

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Blida I

Faculté de médecine Département de Médecine



**Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes et les
Hémoglobinopathies (LRHMH), Faculté de Médecine**

Université Blida 1, B.P 270, Route de Soumaa, Blida, Algérie

Thèse De Doctorat En Sciences Médicales

Diagnostic et Stratification Pronostique de la Polyglobulie de Vaquez

Dr Benlabiod Chenini Khadoudj Mounira : Maitre Assistante en Hématologie EHS ELCC Blida

Directeur de thèse : Professeur ABAD Mohand Tayeb

Co-Directrice de thèse : Professeur TAOUSSI Souad

Président du Jury : Professeur AHMED NACER Redhouane

Membres du Jury : Professeur RAMAOUN Mohamed

Professeur BELARBI Ayad

Année 2021

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier particulièrement mon directeur de thèse, le professeur ABAD MT, pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse. Qu'il soit aussi remercié pour les nombreux encouragements qu'il m'a prodigués et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche : veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

Je tiens à remercier aussi le professeur Taoussi S, ma co-directrice, pour sa collaboration scientifique, sa disponibilité permanente, et le travail en cytogénétique (FISH et Caryotype) soutenu et essentiel sans qui cette thèse n'aurait pas abouti. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

Qu'il me soit permis ici de présenter mes vifs remerciements et mon profond respect à monsieur le professeur Ahmed Nacer R qui m'a fait l'honneur de présider le Jury de ce travail, veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

J'adresse aussi mes sincères remerciements aux membres de jury, Monsieur le professeur Ramaoun M et Monsieur le professeur Belarbi A, qui ont bien accepté d'examiner, d'évaluer et d'enrichir ce travail.

Je tiens aussi à exprimer à Monsieur Bradai, le chef de service d'hématologie, ma profonde gratitude et mes respects les plus sincères.

Au professeur Djidjik Chef de service du laboratoire d'immunologie, CHU Beni-Messous que je remercie vivement pour sa contribution dans la recherche du JAK2.

Ainsi qu'au professeur Moulai N et au Dr Manseur Z et Madame le professeur Ouahioune chef du service d'anatomie pathologique du CHU Blida.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des médecins du service d'hématologie en particulier Pr Lamraoui F, Dr Rekab N, Pr Oukid S et Pr Bouchakour A pour leur encouragement, leur soutien, et leur patience ainsi qu'à tout le personnel du service d'hématologie et de manière particulière aux techniciens de l'unité cytogénétique pour leurs efforts.

Je dédie ce travail à la mémoire de mes parents défunts, preuve de reconnaissance de la part de leur fille qui prie toujours pour eux. Merci maman, Merci papa pour tout ce que vous avez fait pour moi. J'aurais tant souhaité vous avoir parmi nous ce jour-là.

Mes remerciements finaux et non des moindres vont à toute ma famille, en particulier à mon mari Yazid de m'avoir soutenu ces derniers mois. Merci à vous mes enfants Mustapha, Maroua et Anis d'avoir compris les impératifs de cette fin de thèse, de tout mon cœur je vous dis merci pour votre soutien et je vous exprime tout l'amour que j'ai pour vous.

Sommaire

Page

Partie théorique

Introduction générale	1
La polyglobulie de Vaquez	2
I. Historique.....	2
II. Définition.....	2
III. Epidémiologie.....	3
IV. Etiopathogénie.....	3
V. Physiopathologie.....	4
V.1. L'hématopoïèse.....	4
V.2. L'érythropoïèse.....	5
V.3. Erythropoïétine.....	5
V.4. La myéloprolifération dans la PV.....	7
V.4.1. Hypersensibilité et indépendance des progéniteurs érythroïdes	7
V.4.2. Bases moléculaires.....	7
V.4.2.1. La mutation JAK2V617F.....	7
V.4.2.2. Autres anomalies moléculaires.....	9
V.4.2.2.1. La mutation dans l'Exon 12 de JAK2V617F.....	9
V.4.2.2.2. Autres mutations.....	9
V.4.2.2.3. Mutations non drivers acquises.....	10
V.4.3. Place de la cytogénétique.....	10
V.5. Physiopathologie des complications.....	10
V.5.1. Les thromboses.....	10
V.5.2. Les hémorragies.....	11
V.5.3. La myelofibrose.....	12
V.5.4. La transformation en leucémie aigüe.....	12
VI. Présentation clinique de la PV.....	13
VI.1. Circonstances de découverte.....	13
VI.2. Examen clinique.....	14
VI.2.1. Peau et muqueuses.....	14
VI.2.2. Manifestations neurologiques.....	14
VI.2.3. Splénomégalie.....	15
VI.2.4. Manifestations cardio-vasculaires.....	15
VI.3. Hémogramme	15
VI.3.1. Frottis sanguin	15

VII.Critères diagnostiques.....	16
VII.1.Affirmer la polyglobulie vraie: le volume globulaire total(VGT).....	16
VII.2.Affirmer le caractère monoclonal de la prolifération.....	17
VII.3.Place de la biopsie ostéo-médullaire (BOM).....	17
VII.4.Le dosage plasmatique de l'EPO.....	19
VII.5.Etude de la croissance des progéniteurs érythrocytaires	20
VIII.Diagnostic différentiel.....	22
VIII.1 Eliminer les fausses polyglobulies.....	22
VIII.1.1.Les syndromes thalassémiques hétérozygotes.....	22
VIII.1.2.Les hémococoncentrations.....	22
VIII.2.Eliminer les autres polyglobulies absolues.....	22
VIII.2.1.Les polyglobulies secondaires acquises.....	22
VIII.2.2.Polyglobulies secondaires congénitales.....	23
VIII.2.3.Les érythrocytoses pures.....	23
VIII.3 Eliminer les autres syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif	23
VIII.3.1 La thrombocytémie essentielle (TE)	23
VIII.3.2 La myélofibrose primitive (MFP)	24
IX.Evolution/Complications.....	25
IX.1.Complications vasculaires.....	25
IX.1.1.Les thromboses.....	25
IX.1.1.1.Les thromboses artérielles.....	25
IX.1.1.2.Les thromboses veineuses.....	25
IX.1.1.3.Les ischémies périphériques.....	26
IX.1.2.Les hémorragies.....	26
IX.2.Complications hématologiques.....	26
IX.2.1.Myélofibrose secondaire.....	26
IX.2.2.Leucémie aigue myéloide.....	27
X.Facteurs pronostiques.....	28
X.1.Les facteurs pronostiques de survie.....	28
X.2.Les facteurs pronostiques de thrombose.....	28
XI.Traitement.....	29
XI.1.Objectifs.....	29
XI.2.Moyens.....	29
XI.2.1.Les antiagrégants plaquettaires.....	29
XI.2.2.Les saignées.....	30

XI.2.3.Traitement myélofréateur.....	30
XI.2.3.1.Traitement cytoréducteur.....	30
XI.2.3.1.1.Hydroxyurée(HU;Hydréa).....	30
XI.2.3.1.2.Les interférons.....	31
XI.2.3.1.3.Pipobroman.....	32
XI.2.3.1.4.Busulfan.....	33
XI.2.3.1.5.Anagrélide.....	33
XI.2.3.1.6.Indications du traitement cytoréducteur.....	33
XI.2.3.1.6.1.Indication générale.....	33
XI.2.3.1.6.2.Indication lors d'une grossesse.....	33
XI.2.3.2.Traitement ciblé.....	34
XI.2.3.2.1.Ruxolitinib.....	34
XI.2.3.2.2.Molécules à l'essai.....	34
XI.2.3.2.2.1.Inhibiteurs de l'histone désacétylase(HDACis).....	34
XI.2.3.2.2.2.Human double minute 2 (HDM2).....	35
XI.2.3.2.2.2.1.Idasanutlin.....	35
XI.2.3.2.2.2.2.Le Momelotinib.....	35
XI.3.Algorithme pour le traitement de la PV.....	35
XI.4.Critères de réponse au traitement.....	36
XI.4.1.Critères ELN.....	36
XI.4.1.1.Critères ELN 2009.....	36
XI.4.1.2.Critères de réponse pour PV 2013.....	37
XII.Pronostic.....	38
Partie pratique	
XIII. Objectifs de notre étude.....	39
XIII.1 Principal.....	39
XIII.2 Secondaire.....	39
XIV. Patients et méthodes.....	39
XIV.1 Population d'étude.....	39
XIV.1.1 Critères d'inclusion.....	39
XIV.1.2 Critères d'exclusion.....	39
XIV.1.2.1 Les fausses polyglobulies.....	39
XIV.1.2.2 Les polyglobulies secondaires.....	39
XIV.1.2.3 Les patients avec sérologies virales positives pour HIV, HBS , HCV.....	40
XIV.2 Méthodes.....	40

XIV.2.1 Interrogatoire.....	40
XIV.2.2 Examen clinique complet.....	40
XIV.2.3 Hémogramme.....	40
XIV.2.4 Biopsie ostéoméduillaire (BOM).....	41
XIV.2.5 Etude moléculaire.....	41
XIV.2.6 Dosage de l'érythropoïétine (EPO).....	41
XIV.2.7 Etude cytogénétique.....	42
XIV.2.8 Les examens pour éliminer les polyglobulies secondaires.....	42
XIV.2.9 Les autres examens demandés.....	42
XIV.3 Application des critères diagnostiques OMS 2016 pour le diagnostic de la Polyglobulie de Vaquez (PV) et comparaison avec l'application des critères OMS 2008.....	42
XIV.4 Application du score conventionnel à visée pronostique dans la prise en charge de la Polyglobulie de Vaquez	42
XIV.5 Etude statistique.....	43
XV. Résultats.....	43
XV.1 Données épidémiologiques.....	43
XV.1.1 Répartition des patients selon l'année du diagnostic.....	43
XV.1.2 Répartition des patients selon le sexe	44
XV.1.3 Répartition des patients selon l'âge	45
XV.1.4 Répartition des patients selon l'origine géographique	46
XV.1.5 . Répartition des patients selon la profession.....	46
XV.1.6 . Répartition des patients selon les antécédents	47
XV.2 Les caractéristiques cliniques des patients	48
XV.2.1 Les circonstances de découverte	48
XV.2.2 Délai du diagnostic	48
XV.2.3 Présentation clinique des patients au diagnostic	49
XV.3 Les caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	50
XV.3.1 L'hémogramme	50
XV.3.2 Le dosage sérique de l'érythropoïétine (Epo)	57
XV.3.3 La biopsie ostéoméduillaire (BOM)	59
XV.3.4 Etude cytogénétique.....	64
XV.3.5 Etude moléculaire	68
XV.3.5.1 Répartition des patients selon les résultats de la biologie moléculaire	68
XV.3.5.2 Niveaux d'allèles mutés pour le JAK2V617F.....	69
XV.3.5.3 Comparaison des données cliniques des patients JAK2V617F+ vs patients JAK2V617F -.....	70
XV.3.5.4 Comparaison des examens biologiques des patients JAK2V617F+ vs patients JAK2V617F-	70

XV.3.6 Les autres examens biologiques	71
XV.4 Les examens radiologiques.....	75
XV.5 Gazométrie	75
XV.6 Spirométrie	75
XVI. Application des critères diagnostiques de l’OMS 2008 pour le diagnostic de la PV	76
XVII. Application des critères OMS 2016 pour le diagnostic de la PV.....	78
XVII.1 Critère majeur 1 : Hb ou Hte.....	79
XVII.2 Critère majeur 2 : BOM.....	79
XVII.3 Critère majeur 3 : Mutation JAK2.....	79
XVII.4 Critère mineur : Epo.....	79
XVIII. Application des scores pronostiques	80
XVIII.1 Score de risque thrombotique.....	80
XVIII.2 Score pronostique de survie globale	81
XIX. Prise en charge thérapeutique des patients.....	82
XIX.1 Traitement (TRT) reçu par les patients.....	82
XIX.2 Combinaisons thérapeutiques.....	82
XIX.3 Evaluation du traitement.....	83
XIX.3.1 Evaluation globale de la réponse au traitement.....	83
XIX.3.2 Evaluation des patients par trimestre.....	83
XIX.3.3 Evaluation de la réponse au traitement selon les groupes pronostiques	85
XIX.3.3.1 Evaluation de la réponse au traitement selon le score pronostique de thrombose.....	85
XIX.3.3.2 Evaluation de la réponse au traitement selon le score pronostique de survie.....	86
XIX.3.4 Evaluation des patients FR traités par saignées seules.....	87
XIX.3.5 Evaluation de la réponse au traitement chez les patients traités par HU.....	87
XIX.3.6 Délai de réponse.....	87
XIX.3.7 Evaluation de la tolérance et/ou résistance à l’Hydroxy-urée (HU).....	88
XIX.3.7.1 L’évaluation de la tolérance à l’HU.....	88
XIX.3.7.2 L’évaluation de la résistance à l’HU.....	88
XIX.3.8 Evaluation de la tolérance aux autres thérapies.....	89
XIX.3.8.1 La tolérance à l’acide acétyl salicylique (AAS).....	89
XIX.3.8.2 La tolérance aux saignées.....	89
XIX.3.8.3 La tolérance aux anticoagulants.....	90

XX. Complications survenues au cours du suivi des patients.....	90
XXI. Devenir des patients.....	90
XXII. Discussion.....	91
XXIII. Conclusion.....	114
XXIV. Recommandations.....	116
XXV. Perspectives.....	117
XXVI. Bibliographie.....	118
Liste des figures.....	133
Liste des tableaux.....	134
Annexes.....	137
Résumé.....	145

Liste des abréviations

2, 3-DPG : 2,3-di-phospho-glycérate

AAS : Acide Acétyl salicylique

ABL : Abelson

ADN : acide désoxyribonucléique

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASXL1 : Additional Sex Comb Like 1

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

BCORL1 : BCL6 Co-Répresseur-Like 1

BCR : Breack point Cluster Region

BFU-E : Burst Forming Unit-Erythroid.

BM: Beni Messous

BOM : Biopsie Ostéo médullaire

CALR : Calréticuline

CBL : Casitas B-lineage Lymphoma

CD : Cluster de Différentiation

CFU : Colony Forming Unit

CFU-E : Colony Forming Unit-Erythroid

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

Dc : Diagnostic

DMT : Dose Maximale Tolérée

DNMT3A : DNA (cytosine-5)-méthyltransférase 3A

ECLAP : European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera

EDTA : Acide Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique

EHS ELCC : Etablissement Hospitalier Spécialisé En Lutte Contre le Cancer

EPO R : Erythropoietin Receptor

EPO : Erythropoïétine

ERK : Extracellular signal-Regulated protein Kinase

ERK1 : Extracellular signal-Regulated Kinase 1

EZH2 : Enhancer of Zeste Homolog 2

FGFb : basic fibroblastic growth factor.

FISH : Hybridation fluorescente in situ

FPSG : French Polycythemia Study Group

FR : Faible Risque

FS : Frottis Sanguin

GB : Globules Blancs

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

G-CSF-R : Récepteur au G-CSF

GPIIB-IIIa : Glycoprotéine IIB-IIIa

Hb : Hémoglobine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HC : Hydroxycarbamide

HDACis : Inhibiteurs de l'histone désacétylase

HDM2 : Human Double Minute 2

HIF1 : Hypoxia Inducible Factor 1

HR : Haut Risque

HTA : Hypertension Artérielle

Hte : Hématocrite

HU : Hydroxyurée

IDH1/2 : Isocitrate Déshydrogénase 1 et 2

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

JAK2 : Janus Kinase 2

LAM : Leucémie Aigue Myéloïde

LCE : Leucémie Chronique à Eosinophiles

LCN : Leucémie Chronique à Neutrophiles

LDH : Lactate Déshydrogénase

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMMC : Leucémie Myélo Monocytaire Chronique

LNK : Lymphocyte adapter protein

MFP : Myélofibrose Primitive

MPL : Myeloproliferative leukemia virus

MPN : Myélorolifératifs néoplasms

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NETS : Neutrophils Extracellular Traps.

NF-B: nuclear factor- B

NGS : Next-Generation Sequencing

NMP : Néoplasies myéloprolifératives

NP : Non précisé

NRAS : Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDGF : Platelet derived growth factor

PI-3 : Phosphatidyl Inositol-3

PNB : Polynucléaire Basophile

PNE : Polynucléaire Eosinophile

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PV : Polycythemia Vera ou Polyglobulie de Vaquez

PVSG : Polycythemia Vera Study Group

R Interim : Risque Intermédiaire

RC : Réponse Complète

RP : Réponse Partielle

RUNX1 : Runt-related transcription factor 1, aussi appelé AML1 pour Acute Myeloid Leukemia 1 protein ou CBFA2 pour Core-Binding Factor subunit alpha-2

SMG : Splénomégalie

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SRH : Sans Rémission Histologique

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

TE : Thrombocythémie essentielle

TET2 : Tet méthylcytosine dioxygénase 2

TGF : tumor growth factor

TP53 : Tumor Protein 53.

U2AF1 small nuclear RNA auxiliary factor 1

VGI : volume globulaire isotopique

VGT : Volume Globulaire Total

Introduction générale

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) chromosome Philadelphie négatif constituent un groupe de syndromes myéloprolifératifs caractérisés par une expansion clonale d'une ou plusieurs lignées myéloïdes.

Elles regroupent actuellement six entités, la polyglobulie de Vaquez (PV), la myélofibrose primitive (MFP), la thrombocytemie essentielle (TE), la leucémie chronique à neutrophiles (LCN), la leucémie chronique à éosinophiles (LCE), et les syndromes myéloprolifératifs inclassables.

Deux entités sont particulièrement importantes à décrire, car partageant quelques caractéristiques avec la polyglobulie de Vaquez et pouvant donc interférer dans le diagnostic de celle-ci (TE, MFP).

Les caractéristiques de ces NMP Philadelphie négatif (hors PV) en dehors des tableaux cliniques et des spécificités biologiques, sont essentiellement anatomo-pathologiques (classification OMS 2016) (77), et elles seront données dans le chapitre diagnostic différentiel de la PV.

La polyglobulie de Vaquez (PV) ou polycythemia vera est l'entité objet de notre travail.

Le diagnostic de la PV repose avant tout sur l'élimination d'une étiologie pouvant être à l'origine de cette polyglobulie, et sur la confirmation de l'aspect clonal de la prolifération par la recherche de la mutation driver JAK2 V617F présente dans 95% des cas ou encore la mutation JAK2 Exon 12 qui est moins fréquente.

Les patients présentent un risque thrombotique élevé (lié à l'âge avancé et aux antécédents de thrombose), des évènements cardiovasculaires avec des troubles de la microcirculation, des hémorragies, des signes généraux (asthénie, prurit, sueurs nocturnes), une splénomégalie qui se développe le plus souvent avec la progression de la maladie et parfois une érythromélagie.

Les facteurs considérés comme de mauvais pronostic sont l'âge avancé, les thromboses ou les antécédents de thrombose, l'hyperleucocytose et un caryotype pathologique.

L'évolution naturelle de la PV est caractérisée par une progression vers une myélofibrose post PV, une myélodysplasie ou encore une transformation blastique.

Le traitement de la PV a pour but de réduire le risque des complications vasculaires en réduisant le taux d'hématocrite à moins de 45%. Les patients à faible risque thrombotique (Age < 60 ans sans antécédent de thrombose) sont traités par des saignées avec faible dose d'antiagrégant plaquettaire et les patients à haut risque thrombotique (Age ≥ à 60 ans ou qui ont un antécédent de thrombose) sont mis sous traitement cytoréducteur dont le plus utilisé est l'hydroxy urée (Hydréa : HU). L'interféron peut être une alternative à l'HU, il peut donner des réponses hématologiques profondes en réduisant le taux d'allèles mutés de JAK 2. Les anti JAK 2 trouvent leur indication chez les patients intolérants ou résistants à l'HU.

En Algérie, la polyglobulie de Vaquez (PV) a été jusqu'à ces dix dernières années, une affection qui portait bien son nom de maladie orpheline au vu surtout des retards considérables de disponibilité des moyens modernes de diagnostic. En effet, au vu des résultats d'une enquête épidémiologique nationale menée de 2002 à 2011 portant sur 484 cas et publiée en 2014 dans la revue de la Société Algérienne d'hématologie et de Transfusion Sanguine (SAHTS) (6) quelques examens diagnostiques clés n'ont été réalisés que dans très peu de cas : Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) (38,42%), recherche de mutation JAK2 V617F (12%), caryotype (1,62%). Aucun patient n'a bénéficié d'un dosage de l'EPO sérique, d'un volume globulaire total (VGT), d'une culture de moelle à la recherche d'une formation spontanée de colonies érythroïdes in vitro. Entre temps, et depuis 2001, l'organisation mondiale de la santé (OMS) en coopération avec le PVSG (Polycythemia Vera Study Group) a défini les critères clés du diagnostic de PV qui ont considérablement évolué au cours du temps qui a vu se succéder 3 systèmes évolutifs de critères diagnostiques de cette pathologie (2001, 2008, 2016). Nous avons voulu en engageant une étude prospective régionale (Wilaya du Centre Ouest) appliquer tous les critères actuellement indispensables au diagnostic de la PV et préciser leurs impacts respectifs.

La polyglobulie de Vaquez

I. Historique

La polyglobulie de Vaquez a été décrite pour la première fois par le physicien français Louis Henri Vaquez en 1892, chez un homme de 40 ans qui présentait une cyanose chronique avec des signes neuro-sensoriels et cardiovasculaires et une importante érythrocytose. A noter que le terme de « cyanose » désignait à l'époque une congestion, une rougeur. Vaquez pensait que ce patient présentait une cardiopathie congénitale, mais l'autopsie n'a révélé aucune anomalie cardiaque. Il a alors émis l'hypothèse que les symptômes présentés par le patient étaient liés à l'augmentation du nombre de globules rouges, elle-même secondaire à une hyperactivité hématopoïétique. Ces symptômes décrits par Vaquez ont été appelés « maladie de Vaquez » ou « polyglobulie de Vaquez ». William Osler a par la suite décrit 4 cas supplémentaires de « polycythémie avec cyanose » ou « maladie de Vaquez » dans une série publiée en 1903, puis avait rassemblé 18 cas en 1908.

II. Définition

La polyglobulie de Vaquez (ou polyglobulie primitive ou polycythemia vera des anglo-saxons) est une hémopathie clonale de la cellule souche hématopoïétique ; elle se définit comme une prolifération prédominant sur la lignée érythrocytaire avec augmentation de la masse sanguine (élévation du nombre et/ou du volume des globules rouges) qui s'accompagne d'une augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, parfois associée à une production excessive des globules blancs (hyperleucocytose) et des plaquettes (thrombocytose).

III. Epidémiologie

L'incidence de la PV est faible, de l'ordre de 2 à 3 cas pour 100 000 habitants/an. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic proche de 60 ans. Rare avant 40 ans, elle est exceptionnelle chez l'enfant. Le sex-ratio est voisin de 1 (1).

En 2018, en France, l'incidence pour 100 000 habitants/an est estimée à 1 pour les hommes et 0,6 pour les femmes, avec un sex-ratio de 1,7 (2).

Dans une étude américaine incluant les syndromes myéloprolifératifs (MPN) et les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques, la PV était le syndrome myéloprolifératif le plus fréquent dans ce groupe avec une incidence de 10,9 par million de personnes. L'âge médian à la présentation initiale était de 65 ans, et la prédominance masculine a été notée (3).

Dans une autre étude réalisée aux Etats Unis, la prévalence de la PV était de 44 à 57 par 100 000 personnes (4). La prévalence de la PV dans le monde est très variable, entre 0,49 et 46,88 cas pour 100 000 habitants (5).

En Algérie une enquête épidémiologique qui a été réalisée sur une période de 10 ans (2002-2011), a rapporté une incidence en progression, qui passe de 0,07 (en 2002) à 0,15 (en 2011).

Avec une incidence annuelle brute qui est égale à 0,14 cas / 100 000 habitants / an , plus faible que celle de la LMC (0,4 /100 000 habitants /an) et supérieure à celle de la TE (0,06 / 100 000 habitants / an), un sex-ratio à 1,32, un âge médian au diagnostic qui est de 60 ans (19-92), un pic de fréquence pour la tranche d'âge (60-69 ans) et 10% des patients ont moins de 40 ans (6).

IV. Etiopathogénie

L'étiologie des néoplasmes myéloprolifératifs reste inconnue y compris pour la PV ; de nombreux facteurs de risque ont été étudiés (7) (8) :

- Aucune association entre l'hygiène de vie et le risque de PV n'a été prouvée.
- Tabac et alcool : le tabac a été associé à un risque augmenté de PV (135). Aucune association significative n'a été retrouvée avec la consommation d'alcool.
- Les Comorbidités (le diabète, la maladie de Crohn, l'artérite à cellules géantes de Horton et l'adénome de la glande parathyroïde), l'exposition au benzène, au pétrole, et l'habitat en zone rural sont des facteurs de risque communs à tous les syndromes myéloprolifératifs.
- Radiations ionisantes (RI) : Pas de corrélation entre exposition aux RI et risque de PV.
- Don de sang : des études anciennes avaient démontré un risque plus élevé de PV chez les donneurs de sang, mais ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude plus récente sur 46 donneurs ayant une hémoglobine élevée (9).
- Origine ethnique : le risque de SMP est plus élevé dans la population Juive Ashkénaze, par rapport à la population générale (10).

- Histoire familiale : Des études observationnelles (10,11) ont montré un risque plus élevé de PV chez les apparentés d'un patient atteint de SMP, par rapport à la population générale, avec un risque augmenté chez les patients dont un parent était atteint de PV, de leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, ou de cancer du sein (11).

V. Physiopathologie

V.1.L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des diverses cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique commune ; elle intègre un micro environnement spécifique, l'auto-renouveaulement des cellules souches hématopoïétiques, la différenciation vers l'une ou l'autre des lignées sanguines, l'intervention de molécules extracellulaires (facteurs de croissance), intracytoplasmiques (récepteurs et voies de transduction du signal), et intranucléaires (facteurs de transcription et gènes spécifiques) (12).

L'hématopoïèse comporte deux principaux volets : myélopoïèse et lymphopoïèse (figure 1).

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des molécules sécrétées par les cellules du micro environnement de la moelle indispensables pour le développement, la prolifération et la maturation des cellules hématopoïétiques.

La figure 1 fait ressortir les différents compartiments de l'hématopoïèse, les étapes de multiplication et de maturation des différentes lignées sanguines.

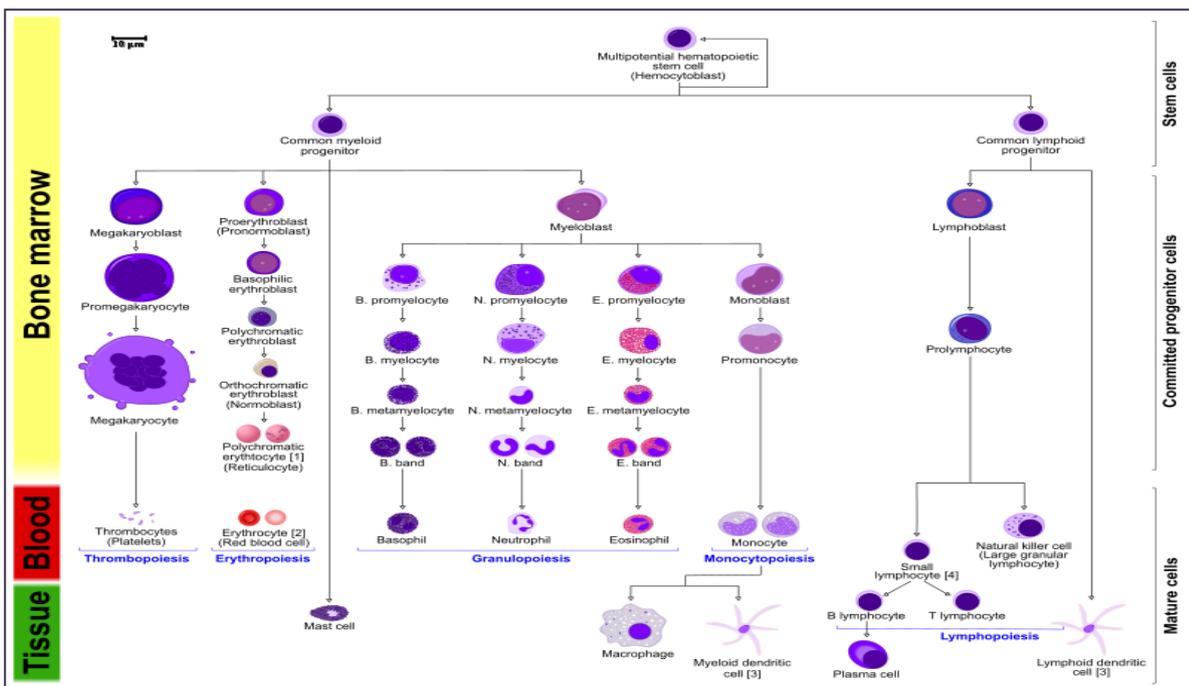


Figure 1: Schéma de l'Hématopoïèse humaine (13)

V.2.L'érythropoïèse

L'érythropoïèse désigne les différentes étapes de la production des globules rouges dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche multipotente, la CFU (Colony Forming Unit) sous la dépendance de l'érythropoïétine (EPO). Elle aboutit à la production des millions de cellules matures (production de 2 500 000 hématies par seconde) (14). Les premiers stades de la lignée érythroblastique sont les BFU-E précoces, suivis des BFU-E tardives et des CFU-E, auxquelles succèdent les premières cellules identifiables morphologiquement sur le frottis médullaire. La différenciation de la cellule souche passe par des stades intermédiaires : proérythroblaste, érythroblaste basophile, érythroblaste polychromatophile, érythroblaste acidophile, réticulocyte pour enfin aboutir à l'érythrocyte (figure 2). Le réticulocyte possède encore des ribosomes et des mitochondries, ce qui lui permet de synthétiser activement de l'hémoglobine.

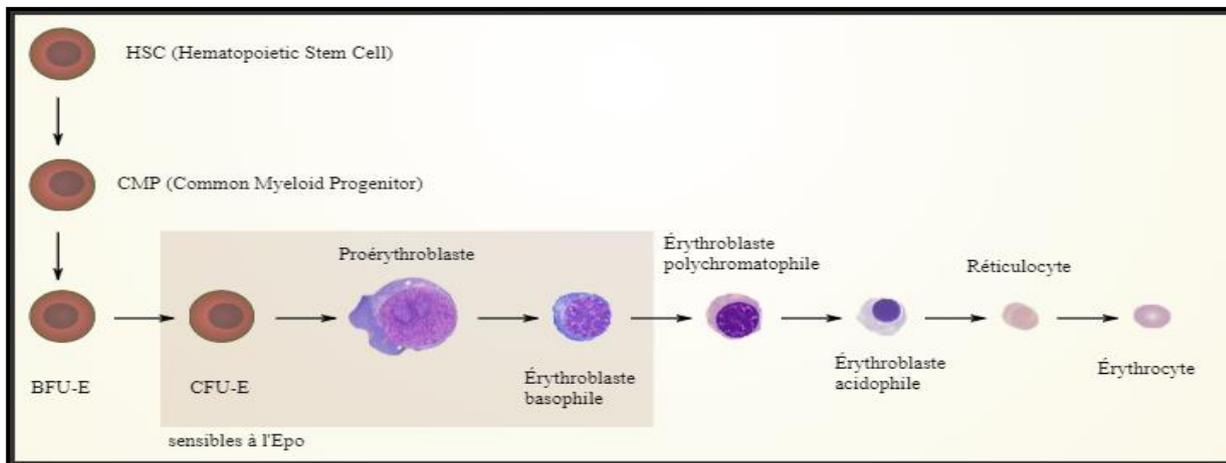


Figure 2: Schéma de l'érythropoïèse (13)

V.3. Erythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est la principale cytokine responsable de la différenciation érythroïde. Cette hormone de nature glycoprotéique est un facteur de croissance pour les précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse. Elle entraîne ainsi une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang. L'EPO est essentielle à la survie, à la prolifération et à la différenciation des progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse (15).

L'EPO est sécrétée par le cortex rénal (près de 90 % de la production), mais aussi par le foie, la rate, le poumon, le cerveau et l'utérus. La production d'érythropoïétine est régulée par l'hypoxie.

L'Hypoxia Inductible Factor 1 (HIF1) possède un site de liaison sur le gène de l'EPO. L'HIF1 est dégradé par le protéasome ; dans la situation d'hypoxie l'HIF1 ne sera pas ciblé pour la dégradation, il se fixe alors

sur le gène de l'EPO, permettant ainsi une augmentation de la synthèse de l'ARN messenger et donc d'EPO (16)

L'érythropoïétine agit par liaison avec son récepteur (EPO R) (figure 3). L'EPO R appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe 1, c'est un homodimère transmembranaire comportant deux sous-unités (figure 4). Il est exprimé à la surface des progéniteurs érythroïdes engagés : CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid), BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroid).

