est directement responsable des caractéristiques de cette cellule leucémique. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation impliquée dans la prolifération cellulaire et sa différenciation [26,27]. Bcr-Abl altère, également les propriétés d'adhésion entre les progéniteurs leucémiques et le stroma médullaire, en phosphorylant des protéines du cytosquelette (kinase d'adhésion focale, taline, vinculine, paxilline...) [27,28]. Elle est aussi capable d'inhiber l'apoptose [27,29]. Cette oncoprotéine, est également impliquée dans la dérégulation des protéines de réparation de l'ADN (comme les DNA-PKcs), et des protéines inhibitrices d'Abl, en induisant leur dégradation via le protéasome [30,31]. Enfin, l'instabilité génétique est une des caractéristiques majeures des cellules Bcr-Abl [32] (Figure 11). Si la protéine Bcr-Abl est responsable de la phase chronique de la maladie, c'est essentiellement le phénomène d'instabilité génétique qui va entraîner la progression de la maladie notamment vers la phase blastique.

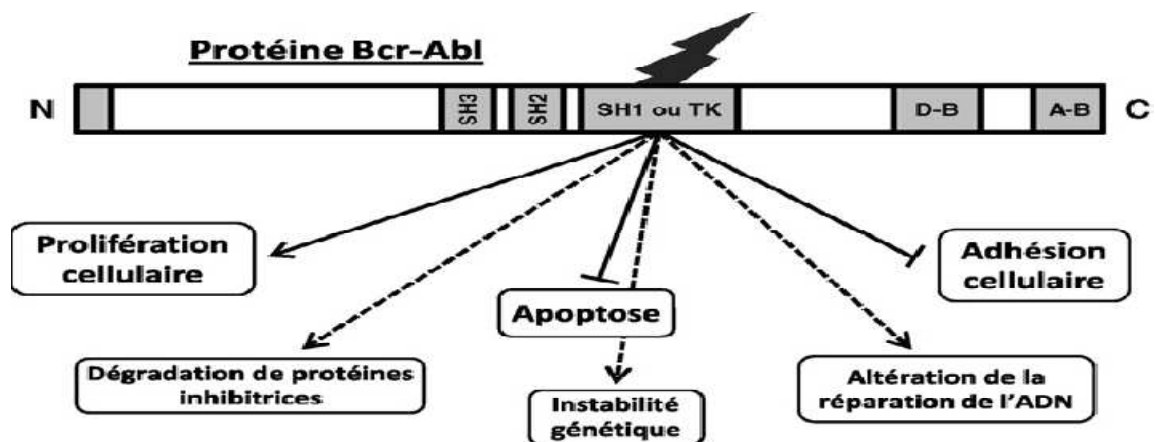


Figure 11: Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par Bcr-Abl [16].

## 2. Les facteurs de risques [16]

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro à l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives.

### **3. Les données épidémiologiques**

#### **3-1 La fréquence**

La LMC représente 14% des leucémies de l'adulte. Le taux d'incidence mondiale de cette pathologie est de 1 cas/an/100 000 habitants, sans différence significative entre les différents pays [33]. Son incidence en France est de 1,5 nouveaux cas/an /100 000habitants [7], avec une moyenne de 600 nouveaux cas par an [16].

Dans notre série, la LMC, représentait le SMP le plus fréquent avec un pourcentage de 83%, et une moyenne de 7 cas par an.

#### **3-2 L'âge**

En général, l'âge médian du diagnostic de la LMC se voit entre 20 et 50ans [16], la médiane d'âge, rapportait dans une étude irlandaise, était observée entre 45et 50 ans [16]. La LMC représente environ 3% des leucémies de l'enfant [16].

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, avec une moyenne d'âge de 42ans et des extrêmes entre 27 et 57ans. Par ailleurs nous avons noté l'absence de cas de LMC avant l'âge de 27 ans.

#### **3-3 Le sexe**

Les études effectuées ont montré que la LMC touche préférentiellement l'homme, avec un sexe ratio de 2 [16,34]. Dans notre étude, nous avons 75 % (n=33) des cas de sexe masculin, contre 25% (n=11) des cas de sexe féminin, soit un sexe ratio de 3, ce qui rejoint la littérature.



#### **4. La présentation clinique**

Dans 30% à 40% des cas, la LMC est de découverte fortuite [35], l'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives : une première phase dite « chronique», pauci symptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, appelée « transformation aiguë », prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

La phase chronique est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont souvent insidieux, et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, qui est suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique. Cependant, quatre grands syndromes peuvent se rencontrer [16] : une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant une asthénie, un amaigrissement et plus rarement un fébricule et des sueurs ; un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive, des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme et enfin un syndrome hémorragique et/ou thrombotique, tout en sachant que la thrombose et l'hémorragie sont des complications de tous les SMP et qui peuvent exister au moment du diagnostic [36] .

La phase d'accélération correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut être quasi inexistante, la phase blastique étant alors explosive. L'international bone marrow transplantation registry a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération (tableau III), qui précède de peu la phase blastique [37].

La phase d'accutisation ou crise blastique, survient avec un délai médian de 4 ans, et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes ou promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques [16], notamment l'altération de l'état général, la splénomégalie et l'anémie.

## Syndromes myéloprolifératifs

### A propos de 53 cas et revue de la littérature

---

Comme toute leucémie aiguë, le syndrome tumoral et les signes d'insuffisance médullaire peuvent être présents. Les localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir. Deux tiers des accutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique.

Les résultats apportés par notre série, rejoignent ceux de la littérature. Tous nos patients, étaient diagnostiqués à la phase chronique, 45% étaient asymptomatique, par contre 55% des patients avaient une splénomégalie, révélée par une douleur de l'hypochondre gauche, associée à une asthénie et à un amaigrissement. Vingt cinq pourcent de ces patients avaient, en plus de la splénomégalie un syndrome hémorragique, et 14% d'entre eux présentaient l'association de signe thrombotique et hémorragique.

**Tableau III : Critères clinicobiologiques d'accélération selon l'international bone marrow transplantation registry (IBMTR) [37].**

- Leucocytose difficile à contrôler avec un traitement conventionnel : hydroxyurée ou busulfan
- Doublement rapide du taux de leucocytes (5 j)
- Présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
- Présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires
- Présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins
- Anémie ou thrombopénie non due au traitement
- Thrombocytose persistante
- Anomalies cytogénétiques surajoutées
- Majoration brutale de la splénomégalie
- Développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome
- Patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique

## 5. La biologie

### 5-1 L'hémogramme

#### a- Les anomalies leucocytaires

L'hyperleucocytose est habituelle, et importante, elle dépasse 20 G/l ; majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie. Il existe un passage, dans le sang de précurseurs myéloïdes granuleux (myélémie), cette myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation [16, 38]. Dans notre série, l'hyperleucocytose était constante, et comprise entre 11 et 363,5 G/l, avec une myélémie chez nos 44 patients, comprise entre 57 et 88% proportionnelle à l'hyperleucocytose, ces résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature.

Le taux de blaste permet de définir la phase de la maladie, en général il est inférieur à 5% dans la phase chronique, et il dépasse 20% dans la phase d'accutisation [16] ; nos patients étaient tous à la phase chronique au moment du diagnostic avec un taux de blaste inférieur à 5%.

**b- L'anémie**

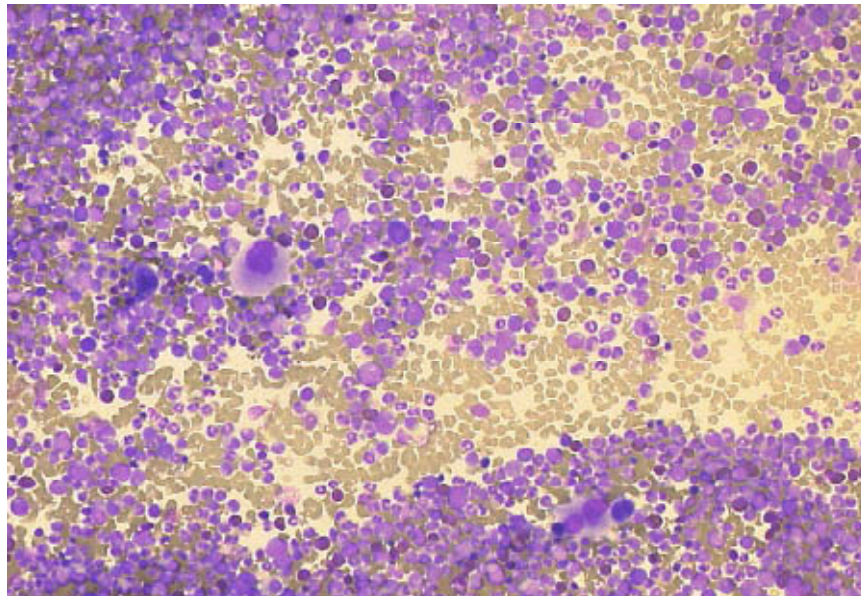
L'anémie normochrome normocytaire, est peu fréquente, et présente au moment du diagnostic chez moins de 50% des cas [38], pourtant 96% de nos patients avaient une anémie normochrome normocytaire ; ce résultat peut être expliqué par le retard de consultation des patients et le retard du diagnostic.

**c- Les anomalies plaquettaires**

La thrombocytose est fréquente, et souvent supérieure à 500 G/l. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée [16]. Dans notre série elle est présente chez 14% des patients.

**d- Le frottis sanguin**

Le frottis sanguin, après coloration au May-Grunwald-Giemsa, ne montre pas d'anomalies morphologiques des granuleux. La fonction des neutrophiles est habituellement normale. La fonction des plaquettes est perturbée, contribuant aux complications hémorragiques observées chez 15 % des patients [39]. Le frottis sanguin de nos patients, répond parfaitement à l'aspect rapporté dans la littérature.



**Figure 12:** Frottis de moelle très riche d'une LMC avec des mégacaryocytes de petites tailles [40]

### 5-2 Le myélogramme

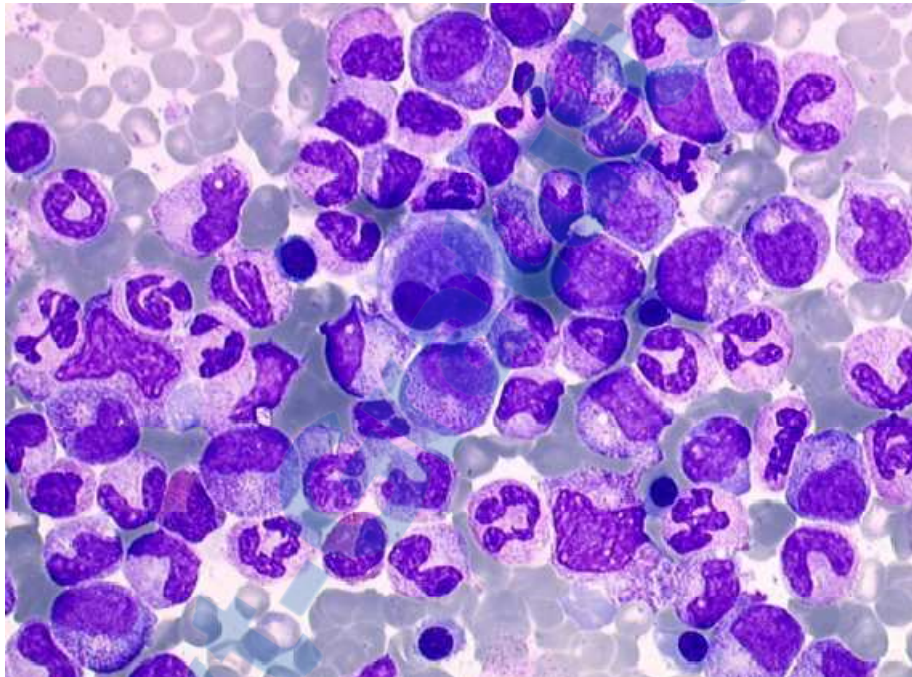
La ponction sternale ou iliaque montre un os de dureté normale, il affirme le syndrome myéloprolifératif, en montrant une moelle extrêmement riche, faite essentiellement de cellules granuleuses qui sont des myélocytes, des métamyélocytes et des polynucléaires, avec tous les stades de la maturation, les blastes ne représentent pas plus de 10% de ces cellules à la phase chronique [41,42].

Les mégacaryocytes sont également souvent très nombreux parfois dystrophiques [38]. L'éosinophilie et la basophilie sont habituelles ; cependant, une basophilie importante, dépassant les 20 % est un facteur de mauvais pronostic [41,42].

Les érythroblastes sont très diminués en pourcentage, de même que les lymphocytes. Parfois, on voit des cellules histiocytaires de surcharge, résultant d'une accumulation de glycolipides provenant d'une excessive destruction leucocytaire [41,42].

Nos 44 patients, avaient tous bénéficiés d'un myélogramme, qui avaient révélé les anomalies décrites au dessus. La lignée granuleuse était hyperplasique (74% à 90%), et

représentée à tous les stades de maturation, avec présence de nombreux mégacaryocytes dystrophiques. Les myéloblastes étaient inférieures à 10%, ce qui est en faveur de la phase chronique de la maladie. Le myélogramme de suivi avait révélé une myéloblastose de 30% chez 14% de nos patients (n=6), correspondant au passage à la phase d'accutisation.



**Figure 13:** myélogramme au cours d'une LMC [40]

### 5-3 La biopsie ostéomédullaire

Elle montre les mêmes anomalies que le myélogramme, mais avec plus d'affinité. En fait l'intérêt de ces deux examens, est de diagnostiquer le stade de la maladie, et de permettre la réalisation du caryotype [16].

Dans notre série, la BOM n'avait pas été effectué, vue les résultats concluants obtenus par l'étude des myélogrammes réalisés.

### 5-4 Le caryotype

Le caryotype met en évidence le marqueur spécifique de la LMC, le chromosome Philadelphie dans 95% des cas, classiquement présent dans toutes les cellules [16].