- Après liaison à son récepteur, l'EPO provoque sa dimérisation, qui déclenche l'autophosphorylation de la kinase JAK2, située dans la partie intra cytoplasmique du récepteur. La kinase JAK2 activée induit la phosphorylation de l'extrémité terminale du récepteur, qui peut alors se lier à divers transmetteurs et les phosphoryler.

- Après phosphorylation la protéine STAT5 forme un homodimère qui se détache du récepteur et rejoint le noyau cellulaire, où elle se lie à son site récepteur sur l'ADN et induit la transcription de plusieurs gènes.

D'autres transmetteurs, empruntant d'autres voies, sont également activés par la phosphorylation de JAK2 : la Phosphatidyl Inositol-3 (PI-3) kinase et NF-B. L'ensemble des gènes dont la transcription se trouve ainsi activée ont pour résultat commun l'inhibition de l'apoptose. L'EPO se comporte ainsi comme un facteur de survie des cellules érythropoïétiques. D'autres voies sont également stimulées conduisant à la prolifération : notamment la voie ERK (Extracellular signal-Regulated protein Kinase) (16).

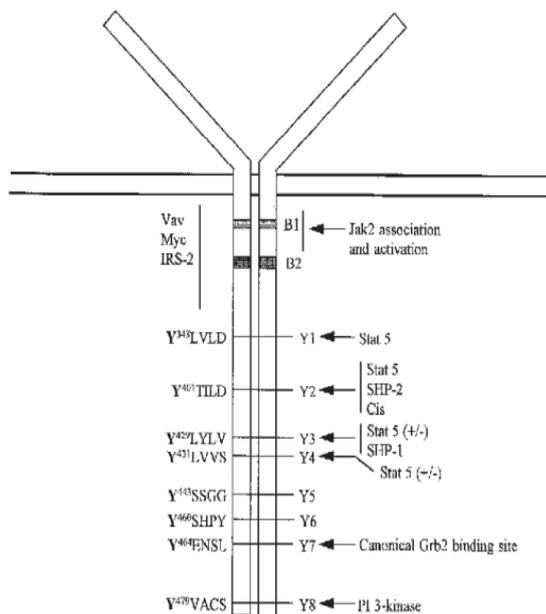


Figure 3: Représentation schématique de la partie intracellulaire du récepteur de l'EPO (16)

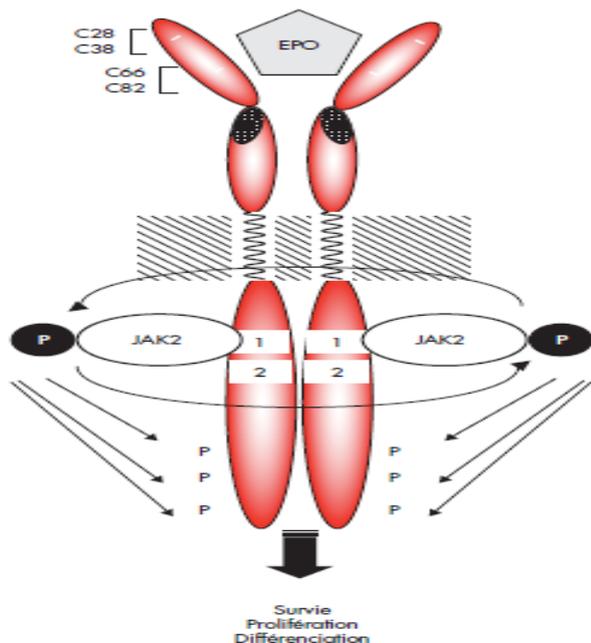


Figure 4: Représentation schématique du récepteur de l'EPO (17)

V.4. La myéloprolifération dans la PV

La polyglobulie de Vaquez (PV) ou Polycythemia Vera, est une maladie clonale caractérisée par une prolifération des trois lignées médullaires prédominant sur la lignée érythrocytaire, parfois accompagnée d'une splénomégalie (18).

V.4.1. Hypersensibilité et indépendance des progéniteurs érythroïdes

La polyglobulie de Vaquez est une maladie clonale de la cellule souche hématopoïétique (CSH) caractérisée par une production excessive de globules rouges. Cette hyperproduction est liée elle-même à une hypersensibilité des progéniteurs érythroblastiques (BFU-E et CFU-E) aux cytokines responsables de leurs productions l'érythropoïétine (EPO). Elle est associée à une maturation normale, entraînant une hausse des érythrocytes matures.

V.4.2. Bases moléculaires

Ces dernières années ont connu une explosion de la recherche sur les anomalies moléculaires présentes dans les SMPs classiques, les anomalies qui touchent la signalisation cellulaire, et plus récemment les anomalies qui concernent d'autres fonctions cellulaires et jouent probablement un rôle autre que sur la simple prolifération cellulaire.

V.4.2.1. La mutation JAK2 V617F

Les bases moléculaires de la PV et des autres SMP étaient inconnues jusqu'à la découverte de la mutation JAK2 V617F en 2005 (19). Les kinases JAK appartiennent à une famille de protéines dont la fonction est de

transmettre un message extracellulaire cytokinique à l'intérieur de la cellule via l'activation par des récepteurs spécifiques membranaires.

En pratique, ces kinases possèdent deux domaines essentiels, l'un permettant la phosphorylation du substrat, le domaine « kinase » ou JH1, et le second un domaine de régulation de ce domaine kinase, domaine pseudo-kinase ou JH2. JAK2 est connu pour être un partenaire important de différents récepteurs de cytokines, dont le récepteur de l'érythropoïétine (R-EPO), le récepteur de la thrombopoïétine (MPL) ou le récepteur du G-CSF (G-CSF-R).

La mutation JAK2V617F résulte d'une mutation ponctuelle (G -> T) en position 1879 du gène JAK2 (exon 14) ce qui entraîne le remplacement au niveau du codon 617 de la valine par une phénylalanine, induisant probablement une diminution de l'activité régulatrice du domaine JH2 sur le domaine JH1 de JAK2 (20). Cette mutation entraîne une phosphorylation constitutive de la tyrosine kinase qui favorise l'hypersensibilité aux cytokines et induit une érythrocytose (21).

JAK2 muté nécessite toujours un récepteur de cytokine pour induire un signal prolifératif (ceci distingue cette kinase oncogénique de BCR-ABL), mais induit une activité « spontanée » kinase. L'activation de JAK2 et des voies de signalisation en aval devient constitutive et indépendante de l'EPO. Ainsi le clone affecté par la mutation se trouve doté d'un avantage de croissance et de survie tout en utilisant une voie de signalisation normale. Le résultat conduit donc à une surproduction de cellules sanguines morphologiquement normales. Certaines données suggèrent que le taux de JAK2 muté pourrait être à l'origine des différents phénotypes. En effet, chez 90% des PV JAK2V617F positif, une disomie uniparentale au niveau du locus 9p24 entraîne une homozygotie pour JAK2V617F (22) (Figure 5). Cette mutation peut être retrouvée dans 70% des néoplasies myéloprolifératives : 95% de PV et 50% à 60% de TE et MFP (23).

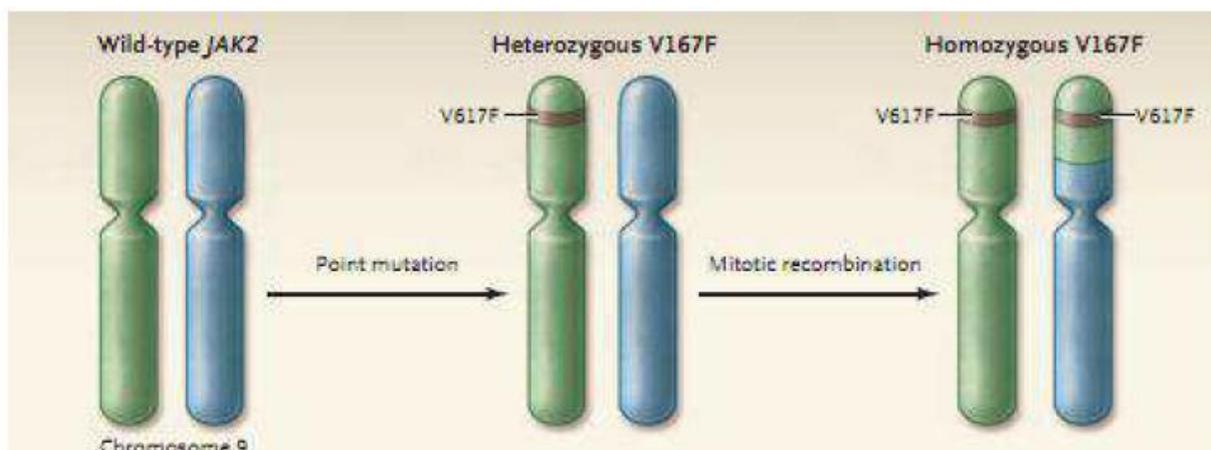


Figure 5 : Phénomène de disomie uniparentale aboutissant en 2 étapes à l'homozygotie pour la mutation JAK2V617F (24)

V.4.2.2. Autres anomalies moléculaires

D'autres mutations touchant la kinase JAK2, localisées dans l'exon 12 du gène codant pour cette kinase ont également été retrouvées (25) dans les rares cas de polyglobulie primitive ne présentant pas de mutation JAK2V617F.

V.4.2.2.1. La mutation dans l'exon 12 de JAK2

Elle est retrouvée chez 2% des cas de PV (25). D'autres mutations activatrices de JAK2 ont été découvertes ; à ce jour, 37 mutations de l'exon 12 ont été décrites (27-28). Ces mutations aboutissent à une activation constitutive de JAK2 comparable à la mutation JAK2V617F. Contrairement à JAK2V617F, elles sont spécifiques de la PV et ne sont pas retrouvées dans la TE ou la MFP. Elles sont toutefois présentes dans les formes compliquées telles que LAM post-PV (29) ou MF post-PV (30). Chez certains patients, les 2 mutations JAKV617F et JAK2 exon 12 peuvent coexister (31).

Les mutations de l'exon 12 se traduisent par une forte signalisation indépendante du ligand via JAK2 comme le démontrent les niveaux élevés de phospho-JAK2 et également de phospho-ERK1 et phospho-ERK2 (25) mettant en évidence le croisement avec la voie de signalisation Ras – ERK. Comme la mutation JAK2 V617F, ces mutations dans l'exon 12 ont pour conséquence une activation constitutive de la protéine JAK2, avec une indépendance à l'EPO dans des lignées érythroïdes et une activation constitutive des voies de signalisation en aval de JAK2. Par rapport aux patients PV positifs pour JAK2 (V617F), ceux porteurs de mutations de l'exon 12 ont un taux d'hémoglobine significativement plus élevé et un nombre de plaquettes et de leucocytes plus bas au moment du diagnostic, mais des incidences similaires de thrombose, myélofibrose, leucémie et décès (33).

V.4.2.2.2. Autres mutations

- Les mutations MPL : Ces mutations entraînent l'activation du récepteur MPL en l'absence de ligand, elles sont retrouvées dans environ 7-8% des MFP et 4% des TE (181). Elles n'ont été retrouvées ni dans la PV, ni dans d'autres hémopathies myéloïdes.

- Les mutations de CALR : Ces mutations activent la voie JAK2/STAT en activant MPL, et dans une moindre mesure le G-CSF-R, par interaction entre le domaine d'interaction aux lectines de CALR et les sites de glycosylation de la partie N-terminale de MPL, ces mutations de CALR entraînent une thrombocytose avec progression en myélofibrose fréquente .

La mutation CALR a été décrite dans de rares cas de PV, mais son rôle dans la pathogénie de cette dernière n'est pas clair (34). Une large étude récente sur 578 patients, avec polyglobulie inexplicée sans mutation de JAK2, ne retrouve aucun cas de mutation de CALR associée à une vraie PV (182).

-Dix-sept autres mutations ont été décrites avec N542-E543del, K539L et E543-D544 comme les plus fréquentes (33).

-D'autres mutations exceptionnelles (exons 13-17 de JAK2, LNK, CBL, EZH2...) ont été rapportées.

V.4.2.2.3. Mutations non drivers acquises

Les mutations de TET2 (Tet méthylcytosine dioxygénase 2) sont les plus fréquentes, elles sont retrouvées dans 15% des PV. Ce sont des mutations perte-de-fonction, qui favorisent l'amplification des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques (CSH), elles peuvent apparaître avant ou après la mutation driver. Dans la PV ces mutations apparaissent plutôt en premier.

Les mutations de DNMT3A (DNA (cytosine-5)-méthyltransférase 3A) sont également fréquentes et représentent 3% des TE, 7% des PV, 7 à 15% des MFP et 14% des LAM post-SMP (35).

V.4.3. Place de la cytogénétique

Dans les NMP chromosome Philadelphie négatif, la cytogénétique est essentiellement réalisée en seconde intention, après un bilan mutationnel. Elle garde cependant un intérêt d'emblée dans les formes avec hyperleucocytose franche et myélémie. Elle permet, dans le cadre d'un diagnostic difficile, d'affirmer une prolifération clonale et, pour la MFP et la LMMC, d'être intégrée dans un score pronostique (186). Dans la PV le caryotype est effectué en deuxième intention, après l'analyse moléculaire, en particulier lorsque celle-ci est négative pour la recherche de mutations JAK2V617F/exon12 (186).

Des anomalies cytogénétiques peuvent être détectés dans 14 à 20% des patients au moment du diagnostic initial de PV, avec del (20q), +8, +9, del (13q) et +1q étant les plus fréquemment rapportées.

Les patients ayant un caryotype anormal présentaient un risque plus élevé de progression de la maladie et une survie sans transformation significativement plus courte que les patients ayant un caryotype normal (187).

Selon les recommandations du NCCN 2017 (188), la recherche du bcr abl par FISH ou PCR se fait au premier plan devant toute suspicion d'un syndrome myéloprolifératif afin d'éliminer tout d'abord une leucémie myéloïde chronique.

V.5. Physiopathologie des complications

V.5.1. Les thromboses

Environ 1/5 des patients atteints de PV sont diagnostiqués après un évènement thrombotique artériel ou veineux. Les mécanismes de la thrombogénèse artérielle et veineuse incluent des voies biochimiques complexes régulant l'accumulation de la fibrine et la participation des plaquettes, des cellules endothéliales

et des leucocytes (36). La thrombose artérielle se développe dans le système vasculaire à haute résistance et à haut débit, déclenchée par l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire (37).

En revanche la thrombose veineuse qui se développe dans un circuit vasculaire à faible débit, est déclenchée par l'activation du système de coagulation soluble et la génération de fibrine insoluble (37)

L'hyperviscosité sanguine et les anomalies cellulaires qui touchent les globules rouges, les leucocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes sont les facteurs qui participent à l'augmentation du risque de thrombose chez les patients atteints de PV, associées à un rôle possible des microparticules plaquettaires et des NETs (Neutrophils Extracellular Traps).

- **L'hyperviscosité sanguine** due à l'élévation de l'hématocrite contribue au risque thrombotique (38), et le maintien d'un hématocrite inférieur à 45% sous traitement permet une réduction de l'incidence des thromboses dans la PV (39).

- **Les globules rouges** : les globules rouges porteurs de la mutation JAK2 présentent des anomalies biochimiques, au niveau de leur membrane, qui favorisent leur interaction avec l'endothélium vasculaire (40,41).

- **Les plaquettes** : les anomalies des plaquettes favorisent également les thromboses. Sur le plan quantitatif (la thrombocytose), la normalisation sous traitement du taux de plaquettes réduit considérablement l'incidence des thromboses ; sur le plan qualitatif des anomalies fonctionnelles des plaquettes ont été décrites chez les patients atteints de PV, par leur activation anormale (42) : augmentation plasmatique des protéines intra-plaquettaires libérées après activation (PF4, bêta-thromboglobuline), augmentation de l'expression du GPIIb-IIIa (récepteur plaquettaire pour le fibrinogène sous sa forme activée) , augmentation de la biosynthèse du thromboxane A2 plaquettaire (43). Les microparticules plaquettaires ont un rôle majeur dans l'activation de la coagulation.

-**Les leucocytes** : le rôle des leucocytes est central dans la genèse des thromboses, leur activation favorise leur interaction notamment avec les plaquettes ou l'endothélium (42,44,45). La leucocytose est donc considérée comme un facteur de risque de thrombose dans la PV comme dans la TE (46,47), et sa normalisation fait partie des objectifs du traitement dans les recommandations actuelles (48). Les NETs, sont des complexes expulsés par les polynucléaires neutrophiles normaux après stimulation, comprenant des brins extracellulaires d'ADN décondensé, des histones et d'autres protéines granulaires, et capables par exemple de neutraliser des bactéries (49). L'activation des neutrophiles exprimant la mutation JAK2 V617F dans les syndromes myéloprolifératifs aboutit à la formation et la libération accrue des NETs augmentant ainsi le risque thrombotique (50).

V.5.2.Les hémorragies

Le dysfonctionnement plaquettaire associé aux anomalies fonctionnelles du facteur Willebrand contribue à l'augmentation du risque hémorragique. Ainsi, un taux de plaquettes très élevé est un facteur de risque de saignement, par anomalie qualitative du facteur Willebrand (51) qui présente une diminution de sa capacité à

favoriser l'adhésion plaquettaire (52) ; ainsi les traitements anti-hémostatiques comme les antiagrégants plaquettaires et les anti-vitamines K (AVK) favorisent l'hémorragie.

V.5.3. La myélofibrose

La myélofibrose post PV n'est pas associée à une anomalie cytogénétique particulière, elle peut survenir même en absence de traitement, les facteurs favorisant cette transformation sont mal connus.

Les fibroblastes qui sont responsables de cette myélofibrose n'appartiennent pas au clone de la PV, ils sont polyclonaux, les anomalies cytogénétiques retrouvées dans la pathologie initiale ne sont pas présentes dans ces fibroblastes. Ces cellules sont donc stimulées par les médiateurs libérés par le clone myéloïde prolifératif – tels que le PDGF (platelet derived growth factor), le TGF (tumor growth factor) ou encore le FGFb (basic fibroblastic growth factor).

Les modalités d'apparition de la myélofibrose ont été éclaircies dans l'étude du Polycythemia Vera Study Group (PVSG), (53). Cette myélofibrose secondaire commence par une fibrose réticulinique ; il s'agit d'une densification réticulinique, précédée par une sclérose et un épaissement de la paroi des sinus médullaires ; cette fibrose réticulinique correspond à des dépôts de collagène de type III. Les fibres de réticuline se densifient progressivement et deviennent de plus en plus épaisses ou réunies en faisceaux, jusqu'à ce que se constitue une fibrose collagène, formée de dépôts de collagène de type I. En parallèle on note une prolifération du tissu myéloïde qui touche initialement la lignée érythroïde puis les autres lignées myéloïdes (54). A la fin de ce phénomène les logettes médullaires seront toutes envahies par une fibrose diffuse qui remplace le tissu hématopoïétique, seule la lignée mégacaryocytaire sera épargnée et les mégacaryocytes seront dystrophiques.

V.5.4. La transformation en leucémie aigüe

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la transformation des SMP sont encore mal connus. Cependant, les progrès de la recherche actuelle sur le statut mutationnel ont permis de mieux comprendre ces phénomènes.

L'évolution vers une leucémie aigüe peut être liée à une prolifération à partir du clone initial de la maladie ou bien à partir d'une autre cellule différente du clone initial et cela peut changer le pronostic de la maladie.

Le statut mutationnel a été étudié à la transformation leucémique ; certaines études ont démontré que la mutation JAK2 était absente au moment de l'acutisation chez les patients mutés JAK2 au cours de la phase chronique de la maladie.

La leucémie pourrait également se développer à partir d'une cellule souche normale, ne faisant pas partie du clone d'origine.

Damien Luque Paz et son équipe (55) ont procédé récemment à une évaluation moléculaire chez 49 patients en transformation leucémique post PV et TE par (Next-Generation Sequencing) (NGS). Des groupes moléculaires ont été identifiés, associés à des moments différents de la transformation leucémique ; les transformations à court terme étaient principalement caractérisées par des anomalies moléculaires complexes dans IDH1/2 et les gènes RUNX1 et U2AF1, alors que les transformations à long terme étaient associées à des mutations dans les gènes TP53, NRAS et BCORL1.

Des mutations, déjà présentes lors de la phase chronique ont été détectées soit avec une charge allélique importante (transformation à court terme), soit avec une charge allélique très faible (en particulier les mutations TP53). Ces résultats suggèrent que la transformation leucémique de la PV peut être entraînée par des mécanismes moléculaires distincts qui dépendent du moment de la transformation (figure 6).

Lundberg et al. (35) ont montré que le nombre total de mutations serait inversement corrélé à la survie, au risque de transformation leucémique des SMP, et également que la grande majorité des mutations somatiques seraient déjà présentes au moment du diagnostic de SMP, et que très peu de nouvelles mutations apparaîtraient durant le suivi.

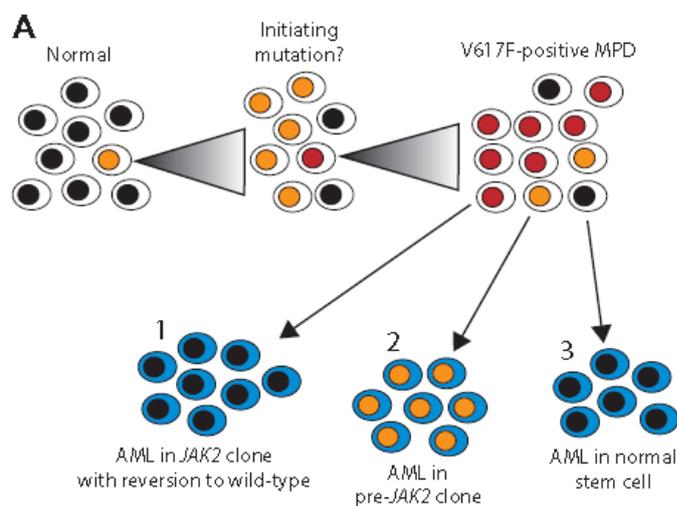


Figure 6: Pathogénèse des transformations dans les syndromes myéloprolifératifs (56)

VI. Présentation clinique de la PV

VI.1. Circonstances de découverte

- Découverte fortuite : Le diagnostic de PV est souvent suspecté devant un hémogramme réalisé systématiquement (forme asymptomatique) qui est de plus en plus fréquente et qui retrouve une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite.
- Des symptômes évocateurs : devant
 - des signes fonctionnels vasculaires ou neurosensoriels d'hyperviscosité sanguine (acouphènes, vertiges, céphalées, hypertension artérielle), paresthésies, pseudo-syndrome de Raynaud et des troubles visuels.

- devant une crise de goutte (hyperuricémie), touchant généralement les petites articulations.
- un prurit provoqué par l'eau (prurit aqua génique) retrouvé chez plus de la moitié des patients (57), il s'agit de démangeaisons diffuses survenant après un contact avec l'eau (en particulier l'eau chaude), sans modification de l'aspect de la peau (58).
- des crises d'érythromélgie qui sont des douleurs paroxystiques (mains et pieds) déclenchées par la chaleur avec rougeur et gonflement des extrémités, avec acroparesthésies ou sensation de brûlure, souvent asymétrique et pouvant évoluer vers une acrocyanose voire une gangrène.
- devant une splénomégalie retrouvée dans les stades avancés de la maladie (50-75% des cas) et qui est dans ce contexte un argument fort en faveur d'un syndrome myéloprolifératif.
- Des signes généraux, tels que la fatigue ou la perte de poids, peuvent parfois être retrouvés au diagnostic d'une PV.
- Lors d'une complication : Environ 25% des patients porteurs d'une PV présentent une complication thrombotique avant ou au moment du diagnostic (59). Les thromboses veineuses inaugurant la maladie sont fréquentes, elles peuvent concerner des sites inhabituels tels que le système splanchnique ou le système cave inférieur (syndrome de Budd-Chiari). L'embolie pulmonaire, les thromboses artérielles, les accidents vasculaires artériels cérébraux [Accidents Ischémiques Transitoires (AIT), AVC] peuvent être révélateurs. Les accidents hémorragiques sont moins fréquents et se traduisent par des hémorragies muqueuses minimales. Les complications hémorragiques révélant le diagnostic sont plus rares dans la PV autour de 2 à 3% des cas (60).

VI.2.Examen clinique

VI.2.1.Peau et muqueuses

L'érythrose faciale, coloration rouge du visage, des lèvres, du nez, des oreilles et du cou ; elle est retrouvée également au niveau des muqueuses ,en particulier les conjonctives ,et le voile du palais, la rougeur peut intéresser les extrémités, les doigts et les orteils avec douleur ,chaleur et tuméfaction réalisant des érythromélgies . Des lésions de grattage sont retrouvées dans 50% des cas en rapport avec le prurit souvent déclenché par l'eau chaude (prurit aquagénique).

Des ecchymoses sont fréquentes lors de la progression de la maladie, pigmentation brune de la peau et d'autres lésions cutanées variables : sécheresse de la peau, acné rosacée ou pigmentaire, dermatose neutrophilique (syndrome de Sweet), des épistaxis et des gingivorragies peuvent être observées.

VI.2.2. Manifestations neurologiques

Elles sont liées à l'hyperviscosité sanguine, souvent révélatrices : céphalées, vertiges, paresthésies, amaurose transitoire, une diplopie, dans les cas les plus sévères : hémiplégie, aphasie, absences, troubles caractériels conséquence d'une ischémie ou d'une hémorragie cérébrale.

VI.2.3. Splénomégalie

Elle est retrouvée dans près de 45% des PV, habituellement peu volumineuse et parfois découverte à l'échographie (60) non douloureuse ; elle constitue un argument fort en faveur du caractère primitif de la polyglobulie ; elle s'accompagne dans près de la moitié des cas d'une hépatomégalie.

VI.2.4. Manifestations cardio-vasculaires

Une hypertension artérielle est fréquemment observée, augmentant le risque des accidents vasculaires. Les thromboses liées à la stase sanguine et à la thrombocytose peuvent intéresser tous les territoires, surtout les membres inférieurs, les vaisseaux cérébraux et coronaires, les thromboses des veines sus hépatiques (syndrome de Budd-Chiari souvent révélateur d'un syndrome myéloprolifératif) (61).

L'examen clinique et l'interrogatoire doivent rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, surpoids...), et dépister des manifestations vasculaires (artérite des membres inférieurs, souffle carotidien...).

VI.3.Hémogramme

- Une polyglobulie est suspectée devant une augmentation de l'hématocrite (Hte) et de l'hémoglobine (Hb) par rapport aux valeurs de référence en fonction de l'âge et du sexe. Le plus souvent le taux des hématies est compris entre 6 et 8 millions/ μ l, l'hémoglobine entre 18 et 25 g/dl et l'hématocrite entre 55 et 75%. L'élévation de l'hématocrite est d'une grande valeur pronostique en regard des complications thrombotiques : un taux supérieur à 65% (20% des cas au diagnostic) expose à court terme le malade à un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle.

- Une hyperleucocytose et une polynucléose modérées sont de grande valeur diagnostique lorsqu'elles sont présentes, elles représentent un argument en faveur du caractère primitif de la polyglobulie. Cette hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile est présente dans plus de 60% des cas (62), elle est entre 12 G/L et 25 G/L; une augmentation modérée du taux des polynucléaires éosinophiles et basophiles peut être observée.

- La thrombocytose est observée dans 50% des cas (62) ; elle est souvent comprise entre 500 G/L et 1 000 G/L; des taux plus élevés peuvent être observés chez les patients traités par des saignées.

VI.3.1. Frottis sanguin

Les hématies sont normocytaires, normochromes ; la microcytose s'observe au cours de l'évolution chez les patients qui subissent des saignées ou qui saignent (des hémorragies gastriques occultes) ; une polychromatophilie ainsi qu'une érythromyélie sont peu fréquentes ; une poikilocytose ou la présence de dacryocytes doivent faire évoquer une transformation en myélofibrose ; le taux de réticulocytes est normal. Une éosinophilie ainsi qu'une basophilémie peuvent être observées.

Les plaquettes sont souvent de grande taille (macrothrombocytes), parfois présence des fragments de mégacaryocytes.

VII. Critères diagnostiques

VII.1. Affirmer la polyglobulie vraie : le volume globulaire total (VGT)

Le diagnostic de la PV repose sur la mise en évidence d'une polyglobulie vraie associée à un critère de clonalité à savoir une mutation de JAK2.

Tout d'abord le diagnostic d'une polyglobulie vraie est suspecté devant les données de l'hémogramme qui montre des taux d'hémoglobine et d'hématocrite élevés.

Les critères diagnostiques de PV ont été modifiés par l'OMS dans la révision de 2016. Les seuils d'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Hte) pour le diagnostic de PV ont été abaissés respectivement à Hb > 16,5 g / dl et Hte > 49% chez les hommes et Hb > 16,0 g / dl et Hte > 48% chez les femmes). Les seuils d'hémoglobine et d'hématocrite ont été abaissés principalement dans le but de distinguer une thrombocytemie essentielle JAK2 muté de la PV dite masquée (63,64). Cependant, l'application rigoureuse du nouveau seuil d'hémoglobine chez les hommes (> 16,5 g / dL) pourrait augmenter le nombre de patients PV «potentiels» jusqu'à 12 fois (65).

Concernant l'hémoglobine, les valeurs seuils choisies par l'OMS pour les critères diagnostiques de la PV de 2008 (66), soit un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dl chez l'homme ou à 16,5 g/dl chez la femme, n'étaient pas très sensibles puisque seuls 35% des hommes et 63% des femmes atteints de PV ont un taux d'hémoglobine supérieur aux seuils retenus (67).

L'hématocrite, sous réserve d'exclure les conditions secondaires de son augmentation (figure 7), est également un test spécifique ; il semble plus fiable que le taux l'hémoglobine pour le diagnostic, à un seuil supérieur à 60% chez l'homme et supérieur à 56% chez la femme et en l'absence de déshydratation, une polyglobulie vraie peut être affirmée avec certitude (68) et la détermination isotopique de la masse sanguine peut être évitée.

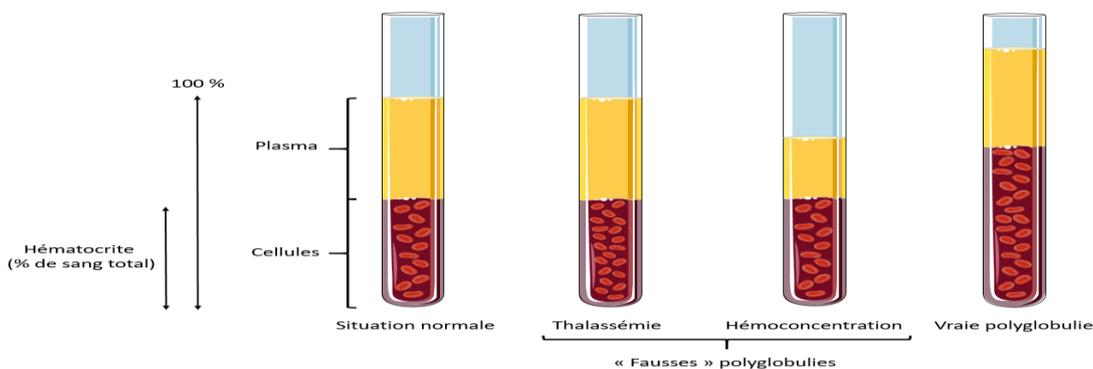


Figure 7: Modification de l'hématocrite lors de vraies ou fausses polyglobulies (69)

Le volume globulaire total (VGT) ou masse sanguine reste l'examen de référence (le gold standard), qui permet d'affirmer une <<polyglobulie vraie>>. Il fait partie toujours des critères diagnostiques majeurs de la PV selon l'OMS 2016 (77). Il est défini par un VGT supérieur à 25% de la normale (VGT théorique rapporté à la surface corporelle, calculée à partir de la taille et du poids du patient) ce seuil est fixé par un panel d'experts. Le risque de faux positif (VGT supérieur à 25% de la norme théorique sans polyglobulie) est faible il est de 1% chez les hommes et de 0,5% chez les femmes, cet examen est donc fortement conseillé lorsqu'il paraît nécessaire de confirmer la réalité d'une polyglobulie devant un taux d'hématocrite ou hémoglobine proche de la valeur haute de la norme - en particulier en cas d'hématocrite entre 48 et 52% (70) -, thrombocytose, splénomégalie, thrombose splanchnique même avec un hémogramme normal... (71, 72). Cependant, pour des questions de faisabilité et de disponibilité cet examen n'est pas toujours prescrit. La mesure isotopique de la masse sanguine est de moins en moins utilisée avec l'arrivée des marqueurs moléculaires.