## Syndromes myéloprolifératifs

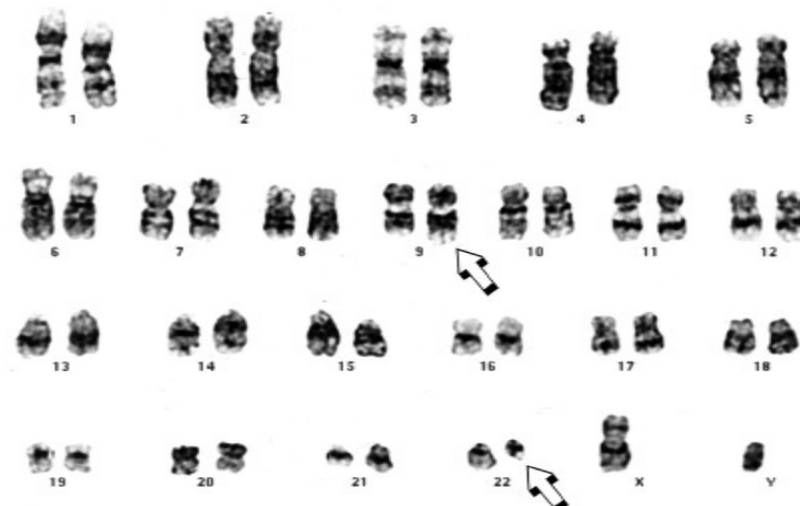
### A propos de 53 cas et revue de la littérature

---

Environ 1 million de cellules médullaires, obtenues par ponction sternale ou iliaque, sont mises en culture stérilement pendant 24 à 48 heures ; les mitoses sont alors bloquées en métaphase. Une dénaturation des chromosomes fait apparaître des bandes, ce qui permet, après coloration, leur reconnaissance et leur classement. Le caryotype est établi sur photographies, en tenant compte des recommandations internationales (ISCN 1995) [42].

Indispensable au diagnostic, le caryotype permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées.

Dans notre série le caryotype n'avait été réalisé que chez 6 patients (14%), et avait montré la présence du chromosome Ph1.



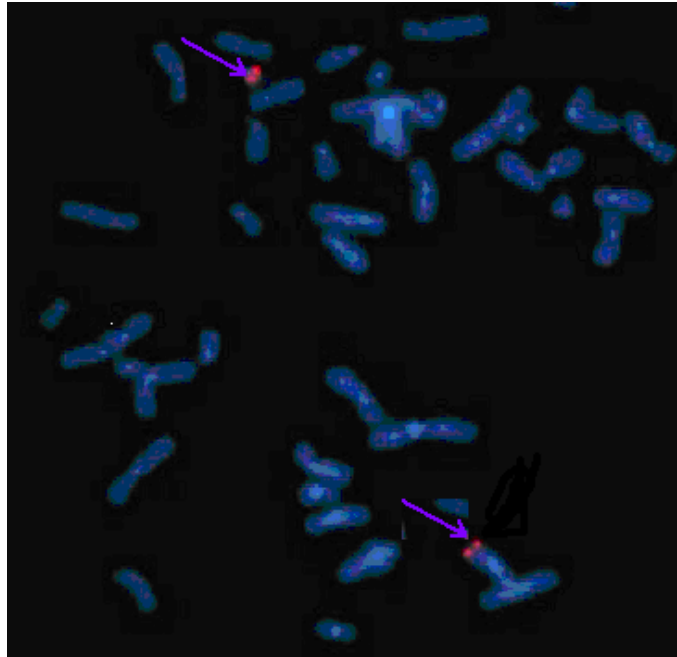
**Figure 14:** translocation (9,22) (q34 ; q11) [17]

#### 5-5 Détection du réarrangement BCR-ABL

##### a- Technique d'hybridation in situ en fluorescence

C'est une technique qui permet, grâce à des sondes spécifiques marquées, de détecter directement le réarrangement moléculaire BCR-ABL [16] (figure 15). Elle permet une analyse de l'ensemble de la cellule, et également une évaluation quantitative des résultats. Néanmoins, cette technique n'est pas dénuée de risque de faux positif, dus à la superposition dans l'espace

d'ABL et de BCR surtout en interphase. Il semble que les nouvelles sondes permettent d'éviter ces problèmes.



**Figure 15** : technique FISH qui montre un spot de fusion localisé sur le chromosome 22q- [16]

#### **b- Analyse moléculaire par RT-PCR**

La variabilité des points de cassure sur le gène BCR, génère différents transcrits de fusion. Il est donc difficile de détecter la fusion à partir de l'ADN génomique. Cependant, chez 95 % des patients atteints de LMC en phase chronique, la cassure du gène BCR se fait dans la région majeure du point de cassure (M BCR), et les ARNs messagers produits après épissage des introns, sont en nombre moindre, ce qui permet leur détection à l'aide d'un couple d'amorces nucléotidiques restreint [17].

La reverse transcriptase polymérase chain reaction (RT-PCR), met en évidence le transcrit de fusion Bcr-Abl dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin, et permet de détecter une cellule sur  $10^6$ , mais le risque de faux positif n'est pas

négligeable [16]. Cette technique a l'avantage dans la détection des diagnostics différentiels de la LMC [44], comme elle permet la recherche de la maladie résiduelle.

**c- Intérêt de la détection du réarrangement BCR-ABL**

Ces techniques, ont l'avantage d'être réalisées sur un échantillon du sang périphérique ; elles permettent la recherche qualitative aboutissant au diagnostic surtout pour les LMC Ph négatives, et quantitative nécessaire pour le suivi de la réponse moléculaire du malade, surtout après rémission cytologique complète [45, 46]. La RT-PCR a une plus grande sensibilité de détecter une faible proportion de la cellule positive [17].

La nécessité de compétence et de plateau technique sophistiqués, ainsi que le coût élevé de ces examens (cytogénétique et moléculaire), ont lutté contre leur réalisation chez nos patients.

## **6. Le diagnostic différentiel**

Avant la mise en évidence de la translocation t (9 ; 22) par analyse cytogénétique (caryotype), ou la mise en évidence du transcrite de fusion Bcr-Abl en biologie moléculaire, les diagnostics différentiels, étaient ceux d'une hyperleucocytose associée à une myélémie [47].

**6-1 Les myélémies réactionnelles :**

Elles sont secondaires à une infection, souvent grave, une corticothérapie ou des métastases médullaires. Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes, de plus, on n'observe jamais de chromosome Ph [44].

**6-2 Les autres syndromes myéloprolifératifs :**

- La myélofibrose primitive
- La thrombocytémie essentielle
- La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive



**6-3 La leucémie myélomonocytaire chronique :**

Il s'agit d'une entité frontière entre les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques. Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose (plus de 1000 éléments/mm<sup>3</sup>). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrite de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire [44].

**7. Complications [47]**

**7-1 La thrombocytose**

Elle accompagne tout syndrome myéloprolifératif, et peut être la cause de thromboses veineuses ou artérielles, parfois révélatrices de la maladie. Elle était présente chez 14% de nos malades au moment du diagnostic.

La thrombopénie est possible, majore ainsi le risque hémorragique.

**7-2 La leucostase**

Elle est due à l'hyperleucocytose, pouvant provoquer une insuffisance respiratoire aiguë. Le fond d'œil peut montrer une rétinite leucémique.

**7-3 L'hyperuricémie**

C'est une conséquence de l'hyperleucocytose, peut se manifester par des crises de goutte ou des coliques néphrétiques.

**7-4 L'insuffisance médullaire**

Elle est secondaire à la myélofibrose, se manifestant par une pancytopénie (anémie, thrombopénie et neutropénie). L'insuffisance médullaire, peut être due également à un envahissement médullaire par des cellules immatures (blastes) au cours de la phase accélérée ou de la phase aiguë de la maladie.

## **8. Facteurs pronostiques**

Sokal et al, ont défini, en 1984, des critères biologiques et cliniques séparant les patients en groupes pronostiques différents. Un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre des plaquettes), permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal « annexe 2» [48]. Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes, dont la médiane de survie est significativement différente : un groupe à faible risque, un groupe à risque intermédiaire, et un groupe à haut risque

Hasford et al, ont montré, en 1998, chez 1 303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF)-a. Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) « annexe 3» permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale [49]. Cet indice est calculé à partir de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastes circulants, de l'éosinophilie, de la basophilie et du taux de plaquettes.

## **9. Traitement**

### **9-1 Le traitement classique :**

#### **a- Le busulfan :**

Le busulfan doté d'une activité myélosuppressive, fut la 1<sup>ère</sup> molécule utilisée dans le traitement de la LMC, le moment où le traitement palliatif constituait la seule solution (splénectomie + traitement symptomatique). Cette molécule a permis d'avoir une réponse hématologique complète(RHC) dans 23 à 54% des cas [50,51], mais de très rare réponse

cytogénétique majeure(RCM). En effet ; elle fut rapidement abandonnée à cause de ces importants effets secondaires (aplasie médullaire, fibrose pulmonaire, un taux important de stérilité, cataracte ...) au profit d'une nouvelle molécule apparue en 1970 : hydroxyurée

**b- L'hydroxyurée (hydréa)**

C'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, elle freine ainsi la prolifération granuleuse. Prescrite à la dose de 40mg /kg/jr, l'hydréa permet l'obtention de RHC de 35 à 53% des cas, en 1993 une étude randomisée allemande a permis de démontrer sa supériorité sur le busulfan, avec augmentation significative de la survie [16], confirmé par une meta analyse récente [51].

Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique, ou de thrombocytose supérieure à 1 000 G/l. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée, ou en cas d'intolérance aux autres thérapeutiques [16]

**c- L'interféron**

L'interféron a la double propriété: contrôler la prolifération myéloïde et provoquer, plus rapidement l'extinction partielle du clone leucémique [52]. C'est le premier médicament qui a permis de donner des réponses cytogénétiques au cours de la LMC. Un groupe français a montré que l'adjonction de la cytarabine, à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/j, 10 jours par mois, à l'INF- $\alpha$  (5 MU/m<sup>2</sup>/j) allonge la survie des patients, et améliore la réponse cytogénétique, par rapport à ceux traités par l'INF- $\alpha$  seul (taux de survie à 3 ans : 85 % contre 79 % ; taux de RCC à 12 mois : 41 % contre 24 %) [53]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude randomisée autrichienne, menée selon un schéma très similaire [54]. Actuellement on a recours à ce schéma en cas de résistance aux nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase.

**d- La greffe des cellules souches hématopoïétiques :**

✓ **Allogreffe :**

Seul traitement éradicateur du clone Philadelphie démontré actuellement, il est conditionné par l'âge du sujet (<50 ans), un donneur de fratrie, une compatibilité HLA ; le donneur familial donne 50% de survie. Dans cette optique, un score de risque de l'allogreffe, dit score de Gratwohl (annexe 4) a été établi [55], permettant d'évaluer à partir de critères simples et reproductibles, le bénéfice attendu d'une telle procédure thérapeutique. Ce score est basé sur l'analyse rétrospective d'un grand nombre d'observations

✓ **Autogreffe**

Il s'agit d'un greffon médullaire congelé en phase chronique que l'on utilise au moment de l'accutisation ; ce n'est pas le traitement de fond.

**9-2 Traitement récent : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK):**

Imatinib Myselate « Glyvec » ; est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase identifié en 1996 [16]. C'est le 1<sup>er</sup> médicament ayant une action véritablement moléculaire sur la cellule tumorale, son avènement a révolutionné la prise en charge de la LMC. La grande étude randomisée IRIS, démarrée en 2000 et publiée en 2003, a comparé l'efficacité de l'Imatinib à la dose de 400mg/j, à celle de l'association de l'Interféron\_ cytarabine, et après avoir prouvé sa supériorité, le Glyvec a été retenu comme le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la LMC [56]. Cependant des intolérances et des résistances à l'Imatinib sont décrites, cette dernière est soit liée à la cellule (mutation du gène BCR-ABL) [57], soit non lié à la cellule (non observance, taux sérique non atteint) [58].

Les ITK de 2<sup>ème</sup> génération sont encore en phase 2 des essais cliniques, ils ont prouvé leur efficacité, car ils sont actifs sur la plupart des mutations du BCR-ABL [59]. Ainsi, les ITK<sub>2</sub> constituent une nouvelle perspective dans le traitement des résistances à l'Imatinib. Actuellement on a défini deux molécules : Nilotnib et Disatinib et le choix entre les 2 dépendra des types de mutations et des comorbidités des patients [60].

## V. Les syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatifs

Cette entité regroupe trois syndromes : la polyglobulie de vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive, La parenté entre ces trois pathologies était déjà suspectée dès les années 50, mais la démonstration de leur proximité physiopathologique est plus récente, et liée à la découverte en 2005 de la mutation de la tyrosine kinase JAK2 (mutation JAK2V617F) commune à ces trois entités [61].

### 1. Physiopathologie

#### 1-1 La mutation JAK2V617f

##### a- Description de la mutation JAK2V617f

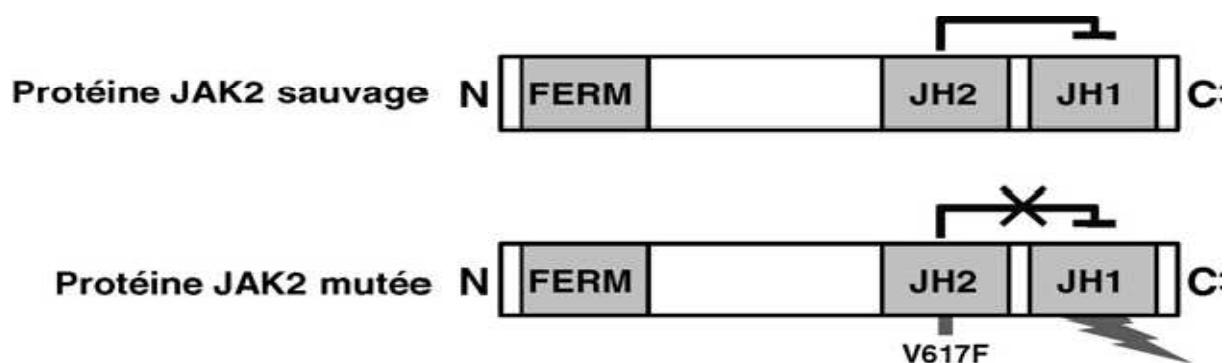
La protéine JAK2 est une protéine à fonction kinase, elle fait partie de la sous famille JAK (Janus activated kinase), dont la fonction est de transmettre un message extracellulaire cytokinique à l'intérieur de la cellule, via l'activation par des récepteurs spécifiques membranaires, et être ainsi impliquée dans plusieurs voies de signalisation responsables de la survie et de la prolifération cellulaire [62].

La protéine JAK2 comporte plusieurs domaines fonctionnels essentiels à son activité ; le domaine kinase (ou JH1), le domaine pseudo-kinase (ou JH2) régulateur du 1<sup>er</sup>, et le domaine de fixation aux récepteurs (FERM pour (*f*)-*ezrin-radixin-moesin*) [63]. JAK2 peut donc se fixer à des récepteurs de facteur de croissance homodimériques, comme le récepteur à l'érythropoïétine (EPO-R), 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) [64].

La mutation jak2 V617F, est trouvée dans 95% des cas de PV et dans la moitié des cas de la TE et MP [61]. 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 [1].