VII.2. Affirmer le caractère monoclonal de la prolifération

La mutation de la protéine JAK2, est un autre critère majeur qui a révolutionné le diagnostic de la maladie. La mutation JAK2 V617F est retrouvée dans 95 % des PV (73), avec constamment au moins quelques cellules homozygotes : l'homozygotie semble spécifique de la PV. Cette recherche est simple et facilement réalisable en pratique : elle est réalisée à partir des cellules du sang périphérique. Une mutation de JAK2 dans l'exon 12 est retrouvée dans 2 % des cas (33,74) ; sa recherche est réservée aux cas de polyglobulies JAK2 V617F négatives avec taux sérique d'érythropoïétine (EPO) abaissée et/ou pousse autonome des précurseurs érythroblastiques et/ou une histologie médullaire en faveur d'un SMP. La stratégie diagnostique chez les patients JAK2 négatif n'est actuellement pas bien déterminée.

La mutation du gène de la calréticuline (CALR) dans la PV est exceptionnelle (34).

VII.3. Place de la biopsie ostéomédullaire (BOM)

La BOM a été toujours un sujet de débat concernant son utilité dans le diagnostic des SMP. Comme le soulignent les propositions récentes de révision des critères diagnostiques établis par l'OMS, la détermination du statut mutationnel seul sans examen morphologique et données cliniques n'est pas suffisante pour identifier les différents sous-types de MPN, en particulier la distinction entre la thrombocytémie essentielle, la myélofibrose préfibrotique et les stades initiaux de la PV.

Sur le plan technique la BOM doit répondre à des normes pré-analytiques afin d'aider à établir un diagnostic précis et certain d'un SMP (184) :

-Prélèvement suffisant d'une carotte ostéo-médullaire de longueur suffisante ($\geq 1,0$ cm de moelle hématopoïétique), qui doit être introduite dans un récipient contenant un fixateur approprié. Le récipient doit être étiqueté de manière appropriée identifiant le patient, la date et l'heure du prélèvement, afin que l'heure à laquelle l'échantillon de biopsie doit être retiré du fixateur puisse être calculée.

- La fixation du prélèvement : les méthodes de fixation peuvent affecter de manière significative la morphologie, le fixateur standard est le formol neutre tamponné pendant 6 h, il donne avec décalcification à l'EDTA une morphologie adéquate, préserve les antigènes pour l'immunohistochimie (IHC) et les acides nucléiques pour les études moléculaires.

-La décalcification : De nombreuses méthodes de décalcification sont disponibles. Les solutions couramment utilisées sont l'EDTA, l'acide formique, l'acide acétique, l'acide picrique et l'acide nitrique. Le temps de décalcification varie de 15 min à 72 h, en fonction de la solution utilisée et de la taille de l'échantillon de biopsie. La décalcification avec l'EDTA permet une meilleure conservation des acides nucléiques, mais est plus lente qu'avec d'autres réactifs acides.

- Traitement de l'échantillon : Après décalcification, la pièce de biopsie est noyée dans de la paraffine ensuite des coupes sont réalisées. L'épaisseur recommandée des sections est de 2 à 3 microns. Au moins six sections doivent être découpées à trois niveaux : 25 %, 50 % et 75 % dans le diamètre de la section transversale du noyau, et des sections en série montées par étapes sur des lames de verre. Des sections supplémentaires doivent être coupées afin de réaliser des colorations IHC ou histochimiques.

-Coloration des coupes à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E).Une coloration au Giemsa peut être réalisée en plus des colorations H&E. Une coupe BM précédemment démontrée comme ayant une augmentation de la réticuline doit être incluse comme contrôle positif car les méthodes de coloration par imprégnation à l'argent dépendent de la fixation. Les méthodes automatisées de coloration de la réticuline doivent être corrélées avec les lames colorées manuellement en laboratoire avant la mise en œuvre. Une coloration trichrome peut être utilisée pour identifier la fibrose du collagène, qui est facilement reconnaissable dans les échantillons H&E bien colorés.

-Un panel immunohistochimique pour l'analyse du tissu myéloïde : CD34 (cellules souches et leucoblastes) et CD117 , CD61 ou CD42b pour la mégacaryopoïèse, CD71 pour l'érythropoïèse , et CD3, CD20 ou des marqueurs équivalents pour les cellules lymphoïdes.

D'autres marqueurs immunohistochimiques à la demande pour des questions spécifiques, par exemple, CD14 et/ou lysozyme pour la différenciation monocyttaire et monoblastique.

L'analyse de la morphologie médullaire dans la PV montre :

-Un aspect typique de la moelle osseuse dans la phase polycythémique : hypercellularité avec une panmyélose généralisée, incluant les espaces sous-corticaux, normalement hypo cellulaires. Les précurseurs érythroïdes sont généralement normoblastiques, se retrouvent dans de grands îlots érythroblastiques, les mégacaryocytes présentent souvent des noyaux hypersegmentés ou pléomorphes et une variabilité de taille significative, et peuvent former des amas lâches, non serrés. La granulopoïèse est en général morphologiquement banale mais augmentée pour l'âge.

-La PV masquée peut imiter une TE au début, du fait d'une mégacaryopoïèse hyperplasique avec des noyaux souvent hypersegmentés dans le contexte d'une thrombocytose et sans élévation de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

-La BOM peut montrer dès le diagnostic une discrète myélofibrose réticulinique (grade1) de grande valeur diagnostique et pronostique, cette fibrose est objectivée chez 14% des patients .Ces patients ont souvent une splénomégalie, moins de complications thromboemboliques mais un risque élevé de transformation en myélofibrose (76).

-Dans un stade plus avancé (phase de myélofibrose post-polycythémique), l'analyse de la moelle montre une fibrose manifeste de la réticuline et du collagène avec une hypocellularité croissante, une diminution de l'érythropoïèse entraînant une anémie, des mégacaryocytes plus groupés avec des noyaux souvent hyperchromatiques et dysmorphiques et une diminution de la granulopoïèse. La distinction entre fibrose post -PV de la MFP repose sur l'analyse de la cellularité accrue, des atypies moins importantes et moins de regroupement de mégacaryocytes dans la progression fibreuse de la PV.

-Le degré de la fibrose est évalué selon la gradation du consensus européen (185) en quatre catégories :

MF-0 : Fibres linéaires de réticuline dispersées sans intersections (cross-over), correspondant à la moelle normale.

MF-1 Réseau lâche de réticuline avec de nombreuses intersections, en particulier dans les zones périvasculaires.

MF-2 Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec vastes zones d'intersections, parfois avec seulement des faisceaux focaux de collagène et/ou une ostéosclérose focale.

MF-3 Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec de vastes zones d'intersections et des faisceaux de collagène épais, souvent associée à une ostéosclérose importante.

Malgré sa valeur, la subjectivité de son interprétation et le manque de reproductibilité ont fait que la BOM n'a jamais fait partie des critères standardisés de diagnostic et elle était de moins en moins pratiquée depuis la caractérisation moléculaire de la mutation de JAK2 jusqu'au 2016 ou la BOM a retrouvé toute sa place, et a été intégrée comme critère majeur du diagnostic après la révision des critères de diagnostic de la PV par l'OMS (77).

La BOM avec étude histologique minutieuse est indispensable dans certains cas notamment devant une PV masquée (78).

VII.4. Le dosage plasmatique de l'EPO

C'est un test potentiellement informatif, il permet de différencier une polyglobulie primitive (EPO basse) d'une polyglobulie secondaire (EPO élevée) ; il doit être réalisé avant toute saignée (79), après la première saignée le taux d'EPO reste interprétable s'il est bas ou subnormal, mais il perd toute signification lorsqu'il est élevé.

Un taux bas d'EPO est très spécifique d'une PV, mais un taux normal ou élevé peut être observé, environ 20% des patients porteurs d'une PV ont un taux d'EPO normal ou élevé (80, 81, 82). La baisse du taux d'EPO endogène est le seul critère mineur de PV actuellement retenu.

VII.5. Etude de la croissance des progéniteurs érythrocytaires

Elle vise à l'obtention spontanée de colonies érythroblastiques à partir d'un prélèvement médullaire exprimant la kinase mutée JAK2V617F cultivé sur milieu contenant du sérum mais sans adjonction d'EPO. Les colonies apparaissent en l'absence d'EPO au cours de la PV, mais également dans une bonne partie des TE et MFP.

Les cultures de progéniteurs médullaires, en l'absence d'EPO, sont positives chez 73 à 93% des patients (80,83). Il s'agit d'un test spécifique, les patients atteints de polyglobulie secondaire ainsi que les sujets volontaires sains ne présentent pas de croissance cellulaire spontanée in vitro (84). Il peut être réalisé sur une simple prise de sang, et non obligatoirement dans la moelle (figure 8).

Chez le sujet sain, les érythroblastes ne poussent qu'en présence d'EPO. Dans la polyglobulie de Vaquez, les colonies cellulaires érythroblastiques apparaissent spontanément, sans nécessité d'ajouter de l'EPO (85).

La culture de progéniteurs érythrocytaires est un test caractéristique de la maladie de Vaquez. Ce test a montré son intérêt dans l'identification de certains patients qui se présentent avec une thrombocytose isolée mais dont l'évolution naturelle est celle d'une PV. Cependant, sa réalisation manque de standardisation, et reste longue et coûteuse (86). Cet examen a perdu sa place dans les nouveaux critères diagnostiques en 2016.

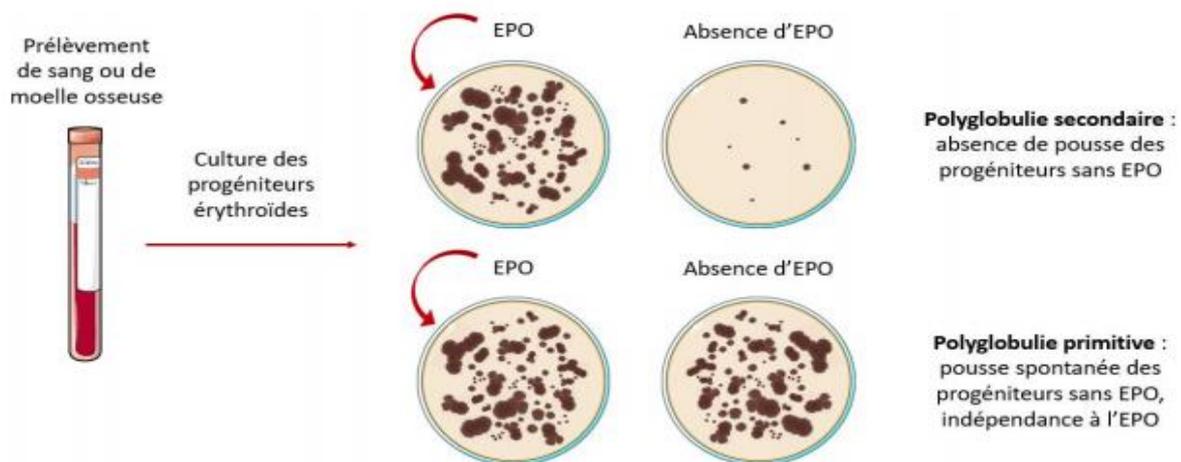


Figure 8: Culture des progéniteurs érythroïdes in vitro, avec ou sans EPO (84)

Le tableau I indique l'évolution des classifications diagnostiques de la PV depuis 25 ans.

Critères	PVSG (1996) (88)	OMS 2001 (87)	OMS 2008 (86)	OMS 2016 (77)
Critères majeurs (A)	<p>A1 : VGI > 25% de la valeur théorique ou Ht >60% chez l'homme, 56% chez la femme</p> <p>A2 : Pas de cause de polyglobulie secondaire</p> <p>A3 : Splénomégalie clinique</p> <p>A4 : Marqueur de clonalité</p>	<p>A1: VGI > à 25% de la valeur théorique ou Hb >18.5 g/dl chez l'homme, 16.5 g/dl chez la femme</p> <p>A2: Pas de cause de polyglobulie secondaire</p> <p>A3: Splénomégalie</p> <p>A4: Anomalie cytogénétique clonale (sauf chromosome Ph1)</p> <p>A5: Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture</p>	<p>A1 : ↑ Hb ou ↑ Ht (Hb >18,5 g/dl (homme) ou >16,5 g/dl (femme) ou >99^e percentile des valeurs théoriques pour l'âge, le sexe et l'altitude de résidence ou homme>17g/dl,femme>15/dl, avec élévation de 2g/dl par rapport aux valeurs habituelles sans traitement martial) ou ↑VGI > à 25% de la valeur théorique.</p> <p>A2: Mutation V617F JAK2 ou similaire (mutation exon 12 de JAK2)</p>	<p>A1 : Hb > 16,5 g/dL chez l'homme ou > 16 g/dL chez la femme Ou Hte > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme Ou Augmentation de la masse sanguine (> 25% au-delà de la valeur normale attendue)</p> <p>A2 : PBO montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures (avec des tailles cellulaires différentes)</p> <p>A3 : Présence d'une mutation JAK2V617F ou JAK2 exon 12.</p>
Critères mineurs (B)	<p>B1 : Thrombocytose > 400 G/L</p> <p>B2 :Hyperleucocytose à PNN (PNN >10 G/L) B3 : Splénomégalie radiologique</p> <p>B4 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture ou Epo sérique basse</p>	<p>B1: Thrombocytose > 400 G/L</p> <p>B2: Hyperleucocytose > 12 G/L</p> <p>B3: Panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire à la biopsie médullaire</p> <p>B4: Epo sérique basse</p>	<p>B1 : Myéloprolifération des 3 lignées à la biopsie médullaire</p> <p>B2 : Epo sérique basse</p> <p>B3 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture</p>	<p>Epo sérique normale ou subnormale</p>
Diagnostic de PV posé si :	A1 + A2 + 1 autre critère A ou A1 + A2 + 2 critères B	A1 + A2 + 1 autre critère A ou A1 + A2 + 2 critères B	Les 2 critères majeurs + 1 critère mineur ou Le premier critère majeur et 2 critères mineurs	A1+A2+A3 Ou A1+A2+B

PVSG : Polycythemia Vera Study Group ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Epo : érythropoïétine ; VGI : volume globulaire isotopique

Tableau I: Evolution des critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez

VIII. Diagnostic différentiel

VIII.1. Eliminer les fausses polyglobulies

VIII.1.1. Les syndromes thalassémiques hétérozygotes

A l'hémogramme on note une augmentation du nombre d'hématies qui sont microcytaires, avec un taux d'hématocrite et un taux d'hémoglobine à des taux normaux.

Le bilan martial est normal et le diagnostic repose sur une enquête familiale et l'électrophorèse de l'hémoglobine. Il est à noter qu'une PV peut être associée à une carence martiale qui est fréquente, et qui se manifeste par une microcytose sans anémie et un bilan martial perturbé (ferritinémie effondrée).

VIII.1.2. Les hémococoncentrations

Il existe une augmentation parallèle de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des hématies, sans augmentation du volume globulaire total, c'est une polyglobulie relative, elle est la conséquence d'une réduction du volume plasmatique ou une réduction primitive de l'espace vasculaire.

- La déshydratation aiguë : Traitement diurétique, brûlures étendues, réanimation, etc...
- Polyglobulie de stress : par vasoconstriction, elle touche plus souvent l'homme que la femme ; elle est favorisée par l'obésité, le tabagisme, l'HTA, l'anxiété, le stress.

VIII.2. Eliminer les autres polyglobulies absolues

VIII.2.1. Les polyglobulies secondaires acquises

Elles sont caractérisées par l'augmentation de la masse globulaire, un taux d'érythropoïétine élevé, pas de poussée spontanée des progéniteurs érythroïdes, l'absence de la mutation JAK2 , et la correction de l'hémogramme après traitement de l'étiologie.

- Les polyglobulies par hypoxie tissulaire généralisée au cours des hypoxémies prolongées et importantes quelle que soit leur cause, conséquence d'une hypersécrétion appropriée d'Epo liée à une stimulation physiologique qui est l'hypoxie. Elles sont caractérisées par une désaturation en oxygène de l'hémoglobine artérielle (SAO₂) inférieure à 92%, une P50 abaissée, une vitesse de sédimentation normale et elles regroupent les insuffisances respiratoires chroniques (broncho-pneumopathies chroniques obstructives, l'hypoventilation alvéolaire, l'intoxication chronique à l'oxyde de carbone mais on peut citer aussi : le syndrome d'apnée du sommeil, les polyglobulies d'altitude, les shunts artério-veineux, les cardiopathies cyanogènes.

- Les polyglobulies par sécrétion inappropriée de l'Epo au cours :

- Pathologies rénales : par hypoxie rénale localisée :
 - Tumeurs rénales
 - Hydronéphrose et kystes rénaux.
 - Pathologie vasculaire rénale et néphrectomie après transplantation.
- Pathologie hépatique :
 - Le cancer secondaire du foie sur cirrhose.
- Le fibrome utérin et les autres tumeurs utérines ou ovariennes.
L'hémangioblastome du cervelet : rare, avec signes cliniques d'hypertension intracrânienne et syndrome cérébelleux.
- Les désordres endocriniens :
 - Les phéochromocytomes.
 - Adénome de la surrénale par hyperaldostéronisme.

VIII.2.2. Polyglobulies secondaires congénitales

Elles sont rares, souvent de découverte fortuite, entraînent des anomalies fonctionnelles du transport de l'oxygène ; elles regroupent les hémoglobines hyper-affines pour l'oxygène, le déficit en 2,3-DPG qui augmente l'affinité de l'oxyhémoglobine pour l'O₂ et l'anomalie de la voie de l'hypoxie.

VIII.2.3. Les érythrocytoses pures

Ce sont des polyglobulies vraies qui ne remplissent ni les critères diagnostiques d'une maladie de Vaquez, ni d'une polyglobulie secondaire, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Ce sont des polyglobulies sévères avec risque élevé de thrombose.

VIII.3. Eliminer les autres syndromes myéloprolifératifs Philadelphie négatif

Les principaux diagnostics différentiels dans ce groupe sont la TE et la MFP .

VIII.3.1. La thrombocytémie essentielle (TE) :

Il s'agit du principal diagnostic différentiel, et il peut être conseillé de réaliser une mesure du volume globulaire total en cas de thrombocytose avec des valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite limite. A noter qu'une polyglobulie peut être masquée par une hémodilution ou une carence martiale, qu'il faudra donc également rechercher.

Les critères OMS 2016 (77) pour le diagnostic de la TE sont :

Critères majeurs :

1. Nombre de plaquettes ≥ 450 G /L.
2. Biopsie médullaire montrant une prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire avec mégacaryocytes matures et de grande taille sans ou avec faible prolifération érythroïde ou neutrophile et très rarement augmentation mineure (grade 1) des fibres de réticuline.
3. Aucun critère OMS de LMC, PV, PMF, syndromes myélodysplasiques ou autres néoplasmes myéloïdes.
4. Présence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL.

Critère mineur :

Présence d'un marqueur clonal ou aucune cause de thrombocytose réactionnelle.

Le diagnostic de TE nécessite la présence des 4 critères majeurs ou des 3 premiers critères majeurs et du critère mineur.

Sur le plan histologique la moelle dans la TE est en général normocellulaire, la prolifération prédomine sur la lignée mégacaryocytaire, dans le cas où les lignées érythroïde et granuleuse sont hyperplasiques en présence de la mutation JAK2 il faut rechercher une PV masquée.

VIII.3.2. La myélofibrose primitive (MFP)

Au cours de la MFP, la splénomégalie est en général plus importante, le plus souvent présence d'une anémie, avec des anomalies au frottis sanguin (dacryocytes ou d'une érythro-myélémie). Les critères OMS 2016 (77) pour le diagnostic de la MFP sont :

Critères majeurs :

1. Présence d'une prolifération mégacaryocytaire et d'atypies, accompagnées soit de fibrose de réticuline et/ou de collagène de grade 2 ou 3.
2. Aucun critère OMS de TE, de PV, de LMC, de syndromes myélodysplasiques ou d'autres néoplasmes myéloïdes.
3. Présence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL ou en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur clonal, ou absence de myélofibrose réactionnelle.

Critères mineurs :

Présence d'au moins 1 des éléments suivants, confirmée dans 2 déterminations consécutives :

- a. Anémie non liée à une comorbidité.
- b. Leucocytose ≥ 11 G/L.
- c. Splénomégalie palpable.
- d. LDH élevée.
- e. Leucoérythroblastose.

Le diagnostic de MFP nécessite la présence des 3 critères majeurs et au moins 1 critère mineur.

Sur le plan histologique, la MFP est caractérisée par une prolifération de la lignée granuleuse et mégacaryocytaire avec des mégacaryocytes atypiques de grande taille et une fibrose progressive passant par un stade préfibrotique/précoce, suivi d'un stade fibrotique manifeste.

-La myélofibrose préfibrotique/précoce est caractérisée par une hyperplasie mégacaryocytaire et granuleuse et une diminution de l'érythropoïèse. Contrairement aux autres syndromes myéloprolifératifs, les mégacaryocytes sont nettement plus atypiques dans la MF préfibrotique, avec une fibrose au maximum de grade 1.

-La myélofibrose manifeste est caractérisée par l'augmentation nette des fibres de réticuline ou de collagène (grade 2 ou 3), fréquemment associée à une ostéosclérose. La moelle est généralement normo ou hypocellulaire et rarement hypercellulaire, avec une hématopoïèse réduite et des zones de tissu conjonctif lâche.

Une caractéristique de la PMF est la redistribution des cellules graisseuses le long des trabécules osseuses.

IX. Evolution/Complications

IX.1. Complications vasculaires

IX.1.1. Les thromboses

Les thromboses artérielles et/ou veineuses sont des complications fréquentes de la PV, et peuvent en être la première manifestation en révélant la maladie chez 20-25% des patients (60). Elles touchent environ 40% des patients (89) ; ce sont des complications graves et peuvent être responsables de 15 à 45% des décès chez les patients porteurs d'une PV (90,91). Il est à noter que les thromboses artérielles sont plus fréquentes que les thromboses veineuses (70% des cas) (92)

De nombreux auteurs ont souligné la corrélation entre le taux d'hématocrite et la survenue des accidents vasculaires.

IX.1.1.1. Les thromboses artérielles

Les territoires touchés par la thrombose artérielle, par ordre de fréquence sont : la circulation cérébrale (accident vasculaire cérébral ischémique 38,6%), la circulation coronarienne (syndrome coronarien aigu 21,4%), les territoires vasculaires périphériques (5,3%), thrombose d'une artère splanchnique (2,4%), thrombose d'une artère de la rétine 0,8%) (92).

IX.1.1.2. Les thromboses veineuses

Elles surviennent dans 30% des cas avec par ordre de fréquence : thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et embolie pulmonaire, thrombose veineuse superficielle, puis thromboses veineuses d'un site inhabituel, comme les thromboses veineuses cérébrales ou les thromboses touchant les territoires porte, mésentérique ou splénique (92). Les thromboses splanchniques (les thromboses de la veine porte et des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) peuvent être observées ; leur prévalence est de 5,5 à 10% des PV (93).

IX.1.1.3. Les ischémies périphériques

Les troubles de la microcirculation sont secondaires à des macrothrombi dans la microcirculation responsables de manifestations ischémiques sont fréquentes. Ils touchent la microcirculation artérielle périphérique : peau, cerveau, territoires coronariens et abdominaux (93).

L'érythromélgie est la manifestation la plus fréquente, favorisée par un hématoците > 45% et des plaquettes > 400 G/L (94). D'autres manifestations ischémiques transitoires peuvent survenir dans les territoires coronariens, oculaires et neurologiques.

IX 1.2. Les Hémorragies

Les complications hémorragiques sont de mauvais pronostic pour la survie des patients (61) ; comme les thromboses, elles concernent 3 à 8% des patients porteurs d'une PV (93). Les complications hémorragiques au diagnostic sont de 1.7% à 20% dans les PV(45).

Les hémorragies dans la PV sont favorisées par une anomalie fonctionnelle plaquettaire ; elles s'observent essentiellement lorsque la maladie n'est pas ou mal contrôlée. Elles surviennent spontanément ou après un traumatisme minime. Ces manifestations hémorragiques sont cutanéomuqueuses (ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, ménorragies chez la femme) ; elles sont les plus souvent mineures mais, peuvent également être potentiellement graves (hémorragies gastro-intestinales, accident vasculaire cérébral hémorragique, hématome musculaire, hémarthrose) (92). Les hémorragies graves concernent 5,5% des complications hémorragiques (92).

IX.2. Complications hématologiques

IX.2.1. Myélofibrose secondaire

Dans la PV, le risque de myélofibrose est d'environ 10-15% à 10 ans, 16-24% à 15 ans et jusqu'à 32% à 20 ans (91, 95, 96). La PV évolue très progressivement vers une phase de myélofibrose avec métaplasie myéloïde hépatosplénique. Cette complication est de mauvais pronostic car elle augmente le risque de transformation en leucémie aigüe (97), le délai d'installation de la myélofibrose est variable, plus rapide chez les patients traités par saignées seules (98).

L'installation de la myélofibrose s'annonce cliniquement par l'apparition d'une volumineuse splénomégalie, une érythromyélie, une poikilocytose au frottis sanguin, ainsi que des cytopénies dans les stades avancés (extension de la fibrose).

IX.2.2. Leucémie aiguë myéloïde

La progression en LAM, complication néoplasique secondaire la plus fréquente de la PV (figure 9), se voit chez 3 à 10% des patients atteints de PV (99,100). Une leucémie aiguë peut survenir sans phase de transition comme elle peut être précédée par une Myélofibrose - La transformation en leucémie aiguë représente un événement majeur ; elle fait partie de l'histoire naturelle de la maladie et le pronostic est sombre ; elle est responsable de 13 à 54% des décès dans la PV (90,91).

L'incidence de la transformation leucémique de la PV est entre 2% et 5% à 15 ans (101) ; le délai de transformation est très variable et diffère d'un patient à un autre, il varie de quelques mois à plus de 20 ans, et l'identification des patients à risque reste difficile (101).

Les principaux facteurs de risque de développement d'une leucémie aiguë sont : les traitements myélosuppresseurs de type agent Alkylant, phosphore 32 ou pipobroman ainsi que la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles. La plupart des leucémies sont des leucémies aiguës myéloïdes, leur phénotype est souvent immature avec une cytogénétique complexe et défavorable, touchant les patients âgés présentant souvent des complications vasculaires, et dont le traitement curatif (chimiothérapie intensive et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ne peut être envisagé dans ce contexte.

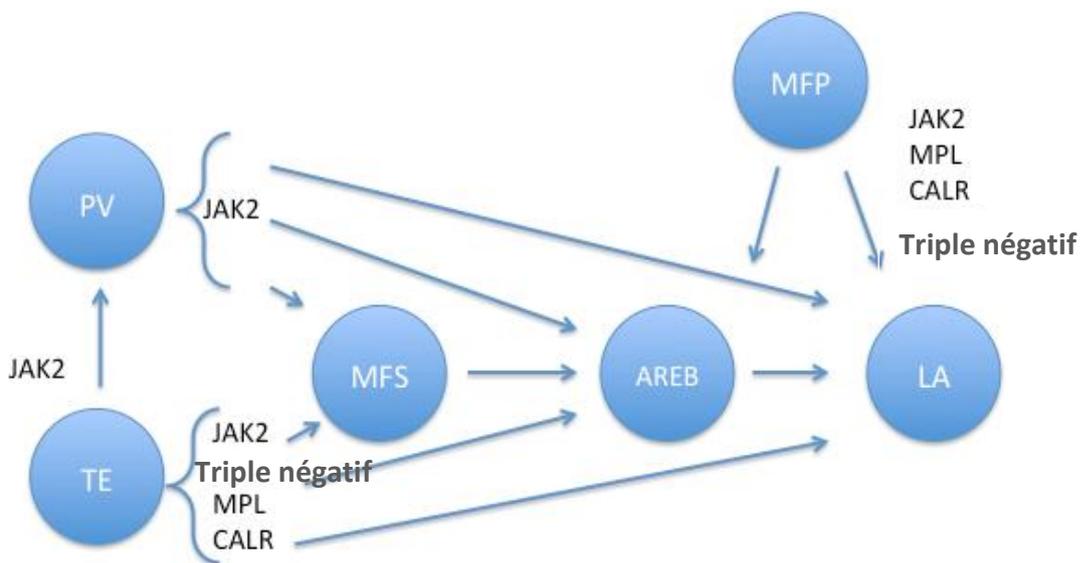


Figure 9 : Modèle d'évolution de la PV parmi les autres syndromes myéloprolifératifs classiques Ph négatif au cours du temps.

X. Facteurs pronostiques

X.1. Les facteurs pronostiques de survie

Tefferi et al ont démontré dans leur étude internationale incluant 1545 patients atteints de PV les principaux facteurs défavorables affectant la survie (tableau II) (80) :

- Une hyperleucocytose (>15 G/L).
- Un antécédent de thrombose veineuse profonde.
- Une érythromyélie.
- Un âge avancé.
- Un caryotype anormal.

Les facteurs considérés comme favorables sont :

- Le prurit aqua génique.
- La thrombocytose.

Risque pour la survie (80)				
Facteurs	Variables	Points assignées	Score	Survie médiane
Age	≥ 67 ans	5 points	Risque élevé ≥ 3 points	11 ans
	57- 66 ans	2 points		
	< 57 ans	0 point		
Leucocytes	≥ 15 G/L	1 point	Risque intermédiaire 1-2 points	19 ans
	< 15 G/L	0 point		
Antécédent de thrombose	Oui	1 point	Bas risque 0 point	28 ans
	Non	0 point		

Tableau II : Facteurs pronostiques de survie dans la PV

X.2. Les facteurs pronostiques de thrombose Tableau III (102, 103)

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

L'analyse de ces facteurs a permis de démontrer la faisabilité d'un score pronostique (tableaux III)

Par ailleurs, une charge allélique de JAK2 V617F > 50% a été soulignée comme étant un facteur de risque de transformation en myélofibrose (104).

Risque de thrombose (102)	
Score	Facteurs
Risque faible	Age < 60 ans et absence de thrombose
Risque élevé	Age ≥ 60 ans ou antécédent de thrombose

Tableau III : Facteurs pronostiques de thrombose dans la PV

XI.Traitement

XI.1. Objectifs

De nombreuses recommandations existent (73,105,106,107) concernant le traitement de la maladie de Vaquez.

L'objectif immédiat du traitement est de prévenir les complications vasculaires (thromboses et hémorragies), diminuer les symptômes liés à la maladie (céphalées, prurit, splénomégalie...), et réduire le plus possible le risque d'évolution vers une myélofibrose, un syndrome myélodysplasique, ou une leucémie aiguë à long terme (108). Secondairement dépistage et correction des facteurs de risque cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, obésité...).

La cible thérapeutique dans la PV est de maintenir l'hématocrite inférieur à 45%. En effet, l'étude CYTO-PV a montré que les patients ayant un taux d'hématocrite contrôlé (< 45%) présentent moins de risque de décès par accidents cardio-vasculaires ou par des thromboses par rapport aux patients ayant un hématocrite entre 45 et 50% (39).

XI.2. Moyens

XI.2.1. Les antiagrégants plaquettaires

Le plus utilisé est l'acide acétyl salicylique (AAS) à faible dose (70 à 100 mg/j) et qui est hautement recommandé chez tous les patients atteints de PV, quel que soit leur âge, et leur score pronostique à l'exception des éventuelles contre-indications thérapeutiques rares à cette posologie (109). L'étude ECLAP (European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera) a clairement démontré l'intérêt de l'AAS dans la réduction de l'incidence des thromboses de 24% à 4%, sans augmentation du risque hémorragique (109).

Les contre-indications sont les hémorragies, les antécédents d'ulcère digestif ou une thrombocytose supérieure à 1000 G/L.

En cas d'intolérance/allergie à l'AAS, la ticlopidine ou la clopidogrel peuvent être utilisées (110).

XI.2.2. Les saignées

Dans la PV le premier traitement est la saignée (traitement d'attaque). C'est un traitement qui est toujours d'actualité dans la prise en charge des patients atteints de PV, un moyen rapide et efficace qui permet de réduire le taux d'hématocrite à moins de 45%, ce qui diminue la viscosité sanguine et augmente le débit cérébral. Elle permet de soustraire 300 à 400 cc (selon le gabarit) avec compensation hydrique, réalisée de façon répétée en ambulatoire. Elle est réalisée initialement une à deux fois par semaine puis renouvelée en fonction de l'hématocrite et de la situation clinique.

Les complications de cette procédure sont l'augmentation du risque thrombotique et de l'incidence de survenue d'une myélofibrose, évènements en partie liés à une thrombocytose réactionnelle.

La carence martiale peut s'installer, se traduisant par une asthénie limitante qui affecte la qualité de vie des patients.

La saignée peut être envisagée comme le seul traitement chez les patients jeunes sans facteur de risque cardio-vasculaire.