La mutation V617F est localisée dans le domaine pseudokinase de la protéine JAK2. Ce domaine régulerait négativement l'activité kinase de JAK2, en bloquant sa boucle d'activation en position inactive [65, 66]. 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 16** : Représentation schématique des protéines JAK2 sauvages et mutées [1]

#### b- Une mutation –trois pathologies distincte

Chez beaucoup de patients atteints de PV et de MP, la fréquence des homozygotes V617F dans les polynucléaires neutrophiles est élevée, alors que dans la TE, les cellules malignes sont le plus souvent hétérozygotes [67]. 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) [68]. 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 [69]. Ceci montre l'importance du ratio allèles JAK2 V617F/ 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 [70]. 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 17); il inclut des données démontrées (mutations de JAK2 et de MPL) et des hypothèses (terrain génétique, mutations additionnelles) [64, 71,72].

**1-2 Autres mutations**

**a- MPLW515 :**

La mutation MPLW515, touchant le récepteur de la thrombopoïétine, est découverte en 2006 [73]. 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 de 1 à 15 % des TE et MP selon les différentes séries rapportées [74].

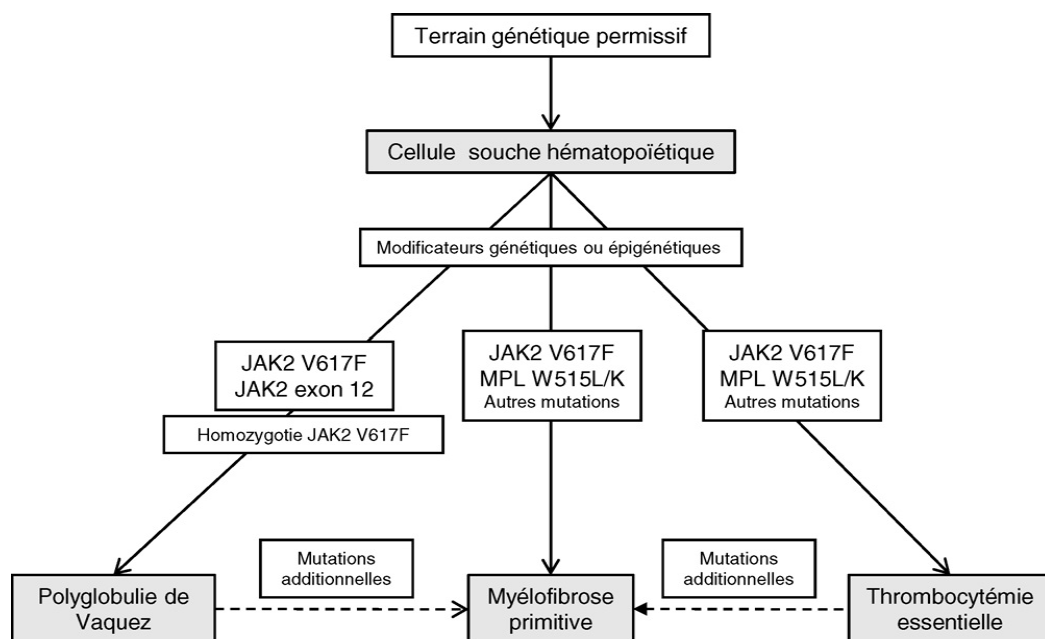
**b- La mutation JAK2 exon12 :**

## Syndromes myéloprolifératifs A propos de 53 cas et revue de la littérature

---

Des mutations touchant encore la kinase JAK2, mais localisées dans l'exon 12 du gène codant pour cette kinase, ont également été retrouvées [75], 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.



**Figure 17:** Modèle de la pathogenèse des syndromes myéloprolifératifs non LMC [1].

## 2. La polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez (PV), est une affection clonale, caractérisée par une augmentation de la masse érythrocytaire totale et de l'hémoglobine, sans stimulation excessive par l'érythropoïétine [1].



La PV, est un SMP compatible avec une survie prolongée, elle entraîne une polyglobulie dont le risque majeur à court terme, est la thrombose. Le risque à long terme est la transformation en leucémie aiguë ou en myélofibrose [76].

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

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

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

## **2-1 Les données épidémiologiques**

### **a- La fréquence**

Comme pour la LMC, il y'a peu de donnée sur la fréquence de la PV. Son incidence est de 3 à 5 cas/an/ 100 000 habitants en France [1]. Dans notre série la PV, venait au deuxième rang, et représente 7% des cas étudiés (n=4cas), avec une moyenne de 0,66 cas par an.

### **b- L'âge**

Cette affection est l'apanage du sujet âgé, puisqu'elle touche les patients de plus de 50 ans, rarement observée avant l'âge de 40ans [77]. Dans notre série la moyenne d'âge était de 56ans, avec des extrêmes entre 42 et 70ans.

### **c- Le sexe**

Les études effectuées sur la PV ont montré une légère prédilection au sexe masculin, avec un sexe ratio voisin de 1 [76]. Dans notre série tous les patients étaient de sexe masculin.

## **2-2. La présentation clinique**

C'est une pathologie qui demeure longtemps asymptomatique. Les signes cliniques révélateurs sont souvent liés à l'hyperviscosité sanguine, certains sont commun à toutes les

polyglobulies, d'autres sont plus particuliers à la PV, tel que le prurit acquagénique, l'érythromélagie et les accidents hémorragiques [77].

Le principal signe clinique, est la splénomégalie qui est souvent modérée, et présente chez plus de 70% des patients. Son existence est un très bon argument pour une origine primitive de la polyglobulie [78, 79].

La symptomatologie chez nos quatre patients, était semblable à celle décrite dans la littérature, à l'anamnèse tous les patients rapportaient la notion de prurit au contact de l'eau chaude. A l'examen clinique la splénomégalie était constante. Par ailleurs, nous n'avions pas noté de complications hémorragiques ou thrombotiques au moment du diagnostic.

### **2-3 La biologie**

#### **a- L'hémogramme**

Cet examen affirme la polyglobulie persistante, il montre un taux d'hémoglobine de 18g/dl chez l'homme et de 17g/dl chez la femme, un taux d'hématocrite de 54% chez l'homme et de 48% chez la femme pendant plus de deux mois [80].

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose qui peut atteindre 20G/l, faite de PNN, une discrète éosinophilie et basophilie peuvent exister, et une hyperplaquettose supérieure à 400G/l se voit également chez 60% des patients [81].

L'hémogramme, avait montré chez nos patients une hémoglobine supérieure à 18g/dl avec un taux d'hématocrite supérieur à 60%, une hyperleucocytose comprise entre 14 et 20G/l et une hyperplaquettose comprise entre 456 à 630G/l. Tous ces éléments sont des arguments en faveur du caractère primitif de la maladie, car la probabilité d'existence d'une PV est de 99% pour un taux d'hématocrite supérieure à 60% chez l'homme, et supérieure à 53% chez la femme[81], en plus la présence d'une leucocytose et d'une thrombocytose a une grande valeur en dehors d'une inflammation ou d'une infection, le cas de nos patients.

#### **b- Le volume globulaire total**

La méthode de référence, est la mesure de la masse globulaire par dilution des hématies autologues, marquées au chrome 51 ou au technétium. Les conditions de Réalisation de l'examen doivent être rigoureuses, pour ne pas surestimer la volémie globulaire [82]. L'examen doit donc être réalisé chez un patient non à jeun et n'ayant pas fumé, normalement hydraté, et au repos. Le patient est assis 60 minutes avant l'injection du produit marqué. Pour le diagnostic initial, on préconise de coupler cette mesure à celle d'une volémie plasmatique, par dilution de la sérum albumine marquée à l'iode 125, sachant que du fait de la diffusion à l'extérieur du compartiment vasculaire, cette mesure peut être surestimée d'environ 15 % [83].

Une polyglobulie vraie, est ainsi définie par une augmentation de la volémie globulaire supérieure à 25 % par rapport à la valeur théorique normale, avec une volémie plasmatique normale [77]. Cet examen permet d'affirmer la PV, surtout devant la suspicion clinique de cette affection avec une hémoglobine et un taux d'hématocrite normal [82].

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

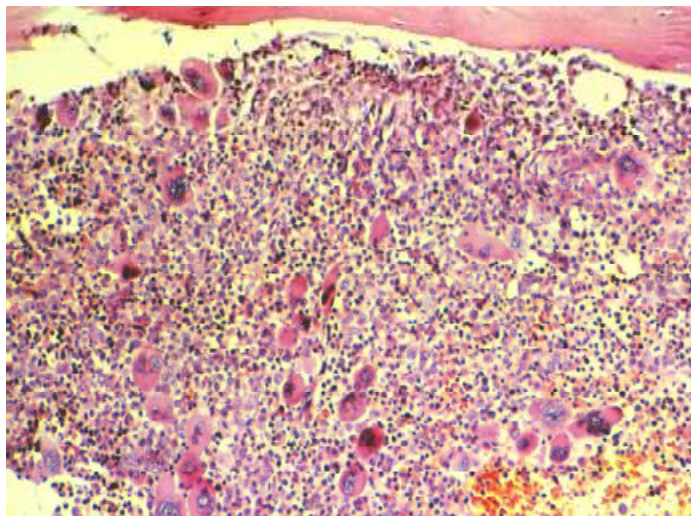
#### **c- la biopsie ostéomédullaire**

La moelle est généralement très hypercellulaire. Dans de rares cas, la moelle apparaît normocellulaire. En effet ce sont les mégacaryocytes et les précurseurs érythroblastiques qui sont principalement concernés. Les mégacaryocytes sont de grandes tailles très polyploïdes ; ils présentent une nette anisocytose et anisocaryose, et ils sont souvent regroupés en foyer de 5 à 10 cellules. Les deux autres lignées sont sans particularité qualitative. Il est à noter une fréquente carence martiale avec diminution des réserves, bien mise en évidence par la coloration de Perls. La coloration argentique met en évidence une accentuation de la trame réticulinique dans 25 % des cas [84].

La BOM aide à porter le diagnostic d'une PV, mais son intérêt principal est d'écarter les polyglobulies secondaires, qui sont marquées au niveau de la moelle, par une érythroblastose, représentée à tous les stades de la maturation, sans hyperplasie des deux autres lignées, et en

particulier les anomalies caractéristiques de la lignée mégacaryocytaire. La coloration de Perls peut montrer un fer macrophagique abondant [85].

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



**Figure 18** : aspect histologique d'une PV [85]

#### d- Le caryotype

Les anomalies du caryotype sont présentes dans 15 à 20% des cas, dont les plus rencontrées sont la délétion 20q, la délétion 13q, ainsi que la trisomie 8 et 9 [86].

Le traitement utilisé dans la PV, semble avoir une incidence sur le résultat du caryotype. Une étude porté sur 104 patient ayant une PV, rapporte 13% d'anomalie chromosomique chez des patients non traités contre 54% chez les patient traité par traitement cytotoxique , une autre étude appuie cette hypothèse on montrant 18% d'anomalie chez les patients non traités, contre 60% chez les patients qui ont reçu un traitement myélosupresseur [87,88 ,89].

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

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

**e- La détection de la mutation JAK2V617F**

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

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

Le manque de moyen nécessaire pour détecter cette mutation, ainsi que le niveau socioéconomique moyen de nos patients, ont lutté contre sa réalisation dans notre série. Par ailleurs, une étude marocaine publiée en 2009, faite à Casablanca, en collaboration entre le laboratoire de génétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca et le service d'hématologie de l'hôpital 20 Août, portée sur 70 malades, dont 19 avaient une PV, a montré la présence de la mutation JAK2 chez 17 patient (89,74%) [90].

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

La série	Nombre des patients JAK2positif/Nbre étudiés	La prévalence de JAK2
Royaume unis [91]	71/73	97%
Suisse/Italie [92]	83/123	65%
France [93]	40/45	89%
Etats unis [94]	121/164	73%
Togo [95]	5/9	55,5
Maroc(Casablanca) [90]	17/19	89,46%

**f- Le dosage de l'érythropoïétine sérique**

Le dosage de l'EPO sérique, a été développé afin de distinguer les polyglobulies secondaires des primitives. Ainsi, si un taux d'EPO élevé suggère une hypoxie tissulaire à l'origine de la polyglobulie, un taux normal ne permet pas d'exclure une polyglobulie secondaire [96]

**g- L'étude de la croissance spontanée des progéniteurs érythroïdes in vitro**

La croissance spontanée in vitro des progéniteurs érythroïdes, mis en culture en l'absence d'EPO à partir de prélèvement de moelle [97, 98] ou de sang périphérique, constitue une caractéristique de la polyglobulie primitive. Ce test a un intérêt pour diagnostiquer de façon précoce une polyglobulie primitive dans la pathologie thrombotique des vaisseaux hépatiques, alors que l'hémogramme est encore normal [99,100]

Cependant, cet examen de réalisation délicate, non standardisée, n'est actuellement pratiqué que dans quelques laboratoires spécialisés. C'est pourquoi il n'est pas recommandé comme examen de diagnostic de routine de la polyglobulie primitive [101].

#### **2-4 Les critères diagnostiques**

L'organisation mondiale de la santé, a adopté des critères diagnostiques en se basant sur les outils diagnostiques déjà cités, en les devisant selon leur intérêt en critères majeurs et mineurs (tableau V), dans le but de standardiser le diagnostic et la prise en charge de la PV.

Pour avoir le diagnostic, il est nécessaire d'avoir soit les deux critères majeurs avec un critère mineur, ou le premier critère majeur et deux critères mineurs.

Dans notre série, nous avons retenu le diagnostic de la PV devant la forte suspicion clinique, les anomalies hématologiques, ainsi que l'aspect évocateur du caractère primitif à la BOM. En ce qui concerne les critères de l'OMS, nos patients répondaient au premier critère majeur, et à un des critères mineurs (BOM) ; pour les autres, ils n'ont pas été évalués à cause de nos moyens limités.

**Tableau V:** Critères diagnostiques OMS de la Maladie de Vaquez [102]

Polyglobulie essentielle (PV) : 2 Critères majeurs et 1 critère mineur, ou le premier critère majeur et deux critères mineurs
<b><i>Critères Majeurs</i></b>
1. Hémoglobine > 18.5 g/dl chez l'homme, > 16.5 g/dl chez la femme ou autre évidence d'augmentation de la masse globulaire
2. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'une autre mutation fonctionnellement similaire,

comme celles dans l'exon 12 de JAK2

***Critères mineurs***

1. Biopsie médullaire montrant une hypercellularité pour l'âge avec hyperplasie des trois lignées hématopoïétiques (prolifération essentiellement érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire)
2. Taux d'érythropoïétine inférieur à la valeur normale
3. Présence de colonies érythroïdes spontanées in vitro

**2-5 Diagnostics différentiels [103]**

**a- Les fausses polyglobulies**

Les syndromes thalassémiques hétérozygotes : il s'agit d'une augmentation des hématies, associée à une microcytose. L'hémoglobine et l'hématocrite sont non augmentées. Le bilan martial est son particularité.

Les hémococoncentrations, correspondent à des tableaux cliniques particuliers (brulure étendue, prise de diurétique, ...). Il existe une augmentation parallèle de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des hématies.