XI.2.3. Traitement myélofreinateur

XI.2.3.1. Traitement cytoréducteur

Réduit directement le nombre de globules rouges, de blancs et de plaquettes (en revanche la saignée assure une réduction mécanique des globules rouges).

L'objectif principal de la thérapie cytoréductrice est de réduire le risque thrombotique. Secondairement, elle contrôle des symptômes liés à la prolifération, et assure une amélioration de la qualité de vie.

XI.2.3.1.1. Hydroxyurée (HU ; Hydrea)

Agent non alkylant inhibant la ribonucléotide diphosphate réductase. C'est le traitement cytoréducteur de première ligne(102). L'efficacité de l'HU a été prouvée par les essais cliniques menés par les groupes PVSG - Polycythemia Vera Study Group et FPSG - French Polycythemia Study Group (111,112,113). Barbui et al ont également démontré dans une étude comparative, la supériorité de l'HU par rapport aux saignées seules en matière de prévention des évènements thrombotiques (114). La molécule est souvent bien tolérée avec une toxicité principalement cutanée, muqueuse et hématologique (des neutropénies, des thrombopénies et des anémies macrocytaires) ; une surveillance biologique avec adaptation des doses est souvent nécessaire.

Cependant le risque leucémogène potentiel, ainsi que les toxicités hématologiques et non hématologiques liés à la prise au long cours de l'HU reste un sujet de débat et une question préoccupante (115,116) même si l'utilisation de l'HU dans d'autres pathologies tumorales ou non tumorale depuis plusieurs décennies n'a pas entraîné de complications néoplasiques. Par principe de précaution, l'interféron recombinant pégylé, non

leucémogène, est préférablement utilisé chez le sujet jeune de moins de 40 ans (102) et chez la femme enceinte nécessitant un traitement cytoréducteur.

Le développement d'une résistance et/ou intolérance à l'HU a été documenté chez 15,4% des patients (117) nécessitant ainsi le changement de molécule.

Définition de la résistance ou l'intolérance à l'hydroxyurée (HU)

Les critères d'intolérance et ou de résistance à l'hydroxyurée dans la PV sont présentés dans le tableau IV (118)

Critères cliniques :
- Saignées nécessaires pour maintenir Hte < 45 % après 3 mois de traitement par 2 g/j
- Incapacité à réduire de 50 % la splénomégalie OU la disparition des symptômes liés à la splénomégalie après 3 mois de traitement par 2 g/j
Critères biologiques :
- Myéloprolifération incontrôlée (Plaquettes > 400 G/L et leucocytes > 10 G/L) après 3 mois de traitement par 2 g/j
- PNN < 1 G/L OU Plaquettes < 100 G/L OU Hb < 10 g/dL malgré de faibles doses
- Présence d'ulcères cutanés ou autres manifestations non hématologiques intolérables liées à l'HU (quelle que soit la dose)
- Fièvre liée à l'HU
PNN : polynucléaires neutrophiles, Hb : hémoglobine, Hte : hématocrite

Tableau IV : Critères définissant l'intolérance/résistance à l'hydroxyurée chez les patients traités pour polyglobulie de Vaquez (118)

XI.2.3.1.2. Les interférons

> L'interféron alfa :

Il est utilisé depuis de nombreuses années avec succès dans le traitement de la PV et de la TE, avec des taux de rémission hématologique et moléculaire constamment élevés (105).

Dans les études de phase II, l'interféron a démontré une efficacité clinique, une réduction des valeurs de l'hématocrite, du taux de plaquettes et de la splénomégalie, et aucun événement hémorragique n'a été signalé (119,120 ,121) Une réduction de la charge allélique de la mutation JAK2 V617F a été également constatée, avec des valeurs variables (122,123). Malgré son efficacité, l'interféron entraîne souvent des événements

indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez 10% des patients, limitant ainsi son utilisation (124) ; ces événements sont principalement : un syndrome pseudo grippal, fatigue, dépression, développement ou aggravation d'une maladie auto-immune préexistante (une dysthyroïdie, un psoriasis...).

> **Interféron alpha 2a pégylé**

La forme pégylée de l'interféron offre l'avantage d'une seule injection sous cutanée par semaine et d'une meilleure tolérance par rapport à l'interféron non pégylé (125). Il constitue une alternative raisonnable à l'HU chez les patients nécessitant un traitement cytoréducteur (105).

Malgré l'utilisation très large de l'interféron pégylé, il n'a toujours pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les SMP bcr-abl négatif et il n'existe pas encore de recommandations claires concernant sa prescription dans le traitement de la PV.

Dans les différentes études, les doses administrées varient de 90µg/semaine à 180µg/semaine selon la réponse au traitement (124,125).

Ce traitement semble particulièrement efficace chez les patients porteurs d'une mutation isolée de JAK2, permettant une réponse moléculaire avec réduction significative de la charge allélique de la mutation JAK2 V617F dans 63% des cas (20% de réponse complète, 40% de réponse partielle et 3% de réponse minimale) (126). Il permet une meilleure survie sans progression à 5 ans que l'hydroxyurée (66,3% versus 46,7%, $p < 0,01$) dans une étude randomisée sur 136 patients (127) En revanche, la présence de mutations associées de TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A ou IDH1/2 réduit la réponse moléculaire sous interféron (128)

Bien que la forme pégylée soit bien tolérée et que l'incidence des effets secondaires peut diminuer avec le temps, environ 22% d'arrêt de traitement en raison d'une toxicité ont été observés (126). A long terme l'interféron semble réduire l'incidence de l'évolution vers une leucémie aigüe ou une myélofibrose (128).

>**Ropeginterferon alpha 2b** : Ropeginterferon alfa-2b (peg-proline-interféron alfa-2b : auquel une proline a été ajoutée à la partie N-terminale) est un nouvel interféron mono pégylé qui peut être administré une fois toutes les 2 semaines.

Deux études de phase III randomisées conçues pour évaluer l'efficacité, la toxicité et la tolérance de l'interféron alfa-2b pégylé par rapport à l'HU (Etude PROUD-PV et CONTINUATION-PV) ont démontré une meilleure tolérance de cette nouvelle forme d'interféron, avec une moindre fréquence des cytopénies, des troubles digestifs, des cancers secondaires...) et un taux de réponse hématologique similaire et des réponses moléculaires plus profondes (129).

XI.2.3.1.3. Pipobroman

C'est un agent alkylant dérivé pyrimidique ; il diminue de façon non sélective la synthèse d'ADN. Un essai randomisé français comparant l'hydroxyurée au pipobroman chez les patients jeunes atteints de PV a permis de mettre en avant après 30 ans de suivi, une survie médiane de 20,3 ans dans le bras HU contre 15,4 ans avec le PB avec une différence significative de survenue des complications hématologiques entre les

deux molécules : 16,5% de myélodysplasie/LAM sous HU à 15 ans pour la première contre 10% pour la seconde. L'indication de ce traitement est réservée à la deuxième ligne chez les patients dont l'espérance de vie est limitée (130).

XI.2.3.1.4. Busulfan

Des résultats favorables ont été rapportés par des études menées sur des patients présentant une PV traités par le Busulfan en monothérapie ; chez 65 patients traités et suivis entre 1962 et 1983 une médiane de survie de 19 ans chez les patients diagnostiqués avant l'âge de 60 ans a été notée avec un pourcentage faible de survenue d'une leucémie aigüe (3,5%). Une étude récente incluant plus de 1500 patients PV a démontré que l'utilisation du Busulfan n'est pas corrélée à une augmentation de l'incidence d'une transformation leucémique. Plus récemment le Busulfan utilisé chez les patients résistants à l'HU a entraîné plus de 80% de réponse hématologique complète, ainsi que des rémissions moléculaires chez le tiers des patients (131).

XI.2.3.1.5. Anagrélide

L'Anagrélide a une activité antiplaquettaire spécifique, utilisé principalement dans la TE, enregistré comme médicament de deuxième intention dans la thrombocytémie essentielle en Europe. L'efficacité de l'Anagrélide pour réduire le taux de plaquettes dans la PV et la MF est similaire à celle de la TE (183), dans le traitement de la PV la réduction du taux de plaquettes ne fait pas partie des buts du traitement, mais de nombreux médecins utilisent l'Anagrélide dans la PV en association à l'HU pour le même objectif que dans la TE chez les patients à haut risque hémorragique (taux de plaquettes > 1500 G/L).

XI.2.3.1.6. Indications du traitement cytoréducteur

XI.2.3.1.6.1. Indication générale

Le traitement cytoréducteur est recommandé en première ligne chez les patients :

- A haut risque (Age \geq 60 ans, et/ou antécédent de thrombose) (102).
- A faible risque et qui ont (108) :

- Thrombocytose > 1 500 G/L.
- Hyperleucocytose > 20-25 G/L inexpliquée et/ou progressive.
- Une splénomégalie progressive.
- Mauvaise tolérance des saignées ou nécessité de saignées trop fréquentes.

XI.2.3.1.6.2. Indication lors d'une grossesse

Facteurs de risque

- La grossesse est à faible risque
 - Absence d'antécédents de complications liées à la PV et
 - Absence de thrombophilie ou de facteurs de risque vasculaires liés à la PV et
 - Plaquettes < 1000 G/L.

- La grossesse est à haut risque
 - o Antécédents de thrombose artérielle ou veineuse OU
 - o Antécédents de saignement avec taux plaquettaire > 1000 G/L OU
 - o Antécédents thrombohémorragiques durant la grossesse OU
 - o Notion de thrombophilie ou facteurs de risques vasculaires OU
 - o Antécédents de complications sévères au cours de la grossesse (Avortement, Mort in utéro ou mort-né, pré-éclampsie, Hémorragie pendant la grossesse ou du post-partum) OU
 - o Plaquettes > 1000 G/L.

Indication pour la grossesse

- Faible risque
 - o L'hématocrite cible doit être < 45 % (par saignée).
 - o Faible dose d'Aspirine et surveillance clinique et échographique.
 - o HBPM après la délivrance et jusqu'à 6 semaines au postpartum.
- Haut risque
 - o Si antécédent de thrombose ou de grossesse compliquée : HBPM tout au long de la grossesse (arrêt aspirine si antécédent hémorragique).
 - o Si plaquettes > 1500 G/L : Interféron alpha.
 - o Si antécédent hémorragique grave : Interféron alpha.

XI.2.3.2. Traitement ciblé

XI.2.3.2.1. Ruxolitinib

C'est un inhibiteur de JAK1/2, actuellement approuvé dans le traitement des patients atteints de PV dont la maladie est résistante ou intolérante à l'HU, sur la base du meilleur traitement disponible démontré dans les essais RESPONSE et RESPONSE 2 incluant des patients PV avec et sans splénomégalie respectivement (132). On observe une meilleure tolérance ; un bon contrôle d'hématocrite et des symptômes liés à la maladie notamment l'asthénie, les sueurs nocturnes, le prurit. Cependant il existe des effets secondaires tels que : prise de poids, dyslipidémie, une cytolyse hépatique et des infections (notamment zona) (133).

XI.2.3.2.2. Molécules à l'essai

XI.2.3.2.2.1. Inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDACis)

Le profil génétique des patients atteints de SMP présente des anomalies dans l'expression de divers gènes HDAC (142)

La dérégulation épigénétique est impliquée dans la pathogenèse des MPN, le ciblage des processus épigénétiques est d'un grand intérêt thérapeutique.

Les inhibiteurs de HDAC (HDACis) ont ouvert la voie dans la thérapie épigénétique pour le traitement des tumeurs malignes.

Il y a eu de nombreuses études précliniques et cliniques ces dernières années qui ont fourni la preuve de principe que l'inhibition de l'HDAC confère un certain degré d'activité anti-néoplasique chez les SMP. Le **Givinostat**, inhibiteur d'HDAC, s'est avéré induire l'apoptose dans les cellules *JAK 2 V617F* MPN à un degré plus élevé que dans les lignées cellulaires de type sauvage *JAK2*, et l'analyse de l'expression génique globale a révélé qu'il modulait l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et l'hématopoïèse (143).

Dans une étude de phase 2, utilisant deux doses différentes de **Givinostat** en association avec de l'hydroxycarbamide (HC) chez des patients PV ne répondant pas à la dose maximale tolérée (DMT) de HC, des réponses complètes et partielles ont été notées chez 55% et 50% des patients recevant 50 et 100 mg de **Givinostat**, respectivement (144). Une réduction du prurit a été notée chez la plupart des patients.

Une étude de phase 2 portant sur 63 patients ET / PV traités par **Vorinostat** a démontré un taux de réponse de 35% ainsi qu'une réduction du prurit et de la splénomégalie et une réduction de la charge allélique de *JAK 2 V617F*, mais plus de la moitié des patients ont arrêté le traitement principalement en raison d'une toxicité significative, y compris la diarrhée, fatigue et insuffisance rénale (145).

Le Vorinostat, le Givinostat, sont actifs dans la PV dans les modèles murins et en clinique, mais les toxicités chroniques de ces agents les rendent difficiles à administrer pendant de longues périodes, ce qui rend l'avenir de cette classe d'agents incertain dans l'ensemble des MPN (105).

XI.2.3.2.2.2. Human double minute 2 (HDM2)

XI.2.3.2.2.2.1. Idasanutlin :

L'Idasanutlin est un antagoniste oralement bio disponible de HDM2 qui élimine préférentiellement *JAK2 V617F*⁺ cellules progenitrices hématopoïétiques MPN. Idasanutlin est actuellement testé dans un essai mondial de phase II à un seul bras chez des patients atteints de PV résistants et / ou intolérants à l'HU, un agent oral plus puissant, KRT-232, est également à l'étude dans une étude de phase II en deux parties chez des patients nécessitant des saignées (105).

XI.2.3.2.2.2.2. Le Momelotinib

Le Momelotinib est un inhibiteur de *JAK1 / 2* récemment ressuscité, qui, bien que prometteur dans le traitement des patients atteints de MF, avait une efficacité limitée chez les patients atteints de PV ou de TE (105).

XI.3. Algorithme pour le traitement de la PV

Une proposition récente d'un algorithme de traitement de la PV a été publiée récemment (figure 10) se basant sur le risque thrombotique lié aux antécédents et à l'âge du patient (134), ces indications peuvent être adaptées selon le contexte clinique du patient et la disponibilité des molécules, à savoir l'interféron pégylé

est préféré chez les patients jeunes et le busulfan n'est utilisé que chez les patients âgés ayant une survie réduite selon certaines recommandations (103).

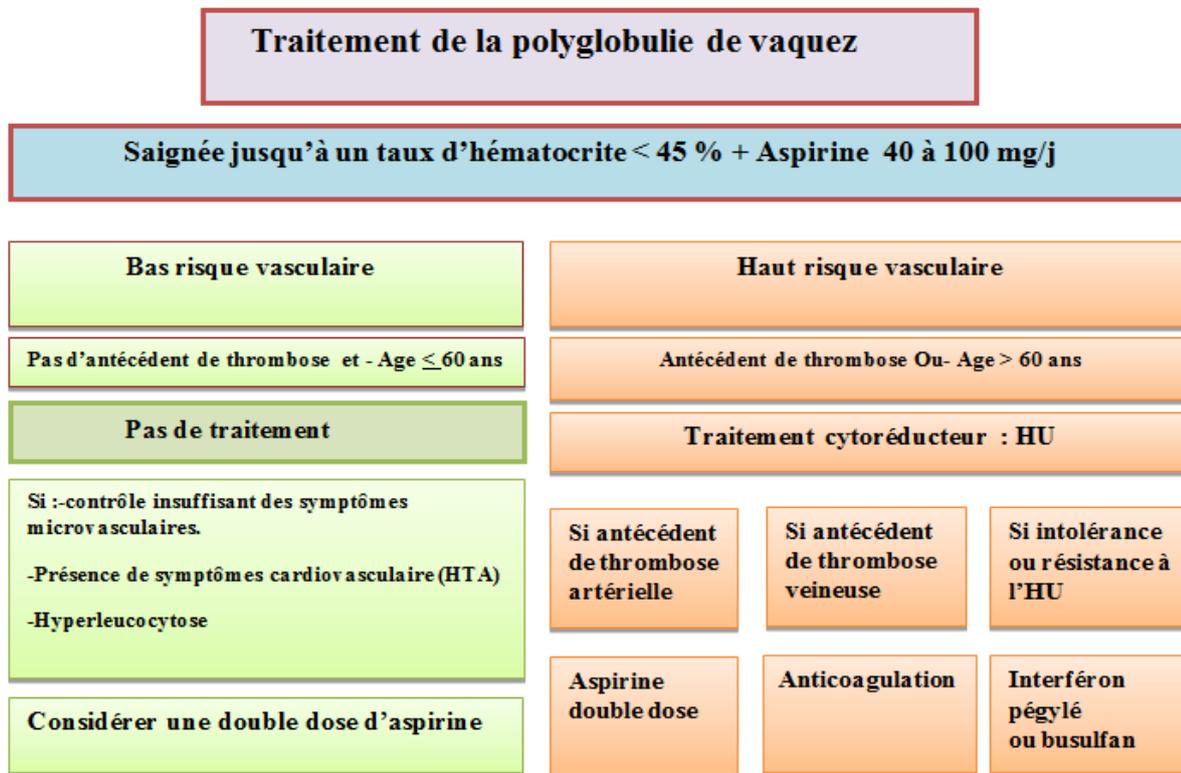


Figure 10 : Algorithme de traitement de la polyglobulie de Vaquez (134)

XI.4. Critères de réponse au traitement

XI.4.1. Critères ELN

XI.4.1.1. Critères ELN 2009

Les critères de réponse au traitement dans la PV, selon les recommandations de l'European Leukemia Net (ELN), sont présents dans le tableau V (48).

Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
Hématocrite < 45% sans saignées ET	Hématocrite < 45% sans saignées Ou	Absence des critères d'une réponse complète ni partielle
Plaquettes ≤ 400 G/L ET	Réponse à ≥ 3 des autres critères	
Leucocytose ≤ 10 G/L ET		
Taille de la rate normale sur une imagerie ET		
Absence de symptômes liés à la maladie (incluant troubles micro vasculaires, prurit, céphalées)		

Tableau V : Critères de réponse dans la PV selon l'European Leukemia NET (ELN) (48).

Les nouvelles définitions de la rémission complète et partielle intègrent les aspects cliniques, hématologiques, et les évaluations de la réponse histologique ,ces aspects incluent la durabilité de la réponse au-delà de 12 semaines , l'absence de progression de la maladie ou d'événements vasculaires, ainsi que la nécessité d'une rémission histologique dans la définition de la réponse complète (136) .Ces critères ne sont pas encore validés, et ils sont pour l'instant réservés aux essais cliniques.

XI.4.1.2.Critères de réponse pour PV 2013 (136)

Rémission complète

- A Résolution durable * des signes liés à la maladie, y compris hépatosplénomégalie palpable, amélioration importante des symptômes † ET
- B Rémission durable * de la numération globulaire périphérique, définie comme Hte inférieure à 45% sans phlébotomies ; nombre de plaquettes $\leq 400 \times 10^9 /L$, nombre de globules blancs $< 10 \times 10^9 /L$, ET
- C Sans maladie évolutive, et absence de tout événement hémorragique ou thrombotique, ET
- RH Rémission histologique de la moelle osseuse définie par la présence d'une normocellularité ajustée en fonction de l'âge et la disparition de l'hyperplasie trilineaire, et l'absence de fibrose de la réticuline > grade 1

Rémission partielle

- A Résolution durable * des signes liés à la maladie, y compris hépatosplénomégalie palpable, amélioration importante des symptômes † ET
- B Rémission durable * de la numération globulaire périphérique, définie comme Hte inférieure à 45% sans phlébotomies ; nombre de plaquettes $\leq 400 \times 10^9 /L$, nombre de globules blancs $< 10 \times 10^9 /L$, ET
- C Sans maladie évolutive, et absence de tout événement hémorragique ou thrombotique, ET
- SRH Sans rémission histologique médullaire définie comme la persistance d'une hyperplasie trilineaire.

Pas de réponse Toute réponse qui ne satisfait pas à une rémission partielle

Une maladie progressive Transformation en myélofibrose post-PV, syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë ‡

* D'une durée d'au moins 12 semaines. † Amélioration importante des symptômes (diminution ≥ 10 points) du SCT MPN-SAF. ‡ Pour le diagnostic de myélofibrose post-PV, voir les critères IWG-MRT ; pour le diagnostic du syndrome myélodysplasique et de la leucémie aiguë, voir les critères de l'OMS.

La réponse moléculaire n'est pas requise pour l'attribution en tant que réponse complète ou réponse partielle. L'évaluation de la réponse moléculaire nécessite une analyse dans les granulocytes du sang périphérique. La réponse complète est définie comme l'éradication d'une anomalie préexistante. La réponse

partielle ne s'applique qu'aux patients avec au moins 20 % de charge d'allèles mutants au départ. La réponse partielle est définie comme une diminution ≥ 50 % de la charge allélique.

XII.Pronostic

Le risque majeur engendré par la PV est celui des thromboses veineuses ou artérielles, associées à long terme à l'évolution vers une myélofibrose ou la transformation leucémique, mais quel que soit le risque, les patients atteints de PV ont une qualité de vie affectée (137)

Chez les patients non traités, le pronostic est sombre, la morbidité et la mortalité de la PV sont principalement liées aux complications thrombotiques. Chez les patients traités, l'augmentation du risque de décès est liée au risque évolutif : transformation en myélofibrose secondaire, transformation en syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM) (91). Le risque de progression en MF secondaire a été reporté dans 9 à 21% des patients et la progression en LAM chez 3 à 10% des patients (99,100). Les facteurs de risque de transformation incluent l'âge avancé et la leucocytose (138, 139). L'effet de la charge allélique JAK2 V617F sur l'évolution de la maladie n'est pas clairement établi (140).

Le risque de décès est 1,6 fois supérieur à celui de la population générale (141). La médiane de survie se situe entre 13,5 ans et 20,3 ans (91, 100). Elle est de 84,8 à 93% à 5 ans et $> 75\%$ à 10 ans (95,142).

La médiane de survie pour la PV non compliquée est estimée à 14 ans, et chez les patients plus jeunes elle est de 24 ans (141).

XIII. Objectifs de notre étude

XIII.1. Principal

Application des nouveaux critères OMS 2016 pour le diagnostic de la polyglobulie de Vaquez.

XIII.2. Secondaire

Application du score conventionnel à visée pronostique dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez.

XIV. Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive et analytique portant sur 50 patients atteints de Polyglobulie de Vaquez diagnostiquée au niveau du service d'hématologie de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer EHS ELCC Blida.

Date d'inclusion des patients : 01 Juin 2017

Date de fin de recrutement des patients : 31 Décembre 2020

Date de point : 31 Mai 2021.

XIV.1. Population d'étude

XIV.1.1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 16 ans.
- Patients présentant une polyglobulie de Vaquez (PV).

XIV.1.2. Critères d'exclusion

XIV.1.2.1. Les fausses polyglobulies au cours :

- de l'obésité
- des pertes liquidiennes
- du tabagisme
- de l'hypertension
- de l'alcoolisme
- du stress excessif
- thalassémie hétérozygote

XIV.1.2.2. Les polyglobulies secondaires liées :

- à l'hypoxie (maladie pulmonaire).
- au cœur pulmonaire chronique.
- aux cardiopathies cyanogènes.

- aux syndromes d'hypoventilation.
- à une hémoglobine instable.
- à l'hypersécrétion de l'érythropoïétine dans les tumeurs rénales, les hépatopathies.

XIV.1.2.3. Les patients avec sérologies virales positives pour HIV, HBS, HCV.

XIV.2. Méthodes

XIV.2.1. Interrogatoire

Un interrogatoire minutieux est réalisé pour chaque patient pour préciser :

- les antécédents personnels à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire :
 - tabac
 - HTA
 - diabète
 - hypercholestérolémie
 - hypertriglycémie
 - antécédents de thrombose
- les signes d'hyperviscosité
- la notion de prurit surtout au contact de l'eau.

XIV.2.2. Examen clinique complet

A la recherche des signes en rapport avec une polyglobulie :

- Erythrose faciale et/ou conjonctivale.
- Lésions cutanées liées ou non à un prurit.
- Hémorragie cutanée et/ou muqueuse.
- Splénomégalie/ Hépatomégalie.
- Signes de thrombose.
- Signes d'hypertension portale.

XIV.2.3. Hémogramme

a. Taux d'hémoglobine et taux d'hématocrite

- Hb > 16,5 g/dl ou Hte > 49% chez les hommes
- Hb > 16 g/dl, ou Hte > 48% chez les femmes

b. Taux de globules blancs : normal ou hyperleucocytose (GB >10 G/L) avec PN > 7 G/L)

c. Taux de plaquettes : normal ou thrombocytose (Plaq > 450 G/L).

d. Frottis sanguin :

- Globules rouges : étude systématique de :
 - leur aspect : poikilocytose , dacryocytes , phénomène de rouleau.
 - leur taille : macrocytose, microcytose.
 - leur couleur : hypochromie.
- Globules blancs : rechercher une polynucléose neutrophile, une hyperéosinophilie, une hyperbasophilémie, une myélémie.
- Plaquettes : rechercher la présence de macrothrombocytes.

XIV.2.4. Biopsie ostéomédullaire (BOM)

Etude histologique pour apprécier :

- la richesse cellulaire de la moelle portant sur les trois lignées : hyperplasie globale (ou portant essentiellement sur les érythroblastes et les mégacaryoblastes)
- l'aspect des mégacaryocytes.
- l'appréciation de la trame réticulinique et de la vascularisation médullaire.

Cette étude a été complétée par une immunohistochimie pour l'appréciation de la trame réticulinique ainsi que le CD34 ; elle a été réalisée au service d'Anatomie pathologique du CHU Blida (Pr Ouahioune) en collaboration avec le Pr Moulai et le Dr Manseur.

XIV.2.5. Etude moléculaire

La recherche de la mutation JAK2 V617F est réalisée à partir du sang périphérique par technique PCR (Polymérase Chain Reaction) en temps réel, au service d'immunologie du CHU Beni - Messous

(Pr Djidjik) pour la majorité des patients ou dans le laboratoire Cerba ,Paris.

La recherche de la mutation Exon 12 a été faite dans le laboratoire Cerba (Paris) pour les patients JAK2 V617F négative.

XIV.2.6. Dosage de l'érythropoïétine (EPO)

Il a été réalisé au niveau du laboratoire Cerba (Paris).

Le dosage de l'érythropoïétine sérique est demandé avant toute saignée ou traitement cytotoxique. Les normes selon le laboratoire Cerba sont de 2,6 mIU/mL à 18,5 mIU/mL.

XIV.2.7. Etude cytogénétique

Screening de tous les cas de polyglobulie primitive à la recherche du signal bcr-abl, par technique FISH (Professeur Taoussi Souad), unité de cytogénétique hématologique (EHS ELCC, Blida) en utilisant une sonde bcr-abl double fusion de chez Cytocell.

Réalisation d'un caryotype hématologique (Professeur Taoussi Souad), si le culot cellulaire obtenu après culture d'un prélèvement de moelle osseuse est suffisant.

XIV.2.8. Les examens pour éliminer les polyglobulies secondaires

- Gaz du sang (SaO₂).
- Spirométrie.
- Echographie abdomino-pelvienne.
- Echographie cardiaque.

XIV.2.9. Les autres examens demandés

- Echographie abdominale.
- LDH, VS, CRP.
- Bilan rénal, dosage de l'acide urique.
- Bilan hépatique et lipidique.
- Dosage de la ferritine sérique.
- Sérologies virales : HBS, HCV, HIV.

XIV.3. Application des critères diagnostiques OMS 2016 pour le diagnostic de la Polyglobulie de Vaquez (PV) et comparaison avec l'application des critères OMS 2008.

XIV.4. Application du score conventionnel a visée pronostique dans la prise en charge de la Polyglobulie de Vaquez

Tous les patients (sauf si contre-indication, ou déjà mis sous anticoagulant pour une thrombose) ont été mis sous antiagrégant plaquettaire : Acide acétyl salicylique(AAS) : 100 mg/j.

Les patients à haut risque thrombotique (âge \geq 60 ans et/ou présentant une thrombose ou un antécédent de thrombose) reçoivent de l'Hydroxyurée à la dose de 20 mg/kg/j.

Les patients à faible risque thrombotique (âge < 60 ans ne présentant pas de thrombose, ni d'antécédents de thrombose), sont traités par des saignées à raison de 2 à 3 par semaine jusqu'à obtention d'un taux d'hématocrite inférieur à 45%, selon les recommandations internationales, après quoi ils sont mis sous surveillance.

Les patients qui ont présenté une thrombose au cours de leur suivi, ont été mis sous héparine de bas poids moléculaire : Tinzaparine sodique.

XIV.5. Etude statistique

L'analyse statistique des données des patients a été faite sur le logiciel SPSS 20.

Les variables nominales ont été comparées en analyse uni variée par le test du Khi2 ou le test exact de Fisher quand cela était nécessaire (petits effectifs).

Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables continues entre les groupes.

Les moyennes des variables quantitatives ont été comparées par le test de Student.

Le seuil de significativité de ces tests a été fixé à 5%.

XV.Résultats

XV.1. Données épidémiologiques

XV.1.1. Répartition des patients selon l'année du diagnostic

Le nombre moyen de patients diagnostiqués par an est de 12 avec des extrêmes de 9 cas en 2017 et de 17 cas en 2018. (Tableau VI, Figure 11)

Année de diagnostic	Nombre de patients	Pourcentage
2017	09	18
2018	17	34
2019	12	24
2020	12	24
Total	50	100

Tableau VI : Répartition des patients selon l'année du diagnostic

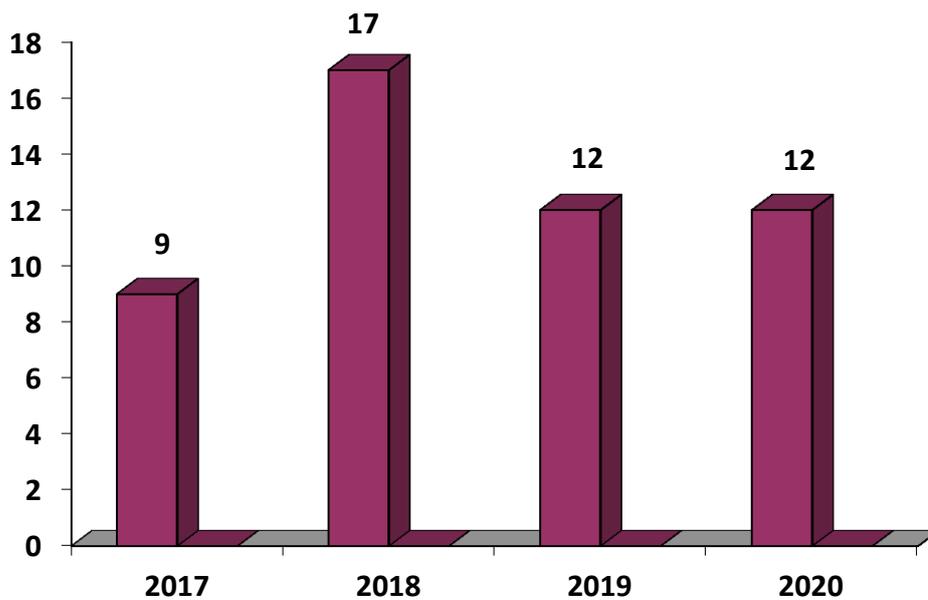


Figure 11: Répartition des patients selon l'année du diagnostic

XV.1.2. Répartition des patients selon le sexe (tableau VII ; figure 12)

Le sex-ratio est de 1,4 : H = 29 (58%), F= 21 (42%)

Sexe	Hommes		Femmes		p
	N	(%)	N	(%)	
Nombre de patients	29	(58)	21	(42)	NS

Tableau VII : Répartition des patients selon le sexe

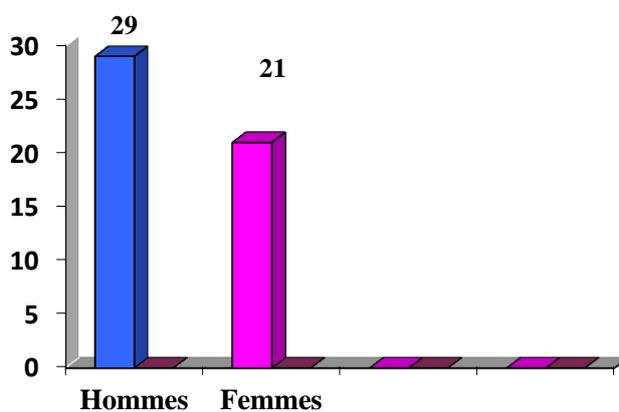


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe

XV.1.3. Répartition des patients selon l'âge (Tableau VIII, Figure 13)

L'âge moyen de la population étudiée est de 60 ans (34-86).

Il est de 58 ans pour les hommes et de 63 ans pour les femmes.