**b- Les autres polyglobulies vraies**

Représentées par deux entités : les hypoxémies dominées par les insuffisances respiratoires chroniques, et les tumeurs notamment le cancer du rein, du foie, les fibromes utérins et les autres tumeurs utérines et ovariennes ...etc.

Ces polyglobulies ont en commun : une augmentation de la masse globulaire, une absence de mutation JAK2, une érythropoïétine sérique élevée, une absence de pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes et la disparition de la polyglobulie après le traitement de la cause.

**2-6 Les complications**

**a- La thrombose**

Il s'agit de la principale complication à redouter le long de cette maladie chronique, artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperviscosité, à l'hypervolémie et à l'hyperplaquettose. Elles sont très fréquente, puisqu'elles surviennent dans près de 40% des cas

**Syndromes myéloprolifératifs**  
**A propos de 53 cas et revue de la littérature**

---

au cours de l'évolution de la maladie, et responsable de 41% des décès selon l'étude européenne Eclap réalisé sur 1638 patients [104].

Il ya des facteurs de thrombose, qui peuvent rendre des patients plus susceptibles que d'autres, à développer ces complication, ils sont communs avec la thrombocytemie essentielle (tableau VI).

**Tableau VI : Facteurs de risque de thrombose dans la maladie de Vaquez et la thrombocytemie essentielle [105].**

Risque	Facteurs de risque
Bas	Age inférieur à 60 ans Et absence d'antécédent thrombotique Et plaquettes inférieures à 1500 G/l Et absence de facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, HTA, hypercholestérolémie, diabète
Haut	Age supérieur à 60 ans Ou Antécédent de thrombose

**b- La transformation**

Se sont des complications, qui surviennent en règle après une ou deux décennies. Cette transformation se fait dans 30% des cas vers la myélofibrose, se traduisant par une anémie, avec une splénomégalie majeure, et finalement en un tableau clinique et hématologique non différent d'une myélofibrose primitive, ce tableau est reconnu sous le nom, post polycythemic myelofibrosis (PPMF) [106].

La transformation peut dans 10% prendre la voie de la leucémie aigue, avec altération de l'état général [106]

**2-7 Le traitement**

Le traitement de PV, vise à diminuer le risque thrombotique et à empêcher la transformation en myélofibrose et en leucémie.



Le traitement consiste à des saignés, ou des érythaphérèses régulières pour ramener l'hématocrite au dessous de 45%. Ce traitement entraînera une carence martiale, qui participera à la réduction de la production médullaire des globules rouges, et qui ne doit par conséquent pas être traitée [105].

Une faible dose d'aspirine (100 mg), diminue significativement le risque thrombotique et, en l'absence de contre-indication, doit être prescrite à chaque patient [107]. Pour les patients à haut risque thrombotique (plus de 60 ans ou antécédents de thrombose), l'adjonction d'un traitement cytoréducteur est nécessaire, même si l'hématocrite est contrôlée par les saignées [108]. Le premier choix est l'hydroxyurée (Hydrea®). La dose devra être adaptée pour normaliser l'hématocrite, tout en maintenant les leucocytes au dessus de 3 000/mm<sup>3</sup>. Il peut être combiné aux érythaphérèses. L'interféron est une alternative valable à l'Hydrea, surtout chez les patients jeunes, mais provoque de nombreux effets secondaires (tableau VII).

**Tableau VII : Traitement de la maladie de Vaquez [105]**

1. Phlébotomies pour maintenir l'hématocrite inférieur à 45 %
2. Aspirine 100 mg si pas de contre-indication
3. Traiter agressivement l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité et le tabagisme
4. Traitement cytoréducteur si : – patient à haut risque thrombotique – à discuter si myéloprolifération progressive (splénomégalie, hyperleucocytose, thrombocytose)
5. Traitement cytoréducteur : – Hydroxyurée en première ligne – Interféron à considérer chez les patients jeunes (< 40 ans) – Anagrélide à considérer pour contrôler l'hyperplaquettose

### **3. La thrombocytémie essentielle**

La thrombocytémie essentielle, est une maladie clonale acquise, caractérisée par une élévation persistante des plaquettes, avec une tendance à la thrombose et à l'hémorragie [109].

Le diagnostic de cette affection, demeure difficile, car il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique de cette maladie, ce qui fait de la TE un diagnostic d'élimination

La découverte de la mutation JAK2V617F, a facilité la compréhension de la physiopathologie de la TE. Cette mutation est trouvée chez 50% des cas.

Le traitement de la TE, vise essentiellement à éviter les complications thrombotique et hémorragique, et à empêcher la transformation aigue de la maladie.

### **3-1 Les données épidémiologiques**

#### **a- La fréquence**

L'incidence réelle de la TE reste inconnue, elle est estimée en France entre 0,1 et 2,4 cas/an/100 000 habitants [109]. Dans notre série, la TE venait au troisième lieu avec 6% (n=3cas), et une moyenne de 0,5 cas par an.

#### **b- L'âge**

La thrombocytémie essentielle, atteint le sujet âgé de plus de 50 ans, mais un deuxième pic de fréquence est observé à l'âge de 30 ans [109]. Dans notre série la moyenne d'âge était de 50 ans, avec des extrêmes entre 45 et 55 ans.

#### **c- Le sexe**

Dans notre série, le sexe ratio était de deux. Dans la littérature on a rapporté un sexe ratio équilibré après l'âge de 50 ans, et une prédominance féminine à l'âge de 30 ans [109]. Cette différence entre notre série et la littérature, peut être expliquée par le faible nombre de patients étudiés dans notre série.

### **3-2 La présentation clinique**

La thrombocytémie essentielle, bien qu'elles restent longtemps asymptomatiques, elle se déclare souvent par des manifestations thrombotiques, type érythromélgie siégeant au niveau des membres inférieurs, associant une augmentation de la chaleur du pied et une douleur prédominante au niveau des orteils. Les céphalées constituent le signe neurologique le plus fréquent [110]. Les manifestations hémorragiques sont aussi fréquentes que ça soit spontanées ou post traumatiques [111].

L'examen clinique trouve une splénomélgie modérée chez 50 à 80% des cas, l'hépatomélgie est rarement observée [112].

Le groupe d'étude de la polyglobulie vraie (PVSG), avait réalisé une étude rétrospective sur une large cohorte de 809 patients de TE [113], la symptomatologie était répartie comme suit : 42% des patients avaient une thrombose sans hémorragie, 1,5% avaient des signes hémorragiques isolés, 15% associaient des événements thrombotiques et hémorragiques, alors que 36% des patients étaient asymptomatiques.

Dans notre série deux patients (66,66%) étaient asymptomatiques, pour le troisième patient, le diagnostic avait été suspecté devant des thromboses veineuses du membre inférieur.

### **3-3 La biologie**

#### **a- L'hémogramme**

L'hémogramme montre une élévation persistante des plaquettes, avec des chiffres au dessus de 450 G/l [114], nos trois patients avaient des plaquettes entre 600 et 900G/l, vérifiées après un intervalle de deux mois.

Une hyperleucocytose est retrouvée chez 50% des cas [114], c'est le cas de nos patients avec des chiffres entre 13 et 18G/l.

La lignée rouge est souvent normale, cependant, une anémie hypochrome microcytaire, en rapport avec les hémorragies peut être rencontrée [114]. Aucun de nos patients, n'avait présenté cette anomalie.

Le frottis sanguin, montre des plaquettes géantes, avec raréfaction des fragments de mégacaryocytes. Une anisocytose plaquettaire est fréquemment rencontrée [114]. Le même aspect avait été rapporté chez nos trois patients.

**b- Le myélogramme**

Les anomalies retrouvées chez nos patients, concordaient avec celle rapporté par la littérature [114]. Il s'agit d'une moelle riche, avec de nombreux mégacaryocyte de taille géante ayant un noyau polylobé.

L'intérêt du myélogramme est d'écarter les autres diagnostics différentiels, comme il permet la réalisation du caryotype.

**c- La biopsie ostéomédullaire**

Elle montre une cellularité normale ou augmentée. Les mégacaryocytes sont nombreux avec un noyau multilobé ayant un aspect de « ramure en cerf ». La fibrose collagène est en général absente, alors que la trame réticulinique peut être accentuée, réalisant une fibrose modérée [85].

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

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

**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 [86]. L'intérêt du caryotype c'est d'éliminer la présence du chromosome Philadelphie afin d'écarter une éventuelle LMC [114].

Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'un caryotype.

**e- La détection de la mutation JAK2V617f**

La mutation JAK2V617F, est présente chez 50 à 60% des cas de TE [115] .comme dans la PV sa détection nécessite des techniques sensible et spécifique ; la PCR reste le meilleur choix.

Beaucoup d'études, sont acharnées à prouver la corrélation entre la présence de la mutation V617F et les complications vasculaires, notamment la thrombose. Les résultats ont montré que cette mutation ne constitue pas un facteur prédictif de survenue de thrombose [116].

La détection de la mutation JAK2 n'a été effectuée chez aucun de nos patients pour les mêmes raisons que les patients atteints de PV. L'étude marocaine effectuée à l'hôpital 20 Août rapporte la présence de la mutation chez 62,5% des patient atteints de TE [90] (tableau VI)

**Tableau VIII : Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de Jak2 dans la thrombocytémie essentielle**

La série	Nombre des patients JAK2positif/Nbre étudiés	La prévalence de JAK2
Royaume unis [91]	29/51	57%
Suisse/Italie [92]	21/93	23%
France [93]	9/21	43%
Etats unis [94]	37/115	32%
Togo [95]	3/5	60%
Maroc(Casablanca) [90]	5/8	62,5%

#### **3-4 Les critères diagnostiques**

La TE n'est en effet qu'un diagnostic d'élimination, elle ne doit être retenue qu'après avoir écarté les autres diagnostics responsable d'hyperplaquettose [105]. L'OMS, a également adopté des critères diagnostiques pour la TE, en se basant sur quatre éléments : le nombre des plaquettes, l'aspect caractéristique de la BOM, absence d'élément en faveur des autres syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques, et la présence de la mutation JAK2et /ou l'absence d'élément en faveur d'une thrombocytose réactionnelle ; pour aboutir au diagnostic et dresser une stratégie thérapeutique efficace (tableau IX)

Nos trois patients, répondaient parfaitement à ces critères, puisque ils avaient une hyperplaquettose supérieur à 450G/l, une cellularité évocatrice à la BOM, élimination des autres causes de thrombocytose primitive (SMP, SMD), et celle d'une thrombocytose réactionnelle.

**Tableau IX : Critères diagnostiques OMS de la thrombocytémie essentielle [105]**

<b>Thrombocytémie essentielle (TE) : tous les 4 critères</b>
1. Élévation persistante des plaquettes au-dessus de 450G/l
2. Biopsie médullaire montrant une prolifération essentiellement de la lignée mégacaryocytaire, avec une augmentation du nombre et de la taille des mégacaryocytes matures. Pas d'élévation significative de la granulopoïèse ou de l'érythroïèse.
3. Absence de critères de diagnostic de l'OMS pour une polyglobulie essentielle, une myélofibrose primitive, une leucémie myéloïde chronique, un syndrome myélodysplasique ou un autre néoplasme myéloïde.
4. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur clonal, ou, en l'absence de marqueur, pas d'évidence de thrombocytose réactive.

### **3-5 Le diagnostic différentiel**

#### **a- Les hyperplaquettose primitives non liées à la TE**

L'hyperplaquettose des autres syndromes myéloprolifératifs : la LMC qu'on élimine par la recherche du chromosome Philadelphie, la polyglobulie de Vaquez suspecté devant une hyperplaquettose avec une hémoglobine élevée qu'on élimine par la mesure du volume globulaire total, et la myélofibrose primitive [103].

Les hyperplaquettoses des syndromes myélodysplasiques chroniques : élimination des patients chez qui l'hémogramme et le myélogramme mettent en évidence des signes de myélodysplasie, associés à un tableau d'anémie sidéroblastique acquise, et une anomalie cytogénétique observé dans les syndromes myélodysplasiques [103].

#### **b- Les hyperplaquettoses secondaires**

Il faut principalement exclure les causes suivantes : les carences martiales, les cancers, les pathologies inflammatoires et les asplénies [103].

### 3-6 Les complications

#### a- Les complications vasculaires

##### a-1 Les thromboses

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

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

La TE partage avec la PV les mêmes facteurs de risque qui exposent des patients à faire plus de thrombose que d'autres (tableau II), cependant la TE a d'autres facteurs propres à elle, qui sont : des anomalies morphologiques ou fonctionnelles des plaquettes, une activation endothéliale de la coagulation et une hyperleucocytose [117].

##### a-2 Les manifestations hémorragiques

Sont moins fréquentes que la thrombose, elles touchent 18% des patients, se sont souvent des hémorragies provoquées, soit par un traumatisme, soit lors des interventions chirurgicales [118].

#### b- La transformation maligne

La TE, est de plus bon pronostic que les autres SMP, vue le faible taux de transformation spontanée de la maladie en myélodysplasie ou en leucémie aigue, et une progression vers la myélofibrose assez rare, à condition que le soin apporté rassemble les critères cliniques, cytogénétiques et anatomopathologiques du diagnostic aient été suffisamment rigoureux [119].

### 3-7 Le traitement

Le traitement de la TE, vise essentiellement à épargner aux patients le risque majeur des complications vasculaires, et de ce fait la prise en charge, consiste à lutter contre les facteurs de risques qui peuvent potentialiser ce dernier, telle que l'HTA, les dyslipidémies, l'obésité et le tabagisme.

Le traitement cytoréducteur, n'est indiqué que pour les patients à haut risque thrombotique. La molécule de choix est l'hydroxyurée, si bien tolérée, elle vise à ramener le taux des plaquettes à la normale, car plusieurs analyses, semblent indiquer que le risque thrombotique n'est pas proportionnel au degré de l'hyperplaquettose, et reste important tant que cette valeur est supérieure à la normale [122].

L'interféron est préconisé chez les patients les plus jeunes (<40ans), et la seule médication à envisager chez la femme enceinte.

L'anagrélide diminue les plaquettes et le risque thrombotique [121]. Il est préconisé en seconde ligne, en cas d'intolérance ou de résistance à l'hydroxyurée [122], et par certains chez les patients jeunes [123].

L'adjonction d'aspirine, par analogie à l'étude effectuée dans la maladie de Vaquez [107], est conseillée. Il convient cependant d'être prudent chez les patients avec un taux de plaquettes supérieur à 1 000 000/mm<sup>3</sup>, vu le risque hémorragique. (Tableau X)

**Tableau X : Traitement de la thrombocytémie essentielle [105]**

1. Traiter agressivement l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité et le tabagisme
2. Traitement cytoréducteur si patient à haut risque thrombotique
3. Traitement cytoréducteur : – Hydroxyurée en première ligne – Anagrélide ou interféron si intolérance ou résistance à l'hydroxyurée – Interféron ou Anagrélide à considérer chez les patients jeunes (< 40 ans)
4. Aspirine 100 mg à considérer si pas de contre-indication (attention quand plaquettes supérieures à 1 000 000/mm <sup>3</sup> ).