Pas de recrutement dans la tranche d'âge 16-20 ans.

La répartition par tranche d'âge est donnée dans le tableau VIII

Tranche d'âge (ans)	Total : N	%	Hommes : N	Femmes : N	p
20-39	04	08	03	01	NS
40-59	18	36	12	06	NS
60-79	24	48	12	12	NS
80-100	04	08	02	02	NS
Total	50	100	29	21	NS

Tableau VIII : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge

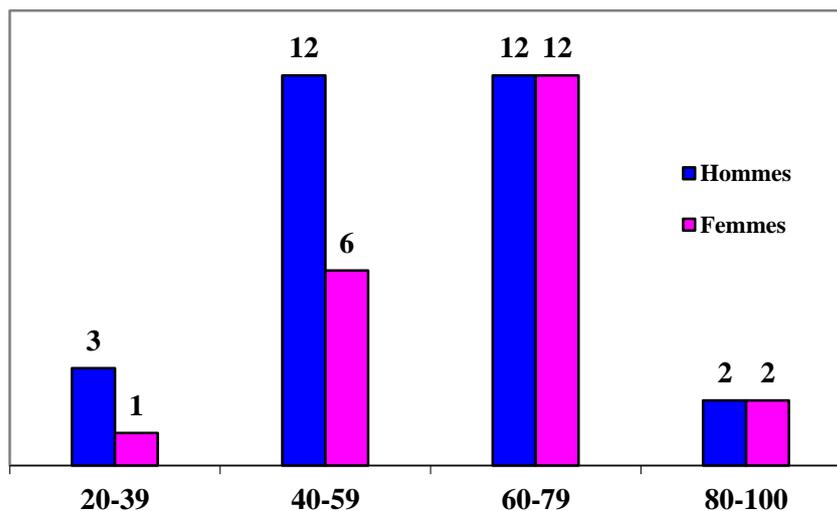


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge

Cette répartition indique que la majorité des patients, 42 cas (84%) est âgée de 40 à 80 ans, quatre patients (8%) ont moins de 40 ans et quatre autres (8%) ont plus de 80 ans.

On note deux pics de fréquence, l'un entre 40 et 59 ans principalement pour les hommes et l'autre entre 60 et 79 ans autant pour les hommes que les femmes.

XV.1.4. Répartition des patients selon l'origine géographique : (Tableau IX, Figure 14)

La majorité des patients (44 : 88%) est recrutée dans la région centre-ouest de l'Algérie qui implique 6 wilayas (Blida, Ain Defla, Médea, Tipaza, Chlef, Djelfa).

Wilaya	Nombre de patients	Pourcentage
Blida	12	24%
Ain Defla	8	16%
Médéa	7	14%
Tipaza	6	12%
Djelfa	6	12%
Chlef	5	10%
Tissemsilt	2	4%
Alger	1	2%
Tiaret	1	2%
Tizi ousou	1	2%
Laghouat	1	2%
Total	50	100%

Tableau IX : Répartition des patients selon l'origine géographique

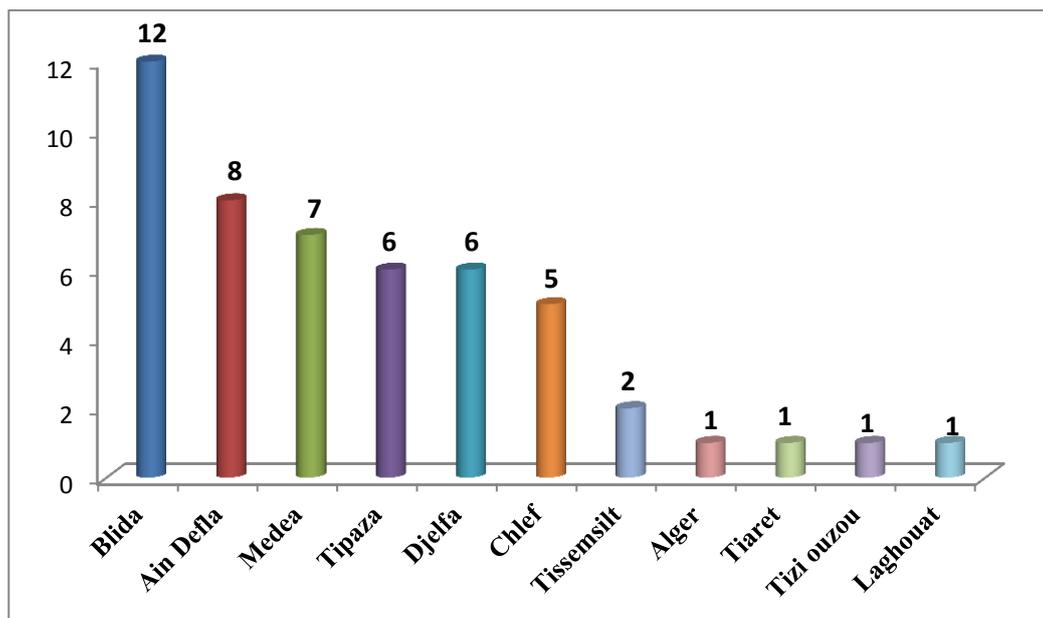


Figure 14 : Répartition des patients selon l'origine géographique

XV.1.5. Répartition des patients selon la profession

Cinq patients ont une profession exposée :

Maçon : 1 ; Peintre : 1 ; Tôlier : 1 ; Agriculteur : 1 ; Pompiste : 1

XV.1.6. Répartition des patients selon les antécédents

- **Antécédents médicaux personnels** (tableau X)

Antécédent	Nombre de patients
Tabagisme	7
Hypertension artérielle	23
Diabète	6
Donneur de sang	1
Thromboses :	
Thrombose de la veine porte	1
Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique	2
Infarctus du myocarde	2
Thrombophlébite	1
Thrombose de la veine oculaire	1

Tableau X : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

- **Antécédents néoplasiques familiaux** (tableau XI)

Néoplasie familiale :	Nombre de patients
Myélofibrose primitive	01
Myélome multiple	01
Néoplasie digestive	02
Néoplasie mammaire	01
Autres	04

Tableau XI : Répartition des patients selon les antécédents néoplasiques familiaux

XV.2. Les caractéristiques cliniques des patients

XV.2.1. Les circonstances de découverte : (Tableau XII)

Circonstance de découverte	Nombre patients	Pourcentage
Fortuite : HTA, cardiopathie, bilan préopératoire, visite de travail....	22	44%
Thrombose :		
- Cérébrale	01	2%
- AVC ischémique	03	6%
- IDM	01	2%
- Thrombose portale	01	2%
Hémorragies cutanées : ecchymoses	01	2%
Prurit/érythrose	02	4%
Lésions cutanées	01	2%
Douleurs abdominales	05	10%
Pic hypertensif	04	8%
Céphalées	06	12%
Crise de goutte	01	2%
Signes généraux (fièvre, asthénie)	02	4%
Total	50	100%

Tableau XII : Les circonstances de découverte de la PV

Dans près de la moitié de nos patients (44%) le diagnostic était fortuit.

XV.2.2. Délai du diagnostic

Il était en moyenne de 4 mois (10 j – 12 m).

XV.2.3. Présentation clinique des patients au diagnostic (Tableau XIII)

Signes cliniques	Homme	Femme	Nombre de patients		p
			N	%	
Céphalée	11	13	24	48 %	0.15 NS
Vertige	12	09	21	42 %	0.77 NS
Bourdonnement d'oreille	15	10	25	50 %	1.0 NS
Erythromélgie	00	02	02	04 %	0.17 NS
Erythrose	26	17	43	86 %	0.43 NS
Prurit	09	09	18	36 %	0.55 NS
Lésions cutanées :					
Erythème	00	01	01	02 %	
Hyperpigmentation	01	00	01	02 %	
Lésions de grattage	04	01	05	10 %	
Hémorragie :					
Gingivorragie	01	00	01	02 %	
Rectorragie	01	00	01	02 %	
Thrombose : total	04	03	07	14 %	1.0 NS
AVC			03	06%	
Veine cérébrale			01	02%	
Veine porte			02	04 %	
IDM			01	02 %	
Splénomégalie clinique	09	14	23	46 %	0.77 NS
I			14	61 %	
II			07	30,5 %	
III			01	04,25 %	
IV			01	04,25 %	
Splénomégalie radiologique	11	18	29	58 %	1.0 NS
Hépatomégalie	02	00	02	04 %	
Hémiplégie	02	00	02	04 %	
Crise de goutte	01	00	01	02 %	

Tableau XIII. Présentation clinique des patients au diagnostic

Les céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles ont été notés dans près de la moitié des cas (respectivement dans 48 %, 42 %, 50 %).

L'érythrose surtout faciale a été observée dans 86 % des cas.

Une splénomégalie a été retrouvée dans 46 % des cas, modérée de type (I + II) dans 90,5 % des cas. Elle a été retrouvée à l'échographie abdominale dans 58 % des cas.

L'hépatomégalie n'a été notée qu'une fois. Un prurit a été retrouvé dans 36 % des cas.

XV.3. Les caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

XV.3.1. L'hémogramme

a- Le taux d'hémoglobine (Hb) selon les critères OMS 2016

Taux d'hémoglobine par classe chez les hommes : (Tableau XIV, figure 15)

Taux d'hémoglobine par classe (g/dl)	Nombre de patients	Pourcentage(%)	Total
Hb \leq 16,5	01	3,5%	29/ (100%)
16,5 < Hb \leq 18,5	11	38%	
Hb > 18,5	17	58,5%	

Tableau XIV : Taux d'hémoglobine par classe chez les hommes

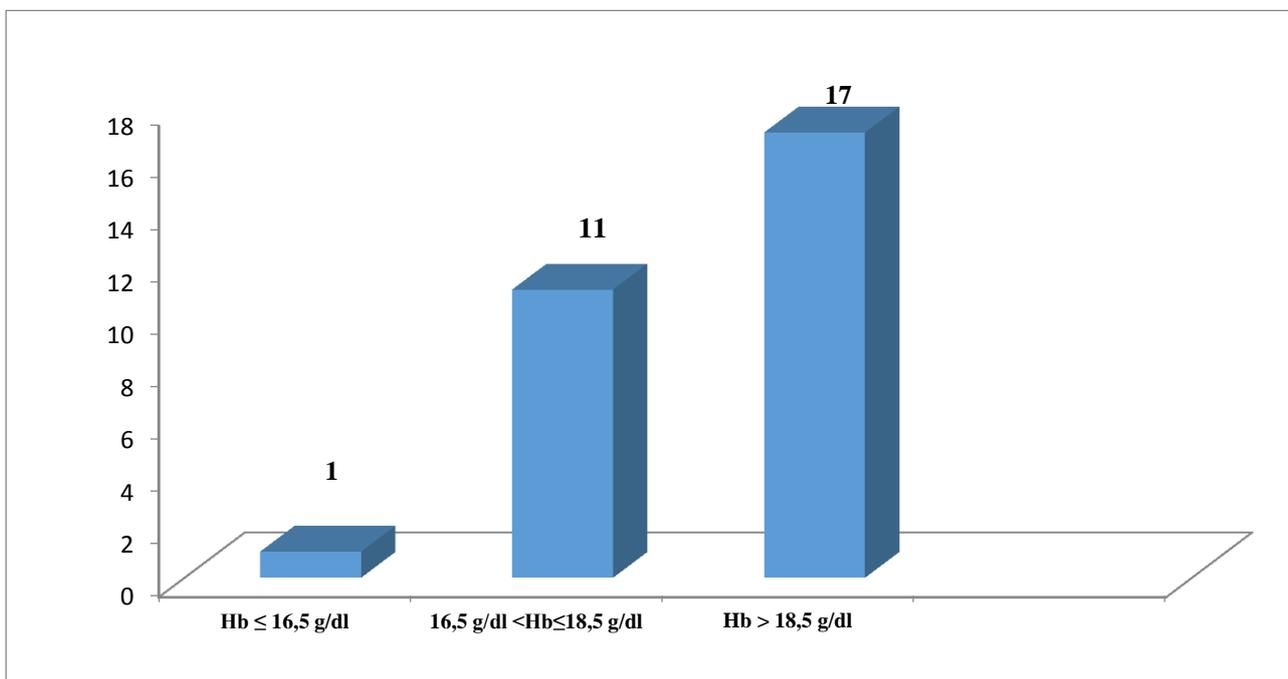


Figure 15 : Répartition des hommes selon les classes d'Hb

Taux d'hémoglobine par classe chez les femmes (tableau XV, figure 16)

Taux d'Hémoglobine par classe (g/dl)	Nombre de patientes	Pourcentage(%)	Total
Hb \leq 16	03	14%	21 /100%
Hb > 16	18	86%	

Tableau XV : Taux d'hémoglobine par classe chez les femmes

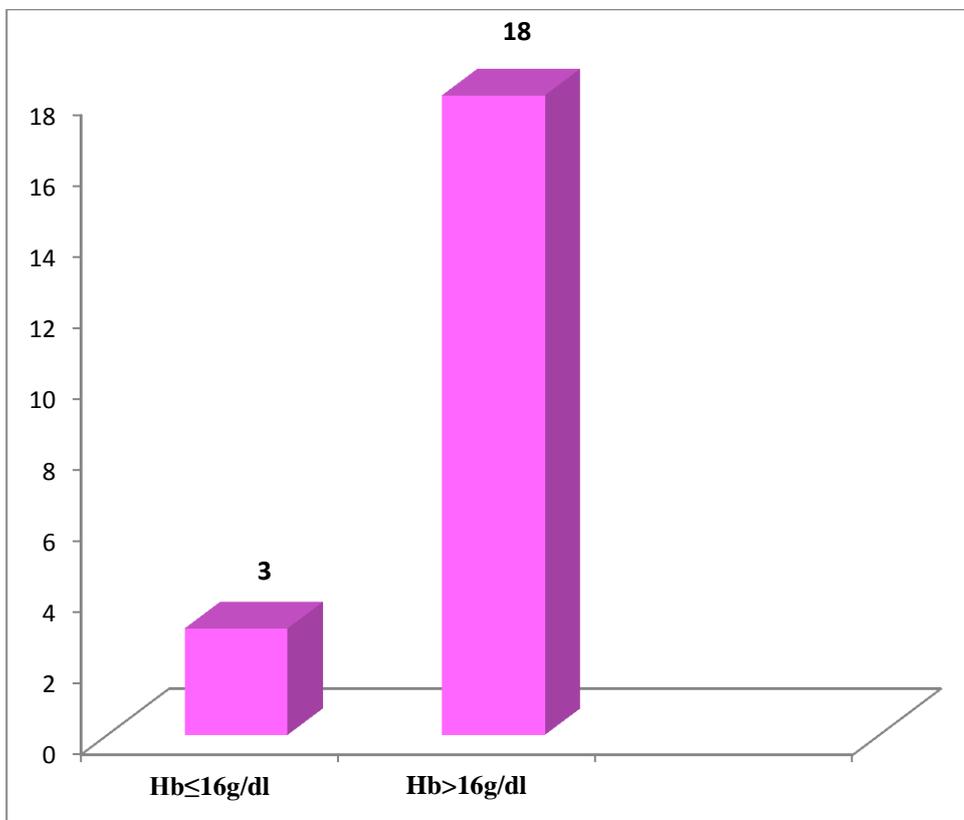


Figure 16 : Répartition des femmes selon les classes d'Hb

b . Le taux d'Hb par classes et sexe selon l'OMS 2008 est donné dans le tableau XVI.

Taux d'hémoglobine par classes (g/dl) OMS 2008	Hommes	Femmes	p
Hb ≤ 16,5		05	0,23 NS
Hb >16,5		16	
Hb ≤ 18,5	12		
Hb >18,5	17		

Tableau XVI : répartition du nombre de patients par classe d'Hb et sexe.

-Nous avons noté un taux d'hémoglobine inférieur au taux de référence OMS 2016 dans le diagnostic de la PV chez 1 homme (2%) (Hb = 15,8) et 3 femmes (6%) (Hb = 16/15,8/15 respectivement) soit au total dans 8% des cas.

-Nous avons noté également que 12 hommes (41%) et 5 femmes (24%) avaient un taux d'Hb inférieur au taux de référence OMS 2008 dans le diagnostic de la PV (H : < 18,5 g/dL ; F : < 16,5 g/dL).

-Une érythrocytose absolue a été observée chez 17 hommes (59%), et 16 femmes (76%), c.à.d. un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5g/dl et à 16,5 g/dl chez les hommes et les femmes respectivement.

-Le taux médian d'Hb était de 18,7 g/dL chez l'ensemble des patients.

Ce taux était de 19,3 g/dL chez les hommes et de 18 g/dL chez les femmes.

b - Le taux d'Hématocrite (Hte)

-Répartition du taux d'hématocrite (OMS 2016) chez les hommes (Tableau XVII)

Taux d'hématocrite par classe(%)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
49 < Hte ≤ 55,5	12	41,4
Hte > 55,5	17	58,6
Total	29	100

Tableau XVII : Taux d'hématocrite par classe chez les hommes

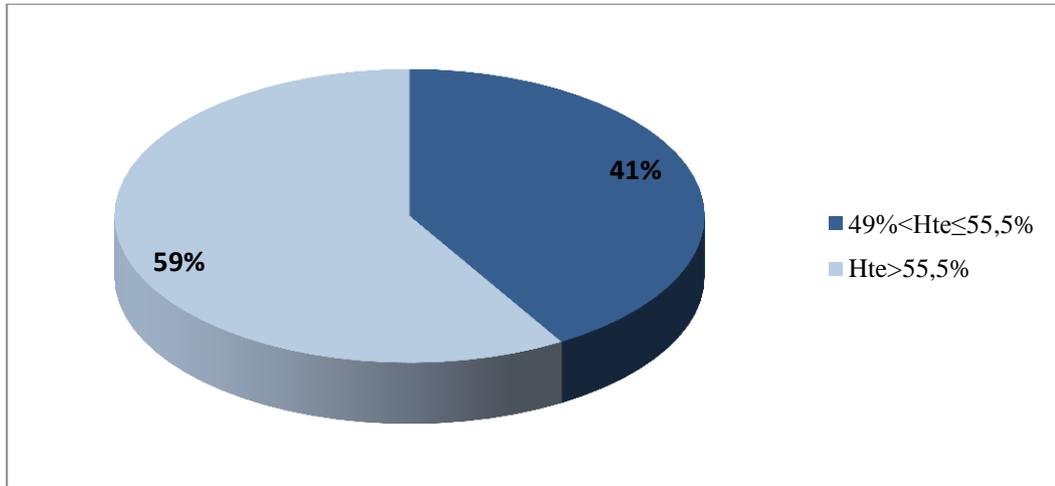


Figure 17: Répartition des hommes selon les classes d'Hte

- Répartition du taux d'hématocrite (OMS 2016) chez les femmes (tableau XVIII, fig 18)

Taux d'hématocrite par classe(%)	Nombre de patientes	Pourcentage(%)
Hte ≤ 48%	02	09,5
Hte > 48%	19	90,5
Total	21	100%

Tableau XVIII : Taux d'hématocrite par classe chez les femmes

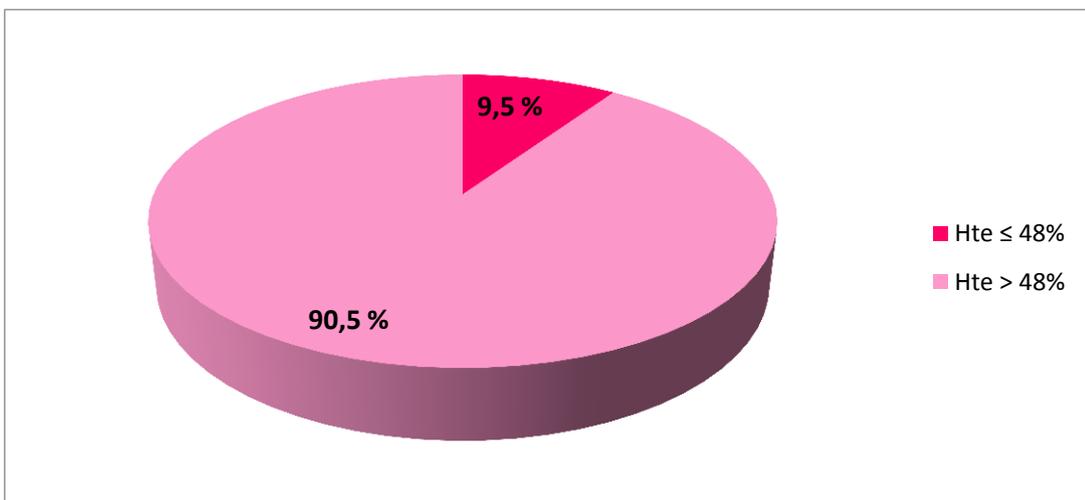


Figure 18 : Taux d'hématocrite chez les femmes

-Répartition du taux d'hématocrite chez les 2 sexes (OMS 2016) (tableau XIX)

Taux d'hématocrite par classe (%) OMS 2016	Nombre de patients
Femmes : Hte ≤ 48%	02
Hte > 48%	19
Hommes : Hte ≤ 49%	00
Hte > 49%	29
Erythrocytose absolue :	
Femmes :Hte > 49,5%	19
Hommes :Hte > 55,5%	17

Tableau XIX : Taux d'hématocrite par classe (OMS 2016)

-Répartition du taux d'hématocrite chez les 2 sexes (OMS 2008) (tableau XX)

Taux d'hématocrite par classe (%) OMS 2008	Nombre de patients
Femmes : Hte ≤ 46%	02
Hte > 46%	19
Hommes : Hte ≤ 52%	01
Hte > 52%	28

Tableau XX : Taux d'hématocrite par classe (OMS 2008)

Nous notons que tous les hommes ont un taux d'Hte supérieur au taux de référence OMS 2016 dans les critères de diagnostic de la PV (49%), et que 19 femmes (90,5%) ont rempli également ce critère (Hte > 48%).

Plus de la moitié des hommes (17 /59%), et la majorité des femmes (19/90,5%) avaient une érythrocytose absolue, c.à.d. un taux d'Hte supérieur à 55,5% chez l'homme et supérieur à 49,5% chez la femme.

c- Taux de globules blancs (GB) par sexe (tableau XX1) (Figure 19)

Taux de GB (G/L)	Masculin N	Féminin N	p
$4 \leq \text{GB} < 10$	10	04	0.34 NS
$\text{GB} > 10$	19	17	0.34 NS

Tableau XX1 : Répartition des GB en fonction du sexe

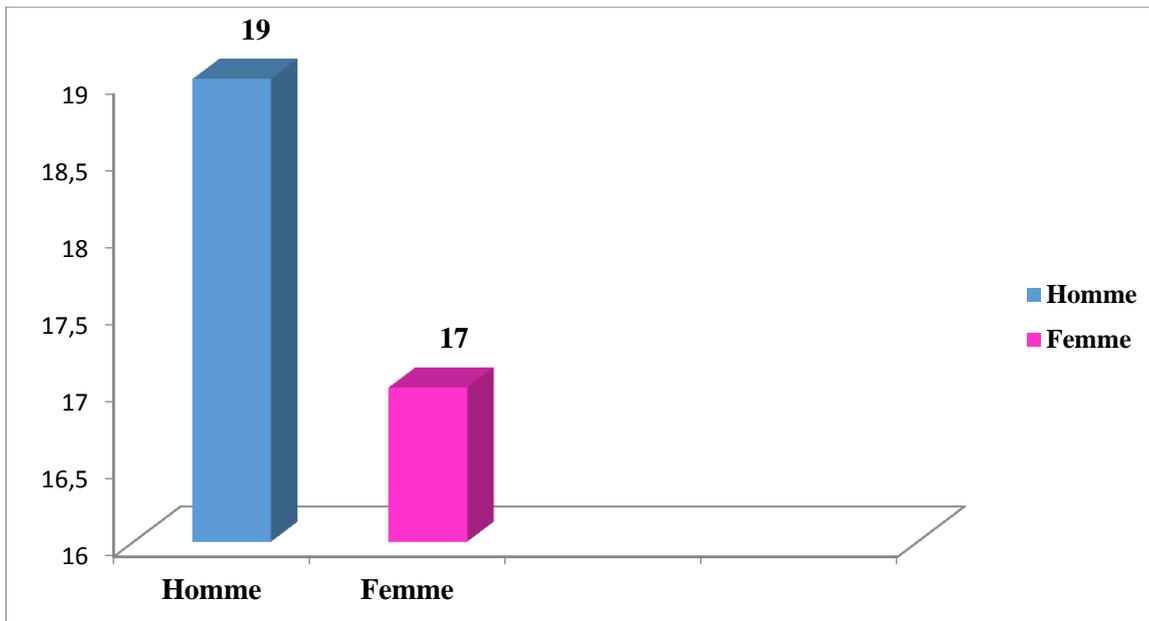


Figure 19 : Répartition des patients en fonction de leur taux de GB

d. Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) (tableau XXII)

Trente-deux patients (32) ont présenté une polynucléose neutrophile (taux de PNN supérieur à 7 G/L). Le taux moyen des PNN est de 11,80 G/L (2,3-39,6).

Taux de PN G/L	Hommes	Femmes	p
≤ 7	12	06	0,4 NS
> 7	17	15	

Tableau XXII : Répartition des patients selon le taux de PNN

e. Taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (tableau XXIII)

Une hyperéosinophilie est retrouvée chez 04 patients (8%).

Taux Eosinophiles G/L	Hommes	Femmes	p
$\leq 0,7$	27	19	0,14 NS
$> 0,7$	02	02	

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le taux de PNE

f. Taux de polynucléaires basophiles (PNB) (tableau XXIV)

Une hyperbasophilémie est notée dans 14 cas (28%).

Taux Basophiles G/L	Hommes	Femmes	p
≤ 0,15	21	15	1 NS
> 0,15	08	06	

Tableau XXIV : Répartition des patients selon le taux de PNB

g. Taux de monocytes (tableau XXV)

Une hypermonocytose a été observée chez 08 patients (16%).

Taux Monocytes G/L	Hommes	Femmes	p
≤ 0,7	25	17	0,7 NS
> 0,7	04	04	

Tableau XXV : Répartition des patients selon le taux de monocytes

-Répartition des patients selon le taux initial de plaquettes et le sexe (tableau XXVI)

(figure 20,21)

Taux médian de plaquettes : 529 G/L (193-1318)

Une hyperplaquettose est notée chez 86 % des femmes (18/21) vs 58,5 % chez les hommes (17/29).

Taux de plaquettes (G/L)	Total	Homme N (%)	Femme N (%)	p
≤ 400	15	12 (41,5)	03 (14)	0,06
> 400	35	17 (58,5)	18 (86)	0,06
> 500	30	13 (45)	17 (81)	0,018

Tableau XXVI : Répartition des patients selon le sexe et le taux de plaquettes

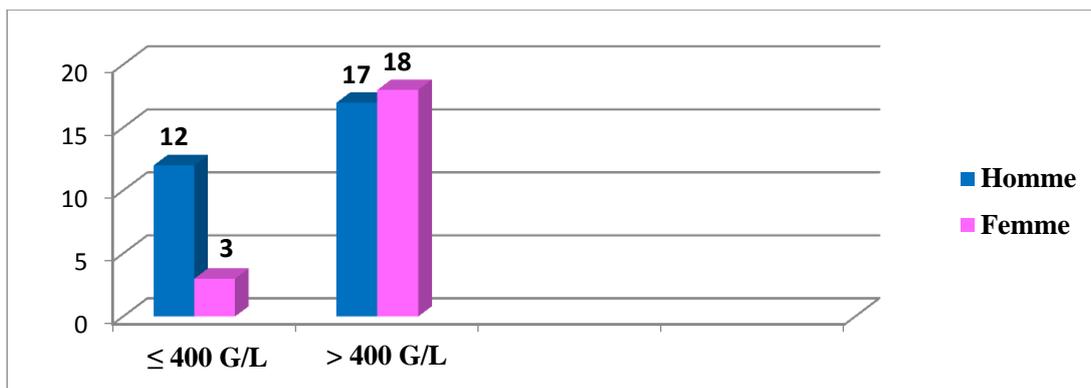


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de leur taux de plaquettes

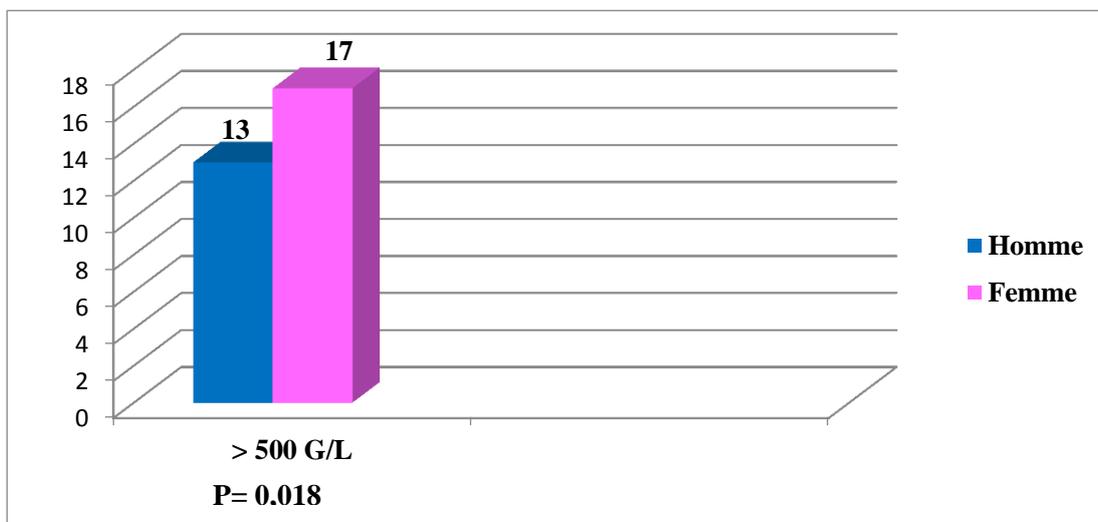


Figure 21 : Répartition des patients selon leur niveau de plaquettes

h - Le frottis sanguin (FS)

* Aspect des globules rouges (GR) :

- Une anisocytose (macrocytes et microcytes) est notée dans 04 cas.
- Des dacryocytes ont été observés sur 02 frottis.
- Sur le reste des FS (44) les GR étaient sans anomalies.

* La myélémie : Nous avons noté une myélémie qui varie entre 2% et 6% sur 14 frottis sanguins faite de myélocytes et métamyélocytes.

* Des macrothrombocytes étaient observés sur 3 frottis.

* Aucune leucoblastose périphérique n'a été notée.

XV.3.2. Le dosage sérique de l'érythropoïétine (Epo) (tableau XXVII) (Fig 22)

Quarante-huit patients (48) ont bénéficié du dosage de l'érythropoïétine, 41 (85,4 %) d'entre eux ont eu des taux bas (< 2,6 mlU/ml), et 07 (14,6%) ont eu des taux normaux compris entre 2.6 mlU et 18,5 mlU.

Vingt femmes ont bénéficié du dosage et ont eu un taux d'Epo inférieur à la normale basse

Chez les hommes, pour 28 ayant bénéficiés du dosage, 7 (25%) ont eu un taux d'Epo normal tandis que 21 ont eu un taux inférieur à la normale basse.

Taux d'Epo (mIU/ml)	Nombre (%)		Total N	Hommes N (%)		Femmes N (%)		p
< 2,6	41	(85,4)	48	21	(75)	20	(100)	0,03
2,6 - 18,5	07	(14,6)		07	(25)	00	(00)	

Tableau XXVII : Répartition des patients selon le taux d'érythropoïétine sérique

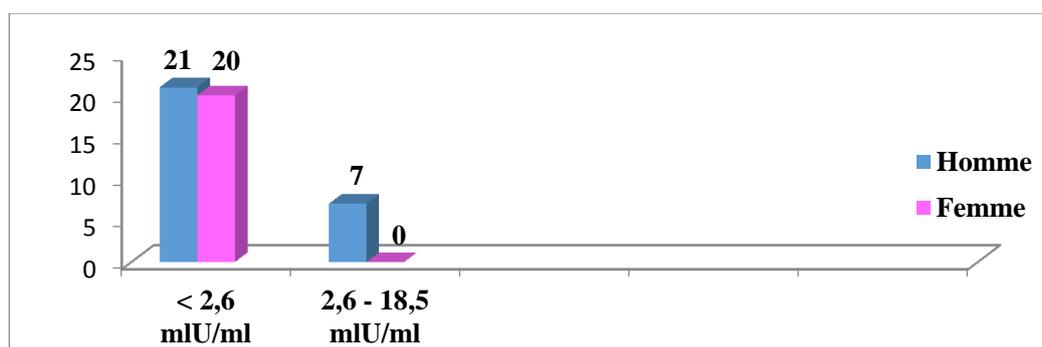


Figure 22 : Répartition des patients selon le taux d'érythropoïétine sérique

Indice de masse corporelle (IMC) : données clinico-biologiques dans la PV (Tableau XXVIII)

N° pt	Age	Sexe	Tabac	IMC (Kg/m ²)(OMS)	Hémoglobine (g / dl)	Hématocrite %	GB (G/L)	Plaquettes (G/L)	JAK2	BOM	Epo (mIU/ml)
03	56	M	Oui	23,4	19,10	58	9,47	193	Nég	PV	4,1
17	67	M	Non	30,1	17,60	53,70	6,71	265	Nég	SMP	8,9
23	37	M	Non	32,1	17,70	53	5	1 000	Nég	PV	11,7
27	51	M	Oui	25,4	16,70	54,10	9,3	286	Pos	PV	8,7
37	49	M	Non	25,5	17,90	54,40	12,3	490	Pos	PV	5,3
38	80	M	Non	25,5	19,80	61,80	11,4	711	Pos	PV	2,7
46	34	M	Non	33,1	18,10	54,10	4,5	344	Nég	PV	6,2

Tableau XXVIII : Principales caractéristiques des patients à taux d'EPO normal

Six de ces patients présentent un IMC élevé, supérieur à 25 Kg/m²

- Trois patients sont en surpoids (IMC de 25 à 30).
- Trois patients sont en obésité modérée (IMC de 30 à 35).