#### **4. La myélofibrose primitive**

La fibrose médullaire, est un processus pathologique, caractérisé par un dépôt exagéré de protéines de la matrice extracellulaire, qui survient au cours de nombreuses hémopathies malignes. Caractéristique des syndromes myéloprolifératifs, elle peut être primitive, définissant la myélofibrose primitive, encore appelée splénomégalie myéloïde ; ou bien survenir secondairement au cours de l'évolution des autres syndromes myéloprolifératifs [124].

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

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

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

##### **4-1 Les données épidémiologiques**

###### **a- La fréquence**

La myélofibrose primitive, est le plus rare parmi les SMP, son incidence est de 0,5 à 1,5 nouveaux cas/an/ 100 000 habitant [1]. Dans notre série, la MP représentait 4% de l'ensemble des SMP, avec une moyenne de 0,33 cas par an.

###### **b- L'âge**

La myélofibrose primitive touche le sujet de plus de 60ans, 15% des cas se présentent avant l'âge de 50ans [7]. Dans notre série, l'âge du diagnostic de la MP était jeune par rapport à la littérature ; un des patients avait l'âge de 38 ans, et le deuxième avait l'âge de 48 ans.

###### **c- Le sexe**

la MP, touche les deux sexes de la même façon [7], dans notre série les deux cas étudiés étaient de sexe masculin.

#### **4-2 La présentation clinique**

Dans le tiers des cas, on ne trouve aucune symptomatologie, le diagnostic se fait devant des anomalies de l'hémogramme [125].

La symptomatologie, est liée à l'insuffisance médullaire et à l'hématopoïèse extramédullaire. Elle se manifeste en général par une installation progressive d'une altération de l'état général, faite d'asthénie, et parfois s'accompagne d'un syndrome anémique, signant le plus souvent une maladie en évolution ou en transformation [126].

L'examen clinique, trouve une splénomégalie qui est quasi constante, de taille croissante avec l'évolution, sa présence est nécessaire pour le diagnostic, et son absence doit remettre en cause l'étiologie. L'hépatomégalie est retrouvée dans la moitié des cas ; les adénopathies périphériques sont très rares et de volume modérées. L'hypertrophie de ces organes reflète l'hématopoïèse extramédullaire [127].

Nos deux patients, rapportaient la même symptomatologie décrite au dessus, ils présentaient une altération de l'état général, avec à l'examen une splénomégalie.

#### **4-3 La biologie**

##### **a- l'hémogramme**

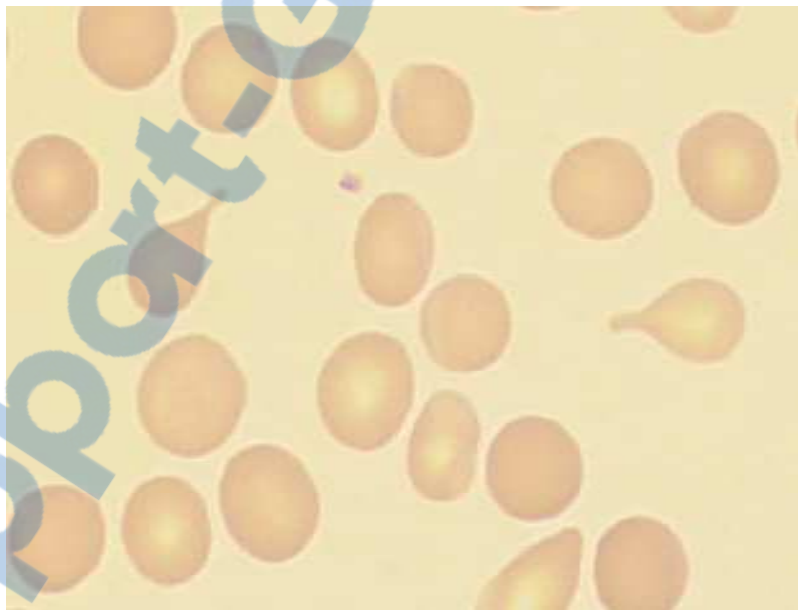
Les anomalies de l'hémogramme sont très variables et dépendent du stade de la maladie.

Nos patients avaient tous les deux une anémie modérée normochrome normocytaire (9 et 9,2g/dl), cette dernière est retrouvée dans 75% des cas, et s'aggrave progressivement [125].

Une hyperleucocytose modérée est habituelle (10 à 25 000/mm<sup>3</sup>), faite de PNN avec un excès d'éosinophile et de basophile, une myélémie est retrouvée dans la plupart des cas [99,125]. Chez nos deux patients les blancs dépassaient les 20G/l.

Les plaquettes peuvent être normales ou élevées, cependant, une thrombopénie apparaît très souvent au cours de l'évolution de la maladie. Dans notre série, un de nos patients avait un nombre de plaquette normal de 150G/l, et l'autre avait hyperplaquettose de 563G/l.

Le frottis sanguin montre des hématies en larmes (dacryocytes), des réticulocytes avec une érythroblastose sanguine inférieure à 10%. Les plaquettes apparaissent souvent anormales (anisocytose plaquettaire et élément de grande taille), avec des micromégacaryocytes circulants [127]. Cet aspect correspond parfaitement à celui trouvé chez nos patients.



**Figure19** : Frottis de sang x 50 : dacryocytes (hématies en larmes) dans une myélofibrose [40]

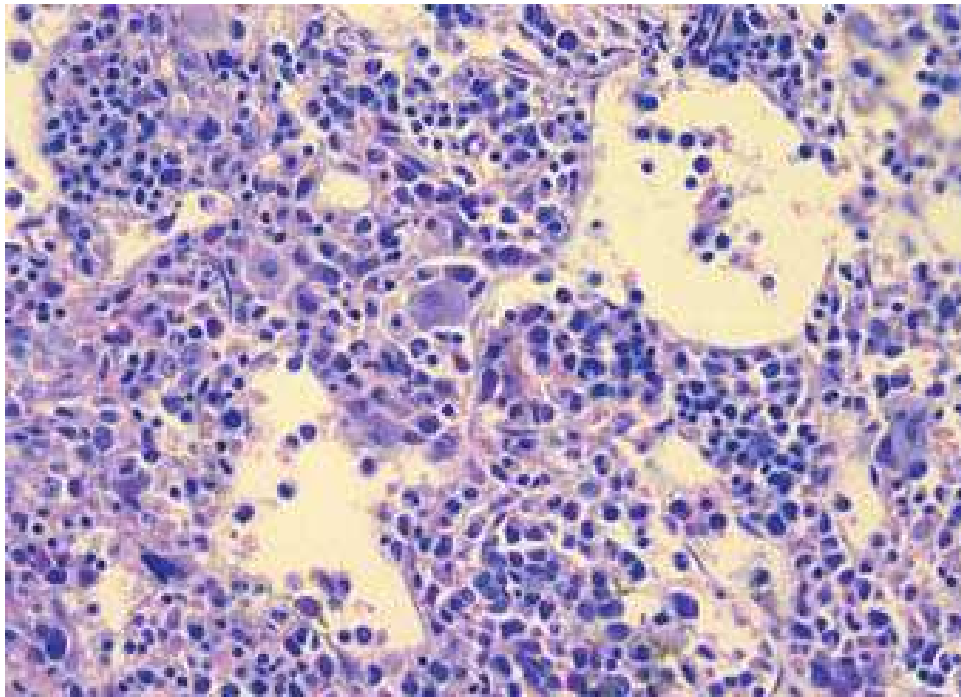
#### **b- La biopsie ostéomédullaire [85]**

On distingue deux stades différents, et qui dépendent du degré de l'évolution de la maladie. Au début de la maladie, la moelle est hypercellulaire, avec hyperplasie des trois lignées,

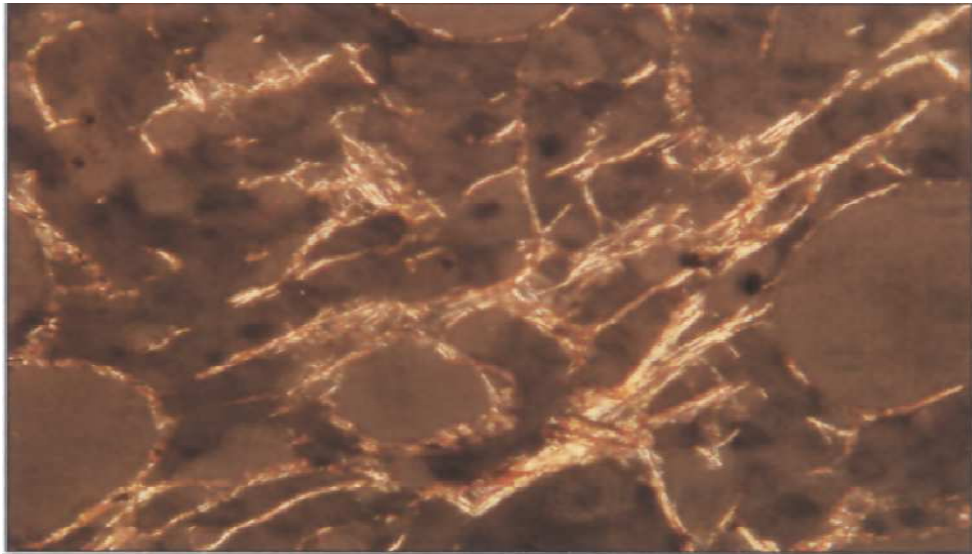
prédominante sur les mégacaryocytes. Ces derniers sont de taille variable, regroupés en amas, avec un noyau hyperlobé, c'est le stade de préfibrose

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

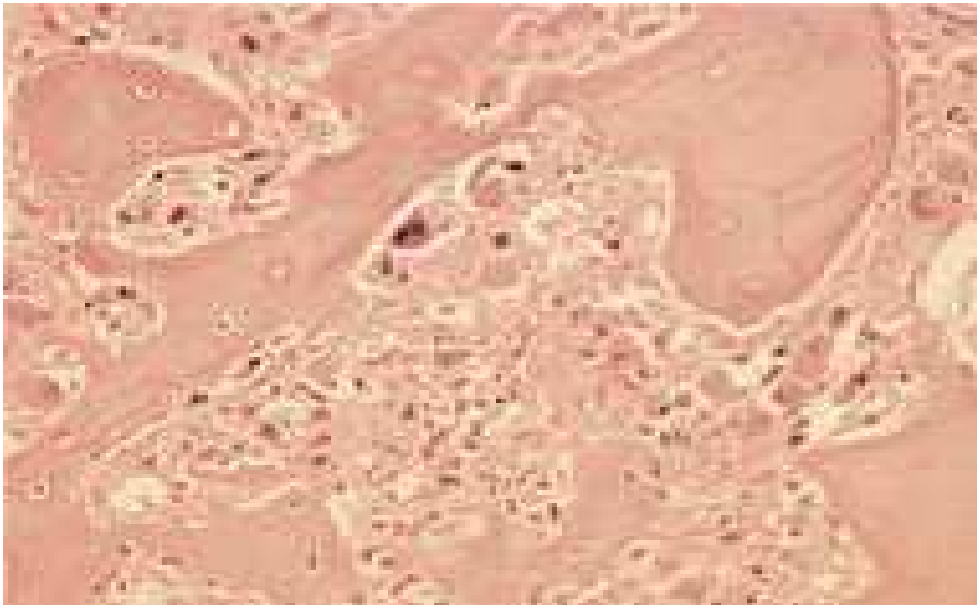
La myélofibrose avait été diagnostiquée chez nos deux patients à un stade tardif. La BOM avait montré une myélofibrose sévère, avec de l'ostéosclérose.



**Figure 20** : Myélofibrose primitive x 40 Giemsa, des anomalies cytologiques portant sur les trois lignées et une fibrose réticulinique dense. Les mégacaryocytes nombreux présentent des noyaux irréguliers [85]



**Figure 21** : La myélobrose primitive : mise en évidence de la trame réticulinique  
Disséquant le tissu hématopoïétique en lumière polarisée (*coloration argentique - x 25*) [85].



**Figure 22** : myélobrose primitive : ostéosclérose [85]

c- le caryotype [86]

Cinquante pour cents des patients atteints de MP, ont un caryotype anormal, les anomalies les plus fréquentes sont : la délétion 20q qui touche 20 à 30% des patient, la délétion

13q présente dans 18 à 19% des cas et la trisomie 8 avec un pourcentage de 14 à 15%. D'autres mutations sont rencontrées, notamment des anomalies du chromosome 7, trisomie 9 et une duplication 1q. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la MP, mais leur présence a une valeur pronostique défavorable.

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

**d- La détection de la mutation JAK2V617F**

La mutation JAK2V617F, est trouvée chez 50% des patients atteints de MP. Il ya des études, qui ont comparé la survie des patients ayant la mutation, avec celle des patients JAK2 négatifs, notamment celle de Campbell PJ et al [128], qui a montré que les patients porteurs de la mutation ont une survie plus courte que celle des non porteurs, contrairement à celle réaliser par Teffri et al [129], qui a prouvé l'absence d'impact da la mutation sur la survie des patients.

L'étude marocaine effectuée à Casablanca, avait montré la présence de la mutation chez 33,33% des patients étudiés (tableau XI). La recherche de cette mutation n'avait pas été réalisée dans notre série.

**Tableau XI: Synthèse des différentes études publiées dès mars 2005 sur la prévalence de la mutation V617F de Jak2 dans la myélofibrose primitive**

La série	Nombre des patients JAK2positif/Nbre étudiés	La prévalence de JAK2
Royaume unis [91]	8/16	50%
Suisse/Italie [92]	13/23	57%
France [93]	3/7	43%
Etats unis [94]	16/46	35%
Maroc(Casablanca) [90]	4/12	33,33
Togo [95] : le seul cas étudié avait une recherche négative de la mutation		

**4-4 Les critères diagnostiques**

L'OMS, et comme pour les autres syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatifs, a établi des critères diagnostiques pour la MP. Ils sont au nombre de sept, 3 critères majeurs et quatre mineurs (tableau XII). Pour retenir le diagnostic de MP, les patients doivent répondre aux trois critères majeurs, plus deux critères mineurs.

Devant les anomalies hématologiques et histologiques évocatrices, l'absence d'élément en faveur des autres SMP ou SMD, et l'absence de néoplasie et d'inflammation (les critères majeurs), en plus de la splénomégalie et de l'anémie (deux critères mineurs), nous pouvons conclure que nos patients répondaient parfaitement aux critères de l'OMS.