XV.3.3. La biopsie ostéomédullaire (BOM)

Le tableau XXIX donne la synthèse des données histopathologiques de la BOM

La BOM initiale a été faite chez 47 patients, chez les 3 autres le prélèvement a été refusé.

Dans la majorité des cas [44 (94%)] elle a été analysée par les anatomopathologistes du service du CHU de Blida ; dans 3 cas (6%) l'analyse initiale a été faite respectivement au CHU de Douera , chez un privé de Chlef et au CHU de Bab-Eloued.

La cellularité de la moelle était estimée entre 30% et 95%, avec une moyenne de 67%.

Une hyperplasie des mégacaryocytes hypersegmentés et pléomorphes a été notée dans la majorité des cas. Une hyperplasie des lignées érythroblastiques et granuleuses a été observée également sur la majorité des prélèvements médullaires.

Aucun signe de dysplasie n'a été retrouvé.

N° pt	Age	Sexe	Cellularité MO	Hyperplasie Meg E, Gr	Méga	Dysplasie	Myéloblaste	Reticuline	CD 34	Diagnostic Initial	Diagnostic après relecture	Diagnostic final après OMS 2016
1	70	F	3 (40%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	TE	PV	PV
2	60	M	4 (85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NP	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
3	56	M	3 (45%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
4	49	M	4 (80%)	OUI	HS	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
5	81	F	3 (40%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
6	54	M	4(85%)	OUI	HSPTVSD	NON	OUI	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
7	62	F	3(35%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
8	74	M	4 (70%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	TE	PV	PV
9	64	F	3/4 (60%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	SMP	PV	PV
10	79	F	3(35%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
11	57	F	4 (70%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	TE/PV PI	PV	PV
12	60	F	3(35%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	TRDA	NEG	SMP	PV	PV
13	67	M	4(70%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
14	55	M	60%	OUI	NHS	NON	NON	RRC	NEG	TE/PV PI	PV	PV
15	50	M	4 (75%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	SMP	PV	PV
16	55	M	3 (65%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	TE	PV	PV
17	67	M	3(30%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	SMP	PV	PV
18	71	M	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	PV
19	73	M	4 (60%)	OUI	HSPTVSD	NON	Non	RRC	NEG	PV	PV	PV
20	61	M	3(40%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
21	72	F	4 (70%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
22	77	F	4 (85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
23	37	M	4 (80%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
24	69	M	4 (85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	TE	PV	PV
25	66	M	4 (75%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	SMP	PV	PV
26	71	F	5 (95%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	MF G1	NEG	TE	PV	PV
27	51	M	4 (60%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
28	50	M	4 (85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
29	63	M	4 (75%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	TRDA	NEG	TE	PV	PV
30	36	M	4 (75%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
31	65	M	4 (75%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
32	45	F	4 (75%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	TE	PV	PV
33	47	M	4 (80%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
34	50	M	5 (95%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
35	66	F	5(95%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	LAM	PV	PV
36	37	F	4 (85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
37	49	M	4 (85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
38	80	M	4 (50%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
39	43	F	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	PV
40	60	M	4(85%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	TE	PV	PV
41	70	F	4(60%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	PV
42	83	M	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	PV
43	86	F	4 (60%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
44	73	F	4(70%)	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	TE	PV	PV
45	43	F	4/85%	OUI	HSPTVSD	NON	OUI	MF G1	NEG	PV	PV	PV
46	34	M	3/45%	OUI	HSPTVSD	NON	NON	ARRSM	NEG	PV	PV	PV
47	55	F	4/60%	OUI	HSPTVSD	NON	OUI	MF G1	NEG	TE	PV	PV
48	60	F	4/60%	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	TE	PV	PV
49	56	M	2	Non	NHS	Non	Non	RRC	NEG	SNMP	PV	PV
50	48	F	3	OUI	HSPTVSD	NON	NON	RRC	NEG	PV	PV	NON

Légende :HS :HyperSégmenté ,NHS :Non Hyperségmenté,HSPTVSD :HyperSégmenté,Pléomorphe,Taille Variable,Sans Dysplasie,RRC :Réseau Réticulique Conservé,TRDA :Trame Réticulique Discrètement Accentuée,ARRSM :Accentuationdu Réseau Réticulique Sans Myéloblaste,MF G1 :Myéloblaste Grade 1,PV :Polyglobulie de Vaquez,TE : Thrombocytémie Essentielle.PV PI :Polyglobulie de Vaquez phase initiale.NF : Non Fait.

Tableau XXIX : Diagnostic histopathologique initial et après relecture de la BOM

➤ **Appréciation de la trame réticulinique** (histochimie) (tableau XXX)

	Trame réticulinique Conservée		Trame réticulinique accentuée sans myélofibrose		Myélofibrose grade 1	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Nombre de cas	30	(64%)	14	(30%)	03	(06%)
Total	47	(100%)				

Tableau XXX : Expression de la trame réticulinique

- **Evaluation du CD34 médullaire par immunohistochimie (IHC) :** Le CD34 a été réalisé chez les 47 patients, revenant négatif pour tous les cas.
- **BOM : synthèse diagnostique :**

Le diagnostic initial de PV a été porté dans 27/47 cas (57,5%) à la première lecture. (tableau XXXI)

Pour 20 cas, dont 14 cas initialement diagnostiqués comme Thrombocythémie Essentielle, 04 SMP, 01 cas comme leucémie aigue myéloblastique et le dernier non concluant.

BOM : Diagnostic initialement retenu	Total	Hommes	Femmes
Polyglobulie de Vaquez	27	17	10
Thrombocythémie essentielle	14	07	07
SMP	04	02	02
LAM	01	01	00
Sans diagnostic	01	01	00
BOM non faite	03	02	01

Tableau XXXI : Répartition des patients selon le diagnostic histologique (BOM) initial et le sexe

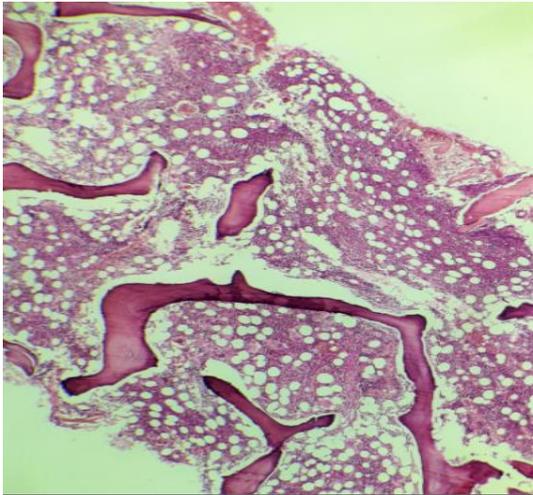
La relecture de la BOM a été demandée pour les 47 patients avec systématisation de l'interprétation selon les critères OMS 2016 aboutissant à la confirmation du diagnostic de PV pour tous les patients.

- **Illustration par quelques cas de BOM** (Figures 23.1 à 23.10)

BOM faites chez nos patients révélant les principales constatations retrouvées dans la PV.

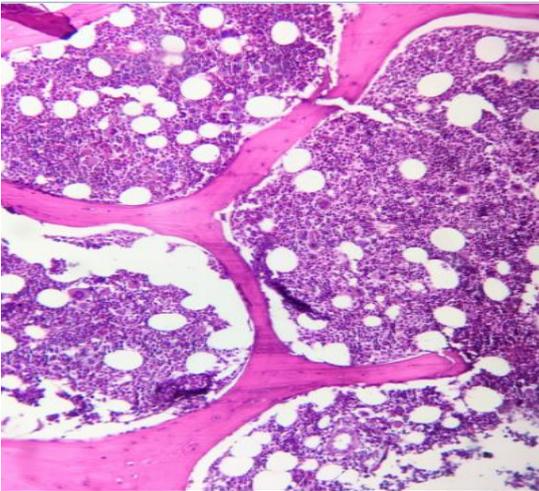
Photos aimablement réalisées par le professeur Moulai, Service anatomie pathologique,

Pr Ouahioune (CHU Blida).



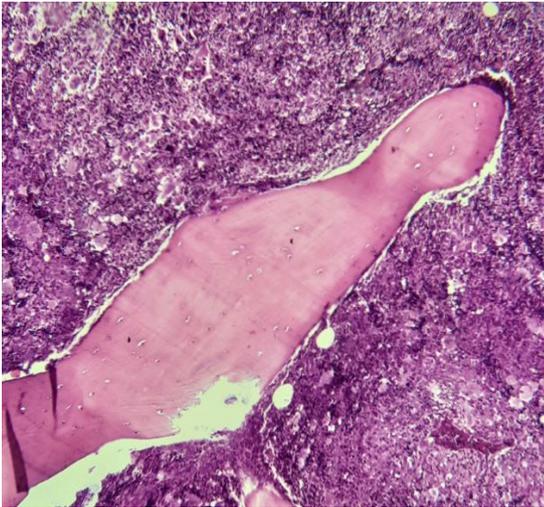
BOM : Gx4. Richesse 3

Figure 23.1



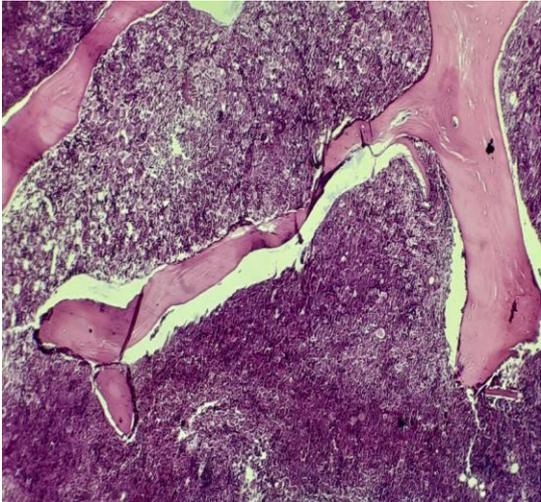
BOM : Gx4. Richesse 4

Figure 23.2



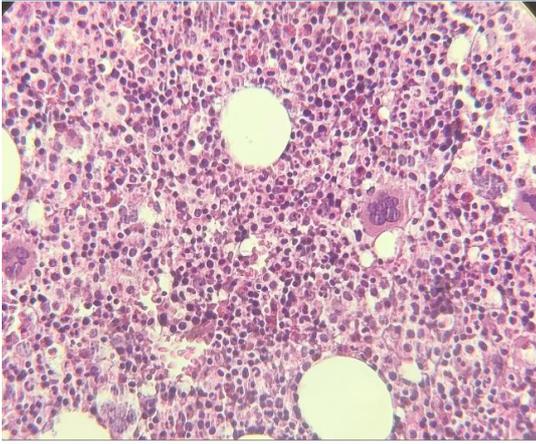
BOM : Richesse 5

Figure 23.3



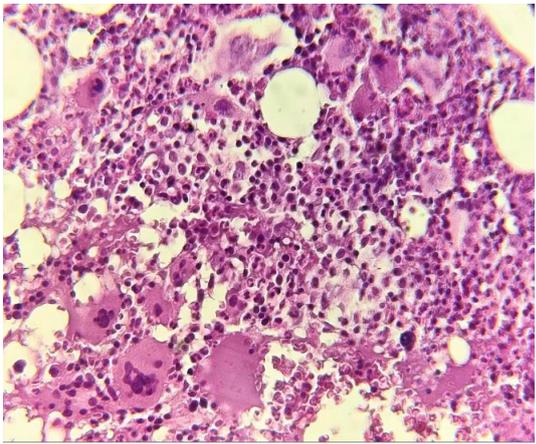
BOM : Richesse 5

Figure 23.4



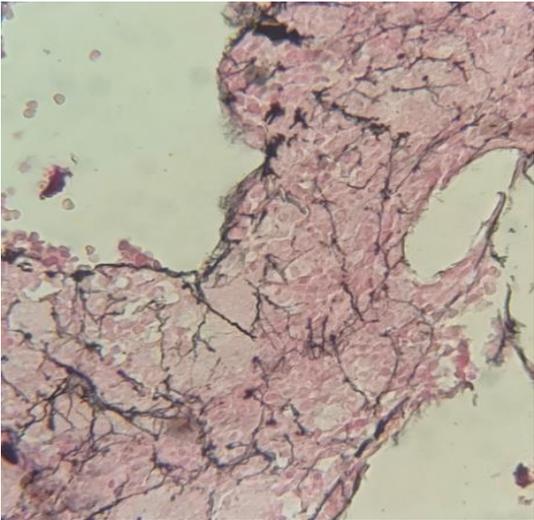
BOM : Hyperplasie de la lignée érythroblastique, nids d'érythroblastes matures sans troubles de la maturation, Mégacaryocytes hypersegmentés

Figure 23.5



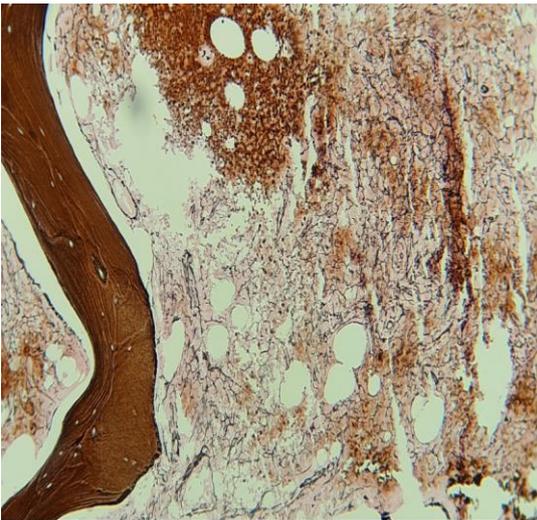
BOM : Mégacaryocytes pléomorphes, hypersegmentés sans dysplasie, en amas. Gx40

Figure 23.6



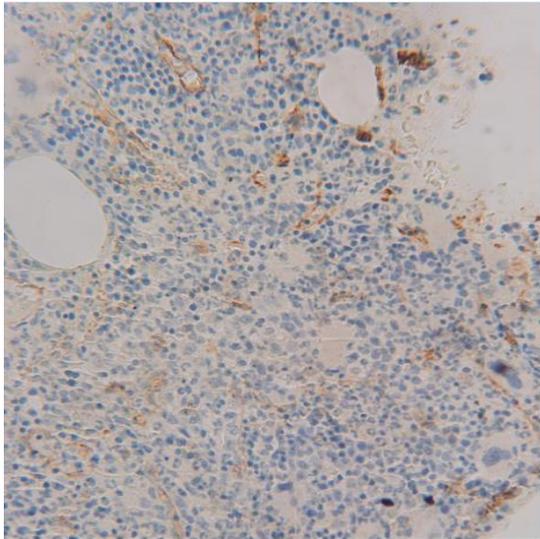
BOM : Myélobiose grade 1 BOM : HEx4. Richesse 3

Figure 23.7



BOM : Gx10 Coloration de Gorden Sweet Reticuline
Accentuation de la trame réticulinique sans myélobiose.

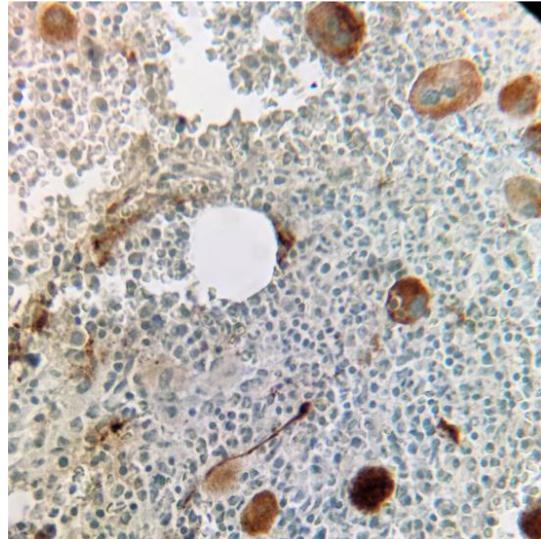
Figure 23.8



BOM : Gx20. CD34 : Absence de cellules positives au CD34.

Capillaires sinusoides positifs

Figure 23.9



BOM : Facteur VIII. Gx20 : Mégacaryocytes, expression cytoplasmique

Figure 23.10

XV.3.4. Etude cytogénétique

La recherche du bcr-abl par FISH a été faite chez 48 patients (96%), revenant négative.

Chez 2 patients cette recherche n'a pas été faite (patients perdus de vue).

Le caryotype a été réalisé chez 10 patients (21%), dont 3 échecs de caryotypage (culot très pauvre absence de mitoses ou mitoses de très mauvaise qualité ne permettant pas une bonne séparation entre les différents chromosomes). Dans les 7 cas où les mitoses ont été de bonne qualité avec séparation nette des chromosomes, il a été retrouvé une fois une trisomie 8 (N° 47) et dans un autre cas une trisomie 9 (N°48), déjà notifiée dans l'examen FISH.

Les données de la FISH, du caryotype et clinico-biologiques au diagnostic des 7 patients figurent dans le tableau XXXII.

FISH et Caryotype et données clinico-biologiques des patients au diagnostic																		
N° patient	Age	Sexe	Antécédents de thrombose	Symptomatique	Thrombose	Hémorragie	Splénomégalie	Hémoglobine	Hématocrite	Globules Blancs x 10 ³	Poly Neutros x 10 ³	Plaquettes x 10 ³	BOM : CD34	BOM : DC INITIAL RETENU	RELECTURE	JAK 2 V617F	Taux EPO mU/mL (N= 2,6-18,5)	Caryotype
17	67	M	NON	OUI	NON	NON	NON	17,6	53,7	7	3	265	NEG	SMP	OUI	NEG	8,90	46,XY
23	37	M	NON	NON	NON	NON	NON	17,7	53,0	5	2,84	1000	NEG	PV	OUI	NEG	11,70	46,XY
25	66	M	NON	OUI	NON	NON	NON	22,5	69,5	8,5	5,6	235	NEG	PV	OUI	NEG	1,6	46,XY
33	47	M	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	20,8	65,0	28	26	273	NEG	PV	OUI	POS	0,70	46,XY
41	70	F	OUI	OUI	OUI	NON	NON	15,8	54,0	16	12	608	NEG	PV	OUI	POS	0,80	46,XY
47	55	F	NON	OUI	NON	NON	OUI	16,0	51,5	13	11	729	NEG	TE	OUI	POS	1,60	47,XX;+8
48	60	F	NON	OUI	NON	NON	NON	17,0	55,1	14,5	9,13	1318	NEG	TE	OUI	POS	1,4	47;XY;+9

Tableau XXXII : Données de la FISH, du caryotype et clinico-biologiques des patients.

Sur les 48 patients ne présentant pas la translocation (9;22) un (n° 47) avait une trisomie 8, et un autre (n° 48) avait une trisomie 9.

Les figures 24 et 25 montrent les images des chromosomes 9 et 22 normaux ainsi que la trisomie 9 du patient n° 48.

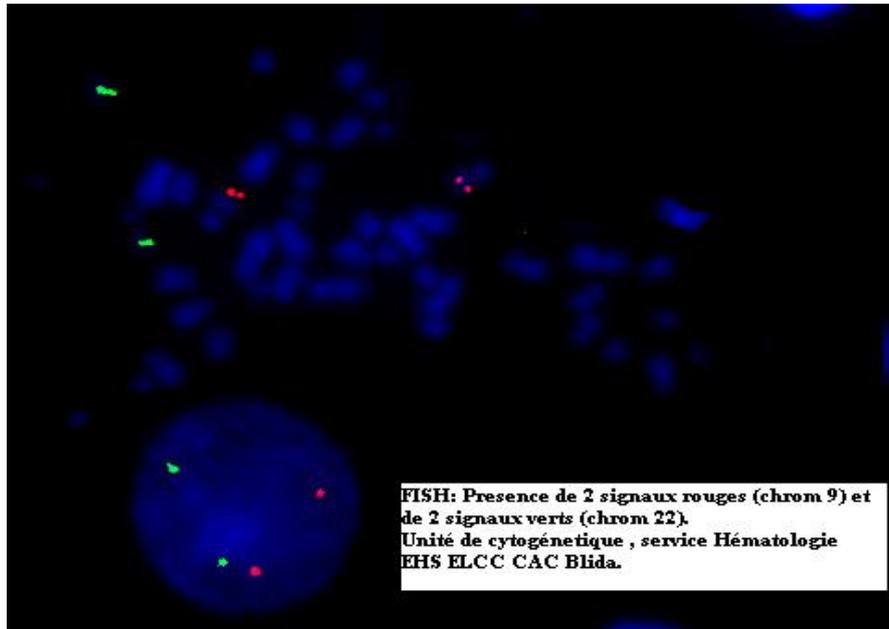


Figure 24 : FISH : Image de chromosomes 9 et 22 non transloqués

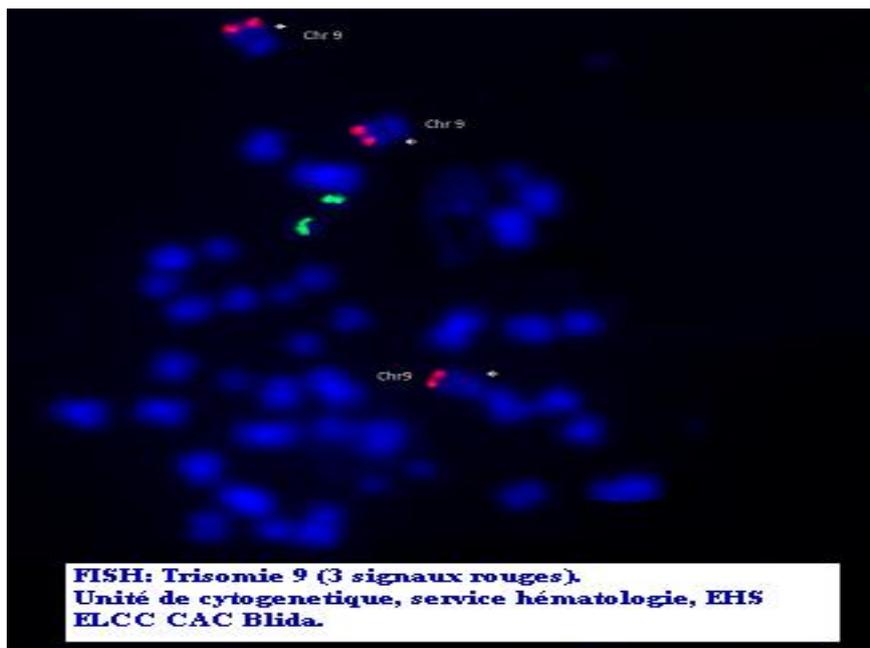


Figure 25 : FISH : Image chromosomes 9 et 22 non transloqués + trisomie 9

Les figures 26 et 27 montrent les images du caryotype des chromosomes 9 et 22 normaux ainsi que la trisomie 8 du patient n° 47.

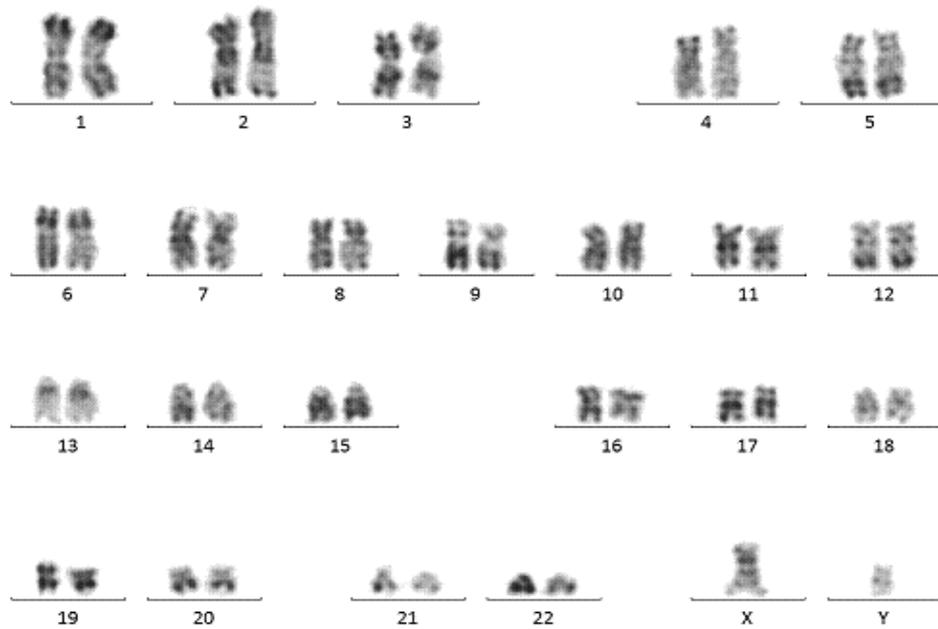


Figure 26 : Caryotype sans anomalie

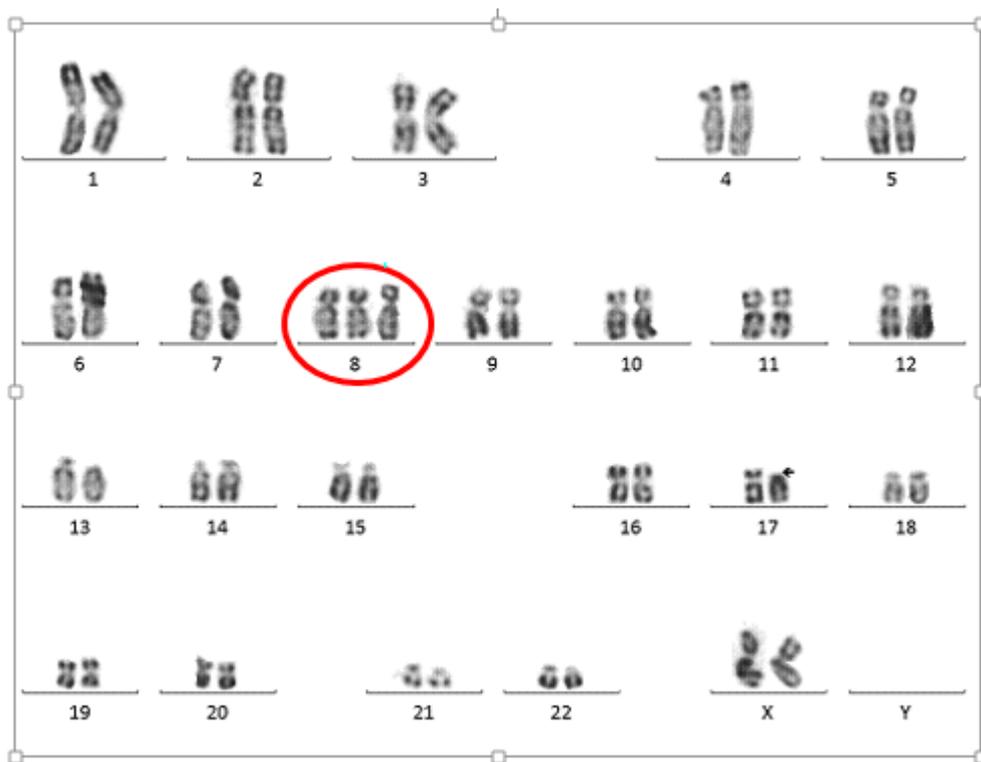


Figure 27 : Caryotype du patient n° 47 montrant l'absence d'une t(9 ;22) et une trisomie 8

XV.3.5. Etude moléculaire

La mutation JAK2V617F a été recherchée chez tous les patients .Elle est positive chez 43 patients (86%), négative chez 7 patients (14%). (tableaux XXXIII et XXXIV) (figure 28)

Mutation Jak2 Exon 14	Hommes	Femmes	p
Positive	23	20	0,21 NS
Négative	06	01	

Tableau XXXIII : Répartition des patients selon le sexe et la mutation JAK2 V617F

La mutation JAK2 Exon 12 est recherchée chez les 7 cas négatifs pour la V617F, elle est revenue négative.

La mutation MPL (Exon 10) a été recherchée dans 2 cas négatifs pour V617F et Exon 12 : elle est revenue négative.

XV.3.5.1. Répartition des patients selon les résultats de la biologie moléculaire

Mutation	Nombre	%	Labo B.M	Labo Cerba	p
JAK2 V617F positif	43	(86)	33	10	0.5 NS
JAK2 V617F négatif	07	(14)	6	1	
Total	50		39	11	
JAK2 Exon 12	07		00	07	
Triple négatif JAK V617F /Exon 12/MPL (Exon 10)	02		00	02	

Tableau XXXIV: Répartition des patients selon le résultat de la biologie moléculaire (mutation JAK2) et

Le laboratoire prestataire

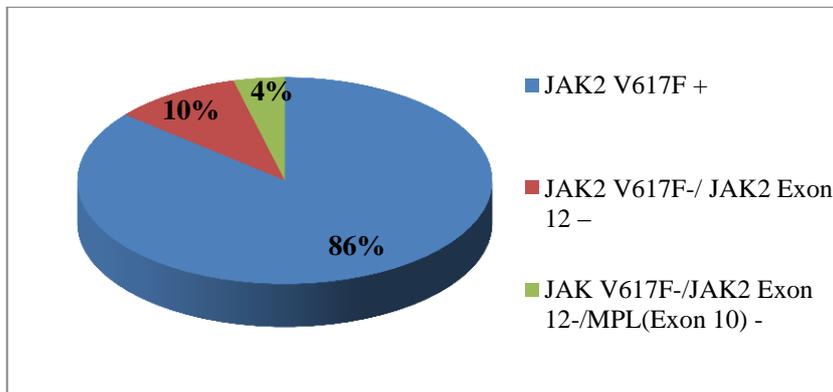


Figure 28 : Répartition des patients selon le résultat de la mutation JAK2

Chez 11 patients la proportion d'allèle muté a été précisée, elle est entre 19,5% et 99,9%

XV.3.5.2. Niveaux d'allèles mutés pour le JAK2V617F. (tableau XXXV)

Caracteristiques cliniques et biologiques des patients avec le niveau d'allèles mutés pour le JAK2V617F													
Initiales N.P	N° pt	age dc	Sexe	Thrombose AU DC	SMG	HB	HTE	GR	JAK2: %	GB	PN	PLQ	EPO mIU/mL
B.T	20	61	M	CEREBRALE	NON	19,90	60,50	6,60	19,50	12210	8930	570000	1,80
B.Z	5	81	F	NON	NON	21,20	64,30	6,62	20,59	7230	4510	305000	0,60
M.A	38	80	M	NON	OUI I	19,80	61,80	8,43	26,10	11400	9000	711000	2,70
K.M	16	55	M	NON	OUI II	16,90	53,00	5,52	28,10	6540	4550	885000	1,30
E.A	9	64	F	NON	NON	17,80	58,00	7,49	47,00	14720	10300	849000	0,60
A.K	39	43	F	NON	OUI I	21,50	70,90	8,46	56,90	18100	16000	334000	0,80
A.B	37	49	M	NON	OUI I	17,90	54,40	6,61	71,90	12300	10600	490000	5,30
K.H	36	37	F	AVC	NON	18,30	59,80	8,55	72,40	15870	12240	582000	1,00
B.S	18	71	M	NON	NON	21,40	67,90	10,53	78,80	17100	13400	250000	1,10
H.O	35	66	F	NON	NON	18,50	61,00	7,60	91,50	46050	39600	520000	0,70
L.B	42	83	M	NON	OUI II	18,40	54,80	8,94	99,90	25590	21960	924000	1,80

Tableau XXXV: Caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec le niveau d'allèles mutés pour le JAK2V617F.