**Tableau XII: Critères diagnostiques OMS de la myélofibrose primitive [105]**

<b>Myélofibrose primitive (MFP) : Les trois critères majeurs et deux critères mineurs</b>
<p><b><i>Critères Majeurs</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Présence d'une prolifération et d'atypie mégacaryocytaire, souvent accompagnée de fibrose réticulinique et/ou collagène, ou, en l'absence de fibrose réticulinique suffisante, les changements mégacaryocytaire doivent être accompagnés d'une hypercellularité médullaire caractérisée par une prolifération granulocytaire et souvent une érythropoïèse diminuée (pour la phase préfibrotique de la maladie)</li><li>2. Absence de critères OMS pour le diagnostic d'une polyglobulie essentielle, d'une leucémie myéloïde chronique, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un autre néoplasme myéloïde</li><li>3. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur clonal (comme MPL W515L/K) ou en l'absence d'un marqueur clonal, pas d'évidence d'une fibrose médullaire due à une néoplasie ou un processus inflammatoire sous-jacent</li></ol>
<p><b><i>Critères Mineurs</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Réaction granulocytaire immature</li><li>2. Augmentation du taux de LDH</li><li>3. Anémie</li><li>4. Splénomégalie palpable</li></ol>

4-5 Le diagnostic différentiel [103 ,130]

- **Les autres SMP**

La fibrose médullaire peut être présente au moment du diagnostic dans 10% des cas, ou apparaître secondairement au cours de l'évolution de la maladie

- **Les autres hémopathies myéloïdes**

D'autres hémopathies myéloïdes peuvent se compliquer de fibrose, tels que les syndromes myélodysplasiques, la leucémie myélomonocytaire chronique

- **Les hémopathies lymphoïdes**

Les hémopathies lymphoïdes peuvent aussi s'accompagner d'une fibrose réticulinique ou collagène parcellulaire ou diffuse : leucémie à tricholeucocytes, atteinte médullaire de la maladie de Hodgkin ou d'un lymphome malin.

4-6 Les complications

**a- L'hypertension portale :**

C'est une complication fréquente. Elle se traduit par des signes diversement associés : des varices œsophagiennes asymptomatiques ou responsables d'hémorragie digestive, d'une perturbation du bilan hépatique, et d'un syndrome oedématoascitique d'apparition tardive qui assombrit le pronostic. Les mécanismes de cette complication sont complexes, liés soit à une obstruction vasculaire à différent niveau, responsable d'une HTP passive, soit à une augmentation du flux sanguin splénique, qui entraîne une HTP active [131].

**b- Aggravation du syndrome tumoral :**

L'augmentation progressive du volume splénique est presque constante durant l'évolution, d'allure très variable. Due à la métaplasie myéloïde et à l'augmentation du flux sanguin, aggravée ensuite par l'HTP, elle entraîne un hypersplénisme progressif, en partie responsable des cytopénies [132].



L'augmentation de la taille du foie est due au même mécanisme, favorisée par la splénectomie, elle apparaît dans un délai variable chez 12 à 53% des splénectomisés [131].

D'autres foyers d'hématopoïèse ectopique sont exceptionnels, telles que les adénopathies, et les localisations au niveau des séreuses, responsable ainsi d'épanchement péritonéal, péricardique et pleural [133].

**c- La transformation aigue :**

Selon les équipes, la fréquence varie de 4 à 28% des cas. L'accutisation survient dans un délai très variable après le diagnostic, souvent précédée d'une phase d'accélération, caractérisée par des signes cliniques d'évolutivité (hyperthermie, amaigrissement, sueurs), une majoration de l'hépatosplénomégalie, de l'anémie, de la thrombopénie et de la leucocytose [134]. Partie intégrante de l'évolution naturelle de la maladie, elle pourrait être favorisée par la thérapeutique. Il s'agit presque exclusivement de leucémies aiguës non lymphoblastiques, de types divers [135]. La transformation aiguë est en général myélosanguine. Cependant, des foyers d'hématopoïèse extramédullaire accutisée peuvent apparaître, souvent en même temps que dans la moelle, beaucoup plus rarement de façon isolée [136]. Comme dans toutes les leucémies aiguës secondaires, le pronostic est très défavorable à court terme et la chimiorésistance est habituelle

**d- Autres complications :**

Elles sont habituellement multifactorielles, liées non seulement à la maladie elle-même, mais aussi à l'âge et au terrain, en particulier la cachexie progressive, fréquente à la phase terminale.

Les complications infectieuses sont très fréquentes (19 à 33% des cas), notamment bronchopulmonaire surtout la tuberculose [137].

Les complications hémorragiques dues à une thrombopénie sévère, sont notées dans 16 à 27 % des cas [26]. Les anomalies qualitatives plaquettaires augmentent le risque hémorragique mais ces complications restent rares.

#### **4-7 Le traitement**

Le traitement est surtout symptomatique, ils visent à améliorer la myéloprolifération et/ou la cytopénie.

Les formes asymptomatiques doivent être surveillées tous les 2 à 3 mois par un examen clinique, un hémogramme et un bilan métabolique

##### **a- Traitement médicamenteux**

Les formes prolifératives, justifient une tentative de chimiothérapie prudente, sous surveillance hebdomadaire de l'hémogramme. L'hydroxyurée à la posologie initiale de 0,5 g/j, progressivement augmentée en fonction de la tolérance hématologique, amène en quelques mois une réponse objective dans 50 % des cas [137].

Le Pipobroman à la posologie de 25 à 50 mg/j, représente une alternative valable en cas d'échec, d'échappement ou d'intolérance à l'hydroxyurée. Les alkylants ne sont plus utilisés en raison de leur risque aplasiant (busulfan) et surtout leucémogène.

Pour le traitement de l'anémie La transfusion de concentrés érythrocytaires, parfois nécessaire dès le diagnostic, le devient en cours d'évolution : on utilise d'emblée des préparations phénotypées pour prévenir l'immunisation vis-à-vis des antigènes érythrocytaires. En cas de splénomégalie volumineuse, la rate séquestre une partie des hématies transfusées, phénomène à prendre en compte pour apprécier l'effet des transfusions.

Androgénothérapie, notamment le Danazol peut améliorer les cytopénies (anémie dans un tiers des cas, thrombopénie dans la moitié des cas), la corticothérapie est d'efficacité plus rapide, mais s'accompagne souvent de cortico-dépendance nécessitant le maintien de petites doses ultérieures.

##### **b- La splénectomie [130]**

La splénectomie est à envisager en cas d'un besoin transfusionnel majeur non amélioré par les traitements conventionnels (androgènes ou corticoïdes), plus généralement les cytopénies de mécanisme périphérique et notamment une thrombopénie menaçante, la

splénomégalie volumineuse et/ou compliquée de douleurs, d'infarctus spléniques ou d'hypertension porte. La décision d'intervenir ne s'envisage qu'après échec d'une tentative de traitement médical. Les contre indications sont également claires : un profil isotopique d'insuffisance quantitative majeure de l'érythropoïèse, un état général dégradé, une numération plaquettaire élevée doivent faire récuser l'intervention.

**c- La radiothérapie :**

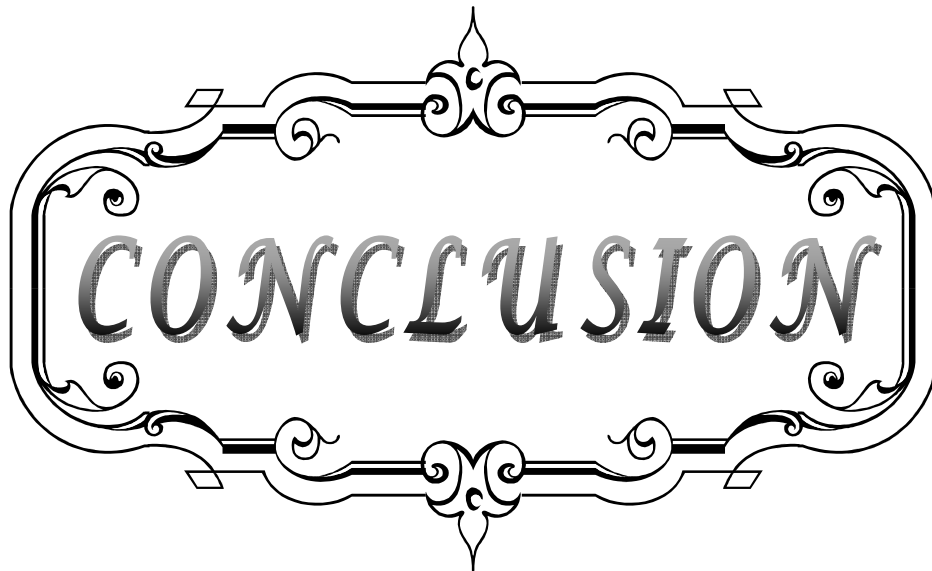
Elle conserve des indications limitées : une irradiation splénique prudente (3 à 10 Gy) peut être efficace sur les douleurs d'infarctus splénique, mais s'adresse surtout aux complications de la splénomégalie en cas de contre-indication opératoire [136, 137]. L'irradiation doit être fractionnée, et nécessite une surveillance hématologique rigoureuse, en raison du risque de cytopénie majeure.

**d- La greffe de cellules souches hématopoïétiques**

Cette thérapie ne concerne qu'une minorité de patients suffisamment jeunes. En effet, l'âge limite de 55 ans pour cette procédure est bien inférieur à l'âge médian du diagnostic. De plus, il est établi que les patients les plus jeunes ont en général une survie prolongée (médiane > 12 ans), ce qui suppose une évaluation soigneuse du pronostic, afin de réserver la greffe aux patients ayant des critères défavorables [138].

**e- Le traitement des complications [138] :**

Les infarctus spléniques justifient le repos, l'application de glace et l'administration d'antalgiques et d'anti-inflammatoires, un traitement cytoréducteur est souvent nécessaire. En cas de répétition des accidents, la splénectomie sera discutée. La transformation aiguë relève de mesures purement palliatives (transfusion, antalgiques) ; son évolution peut être progressive sur plusieurs mois.



CONCLUSION

## Syndromes myéloprolifératifs

### A propos de 53 cas et revue de la littérature

---

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

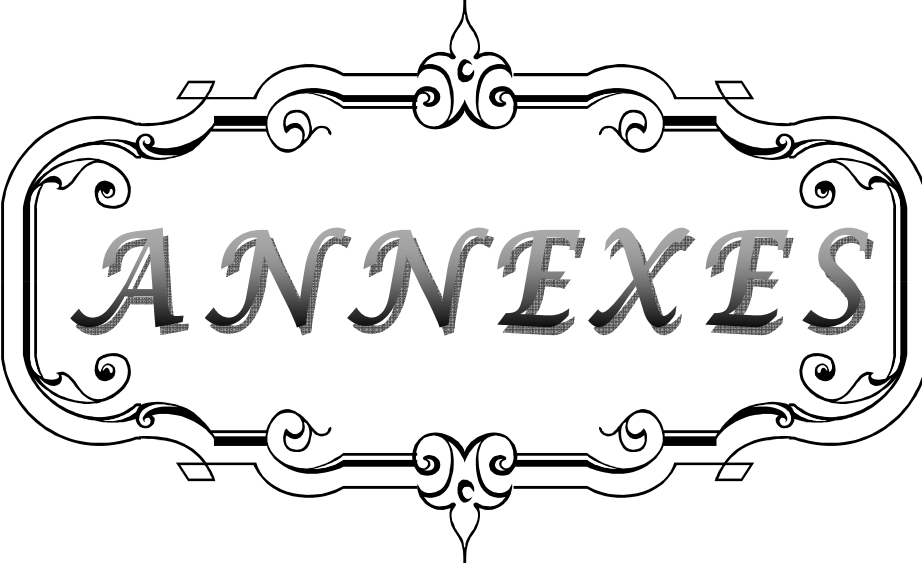
La découverte de ces affections est souvent fortuite, devant des anomalies de l'hémogramme, d'où l'intérêt de bien analyser ce bilan. Cependant il ya pas de symptomatologie spécifique aux SMP, ils sont dotés d'un énorme polymorphisme clinique dont le maitre signe clinique reste la splénomégalie.

La LMC constitue depuis longtemps un modèle en oncohématologie: première anomalie chromosomique décrite dans une affection maligne, nombreuses études précisant les mécanismes de leucémogénèse, mise en place de techniques moléculaires standardisées dans le suivi de la maladie, première maladie où une thérapie moléculaire ciblée a été utilisée avec succès.

Les autres SMP, ont également bénéficié de beaucoup de progrès, notamment en matière de physiopathologie, suite à la découverte de la mutation JAK2V617F, qui est un marqueur moléculaire utile non seulement au diagnostic (dès à présent), mais aussi dans le suivi thérapeutique (lorsque les inhibiteurs de JAK2 seront disponibles). Au niveau fondamental, les mécanismes moléculaires conduisant à la PV, TE et MP doivent être précisés puisqu'il semble que la mutation de JAK2 ne soit ni l'événement primitif, ni un événement unique pour la genèse de la maladie.

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

Dans notre contexte, la confirmation des SMP reste difficile, vue la nécessité de plateau technique développé. Le diagnostic est basé sur les données de l'examen clinique, de l'hémogramme, de l'histologie et parfois les donnée cytogénétique.



ANNEXES

### Annexe I : Critères pronostiques de Sokal

#### Les critères pronostiques de Sokal

##### Score de Sokal :

$$\text{*Indice} = \exp \{0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$$

A<sup>^</sup>

ge : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en N 109/l

Blastes : pourcentage de blastés circulants

##### Score de Sokal modifié pour les sujets de moins de

##### 45 ans :

$$\text{*Indice} = \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{hématocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$$

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Blastes : pourcentage de blastés circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en N 109/l

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

### Annexe II : critères pronostiques de Hasford

#### Critères pronostiques dits de Hasford ou Euroscore.

$$\text{Indice} = [(0,6666 \text{ âge}) + (0,0420 \text{ rate}) + (0,0584 \text{ blastés}) + (0,0413 \text{ éosinophiles}) + (0,2039 \text{ basophiles}) + (1,0956 \text{ plaquettes})] \times 1\,000$$

A<sup>^</sup>

ge : âge en années

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Blastés : pourcentage de blastés circulants

Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants

Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas

Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1 500 109/l et 1 dans les autres cas

**Annexes III : le Score de Gratwohl et résultat obtenus à long terme après  
 allogreffe selon ce score**

Score	0	1	2		
Stade	1 <sup>er</sup> phase	Phase accélérée	Transformation aigue		
Age	<20 ans	20-40ans	>40 ans		
Sexe donneur/receveur	Identique ou homme/femme	Femme/homme			
Donneur	Géno-identique	Non apparenté			
Diagnostic-greffe	<1 an	>1 an			
Score	Nombre des patients	Survie sans maladies	Survie globale	Mortalité liée à la greffe	Rechute
0-1	664	60%	72%	20%	23%
2	881	47%	62%	31%	32%
3	867	57%	48%	46%	31%
4	485	35%	40%	51%	28%
5-7	275	18%	20%	72%	35%





*RESUMES*

## Résumé

Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP), sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale des cellules myéloïdes. La leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MP) constituent les principales pathologies du groupe des SMP.