XV.3.5.3. Comparaison des données cliniques des patients JAK2V617F + vs patients JAK2V617F- (tableau XXXVI)

Présence	Groupe JAK2 + vs Groupe JAK2 -		Test de Wilcoxon Mann-Witney
Erythrose	37	05	P = 0,31 NS
Prurit	16	02	P = 1 NS
Splénomégalie	23	00	P = 0,01
Thrombose	7	00	P = 0,57 NS
Taux de RC	19	05	P = 0,23 NS

Tableau XXXVI: Comparaison des données cliniques des patients JAK2V617F + vs patients JAK2V617F-

XV.3.5.4. Comparaison des examens biologiques des patients JAK2V617F + vs patients JAK2V617F - (tableau XXXVII)

Taux médian	Groupe JAK2 + vs Groupe JAK2 -		Test de Wilcoxon Mann-Witney
Hémoglobine (g/dl)	18,82	18,23	P = 0,51 NS
Hématocrite (%)	56,49	59,17	P = 0,20 NS
Globules rouges (millions/mm ³)	7,51	6,97	P = 0,09 NS
Globules blancs (G/L)	15,958	8,089	P = 0,002
Polynucléaires Neutrophiles (G/L)	12,565	5,457	P = 0,004
Lymphocytes (G/L)	2,202	2,094	P = 0,84 NS
Plaquettes (G/L)	614,255	472,857	P = 0,15 NS
Erythropoïétine (mIU/ml)	1,39	5,01	P = 0,01
Vitamine B12 (pg/ml)	356,75	540,5	P = 0,30 NS
Ferritinémie (µg/l)	27	131	P = 0,52 NS

Tableau XXXVII : Comparaison des examens biologiques des patients JAK2V617F+ vs patients JAK2V617F-

XV.3.6 Les autres examens biologiques (tableaux XXXVIII à XLVI)

La ferritinémie : Le dosage de la ferritine fait chez 47 patients (94%), une ferritinémie basse a été notée dans plus de la moitié des cas (27 pts) (57,5%).

Sexe	< 30 µg/l	> 30 µg/l	< 20 µg/l	> 20 µg/l	P
H	16	10			0,52 NS
F			11	10	

Tableau XXXVIII : Répartition du taux de ferritine selon le sexe

N° pt	Age de DC	Sexe	PV Symptomatique	Thrombose au DC	SMG	HB (g/dl)	HTE (%)	VGM (fl)	Ferritinémie (µg/l)	CCMH	GB (G/L)	PN (G/L)	Plaq (G/L)	Echo: SMG RX	BOM: CD34	BOM: DC RETENU	RELECTURE	JAK 2 V617F	JAK2 MUTE (%)	EPO (mIU/mL)
12	60	F	Oui	NON	NON	16,8	53,8	86,0	3,5	34	13,0	11,7	780	Non	NEG	PV	PV	NEG	/	2,0
41	70	F	Oui	OUI	NON	15,8	54,0	79,8	7	29	16,0	11,7	608	Oui	NEG	PV	PV	POS	/	0,8
45	43	F	Oui	NON	OUI I	16,4	52,7	79,2	8	31	11,5	7,8	695	Oui	NEG	PV	PV	POS	/	1,1
39	43	F	Oui	NON	OUI I	21,5	70,9	83,8	10	30	18,1	16,0	334	Oui	NF	NF	NF	POS	56,9	0,8
50	48	F	Non	NON	OUI II	15,0	45,4	65,8	11	33	8,5	6,5	677	Oui	NEG	PV	PV	POS	/	2,4
1	70	F	Oui	NON	NON	17,4	56,2	75,0	12	31	17,0	12,2	1222	Non	NEG	TE	PV	POS	/	0,9
35	66	F	Non	NON	NON	18,5	61,0	81,0	13	30	46,1	39,6	520	Non	NEG	LAM	PV	POS	91,5	0,7
10	79	F	Oui	NON	NON	19,8	66,5	76,0	16	32	10,8	6,6	554	Non	NEG	PV	PV	POS	/	0,7
7	62	F	Oui	NON	NON	21,0	69,0	75,0	17	31	6,7	4,2	449	Non	NEG	PV	PV	POS	/	0,6
36	37	F	Non	OUI	NON	18,3	59,8	69,9	19	31	15,9	12,2	582	Oui	NEG	PV	PV	POS	72,4	1,0
26	71	F	Non	NON	OUI III	17,0	51,4	73,9	19	27	25,5	20,6	260	Oui	NEG	PV	PV	POS	/	0,6

Tableau XXXIX : Données cliniques et biologiques des patientes sidéropéniques

N° pt	Age Dc	Sexe	PV Symptomatique	Thrombose au Dc	SMG	Hb	Hte	VGM	Ferritinémie	CCMH	GB (G/L)	PNN (G/L)	Plq (G/L)	Echo : SMG Rx	BOM : CD34	BOM : Dc retenu	Relecture	JAK 2 V617F	JAK : allèle muté %	EPO mu/ml
14	55	M	oui	non	oui I	19,5	63,0	83,0	3,8	31,0	14,6	11,1	623	oui	NEG	TE/PV PI	PV	POS	/	1,40
30	36	M	non	non	oui I	20,3	64,4	74,0	6,4	35,0	10,3	5,8	399	oui	NEG	PV	PV	POS	/	1,00
49	56	M	non	non	oui I	17,6	54,9	86,3	6,9	32,1	8,2	5,4	407	oui	NEG	NSMP	PV	POS	NF	0,8
15	50	M	oui	non	non	17,0	50,9	87,0	7,4	33,0	8,8	5,6	756	oui	NEG	SMP	PV	POS	/	1,30
18	71	M	non	non	non	21,4	67,9	64,0	7,65	28,0	17,1	13,4	250	oui	NF	NF	NF	POS	78,8	1,10
31	65	M	non	oui	non	17,7	54,0	95,0	8,8	32,0	15,1	11,6	762	non	NEG	PV	PV	POS	/	1,20
16	55	M	oui	non	oui II	16,9	53,0	77,9	9,6	30,0	6,5	4,6	885	oui	NEG	TE	PV	POS	28,1	1,30
3	56	M	non	non	non	19,1	58,0	85,0	10	32,5	9,5	6,8	193	non	NEG	PV	PV	NEG	/	4,10
37	49	M	oui	non	oui I	17,9	54,4	82,4	10	32,0	12,3	10,6	490	oui	NEG	PV	PV	POS	71,9	5,30
42	83	M	oui	non	oui II	18,4	54,8	61,3	12,2	33,0	25,6	22,0	924	oui	NF	NF	NF	POS	99,9	1,80
13	67	M	oui	non	non	16,9	53	62,1	13,8	31,7	11,4	6,9	856	non	NEG	PV	PV	POS	/	0,90
17	67	M	oui	non	non	17,6	53,7	83,0	14	34,0	6,7	3,4	265	non	NEG	SMP	PV	NEG	/	8,90
24	69	M	oui	non	oui I	20,0	64,9	82,9	16	31,0	18,9	15,2	853	oui	NEG	TE	PV	POS	/	0,80
33	47	M	oui	oui	oui II	20,8	65,0	92,0	16	32,0	28,0	25,6	273	oui	NEG	PV	PV	POS	/	0,70
27	51	M	oui	non	non	16,7	54,1	90,0	20	31,0	9,3	6,6	286	non	NEG	PV	PV	POS	/	8,70
19	73	M	non	non	non	15,8	53,1	70,9	26	29,0	9,4	5,6	375	non	NEG	PV	PV	NEG	/	0,60

Tableau XL : Données cliniques et biologiques des patients sidéropéniques.

Répartition des patients selon le VGM

Volume globulaire moyen (VGM)	Hommes	Femmes	P
VGM < 80 fl	11	12	0,25 NS
VGM ≥ 80 fl	18	09	
Total	29	21	

Tableau XLI : Répartition des patients selon le VGM

Le dosage sérique de la vitamine B12 fait chez 35 pts : des taux élevés sont notés chez 13 patients.

(Tableau XLII)

Vitamine B12 / pg/ml	Hommes	Femmes	p
< 500	15	08	0,3 NS
> 500	06	07	

Tableau XLII : Répartition du taux de vitamine B12 selon le sexe

Le dosage de LDH (Lactate déshydrogénase) : fait dans 46 cas, revenu élevé (LDH > 220 u/l) chez 35 patients. (Tableau XLIII)

LDH / UI/L	Hommes	Femmes	p
< 220	07	04	0,53 NS
> 220	19	16	

Tableau XLIII : Répartition du taux de LDH selon le sexe

La vitesse de sédimentation (VS) : est demandée pour 36 patients, elle est inférieure à 5 mm H1 chez 27 d'entre eux.

Le bilan rénal :

-Une insuffisance rénale modérée au diagnostic a été observée chez 4 cas.

-Quinze patients ont présenté une hyperuricémie. Tableau XLIV

Acide urique	Hommes	Femmes	p
< 60 mg/L	19	12	0,5 NS
> 60 mg/L	07	08	

Tableau XLIV : Répartition du taux d'acide urique selon le sexe

Le bilan lipidique : Une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie a été notée chez 11 patients. Tableaux XLV et XLVI

Cholestérol	Hommes	Femmes	p
< 1,6 g/L	17	11	0,3 NS
> 1,6 g/L	07	09	

Tableau XLV : Répartition du taux de cholestérol selon le sexe

Triglycérides	Hommes	Femmes	p
< Normes	17	09	0,1 NS
> Normes	07	11	

Tableau XLVI : Répartition du taux de Triglycérides selon le sexe

Le bilan hépatique : Une hyper bilirubinémie à composante indirecte est observée chez 6 cas.

La sérologie virale covid19 : Huit patients ont fait une infection virale au Covid-19 à sérologie positive.

La sérologie virale HBS, HCV et VIH faite chez tous nos patients est revenue négative.

XV.4 Les examens radiologiques

- Echographie abdomino-pelvienne :

- infarctus splénique : 1 cas
- kystes rénaux simples : 3 cas
- stéatose hépatique 2 cas

-Echographie cardiaque :

- Cardiopathie dilatée : 2 cas
- Cardiopathie ischémique : 2 cas
- Cardiopathie hypertrophique : 2 cas
- Hypokinésie septale : 2 cas

- Scanner abdominal :

- thrombose extensive du système porte : 2 cas,
- thrombose mésentérique 1 cas.

- Doppler abdominal : cavernome porte : 1 cas.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale :

- AVC ischémique : 2 cas.
- Occlusion de l'artère carotidienne intra crânienne : 1 cas.
- Thrombose veineuse partielle du sinus pariétal et du golf de la jugulaire droite associée à une HIC dans un cas.

XV.5 Gazométrie :La saturation en oxygène faite chez 20 patients est revenue normale (SAO₂> 92%).

XV.6 Spirométrie : L'exploration fonctionnelle respiratoire demandée chez 20 patients est revenue sans anomalie.

XVI. Application des critères diagnostiques de l'OMS 2008 pour le diagnostic de la PV

(Tableau XLVII)

N° Patient	Sexe	Critères majeurs (A)					Critères mineurs (B)		Dc PV retenu
		Hommes Hb > 18,5 g/dl A1	Hommes Hte > 52 % A1	Femmes Hb > 16,5 g/dl A1	Femmes Hte > 46 % A1	Mutation J AK2+ A2	BOM+ B1	Epo basse B2	
1	F			Oui	Oui	Oui	TE	Oui	Oui
2	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
3	M	Oui	Oui			Non	Oui	Non	Non
4	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
5	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
6	M	Oui	Oui			Oui	Oui	NF	Oui
7	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
8	M	Oui	Oui			Oui	TE	Oui	Oui
9	F			Oui	Oui	Oui	SMP	Oui	Oui
10	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
11	F			Non	Non	Oui	TE	Oui	Non
12	F			Oui	Oui	Non	SMP	Oui	Non
13	M	Non	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
14	M	Oui	Oui			Oui	TE	Oui	Oui
15	M	Non	Non			Oui	TE	Oui	Non
16	M	Non	Oui			Oui	TE	Oui	Oui
17	M	Non	Oui			Non	SMP	Non	Non
18	M	Oui	Oui			Oui	NF/refus	Oui	Oui
19	M	Non	Oui			Non	Oui	Oui	Oui
20	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
21	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
22	F			Oui	Oui	Oui	Oui	NF	Oui
23	M	Non	Oui			Non	Oui	Non	Non
24	M	Oui	Oui			Oui	TE	Oui	Oui
25	M	Oui	Oui			Non	SMP	Oui	Non
26	F			Oui	Oui	Oui	TE	Oui	Oui
27	M	Non	Oui			Oui	Oui	Non	Oui
28	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
29	M	Oui	Oui			Oui	TE	Oui	Oui
30	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
31	M	Non	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
32	F			Oui	Oui	Oui	TE	Oui	Oui
33	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
34	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
35	F			Oui	Oui	Oui	LAM	Oui	Oui
36	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
37	M	Non	Oui			Oui	Oui	Non	Oui
38	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Non	Oui
39	F			Oui	Oui	Oui	Nf/refus	Oui	Oui
40	M	Oui	Oui			Oui	TE	Oui	Oui
41	F			Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
42	M	Non	Oui			Oui	Nf/refus	Oui	Oui
43	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
44	F			Oui	Oui	Oui	TE	Oui	Oui
45	F			Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
46	M	Non	Oui			Non	Oui	Non	Non
47	F			Non	Oui	Oui	TE	Oui	Oui
48	F			Oui	Oui	Oui	TE	Oui	Oui
49	M	Non	Oui			Oui	Non concluante	Oui	Oui
50	F			Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non

Tableau XLVII : Application des critères OMS 2008 pour le diagnostic de la PV

Nous avons noté que 12 hommes et 5 femmes avaient un taux d'Hb inférieur au taux de référence OMS 2008 dans le diagnostic de la PV ($H = Hb \leq 18,5 \text{g/dl}$ et $F \leq 16,5$)

Selon les critères OMS 2008, le diagnostic de PV ne pouvait être retenu chez 9 patients :

- Chez 6 hommes :
 - Par manque du 1^{er} critère majeur (Hb ou Hte) (n=1)
 - Par manque du 2^{ème} critère majeur (la mutation JAK2) (n=5)
 - Par manque du 1^{er} critère mineur (BOM) (n=2)
 - Par manque du 2^{ème} critère mineur (Epo) (n=4)

- Chez 3 femmes :
 - Par manque du 1^{er} critère majeur (taux d'hémoglobine et d'hématocrite) (n=2)
 - Par manque du 2^{ème} critère majeur (la mutation JAK2) (n=1)
 - Par manque du 1^{er} critère mineur (BOM) (n=1)

XVII. Application des critères OMS 2016 pour le diagnostic de la PV (tableau XLVIII)

L'application OMS 2016 en première lecture de la BOM a permis dans 43 cas de retenir le diagnostic de PV.

N° patient	Sexe	Critères majeurs (A)					Critères mineurs (B)		De PV retenu
		Hommes Hb > 16,5 g/dl AI	Hommes Hte > 49 % AI	Femmes Hb > 16 g /dl AI	Femmes Hte > 48 % AI	BOM+ A2	Mutation jak2+ A3	Epo subnormal e/normale B	
1	F			Oui	Oui	TE	Oui	Oui	Oui
2	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
3	M	Oui	Oui			Oui	Non	Oui	Oui
4	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
5	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
6	M	Oui	Oui			Oui	Oui	NF	Oui
7	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
8	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Oui
9	F			Oui	Oui	SMP	Oui	Oui	Oui
10	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
11	F			Oui	Non	TE	Oui	Oui	Non
12	F			Oui	Oui	SMP	Non	Oui	Non
13	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
14	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Oui
15	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Non
16	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Non
17	M	Oui	Oui			SMP	Non	Oui	Non
18	M	Oui	Oui			NF/refus	Oui	Oui	Oui
19	M	Non	Oui			Oui	Non	Oui	Oui
20	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
21	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
22	F			Oui	Oui	Oui	Oui	NF	Oui
23	M	Oui	Oui			Oui	Non	Oui	Oui
24	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Oui
25	M	Oui	Oui			SMP	Non	Oui	Non
26	F			Oui	Oui	TE	Oui	Oui	Oui
27	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
28	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
29	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Oui
30	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
31	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
32	F			Oui	Oui	TE	Oui	Oui	Oui
33	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
34	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
35	F			Oui	Oui	LAM	Oui	Oui	Oui
36	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
37	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
38	M	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui
39	F			Oui	Oui	NF/refus	Oui	Oui	Oui
40	M	Oui	Oui			TE	Oui	Oui	Oui
41	F			Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
42	M	Oui	Oui			NF/refus	Oui	Oui	Oui
43	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
44	F			Oui	Oui	TE	Oui	Oui	Oui
45	F			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
46	M	Oui	Oui			Oui	Non	Oui	Oui
47	F			Non	Oui	TE	Oui	Oui	Oui
48	F			Oui	Oui	TE	Oui	Oui	Oui
49	M	Oui	Oui			Non concluante	Oui	Oui	Oui
50	F			Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non

Tableau XLVIII : Application des critères OMS 2016 dans le diagnostic de la PV

XVII.1 Critère majeur 1 : Hb ou Hte

Ce critère majeur est positif dans 49 cas sur 50 (98%)(L'un des 2 paramètres Hb ou Hte).Une patiente n'a pas rempli ce critère.(n°50)

Nous avons noté un taux d'hémoglobine inférieur au taux de référence OMS 2016 dans le diagnostic de la PV chez un homme et 3 femmes respectivement, tandis que le taux d'Hte est supérieur à 49% chez tous les hommes et supérieur à 48% chez 19 femmes et inférieur à ce seuil chez 2 femmes.

Une majorité de femmes (19/21 : 90,5%), et plus de la moitié des hommes (17/29 : 59%) avaient une érythrocytose absolue c.à.d. pour les hommes un taux d'Hb supérieur à 18,5 g/dl ou un taux d'Hte supérieur à 55,5% et pour les femmes un taux d'Hb supérieur 16,5 g/dL ou un taux d'hématocrite supérieur à 49,5%.

XVII.2 Critère majeur 2 : BOM : (tableau XXXI)

La BOM à la première lecture a confirmé le diagnostic de PV chez 27 patients, et chez 23 autres : 4 BOM sont revenues en faveur d'un syndrome myéloprolifératif sans conclusion, 14 BOM ont conclu à une TE , diagnostic différentiel avec la PV, dans les 2 cas restants (un homme et une femme) la BOM a conclu à une LAM et l'autre non concluante et 3 patients ont refusé la BOM.

La BOM n'était pas indispensable dans 16 cas (10 TE, 1 SMP, 1 LAM, 1 non concluante, ainsi que pour les 3 patients qui l'ont refusé) ; chez ces patients le diagnostic de PV a été posé par l'association des 2 critères majeurs 1 et 3 (Hb/Hte et la mutation JAK2) et du critère mineur EPO ainsi que le nouveau critère OMS 2016 qui est l'érythrocytose absolue qu'ont présenté ces patients.

XVII.3 Critère majeur 3 : Mutation JAK2

Quarante-trois patients (86%) ont rempli ce critère (JAK2 +).

Chez 7 patients non mutés, le diagnostic a été posé par les 2 autres critères majeurs 1 et 2 (Hb ou Hte et la BOM) et le critère mineur (Epo).

Chez 4 patients parmi les 7 non mutés pour le JAK2 , la BOM nous a permis de poser le diagnostic de PV avec certitude en association avec le 1^{er} critère majeur et le seul critère mineur (Epo).

XVII.4 Critère mineur : Epo

Les 48 patients qui ont bénéficié du dosage ont rempli ce critère mineur, 41 (85,5%) d'entre eux ont eu des taux bas (< 2,6mIU/ml), et 07 (14,5%) des taux normaux. Pour les 2 patients qui n'ont pas fait le dosage, le diagnostic de PV a été établi sur les 3 critères majeurs (Hb/Hte, JAK2+, BOM concluante avant relecture).

Au total :

En appliquant en première lecture selon les critères OMS 2016, le diagnostic n'a pu être retenu chez 7 patients (4 hommes et 3 femmes) :

- Par manque du premier critère majeur (Hb/Hte) (n=1)
- Par manque du 2^{ème} critère majeur (BOM) (n=6) [3 TE,3 SMP]
- Par manque du 3^{ème} critère majeur (Mutation JAK2) (n=3)

Pour les autres patients qui ont refusé la BOM (2 hommes et 1 femme) ou chez qui la BOM n'a pas conclu à une PV, le diagnostic a été posé par l'association du 1^{er} critère majeur (Hb/Hte), le 3^{ème} critère majeur (Mutation JAK2) et le critère mineur (EPO) en se dispensant de la BOM en présence d'une érythrocytose absolue chez ces patients.

XVIII.Application des scores pronostiques :

XVIII.1. Score de risque thrombotique : (Tableau XLIX) (figure 29)

Sexe / Paramètres/Score	Homme	Femme	Total	P value
Age ≥ 60 ans	14	14	28	0,25 NS
Thrombose/ATCD de thrombose	8	6	14	1 NS
Haut risque (%)	18 (62%)	18 (86%)	36 (72%)	0,10 NS
Faible risque (%)	11 (38%)	03 (14%)	14 (28%)	0,10 NS
Total (%)	29 (100%)	21 (100%)	50 (100%)	

Tableau XLIX : Répartition des patients selon le sexe et le score de risque thrombotique

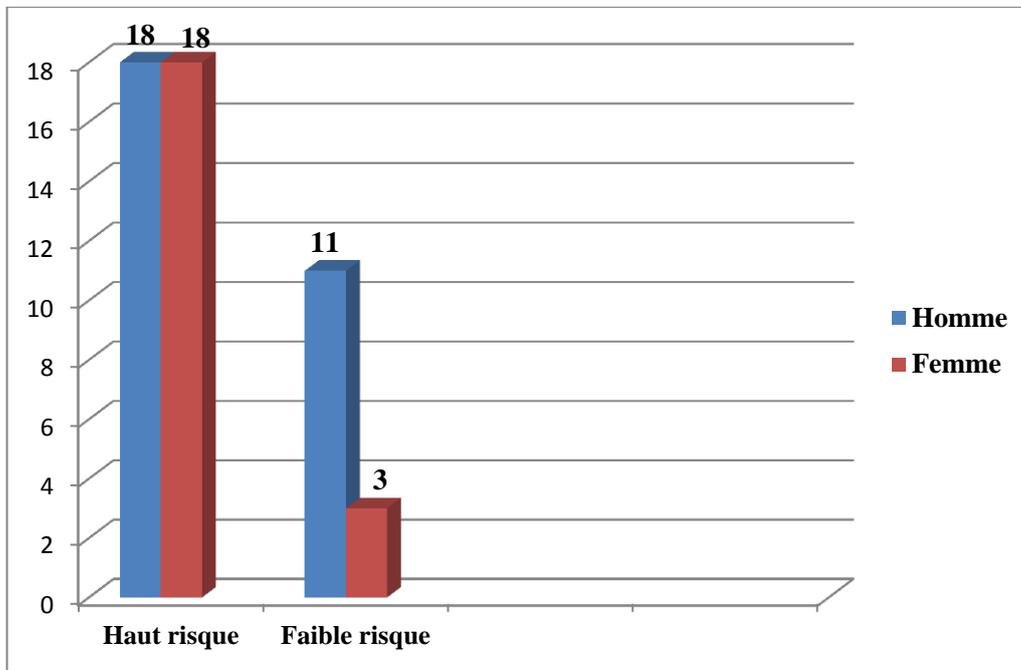


Figure 29 : Répartition des patients selon le sexe et le score de risque thrombotique

XVIII.2. Score pronostique de survie globale : (tableau L) (figure 30)

Score \ Sexe	Hommes		Femmes		P
	N	%	N	%	
Faible risque	09	(31)	02	(9,5)	0,09 NS
Risque intermédiaire	07	(24)	08	(38)	0,35 NS
Haut risque	13	(45)	11	(52,5)	0,77 NS
Total	29		21		

Tableau L : Répartition des patients selon le sexe et le score pronostique de survie

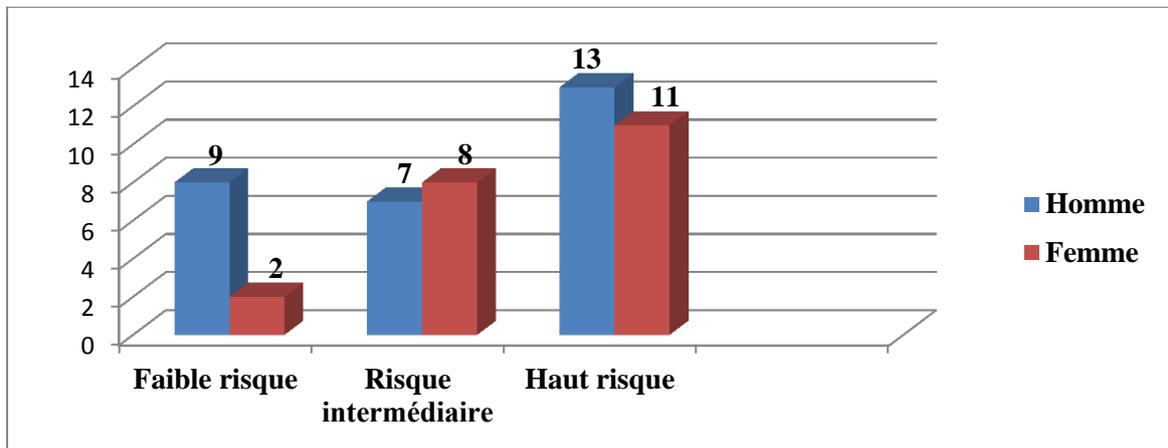


Figure 30 : Répartition des patients selon le sexe et le score pronostique de survie

XIX.Prise en charge thérapeutique des patients

XIX.1 Traitement (TRT) reçu par les patients (tableau LI)

TRT \ Sexe	Aspirine (ASP) 100 mg/J	Saignée	Hydroxyurée(HU)	HBPM (Tinzaparine sodique)	Patients déjà mis sous AVK
Homme	25	26	20	02	06
Femme	20	15	18	00	01
Total	45	41	38	02	07

Tableau LI : Répartition des patients selon le traitement reçu

XIX.2 Combinaisons thérapeutiques (tableau LII)

Protocole \ Sexe	Saignée +ASP	HU +ASP	Saignée +HU +ASP	HU+ anticoagulant	Saignée+HU + anticoagulant	Total
Homme	09	03	13	00	04	29
Femme	03	05	12	01	00	21
Total	12	08	25	01	04	50

Tableau LII : Répartition des patients selon les combinaisons thérapeutiques

Deux patients parmi les 14 scorés à faible risque thrombotique ont été traités par Hydroxyurée :

- Un patient a présenté une hyperleucocytose à 23 G/L et une thrombocytose à 1028 G/L
- Le deuxième patient a présenté une hyperleucocytose à 35 G/L.
- Pour les 12 autres, un programme de saignée en association avec de l'AAS a été institué.

XIX.3. Evaluation du traitement

XIX.3.1. Evaluation globale de la réponse au traitement : (tableau LIII)

L'évaluation est faite selon les critères de l'ELN 2009 pour la réponse au traitement de la PV pour les différentes stratégies thérapeutiques (135).

Quarante-huit patients sont évaluables. Deux perdus de vue (un homme et une femme à j30 et j 1 du TRT respectivement).

Sexe \ Réponse	Total	Hommes	Femmes	P
R. Complète	22	13	09	1 NS
R. Partielle	12	06	06	0,73 NS
Pas de réponse	14	09	05	0,75 NS
Total	48	28	20	

Tableau LIII : Répartition des patients selon la réponse globale au traitement

XIX.3.2. Evaluation des patients par trimestre : (tableaux LIV.1 à LIV.4)

Nous avons procédé à l'évaluation des patients à chaque trimestre en incluant la période de confinement total suite à la pandémie Covid-19.

	A 3 mois (48 pts)			A 6 mois (46 pts)			A 9 mois (41 pts)			A 12 mois (39 pts)		
	RC	RP	Pas de R	RC	RP	Pas de R	RC	RP	Pas de R	RC	RP	Pas de R
Homme	7	10	11	11	9	8	7	8	7	14	7	7
Femme	3	12	5	7	8	3	11	5	3	4	5	2
Total	10	22	16	18	17	11	18	13	10	18	12	9

Tableau LIV.1

	A 15 mois (36 pts)			A 18 mois (34 pts)			A 21 mois (27 pts)			A 24 mois (26 pts)		
	RC	RP	Pas de R									
Homme	11	6	7	10	4	8	5	6	6	5	6	5
Femme	4	4	4	3	5	4	2	2	6	3	5	2
Total	15	10	11	13	9	12	7	8	12	8	11	7

Tableau LIV.2

	A 27 mois (17 pts)			A 30 mois (13 pts)			A 33 mois (10 pts)			A 36 mois (10 pts)		
	RC	RP	Pas de R									
Homme	5	4	2	1	3	2	0	2	2	1	3	1
Femme	0	6	0	1	6	0	1	5	0	2	3	0
Total	5	10	2	2	9	2	1	7	2	3	6	1

Tableau LIV.3

	A 39 mois (6 pts)			A 42 mois (4 pts)			A 45 mois (4 pts)		
	RC	RP	Pas de R	RC	RP	Pas de R	RC	RP	Pas de R
Homme	1	2	0	1	1	0	1	1	0
Femme	1	2	0	1	1	0	1	1	0
Total	2	4	0	2	2	0	2	2	0

Tableau LIV.4

XIX.3.3. Evaluation de la réponse au traitement selon les groupes pronostiques

XIX.3.3.1. Evaluation de la réponse au traitement selon le score pronostique de thrombose

a- Faible risque (tableau LV)

Réponse \ Sexe	Homme		Femme		Total		P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
RC (%)	02	(18)	00	(00)	02	(14)	1 NS
RP (%)	03	(27,5)	02	(66,5)	05	(36)	0,5 NS
Pas de réponse (%)	06	(54,5)	01	(33,5)	07	(50)	1 NS
Total (%)	11	(100)	03	(100)	14	(100)	

Tableau LV : Répartition des patients FR selon le sexe et leur réponse au traitement

b- Haut risque (tableau LVI)

Réponse \ Sexe	Homme		Femme		Total		P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
RC (%)	11	(65)	09	(53)	20	(59)	0,72 NS
RP (%)	03	(17,5)	04	(23,5)	07	(20,5)	1 NS
Pas de Réponse (%)	03	(17,5)	04	(23,5)	07	(20,5)	1 NS
Total (%)	17	(100)	17	(100)	34	(100)	

Tableau LVI : Répartition des patients HR selon le sexe et leur réponse au traitement

XIX.3.3.2. Evaluation de la réponse au traitement selon le score pronostique de survie

a- Haut risque : (tableau LVII)

Réponse \ Sexe	Homme		Femme		Total		P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
RC	09	(69)	06	(60)	15	(65)	0,68 NS
RP	03	(23)	01	(10)	04	(17,5)	0,60 NS
Pas de réponse	01	(8)	03	(30)	04	(17,5)	0,28 NS
Total	13	(100)	10	(100)	23	(100)	

Tableau LVII : Répartition des patients HR (score de survie) selon le sexe et leur réponse au traitement

b- Risque intermédiaire : (tableau LVIII)

Réponse \ Sexe	Homme		Femme		Total		P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
RC	02	(33,5)	03	(37,5)	05	(35,5)	1 NS
RP	00	(00)	04	(50)	04	(29)	0,08 NS
Pas de réponse	04	(66,5)	01	(12,5)	05	(35,5)	0,09 NS
Total	06	(100)	08	(100)	14	(100)	

Tableau LVIII : Répartition des patients RI (score de survie) selon le sexe et leur réponse au traitement

c- Faible risque : (tableau LIX)

Réponse \ Sexe	Homme		Femme		Total		P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
RC	02	(22)	00	(00)	02	(18)	1 NS
RP	03	(33,5)	01	(50)	04	(36,5)	1 NS
Pas de réponse	04	(44,5)	01	(50)	05	(45,5)	1 NS
Total	09	(100)	02	(100)	11	(100)	

Tableau LIX : Répartition des patients FR (score de survie) selon le sexe et leur réponse au traitement

XIX.3.4. Evaluation des patients FR traités par saignées seules

Les douze patients FR (24%) ont été traités par saignée sans traitement cytoréducteur (Tableau LX)

Réponse \ Sexe	Homme	Femme	Total	P
	RC	02	00	02
RP	03	02	05	0,52 NS
Pas de réponse	04	01	05	1 NS
Total	09	03	12	

Tableau LX : Répartition des patients FR selon leur réponse aux saignées.

XIX.3.5. Evaluation de la réponse au traitement chez les patients traités par HU :

Trente-huit patients ont été traités par HU, 36 évaluable (34 HR et 2 FR), les résultats sont présentés dans le tableau LXI

Réponse \ Sexe	Homme	Femme	Total		P
			N	%	
RC	11	09	20	(55,5%)	1 NS
RP	03	04	07	(19,5%)	0,68 NS
Pas de réponse	05	04	09	(25%)	1 NS
Total	19	17	36	(100%)	

Tableau LXI : Répartition des patients selon leur réponse au traitement par HU

XIX.3.6. Délai de réponse

Le délai moyen de réponse partielle est de 5 mois avec des extrêmes de 1 mois et 9 mois.