Dans notre travail, nous avons étudié le profil épidémiologique, clinique, et biologique des différents syndromes. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 6ans, allons de 2005 à 2010. Les données ont été colligées à partir des registres du laboratoire d'hématologie de l'hôpital d'instruction Mohamed V. Le diagnostic était retenu en se basant sur la symptomatologie clinique, les données de l'hémogramme, l'étude histologique et éventuellement l'étude cytogénétique

Cinquante trois cas de SMP, sont rapportés, repartis comme suit : 44 cas de LMC, 4 cas de PV, 3cas de TE et 2 cas de MP. La moyenne d'âge était respectivement de  $42\pm 15$ ans,  $56\pm 14$ ans,  $50\pm 5$ ans et de  $43 \text{ ans } \pm 5$ ans avec une prédominance masculine nette.

L'incidence des SMP, est estimé à 5 à 10 nouveaux cas par an, par millions d'habitants dans les pays occidentaux. Dans notre série, l'âge correspond à celui rapporté dans la littérature, sauf pour la MP qui est diagnostiquée à un âge plus précoce. Pour le sexe, nous avons noté une nette prédominance masculine pour tous les SMP. Pourtant dans la littérature, le sexe ratio est de 1 pour la PV, et MP ; par contre dans TE le sexe est équilibré après l'âge de 50 ans, avec une prédominance féminine avant l'âge de 30 ans.

Le diagnostic repose sur l'orientation clinique et hématologique, nos moyens limités on lutter contre le recours aux techniques actuelles, notamment la biologie moléculaire.

## Abstract

Myeloproliferative disorders (MPD) are hematological malignancies characterized by clonal proliferation of myeloid cells. Chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (MP) are the main pathologies SMP group.

In our work, we studied the epidemiological, clinical and biological profile, of the various syndromes. It is about a retrospective study realized over a period of 6 years, let us go from 2005 till 2010. The data were brought together from the registers of the laboratory of hematology of the hospital of instruction Mohamed V. The diagnosis was held(retained) by basing itself on the clinical symptomatology, the data of the hemogram, the histological study and possibly the study cytogenetics.

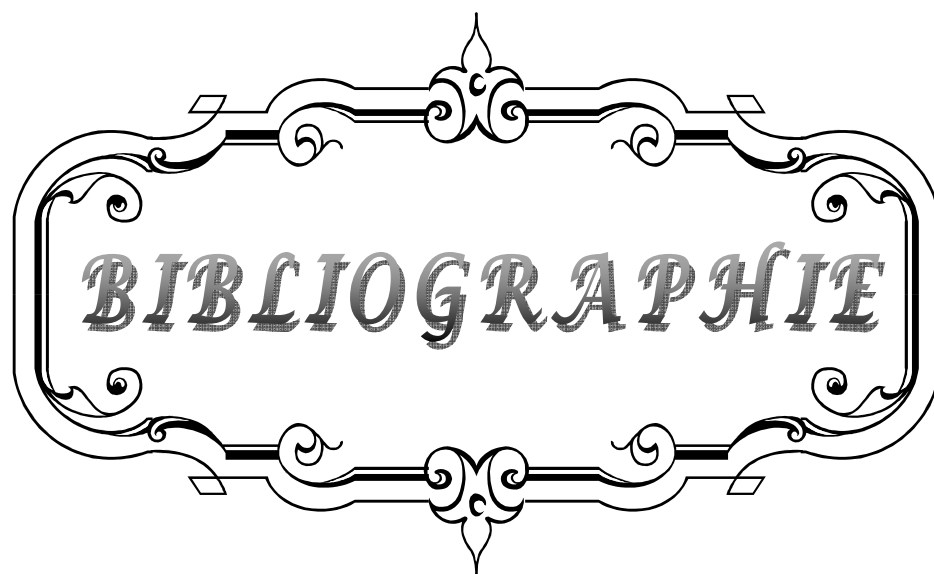
53 cases of MPD are brought reported, restarted as follows: 44 cases of CML, 4 cases of PV, 3cas of ET and 2 cases of PM. The mean age was respectively of  $42\pm 15$  years,  $56\pm 14$  years,  $50\pm 5$  years and  $43 \pm 5$ ansyear with clear male predominance.

The incidence of the MPD is considered in 5to 10 new cases a year, by million inhabitants in the western countries. In our series, the age corresponds to that brought reported in the literature, except for the MP which is diagnosed at an earlier age. For the sex, we had noted a clear male predominance for all the SMP. Nevertheless in the literature, the sex ratio is 1 for the PV, and MP; on the other hand in ET the sex is balanced after the age of 50 years, with a feminine ascendancy before the age of 30.

The diagnosis is based on clinical and haematological orientation, our limited resources we fight against the use of current techniques, including molecular biology.

## المخلص

متلازمات التكاثر النقي اعتلال دموي خبيث مزمن ينتج عن اصابة الخلية الجذعية المكونة للدم متعددة الإمكانيات ، تتصف بتكاثر احادي النسلية من دون حصر النضج الخلوي وتصيب على الأقل واحدة من السلالات النقية الثلاث (المحبة، الحمر،النوائية). تشمل متلازمات التكاثر النقي المزمن أربعة علل رئيسية: الإبيضاض النقوي المزمن، كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات الأساسية ثم التليف النقي الأولي. يؤثر هذا العمل الجانب الوبائي و جميع الإشارات السريرية و البيولوجي التي تمكن من تشخيص مختلف متلازمات التكاثر النقي. هذه دراسة استرجاعية على مدى 6 سنوات من 2005 إلى 2010. تم جمع البيانات من سجلات مختبر دراسة الدم في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط. إستند تشخيص مختلف متلازمات التكاثر النقي على بيانات الصبغة الدموية، مسحة من الدم، صبغة خلايا النقي، و عند الحاجة دراسة الوراثة الخلوية للخلايا النقية. تمت دراسة 53 حالة، موزعة على النحو التالي: 44 حالة ابيضاض نقوي مزمن، 4 حالات لكثرة الحمر الحقيقية، 3 حالات لكثرة الصفيحات الاساسية و حالتين للتليف النقي الاولي. متوسط الاعمار كان على التوالي  $15 \pm 42$  سنة،  $14 \pm 56$  سنة،  $50 \pm 5$  سنوات ثم  $5 \pm 43$  سنوات مع هيمنة ذكورية واضحة. يقدر معدل الإصابة بهذه الأمراض في الدول الغربية ب 5 إلى 10 حالات جديدة لكل مليون نسمة سنويا. سن الإصابة في متسلسلتنا يوافق السن المذكور في المتسلسلات الأوروبية إلا في ما يخص التليف النقي الأولي حيث تم تشخيصها في سن مبكرة. تشخ يصنا لهذه الامراض اعتمد على التوجه السريري و الإضطرابات الدموية، في حين حالت إمكانياتنا المتواضعة دون الرجوع إلى التقنيات الحديثة بما في ذلك البيولوجيا الجزيئية.



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **Chomel J.C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Tuhiran A.C.**  
Les syndromes myéloprolifératifs  
Rev immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24, 69-85
2. **Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD.**  
The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms  
Blood 2002;100:2292-302.
3. **Teffri A, Thiele J, Vardiman JW.**  
The 2008 Who classification system for MyeloprolifératiVe neoplasms  
Cance 2009; 115 (17), 3842-7
4. **Nowell PC, Hungerford DA**  
Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes  
J Natl Cancer Inst 1960;25:85-109
5. **James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C et al**  
A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera  
*Nature*.2005; 434:1144-1148.
6. **Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ et al**  
Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloidmetaplasia with myelofibrosis  
Cancer Cell. 2005;7:387-397.
7. **Corberand JX**  
Syndromes myéloprolifératifs: Présentation Clinique et aspect biologique  
Feuillet de biologie 2000 ;237 :5-18
8. **Preudomme C.**  
Etats frontières entre syndromes myéloprolifératifs et syndrome myélodysplasique  
Revue Française des laboratoire 1997 ;296 ;59-64
9. **Tefferi A.**  
The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek.  
Leukemia 2008;22:3-13

10. **Dameshek W**  
Som speculations on the myeloproliferative syndromes.  
Blood 1951;6:372–5.
11. **Rowley JD**  
A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining  
Nature 1973;243:290–3.
12. **James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al**  
A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera  
Nature 2005;434:1144–8.
13. **Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al.**  
Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders.  
Lancet 2005;365:1054–61.
14. **Swerdlow SH. Campo E. Harris NL. Jaffe ES. Pileri SA. Stein H. et al.**  
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues  
IARC: Lyon 2008.
15. **Mahon FX, Reiffers , Chahine H.**  
Leucémie myéloïde chronique.  
Encyclp Méd Chir, hématologie, 13-011-B-10, 1997, 12p.
16. **Leguay T, Mahon F-X.**  
Leucémie myéloïde chronique.  
Encyclopédie médico-chirurgicale hématologie 2, 2005, 187–205.
17. **Eclache V, Lejeune F.**  
Detection du chromosome philladelphie chez les patients atteints de LMC. Place respective de la cytogénitique, de l'hybridation in situ et de l'analyse molléculaire par RT-PCR  
Rev française des laboratoires 2002 N°339.

18. **Saglio G, Storlazzi CT, Giugliano E, Surace C, Anelli L, Rege-Cambrin G, et al.**  
A 76-kb duplison maps close to the BCR gene on chromosome 22 and the ABL gene on chromosome 9: possible involvement in the genesis of the Philadelphia chromosome translocation.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:9882-7.
19. **Thijssen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkoppele G.**  
Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 1999;13:1646-74.
20. **Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, De Klein A, Bartrom CR, Gorsveld G.**  
Philadelphia chromosomal breakpoint clustered within a limited region BCR on chromosome 22.  
*Cell* 1984;36:93-9.
21. **Clark SS, McLaughlin J, Crist WM, Champlin R, Witte ON.**  
Unique forms of the abl tyrosine kinase distinguish Ph1-positive CML from Ph1-positive ALL.  
*Science* 1987;235:85-8.
22. **Goldman JM, Melo JV.**  
Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
23. **Tefferi A, Vardiman JW.**  
Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms.  
*Leukemia* 2008;22:14-22.
24. **Pluk H, Dorey K, Superti-Furga G.**  
Autoinhibition of c-Abl.  
*Cell* 2002;108:247-59.
25. **Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON.**  
BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a nonphosphotyrosine-dependent manner.  
*Cell* 1991;66:161-71.



26. **Ren R.**  
Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2005;5:172—83.
27. **Deininger MW, Goldman JM, Melo JV.**  
The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343—56.
28. **Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF.**  
Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1987;328:342—4.
29. **Van Etten RA.**  
Oncogenic signaling: new insights and controversies from chronic myeloid leukemia. *J Exp Med* 2007;204:461—5.
30. **Sattler M, Verma S, Byrne CH, Shrikhande G, Winkler T, Algate PA, et al.**  
BCR/ABL directly inhibits expression of SHIP, an SH2-containing polyinositol-5-phosphatase involved in the regulation of hematopoiesis. *Mol Cell Biol* 1999;19:7473—80.
31. **Deutsch E, Dugray A, AbdulKarim B, Marangoni E, Maggiorella L, Vaganay S, et al.**  
BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood* 2001;97:2084—90.
32. **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM.**  
The biology of chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 1999;341:164—72.
33. **Jolynn Sessions .**  
Chronic myeloid leukemia in 2007. *Am J Health-syst* 2007 vol(64) suppl 15
34. **Frazer R, Irvine A-E, McMullin M-F.**  
Chronic myeloid leukemia in the 21st century, *Ulster med J* 2007; 76(1) 8-17

35. **Pignon J-M.**  
Leucémie myéloïde chronique : données récente.  
Rev française des laboratoires octobre 1997, Vol 1997 N°296, P7-76.
36. **PERON G; PIGNON B; EVRARD I et al.**  
Hémorragie maculaire bilatérale : mode de révélation d'une leucémie myéloïde chronique  
Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France .DA 1994 ;vol 94.n0 8-9 ;pp :721-25.
37. **Speck B, Bortin MM, Champli Ret al.**  
Allogeneic bone - marrow transplantation for chronic myeloid leukemia.  
Lancet 1984; 1:665-8.
38. **KANTARJIAN H., DEISSEROTH A., KURZOCK R., ESTROV Z., TALPAZ M..**  
Chronic myelogenous leukemia: a concise update.  
Blood, 1993, 82 : 691-703.
39. **Hughes TP, Goldman JM,**  
Chronic myeloid leukemia. In Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ eds.  
Hematology. Basic principles and practice . Newyork Churchill Livingstone, 1991:854-69.
40. **Emilie C.**  
L'hématologie maligne, au carrefour de la cytologie et de la biologie moléculaire  
OptionBio, 2009 n° 418-419.
41. **Thiebaud T, Dubreuil M.**  
Étude clinique de la leucémie myéloïde chronique.  
EMC 13011 B-7, 1986.
42. **Heisterkamp N, Jenster G, Ten Hoers, Zevich D, Pattengale PK, Groffen J.**  
Acute leukemia in *bcr/abl* transgenic mice,  
Nature 344 (1990) 251-253.
43. **Cross NC, Melo JV, Feng L, Goldman JM.**  
An optimized multiplex polymerase chain reaction (PCR) for detection of BCR/ABL fusion mRNAs in hematological disorders.  
Leukemia 1994; 8;186-9.
44. **Buno I, Wyatt W.A, Zinsmeister AR, Dietz-Band J, Silver RT, Dewald GW,**  
A special fluorescence in situ hybridization technique to study peripheral blood and assess the effectiveness of Interferon therapy in chronic myeloid leukemia,

- Blood 92 (1998) 2315–2321.
45. **Tchirkov A, Giollant M, Tavernier E, Briançon G, et al.**  
Interphase cytogenetics and competitive RTPCR for residual disease monitoring in patients with chronic myeloid leukemia during interferon- $\alpha$  therapy, *Brit J Haematol* 101 (1998) 552–557.
46. **M. Dollinger, E. H. Rosenbaum, M. Tempero et al.**  
everyone's guide to cancer therapy :how cancer is diagnosed ; treated and managed day to day.  
Kansas City :Anderson MC Meel Publishing 2005 vol 4 :39–47.
47. **Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al.**  
Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia.  
*Blood* 1984;**63**:789–99.
48. **Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al.**  
A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;**90**:850–8.
49. **Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al.**  
A randomized trial comparing interferon- $\alpha$  with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase.  
*Blood* 1995;**86**:906–16.
50. **Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al.**  
Randomized comparison of interferon- $\alpha$  with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994;**84**:4064–77
51. **Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al.**  
An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology.  
*Blood* 1999;**94**:1517–36.
52. **Guilhot F.**  
Le traitement de la LMC par les interférons  $\alpha$ .
-

Rev Fr d'hématol 1991; 33(2): 200–201.

53. **Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al.** Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997;**337**:223–9.
54. **Kuhr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al.** A randomized study comparing interferon (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and interferon plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). *Leuk Res* 2003;**27**:405–11.
55. **Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al.** Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;**352**:1087–92.
56. **Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al.** International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;**114** :1126.
57. **Preudhomme C, Cayuela JM, Chomel JC, et al.** Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie. *Hématologie* 2010 ;**16**(1) :65–79.
58. **Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al.** Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood* 2011;**117**:3733.
59. **Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, et al.** nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase with Imatinib resistance or intolerance: 2-years follow-up results of a phase II study. *Blood* 2008;**112**(11):Abstract 3238.
60. **Tulliez M.** Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011

Revue Francophone des laboratoires Juin 2011 ; 433 ; 33-40

61. **James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al.**  
A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera.  
Nature 2005;434(7037):1144-8.
62. **Lucet IS, Fantino E, Styles M, Bamert R, Patel O, Broughton SE, et al.**  
The structural basis of Janus kinase 2 inhibition by a potent and specific pan-Janus kinase inhibitor.  
Blood 2006;107:176-83
63. **Parganas E, Wang D, Stravopodis D, Topham DJ, Marine JC, Teglund S, et al.**  
Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors.  
Cell 1998;93:385-95.
64. **Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG.**  
Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders.  
Nat Rev Cancer 2007;7:673-83.
65. **Saharinen P, Silvennoinen O.**  
The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction.  
J Biol Chem 2002;277:47954-63.
66. **Lindauer K, Loerting T, Liedl KR, Kroemer RT.**  
Prediction of the structure of human Janus kinase 2 (JAK2) comprising the two carboxy-terminal domains reveals a mechanism for autoregulation.  
Protein Eng 2001;14:27-37.
67. **Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR.**  
Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia.  
Blood 2006;108:2435-7.
68. **Kralovics R, Guan Y, Prchal JT.**  
Acquired uniparental disomy of chromosome 9p is a frequent stem cell defect in polycythemia vera.  
Exp Hematol 2002;30:229-36

69. **Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, Looser R, Dirnhofer S, Schwaller J, et al.**  
Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice.  
Blood 2008;111:3931—40.
70. **Bellanne-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, Bellanger F, Barbu V, De Toma C, et al.**  
Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders.  
Blood 2006;108:346—52
71. **Levine RL, Gilliland DG.**  
Myeloproliferative disorders.  
Blood 2008;112:2190—8
72. **Pardanani A, Fridley BL, Lasho TL, Gilliland DG, Tefferi A.**  
Host genetic variation contributes to phenotypic diversity in myeloproliferative disorders.  
Blood 2008;111:2785—9.
73. **74. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al.**  
MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia.  
PLoS Med. 2006 Jul;3(7):e270.
74. **Besancenot R, Pasquier F, Giraudier S.**  
Actualités sur la physiopathologie des syndrome myéloprolifératifs hors la LMC ( PV, TE, MP)  
Revue francophone des laboratoires ; Juin 2011 ;433 ; 41-46
75. **Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al.**  
JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis.  
N Engl J Med 2007;356(5):459-68
76. **Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L.**  
Polycythemia vera : stem-cell and probable clonal origin of the disease.  
N Engl J Med 1976 ; 295 : 913-6.
77. **Elliot MA, Teffri A.**  
Thrombosis and haemorrhage in polycythemia var and essential thrombocytémie.

- Br j haematol 2005; 128;265-90.
78. **Pierre R, Imbert M, Thiele J, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G.**  
Polycythaemia vera. In : Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, eds. Pathology and genetics of tumours of the haemopoietic and lymphoid tissues.  
Genève : WHO Press, 2001 : 32-4.
79. **Tulliez M.**  
Polyglobulie de Vaquez.  
Revue française des laboratoire 1997 ;297 ;21-6
80. **Mc Moulin MF, Bareford D, Campbell P et al.**  
Guidelines for diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrois.  
Br J Haematol 2005; 130;174-95
81. **Société française d'hématologie et collège des hématologistes français**  
Conférence de consensus : Diagnostic, Pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies.  
Rev Medecine 1993 ;19 :563-72
82. **Messinezy M, Pearson TC.**  
A retrospective study of apparent and relative polycythaemia : associated factors and early outcome.  
Clin Lab Haematol 1990 ; 12 : 121-9.
83. **Pargade V, Darnige L, Gaussem P**  
Mutation acquise de la tyrosine Kinase JAK2 et maladie de Vaquez  
Ann Biol Clin 2006 ; 64(1) :3-9
84. **ELLIS d. T., PETERSON P., GELLER S.A., RAPPAPORT H.**  
Studies of the bone marrow in Polycythemia Vera and the evolution of myelofibrosis and second hematologic malignancies.  
Sem. Hematol., 1986, 23: 144-155.
85. **French M, Bryon PA.**  
Place de la biopsie ostéomédullaire dans le diagnostic et le suivi des syndromes myéloprolifératifs chroniques.  
Revue française des laboratoires, octobre 1997 ;296 ;59-64

- 86. Roche Iestienne C, Andrieux J.**  
Cytogénétique et génétique moléculaire dans la myélofibrose avec métaplasie myéloïde et dans la polyglobulie de Vaquez  
Pathologie biologie 55 ;2007 ;49–55
- 87. Diez Martin JL, Graham DL, Pettitt RM, Dewald GW.**  
Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera  
Mayo clin Proc 199; 66; 287–99
- 88. Rege-Cambrin G, Mecucci C, Tricot G, Michaux JL, Louwagie A, Van Hove W, et al.**  
A chromosomal profile of polycythemia vera.  
Cancer Genet Cytogenet 1987;25;233–45
- 89. Tothova E, Fricova F, Stecova N, Hlebaskova M, Katkova A, Raffea S, et al.**  
Leukemic transformation of polycythemia vera after treatment with hydroxurea with abnormalities of chromosome 17  
Neoplasma 2001;48:389–92
- 90. Benmoussa A, Dehbi H, Fehri S, Quessar A, Nadifi S**  
JAK2-V617F mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders: Contribution, diagnosis and therapeutic prospects  
J Path bio 2009 ; 06–005
- 91. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al.**  
Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders.  
Lancet2005 ; 365 : 1054–61.
- 92. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al.**  
A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders.  
N Engl J Med 2005 ; 352 :1779–90.
- 93. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al.**  
A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera.  
Nature 2005 ; 434 : 1144–8.
- 94. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al.**  
Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis.  
Cancer Cell 2005 ; 7 : 387–97.



95. **Padaro E, Agbetiafa K, Delagnon IM, Kueviakoe, Layibo Y, Ameghbor Ket al**  
Syndromes myéloprolifératifs « Philadelphie négatif » et mutation JAK2V617F :  
étude des 15 premiers cas ayant bénéficié de cette recherche au Togo  
*Ann Biol Clin* 2012 ; 70 (5) : 591–4
96. **Spivak JL.**  
Polycythemia vera : myths, mechanisms, and management.  
*Blood* 2002 ; 100 : 4272–90.
97. **Lacombe C, Casadevall N, Varet B.**  
Polycythaemia vera : *in vitro* studies of circulating erythroid progenitors.  
*Br J Haematol* 1980 ; 44 : 189–99.
98. **Varet B, Casadevall N, Lacombe C.**  
Erythroid progenitors in polycythemia vera.  
*Blood Cells* 1981 ; 7 : 125–32.
99. **Valla D, Casadevall N, Lacombe C, et al.**  
Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of  
erythroid colony formation *in vitro* in 20 patients with Budd–Chiari syndrome.  
*Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 329–34.
100. **Valla D, Casadevall N, Huisse MG, et al.**  
Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary  
myeloproliferative disorders.  
*Gastroenterology* 1988 ; 94 : 1063–9.
101. **Rain JD.**  
Maladie de Vaquez.  
*Rev Prat* 2005 ; 55 : 1659–68
102. **Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA et al.**  
Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria  
for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary  
myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel.  
*Blood*. 2007;110:1092–1097.
103. **Sebahoun G.**  
Hématologie clinique et biologique
-

2<sup>ème</sup> édition 2005 ARNETTE

- 104. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al.**  
Chronic myeloproliferative disorders.  
Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2003 : 200-24.
- 105. Knoops L.**  
Reconnaitre et classer les syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs,  
Louvain medical 2008,127,247-255
- 106. Murray J.**  
Myeloproliferative disorders.  
Clin Med. 2005;5(4):328-32.
- 107. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C et al.**  
Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera.  
N Engl J Med. 2004;350:114-124.
- 108. Finazzi G, Barbui T.**  
How we treat patients with polycythemia vera.  
Blood. 2007;109:5104-5111.
- 109. Brière JB.**  
Essential thrombocythemia  
Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:3 <http://www.OJRD.com/content/2/1/3>
- 110. Michiels JJ, Juvonen E.**  
Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the thrombocythemia vera study Group.  
Semin in thromb and hemost 1997, 23: 339-47
- 111. Anonyme**  
Thrombocytémie essentielle et risqué vasculaire  
Rev française des laboratoires 1999; 313; 10
- 112. Michiel JJ, Bernrma Z, Van Bockastel D, De Raeve H, Schroyens W.**  
Current diagnostic criteria for the chronic myéloproliférative disorders, essential thrombocythemia , polycythemia vera and chronic idiopathic myélofibrosis  
Pathol Biol 2007; 55:92-104

113. **Griesshammer M, Bangerter M, van Vliet HH, Michiels JJ.**  
Aspirin in essential thrombocythemia: status quo and quo vadis.  
*Semin Thromb Hemost* 1997, 23:371–377
114. **Pignon MJ**  
Thrombocytémie essentielle  
Rev française des laboratoire 1997;296; 27–31.
115. **Kiladjian JJ.**  
The spectrum of JAK2–positive myeloproliferative neoplasms  
*Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:561–6.
116. **Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al.**  
JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera.  
*Exp Hematol.* 2009;37(9):1016–1021.
117. **Stark P, Regev A, Blickstein D, Lahav M, Shakali M.**  
Thrombotic complication in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts  
*Am J hematol* 1997;56 ; 168–72
118. **Cervantes F**  
Management of Essential Thrombocythemia  
*Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:215–21
119. **Brière J**  
Thrombocytémie essentielle  
*Hématologie* 2001;7;221–30
120. **Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F et al.**  
Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis.  
*N Engl J Med.* 1995; 332:1132–1136
121. **Birgegard G.**  
Anagrelide treatment in myeloproliferative disorders.  
*Semin Thromb Hemost.* 2006; 32:260–266.
122. **Barosi G.**

New consensus a unified definition of clinical resistance and/or intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythaemia.

Eur J Haematol Suppl. 2007; 24–26.

- 123. Schwarz J, Pytlik R, Doubek M, Brychtova Y, Dulicek P, Campr V et al.:**  
Analysis of risk factors: the rationale of the guidelines of the Czech Hematological Society for diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia.  
Semin Thromb Hemost. 2006; 32:231–245.
- 124. Wagner–Ballon O, Chaligné, Tonetti C, Giraudier S.**  
Physiopathologie de la myélofibrose idiopathique : de la souris à l'homme  
Hématologie 2006 ;12(5) ;345–56
- 125. Micelle C.**  
Comment diagnostiquer une myélofibrose primitive/idiopathique  
OPTBIO 2012 ;466 ; 23 ; 14–15
- 126. le Bousse–Kerdiles M, Paralan V, Martyre M.**  
La splénomégalie myéloïde : donnée récente à un modèle physiopathologique  
Hématologie 2002 ;8 ;187–96
- 127. Anonyme**  
Splénomégalie myéloïde  
Hématologie 2007 ; 13 :335–7
- 128. Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, Dohner H, KusecR, Hasselbalch HC et al.:**  
V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis.  
**Blood**2006;**107**:2098–2100
- 129. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY et al.**  
TheJAK2(V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates.  
Br J Haematol. 2005;**131**:320–328.
- 130. Duprier B, Demory JL, Martyre MC, bilhou–Nabera, le boulouse–kerdiles MC, Paralaran V**  
Métaplasie myéloïde primitive avec myélofibrose.  
EMC hématologie 2001, 13–011–60
- 131. Silverstein MN, Wallaeger EE, Boggengross AH.**

- Gastrointestinal and abdominal manifestations of agnogenic myeloid metaplasia.  
*Arch Intern Med* 1973 ; 131 : 532–538
132. **Bouroncle BA, Doan CA.**  
Myelofibrosis. Clinical, hematologic and pathologic study of 110 patients.  
*Am J Med Sci* 1962 ; 243 : 697–715
133. **Gersyuk GM, Carmel R, Pattengale PK.**  
Platelet-derived growth factor concentration in platelet-poor plasma and urine from patients with myeloproliferative disorders.  
*Blood* 1989 ; 74 : 2330–2334
134. **Dupriez B, Demory JL, Lai JL, Fenaux P, Bauters F.**  
Prognostic classification of myelofibrosis with myeloid metaplasia [letter, comment].  
*Br J Haematol* 1988 ; 70 : 397–401
135. **Polliack A, Prokocimer M, Matzner Y.**  
Lymphoblastic Leukemia Transformation (crisis) in myelofibrosis with myeloid metaplasia.  
*Am J Haematol* 1980 ; 9 : 211–220
136. **Cehreli C, Ezdinli EZ, Li CY, Krmpotic E.**  
Blastic phase of agnogenic myeloid metaplasia simulating malignant lymphoma.  
*Cancer* 1976 ; 38 : 1297–1305
137. **Ward HP, Block MH.**  
The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome.  
*Medicine* 1971 ; 50 : 357–420
138. **Weinstein IM.**  
Idiopathic myelofibrosis: historical review: diagnosis and management.  
*Blood Rev* 1991 ; 5 : 98–104

# قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ

والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بإدلاً رِعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ،

للسالِحِ والطالِحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وأن أوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وأَعَلَّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللهِ

وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد



# متلازمات التكاثر النقي بصدد 53 حالة ومراجعة الأدبيات

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ...\...\ 2013

من طرف

الآنسة **أمال زورير**

المزداة في 20 يوليوز 1986 ببني ملال

**لنيل شهادة الدكتوراة في الطب**

الكلمات الأساسية :

متلازمات التكاثر النقي - التشخيص

## اللجنة

الرئيس

**ل. السعدوني**

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

**م. شكور**

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم

**س. شلاق**

السيدة

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية و التسمم

**ب. بو عيطي**

السيد

أستاذ مبرز في جراحة الأنف والأذن والحنجرة

**م. بروس**

السيد

أستاذ مبرز في طب الأطفال

**س. زهير**

السيد

أستاذ مبرز في علم الجراثيم والفيروسات

الحكام