Le délai moyen de réponse complète est de 5 mois avec des extrêmes de 1 mois et 12 mois.

XIX.3.7. Evaluation de la tolérance et/ou résistance à l'Hydroxy-urée (HU)

XIX.3.7.1. L'évaluation de la tolérance à l'HU

Parmi les 38 traités par HU, 36 sont évaluables : 7 hommes et 6 femmes ont présenté une toxicité à l'HU, les résultats sont présentés dans le tableau LXII

Chez les patients qui ont présenté une toxicité hématologique, le traitement par HU a été suspendu pendant une période allant de 1 mois à 2 mois avec reprise du traitement et adaptation des doses suffisantes pour maintenir une réponse partielle.

Par ailleurs les patients qui ont présenté une toxicité non hématologique ont bénéficié de réduction des doses sans arrêt du traitement.

Critères de toxicité		Tous les patients (13/36)		Homme (7/19)		Femme (6/17)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Toxicité hématologique (10 pts/36)(27,7%)	PNN<1 G/L	02	(5,5%)	02	(10,5%)	00	(00%)
	Hb<10 g/dl	07	(19,4%)	03	(15,7%)	04	(23,5%)
	Plq<100 G/L	05	(13,8%)	04	(21%)	01	(5,8%)
Toxicité non hématologique (11 pts/36)(30,5%)	Cutanée	06	(16,6%)	05	(26%)	01	(5,8%)
	Gastro-intestinale	04	(11%)	02	(10,5%)	02	(11,7%)
	Pneumopathie	02	(5,5%)	02	(10,5%)	00	(00%)
	Neurologique (céphalées)	03	(8,3%)	00	(00%)	03	(17,6%)
	Rénale	03	(8,3%)	01	(5,2%)	02	(11,7%)
	Fièvre	04	(11%)	04	(21%)	00	(00%)

Tableau LXII : Répartition des patients selon les critères de la toxicité à l'Hydroxyurée

XIX.3.7.2. L'évaluation de la résistance à l'HU :

Parmi les 38 patients, 36 sont évaluables, parmi ces 36, cinq (3 hommes et 2 femmes (5/36) soit 13,8 %) ont présenté une résistance à l'HU après 3 mois de traitement à la dose de 2g/J. Les résultats sont présentés dans le tableau LXIII

Critères de résistance	Tous les patients (5/36)		Homme (3/19)		Femme (2/17)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Besoins aux saignées	03	(8,3)	03	(15,7)	00	(00)
Myéloprolifération non contrôlée	04	(11)	03	(15,7)	01	(5,8)
Persistance ou progression de la splénomégalie	02	(5,5)	01	(5,2)	01	(5,8)

Tableau LXIII : Répartition des patients selon les critères de la résistance à l'HU.

- Besoins aux saignées : 3 patients (3 hommes).

- Myéloprolifération non contrôlée : 4 patients (3 hommes et 1 femme).

- Persistance de la splénomégalie : 2 patients (1 femme et 1 homme).

Pour ces patients résistants à l'Hydroxy-urée aucun autre traitement cytoréducteur n'a été institué.

XIX.3.8. Evaluation de la tolérance aux autres thérapies

XIX.3.8.1. La tolérance à l'acide acétyl salicylique (AAS)

Parmi les 43 patients sous AAS (les 5 autres patients étaient sous anticoagulant) 41 sont évaluables (Une patiente perdue de vue à J1 du traitement, le 2^{ème} patient à j30), un seul patient a présenté des épistaxis minimales conduisant à l'arrêt de l'Aspirine. Les autres patients ont présenté une bonne tolérance.

XIX.3.8.2. La tolérance aux saignées :

Parmi les 40 patients qui ont eu des saignées, 6 ont développé une carence martiale et qui a été respectée (tableau LXIV).

		Homme(05)	Femme(01)
Age moyen		53 ans	43 ans
Score de thrombose	FR	05	01
	HR	00	00
Traitement	Saignée+AAS	05	00
Nombre moyen de saignées		11	12
Réponse aux saignées (Hte<45%)		05	01
Délai moyen de réponse (mois)		4	3
Statut actuel de réponse	RC	01	00
	RP	01	01
	Pas de R	03	00

Tableau LXIV : Caractéristiques des patients ayant faits une carence en fer

XIX.3.8.3. La tolérance aux anticoagulants :

Un seul patient à HR thrombotique sous HBPM type Tinzaparine sodique a présenté un hématome fémoral suite à une coronarographie pour un infarctus du myocarde nécessitant l'arrêt de l'anticoagulant et la mise en route d'un traitement symptomatique (repos, anti inflammatoire local et antalgique), la reprise du traitement a été décidée après résorption de l'hématome.

XX.Complications survenues au cours du suivi des patients

- Thrombose veineuse profonde fémorale, thrombose partielle du sinus latéral gauche, Infarctus du myocarde, hématome fémoral, 1 patient.
- Hyperuricémie : 3 patients (2 femmes et 1 homme).
- Goutte : 1 patient.
- Insuffisance rénale chronique (IRC) : 2 patients (1 homme, 1 femme).
- Hypertension artérielle (HTA) : 1 patient.
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) : 1 patient.
- Cardiomyéopathie dilatée (CMD) : 1 patient.
- Accident ischémique transitoire : 1 patient.
- Carence en fer : 6 patients (5 hommes, 1 femme).

XXI.Devenir des patients

Quarante-huit patients sont vivants, toujours suivis en consultation, 2 sont perdus de vue (Tableau LXV).

Sexe	Haut risque thrombotique		Faible risque thrombotique		Total
	Homme	Femme	Homme	Femme	
Réponse complète (RC)	11	09	02	00	22
Réponse partielle (RP)	03	04	03	02	12
Pas de réponse	03	04	06	01	14
Sous HU	16	16	02	00	34
En arrêt d'HU pour Toxicité	01	01	00	00	02
Nouvellement mis sous HU	01	00	03	01	05
Sous AAS seule	00	00	05	02	07

Tableau LXV : Statut des patients à la fin de l'étude

A la fin de l'étude, cinq patients ont été intégrés dans le protocole HU :

- Pour 1 patient qui a balancé au haut risque thrombotique par son âge > 60 ans.
- Pour les 4 autres (3 hommes et 1 femme) par progression de leur maladie (GB >15 G/L).

Courbe de survie actuarielle

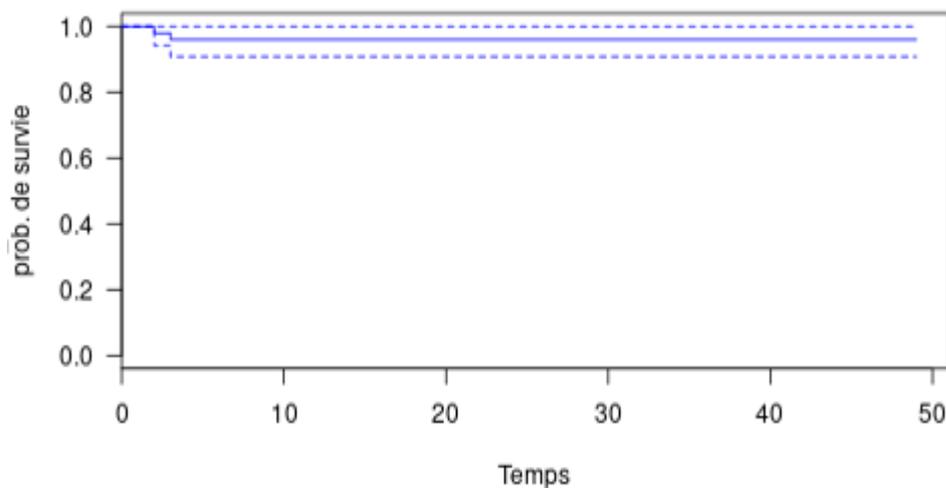


Figure 31 : Courbe de survie globale (50 patients)

La probabilité de survie est de 94% à 4 ans.

XXII. Discussion

➤ Caractéristiques épidémiologiques

Nombre de cas et répartition annuelle

Notre étude prévoyait de recruter 30 patients ; cet objectif a été totalement atteint puisque notre population d'étude est actuellement de 50 patients et ce malgré les difficultés de recrutement pour les années 2019 et 2020, difficultés liées à la pandémie Covid-19.

Dans notre série le nombre de patients recrutés par an est en moyenne de 12, avec des extrêmes de 09 en 2017 et 17 en 2018.

Les disparités entre les années s'expliquent par un recrutement sur les 6 derniers mois de l'année 2017 et la pandémie de Covid 19 en 2019 et 2020

▪ Taux d'incidence.

Les taux d'incidence rapportés dans la littérature (0,67 / 100000 hbts pour Titmarsh en 2014) (5).

En 2018, en France, l'incidence pour 100 000 habitants/an est estimée à 1 pour les hommes et 0,6 pour les femmes, avec un sex-ratio de 1,7 (2)

En Algérie une enquête épidémiologique qui a été réalisée sur une période de 10 ans (2002-2011), a rapporté une incidence en progression, qui passe de 0,07 (en 2002) à 0,15 (en 2011) (6).

▪ Age des patients

L'âge médian de nos patients est de 60 ans [34 à 85] et le sex ratio est de 1,4, rejoignant ainsi les résultats de l'étude nationale de (2002-2011) qui a rapporté un âge médian au diagnostic de 60 ans [19 à 92 ans], et un Sex-ratio à 1,32(6)

Dans une étude américaine incluant les syndromes myéloprolifératifs (MPN) et syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques, l'âge médian à la présentation initiale des patients atteints de PV était de 65 ans (3). Selon la même étude, la prédominance masculine a été notée, ce qui concorde avec nos résultats pour la répartition entre les sexes (sex ratio est de 1,4), alors que l'âge élevé dans cette étude est le reflet de la courbe de distribution des âges en Occident.

Cela a été appuyé par une autre étude Européenne menée par Odile Moulard et al, où l'âge médian au diagnostic de la PV était aussi de 65 ans (143).

L'équipe de A Tefferi dans son étude internationale a rapporté un âge médian des patients au diagnostic de 61 ans (18-95) (80) ce qui concorde avec nos résultats.

La PV est très rare avant 40 ans (moins de 10% des patients), elle est exceptionnelle chez l'enfant et l'adolescent (1% des patients ont moins de 25 ans et 0,1% ont moins de 20 ans (80)

Dans notre cohorte, 8% des patients sont âgés de moins de 40 ans vs 10% dans l'étude nationale de Belekhal et al (6).

Plus de 80% de nos patients sont âgés de 40 à 80 ans. On note deux pics de fréquence, l'un entre 40 et 59 ans avec un sex ratio de 0,5 en faveur des hommes et l'autre entre 60 et 79 ans où le sex ratio est de 1.

Dans une étude danoise, Frederiksen et al (144) ont montré un taux de PV diagnostiquée avant 50 ans de 15,5%, un taux inférieur au taux enregistré dans notre étude qui est de 22% ; par ailleurs Belakhal (6) dans l'étude nationale a rapporté un taux similaire dans la même tranche d'âge et qui est de 21,5% ; cela est expliqué par le jeune âge de notre population.

Par ailleurs un pic de fréquence avec des taux qui se rapprochent dans les trois études pour la tranche d'âge de 50 à 69 ans avec une légère supériorité dans notre étude 50% vs 48,7%(6) vs 47,4% (144), témoignant de l'âge jeune de notre cohorte.

A l'inverse pour les patients de plus de 70 ans, nous avons enregistré un résultat qui se rapproche de celui noté dans l'étude nationale (28% vs 29,7%), et inférieur au taux de l'étude danoise (37,1%) qui est expliqué par la population plus âgée que la nôtre (144).

Etude	Age (ans)					Sex ratio
	Age médian	Age<40	Age<50	Age 50-69	Age>70	
Notre étude (50pts)	60(34-85)	8%(4 /50)	22%(11/50)	50%(25/50)	28%(14/50)	1,4
Etude nationale (2002-2011) SE Belakehal et al (484pts) (6)	60(19-92)	10%	21,5%	48,7%	29,7%	1,32
Etude Américaine Srouf SA et al (3)	65 ans	NP	NP	NP	NP	NP
Etude européenne Odile Moulard et al (143)	65 ans	NP	NP	NP	NP	NP
Etude internationale A Tefferi et al (1545 pts) (80)	61 (18-95)	10%	24%	NP	NP	0,97
Etude danoise. Frederiksen H. et al (144)	65,5	NP	15,5%	47,4%	37,1%	NP

Tableau LXVI : Tableau comparatif des caractéristiques épidémiologiques

➤ **Les antécédents des patients :**

▪ **La profession des patients :**

L'étiologie de la PV reste inconnue comme tous les syndromes myéloprolifératifs, par ailleurs des facteurs de risque ont été incriminés à savoir l'exposition au benzène et au pétrole(8).

Dans notre cohorte, 5 patients ont eu une profession à risque (maçon, peintre, tolier, agriculteur, et pompiste)

- **Le Tabac :** le tabac a été associé à un risque augmenté de PV (8) ,7 (14%) de nos patients étaient tabagiques, un taux qui se rapproche du taux enregistré dans l'étude de Tefferi et qui est de 16%. Très récemment, l'incidence de la NMP s'est avérée étroitement liée aux habitudes tabagiques (135) qui sont généralement plus fréquentes chez les hommes.

- **Les Comorbidités :**

- L'HTA est notée comme ATCD chez 23 (46%) des patients vs 27% dans l'étude nationale (6). Le taux d'hypertendus dans notre cohorte est le même noté par Tefferi dans son étude (46%).
- Six (12%) de nos patients sont diabétiques vs 8,4% dans l'étude de Tefferi (80)

- **Les antécédents de thrombose :**

Sept de nos patients ont présenté dans leurs ATCDs des thromboses survenant 6 mois à 6 ans précédant le diagnostic de PV. (2 AVC ischémiques, 2 IDM, 1 thrombose de la veine porte, 1 thrombophlébite, et 1 thrombose de la veine oculaire)

- **Don de sang :**

Un patient dans notre cohorte était un donneur régulier de sang. Dans la littérature les études anciennes avaient démontré un risque plus élevé de PV chez les donneurs de sang, mais ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude plus récente sur 46 donneurs ayant un taux d'hémoglobine élevé (9)

- **Néoplasie familiale :**

Deux études observationnelles ont montré un risque plus élevé de PV chez les apparentés d'un patient atteint de SMP, par rapport à la population générale(10,11), avec un risque augmenté de PV chez les patients dont un parent était atteint de PV, de leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, ou de cancer du sein (11).

Dans notre cohorte, 9 patients ont un parent suivi pour néoplasie ; parmi ces patients, 2 ont des frères suivis pour hémopathie maligne (Myélofibrose et myélome multiple), un patient a une sœur traitée pour cancer du sein, les autres avaient des parents suivis pour néoplasie digestive (02), ou autres (04).

- **Présentation clinique des patients**

Dans notre étude, près de la moitié des cas de PV (44%) ont été découverts fortuitement vs 41% dans l'étude nationale de Belakhal et al (6).

- **L'érythrose**

Il s'agit classiquement du signe le plus commun décrit dans les polyglobulies sans spécificité en ce qui concerne la PV ; il a été rapporté chez 43 pts dans notre étude.

- **Les signes d'hyperviscosité :**

Les céphalées, les vertiges et les bourdonnements d'oreilles sont retrouvés à la présentation clinique de nos patients dans 50 % des cas, un taux qui rejoint le taux rapporté dans l'étude de Belakhal et al(6), mais il est 2 fois plus important que le taux noté par Tefferi dans son étude (28,5%) (80).

- **Le prurit**

Il a été rapporté dans 36% des cas de notre étude ; ce taux est 3 fois plus important que celui noté dans l'étude nationale (10,53%) mais il est similaire au taux observé dans l'étude de Tefferi (36%) ; Dans la littérature il est rapporté dans plus de la moitié des cas. Ce prurit n'est remarquable que lorsqu'il est aquagénique (57).

- **La splénomégalie**

La splénomégalie palpable dans notre étude est notée dans 46% (sans différence significative pour les 2 sexes) vs 36 % des cas dans l'étude internationale (80) ; ceci est probablement dû au retard de consultation de nos patients rejoignant les stades avancés de la maladie ou la splénomégalie est retrouvée dans 50 à 75% des cas. La splénomégalie est habituellement peu volumineuse et parfois découverte à l'échographie (61) ; elle constitue un argument fort en faveur du caractère primitif de la polyglobulie.

Dans notre étude, de manière significative ($p = 0,01$) cette splénomégalie n'est retrouvée que dans les cas de PV JAK2V617F positif.

Présence	Groupe JAK2 + vs Groupe JAK2 -	Test de Wilcoxon Mann-Whitney
Splénomégalie	23 00	P = 0,01

Tableau LXVII : Présence de la splénomégalie en fonction du statut mutationnel (JAK2)

- **Les caractéristiques biologiques des patients au diagnostic**

- **Taux d'hémoglobine**

Paramètres	Notre étude : 50 cas			Etude Tefferi : 1545 cas			p
	Tous	Femmes	Hommes	Tous	Femmes	Hommes	
Hb médian en g/dL	18,7	17,8	19,3	18,4	17,7	18,9	0,7 NS

Tableau LXVIII: Répartition du taux d'hémoglobine par sexe, comparaison avec Tefferi.

Les données de notre série rejoignent celles de Tefferi concernant le taux médian d'Hb pour les deux sexes (80).

Nous avons noté un taux d'hémoglobine inférieur au taux de référence OMS 2016 dans le diagnostic de la PV chez 1 homme (2%) (Hb = 15,8) et 3 femmes (6%) (Hb = 16/15,8/15 respectivement) soit au total dans 8% des cas, tandis que le taux d'Hte est supérieur à 49% et 48% chez tous les hommes et femmes respectivement sauf pour 2 femmes.

Nous avons noté également que 12 hommes (41%) et 5 femmes (24%) avaient un taux d'Hb inférieur au taux de référence de la classification OMS 2008 (H : < 18,5 g/dL ; F : < 16,5 g/dL).

Plus de la moitié des hommes (17/29)(59%),et la majorité des femmes (19/21)(90,5%) avaient une érythrocytose absolue : Hb >18,5g/dl (ou Hte > 55,5%) pour les hommes ,et Hb >16,5g/dl (ou Hte > 49,5%) pour les femmes en conformité avec ce qui est rapporté dans la littérature (172, 173).

Il n'existe aucune différence significative entre les taux chez les hommes et celui chez les femmes.

▪ Taux d'hématocrite

En dehors d'un état de déshydratation extracellulaire, d'une macrocytose ou d'une microcytose, le taux d'hématocrite traduit réellement le volume des globules rouges sur le volume total de sang et constitue donc un examen significatif et représente une donnée importante dans la caractérisation d'une polyglobulie (80)

	Notre étude : 50 cas			Etude Tefferi : 1545 cas			
Paramètres	Tous	Femmes	Hommes	Tous	Femmes	Hommes	p
Hte median en %	58,8	56,9	60	55	54	57	0,15

Tableau LXIX: Comparaison du taux d'Hte selon Tefferi et notre étude.

Nous notons que tous les hommes ont un taux d'Hte supérieur au taux de référence OMS 2016 dans les critères de diagnostic de la PV (49%), et que 19 femmes (90,5%) ont rempli également ce critère (Hte > 48%).

Plus de la moitié des hommes (59%), et la majorité des femmes (90,5%) avaient une érythrocytose absolue, c.à.d. un taux d'Hte > 55,5% chez l'homme et > 49,5% chez la femme.

Il n'existe aucune différence significative entre le taux d'Hte chez les hommes et celui chez les femmes ainsi qu'entre les résultats de notre cohorte et celle de Tefferi (80).

Ces deux critères majeurs (Hb et Hte) ne suffisent pas par eux même à assoir le diagnostic de PV, puisqu'ils peuvent être présents dans l'érythrocytose idiopathique, cependant ils constituent des arguments forts pour soupçonner une PV en compagnie d'autres signes cliniques (splénomégalie, signes de thrombose) et biologiques (EPO basse ou subnormale, BOM montrant une hyperplasie globale des trois lignées sanguines sans signes de dysplasie, mutations JAK2V617F/Exon 12) (80).

▪ Le taux de Globules Blancs

Une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile modérées sont de grande valeur diagnostique lorsqu'elles sont présentes, elles représentent un argument en faveur du caractère primitif de la polyglobulie. Cette hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile est présente dans plus de 60% des cas ; elle se situe entre 12 G/L et 25 G/L (62).

Dans notre étude, dix-neuf hommes (19/29) soit 65,5% et 17 femmes (17/21) soit 81% ont présenté un taux de GB > 10 G/L au diagnostic sans différence significative (p =0,34). Les taux retrouvés chez l'homme dans notre étude sont plus élevés que ceux de l'étude de Tefferi (80)(65,5% vs 49,5%) sans différence

significative(p=0,12); le taux retrouvé chez les femmes est beaucoup plus important que celui noté dans l'étude de Tefferi (80)(81% vs 48%) avec une différence significative (p = 0,003) portant sur les femmes dont l'hyperleucocytose est très fréquente (81%) au cours de la PV.

Par ailleurs une hyperéosinophilie est présente chez 4(8%) de nos patients, une hyperbasophilémie chez 14 (28%), et une hypermonocytose chez 8 (16%), sans différence significative entre les 2 sexes.

▪ Taux de plaquettes

Une hyperplaquettose est notée chez 86 % des femmes (18/21) vs 58,5 % chez les hommes (17/29) avec une différence significative (p = 0,018%) au-delà de 500 G/L.

Taux de plaquettes (G/L)	Total	Homme		Femme		p
		N	(%)	N	(%)	
≤ 400	15	12	(41,5)	03	(14)	0,06
> 400	35	17	(58,5)	18	(86)	0,06
> 500	30	13	(45)	17	(81)	0,018

Tableau XXVI: Répartition des patients selon le taux de plaquettes et par sexe

➤ La Biopsie Ostéo Médullaire

La biopsie ostéomédullaire (BOM) fait partie des critères majeurs OMS 2016, selon lesquels elle est nécessaire au diagnostic de PV (sauf en cas d'hémoglobine > 18,5 g/dL chez l'homme ou > 16,5 g/dL chez la femme, s'il existe une mutation de JAK2 et que l'EPO sérique est normale ou subnormale) (146).

Elle a été systématique dans notre étude et a concerné 47 patients (94%) ; trois patients ont refusé cet examen.

L'analyse de la BOM a été faite par les anatomopathologistes du CHU Blida, après plusieurs séances de travail en collaboration pour que les recommandations internationales soient appliquées.

Ces recommandations portent sur la cellularité (richesse), l'expression de l'hyperplasie de chacune des lignées, la recherche de signes de dysplasie, l'appréciation de la trame réticulinique, de la fibrose et de la myélosclérose ainsi que l'évaluation du CD34.

Barbui,T et al (63) ont montré dans une étude sur 397 patients , que les caractéristiques de la BOM étaient compatibles avec le diagnostic de PV en montrant une hypercellularité ajustée en fonction de l'âge (panmyélose : augmentation de toutes les lignées cellulaires hématopoïétiques) comprenant une augmentation du nombre de mégacaryocytes sans anomalies significatives mais avec une différence notable de taille, chez 140 PV classées comme PV masquées (mPV). Ces patients étaient plus des hommes, avaient

plus de thromboses artérielles antérieures et présentaient des taux de plaquettes supérieurs aux taux définis par l'OMS ($> 450 \times 10^9/L$) pour de diagnostic de la TE.

Dans notre étude, pour 27 patients le diagnostic a été posé à la première lecture de la BOM.

La BOM a confirmé après relecture le diagnostic chez 47 pts chez qui elle a été réalisée

Parmi les patients dont le profil PV n'a pas pu être retenu par les anatomopathologistes du CHU Blida en première lecture, 20 cas ont spécialement bénéficié d'une relecture voire de compléments d'analyse qui ont abouti au redressement du diagnostic de PV dans 20/20.

Pour ces 20 patients initialement déclarés non PV on compte 14 TE, 4 syndromes MP sans conclusion, 1 LAM et une BOM non concluante.

Les patients de ce groupe qui ont eu initialement un diagnostic anatomopathologique d'une TE (14 pts : 7 hommes et 7 femmes), avaient un taux d'Hb qui remplissait les critères du diagnostic OMS 2016 ; ils avaient des antécédents de thromboses dans 43% des cas, et des taux de plaquettes supérieurs à $450 \times 10^9/L$ dans 86% des cas avec un taux médian de $711 \times 10^9/L$.

Chez 7 patients non mutés pour le JAK2, la BOM nous a permis de poser le diagnostic de PV avec certitude chez 4 d'entre eux, en association avec le 1^{er} critère majeur et le seul critère mineur (Epo).

Par conséquent, pour éviter un sous-diagnostic de PV, les nouvelles propositions à l'OMS 2016 concernant les directives de diagnostic de PV incluent non seulement un abaissement des valeurs seuils pour Hb/Hte pour capturer le spectre complet des PV, mais également l'évaluation des biopsies médullaires comme critère majeur. Comme cela a été récemment soulignée la détermination du statut mutationnel JAK2 seul, sans examen morphologique ne suffit pas à différencier une PV d'une TE, sauf si le taux d'allèles mutés est très important (32,75).

La biopsie de la moelle osseuse peut être importante ou non ? Ainsi, dans la PV pour les patients qui ne remplissent pas tous les critères, par exemple être positif à JAK2 V617F alors que le taux l'hémoglobine n'est pas $> 16,5$ (femme) ou $> 18,5$ g/dl (homme) cela nécessitera évidemment une biopsie de moelle osseuse.

Il sera aussi nécessaire de pratiquer un bilan martial, une ferritinémie et si la ferritinémie est effondrée, ce patient peut avoir une authentique PV, même si l'hémoglobine ne répond pas nécessairement aux critères définis.

En ce sens, lorsque les paramètres requis ne correspondent pas strictement à la classification et aux critères de diagnostic de l'OMS 2016, il faut absolument examiner rigoureusement la biopsie ostéomédullaire comme le stipulent les lignes directrices du NCCN [National Comprehensive Cancer Network] afin de pouvoir caractériser au mieux la PV.

Cela a été le cas dans notre étude, où non seulement cette BOM a été systématique, mais surtout a fait l'objet d'une attention très particulière dans sa réalisation, dans l'application protocolaire des critères définis par les études internationales, dans la pratique systématique de la recherche du CD34, de la réticuline et de la fibrose. Elle a ainsi constitué entre les mains d'anatomopathologistes spécialisés et impliqués dans l'aboutissement de ce travail, un des points forts de notre étude.

La BOM peut montrer au diagnostic une discrète myélofibrose réticulinique (grade1) de grande valeur diagnostique et pronostique, elle est objectivée chez 14% des patients (76), due probablement à la durée du processus pathologique précédant la présentation des patients.

Dans notre étude une fibrose de grade I a été notée chez 6% des patients vs 14% dans l'étude De Barbui et al (76) sans différence significative ($P=0,18$). Dans la même étude il a été montré que les caractéristiques cliniques et biologiques étaient pour la plupart similaires, à l'exception de la fréquence élevée de la splénomégalie palpable chez les patients qui ont présenté une fibrose ($P < 0,01$). Dans notre cohorte, les 3 patientes qui ont présenté une fibrose médullaire avaient une splénomégalie palpable au diagnostic.

➤ **La recherche de la mutation JAK2.**

La réalisation d'une recherche de mutation (JAK2V617F et/ou Exon 12) est le deuxième point fort de notre étude par la systématisation de cette recherche et le taux de positivité (86%) qui se rapproche sensiblement des résultats exprimés dans les grandes études de la littérature (149,167,177).

Près de 95 % des patients atteints de PV portent des mutations JAK2 V617F dans l'exon 14 de JAK2, tandis que 2 à 3 % des patients porteurs de PV et négatifs pour JAK2 V617F dans l'exon 14 portent des mutations de l'exon 12 JAK2 (177). Ainsi, l'analyse des mutations JAK2 représente le test de laboratoire le plus précieux et le plus fiable pour diagnostiquer la PV. Les résultats cliniques ne différaient pas significativement entre les patients avec des mutations JAK2 V617F et ceux avec des mutations de l'exon 12 JAK2 (168)(177). Chez les patients avec une PV mutée par JAK2 V617F, une augmentation persistante ou progressive de la charge allélique JAK2V617F était le prédicteur le plus fort de la transformation en myélofibrose (104).

Ainsi, devant une vraie polyglobulie, la détection de la mutation JAK2V617F est primordiale.

La mutation V617F du gène JAK2 est mise en évidence par technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) sur prélèvement sanguin.

Cet examen est relativement simple et demeure le plus spécifique dans le diagnostic de la maladie de Vaquez. Sachant que les mutations de JAK2 représentent 95% des cas de PV, l'absence de telles mutations rend le diagnostic peu probable. De ce fait, la recherche des mutations figurent en première intention dans le diagnostic de polyglobulie.

Chez les personnes atteintes de la maladie de Vaquez, lorsque le JAK2 est positif, L'homozygotie correspond à deux allèles mutés par cellule, suite à une recombinaison mitotique. L'hétérozygotie ne concerne qu'un seul allèle muté.

L'homozygotie serait associée à une érythroïèse et une granulopoïèse stimulées, une augmentation de l'hémoglobine, une diminution des plaquettes ainsi qu'une plus grande incidence de splénomégalie, de prurit et de fibrose par rapport aux patients hétérozygotes.

Dans une méta-analyse incluant 52 études (-2018), réalisée aux États-Unis, en Chine, au Brésil et en Europe, il a été montré que la fréquence de la mutation JAK2V617F variait de 46,7 à 100 % chez les patients atteints de PV. La fréquence de la mutation MPL et CALR était de 0 % dans PV. Ainsi, du fait de la fréquence élevée de la mutation JAK2V617F dans la PV, le diagnostic de cette hémopathie ne doit pas être posé uniquement sur les caractéristiques cliniques et hématologiques mais doit inclure le dépistage génétique des patients (167).

En Grèce, Spetelas et coll (151) rapportent une fréquence de 81,4%, en Arabie Saoudite la fréquence de la mutation V617F chez les PV est de 91% (152) , alors qu'elle est de 96% au Brésil selon Monte.Mor (153).

Ces variations de fréquence de la mutation V617F observées localement sont liées à la non standardisation des critères de diagnostic en incluant peut être des polyglobulies secondaires en absence de demande du dosage de l'EPO sérique selon les recommandations de l'OMS (154) pour la majorité des patients dans les tests de routine dans nos centres hospitaliers.

Dans notre étude, la mutation JAK2V617F, systématiquement recherchée, a été détectée chez 43/50 patients ce qui correspond à 86 % des cas sans différence significative entre les laboratoires où elle a été pratiquée ; elle se situe dans la fourchette haute des résultats exprimés dans la littérature (149).

Ce taux est supérieur à celui rapporté par l'étude locale de Harieche et al (2014) au centre de Pierre et Marie-curie (CPMC) à Alger (145) où la fréquence était de 68,75% (11/16). Le taux observé chez nos patients est légèrement supérieur au taux noté dans le travail de thèse du Dr Benmansour de l'Ouest algérien qui était de 81,6% (80/98) (146 bis) ; cependant ce taux est inférieur à ce qui est décrit dans la littérature où la mutation est observée dans 95 à 97% des cas des patients atteints de PV (21) (147) (148) (149). Pour notre étude, cela peut être expliqué par la taille des échantillons étudiés et la sensibilité des tests utilisés dans la détermination de la mutation qui diffère d'un laboratoire à un autre.

La charge allélique de JAK 2 n'a pu être réalisée que dans 11 cas et n'a pas été analysée par rapport aux facteurs de risques cliniques du fait de la taille faible de notre échantillon.

Une fréquence du taux moyen du clone muté à 89%, a été rapportée au Maroc dans l'étude des patients atteints de PV de Benmoussa et coll (2009) (150) ; ce taux est supérieur à celui que nous rapportons dans notre étude, certainement au vu de l'effectif réduit de notre série.

La charge allélique est une donnée qu'il faudra analyser très sérieusement dans les SMP Ph1 négatifs ; en effet de plus en plus d'études soutiennent l'idée que la charge de l'allèle JAK2V617F est en corrélation avec le phénotype clinique des SMP Ph1 négatif (32)

Ainsi, la PV serait la pathologie qui se distingue nettement de la TE. En effet dans la TE, la charge allélique en JAK2V617F est dans la, grande majorité des cas inférieure à 50% ; Moins de 3% des cas de TE sont homozygotes pour cette mutation (75)

Dans une étude chinoise portant sur 635 cas porteurs de PV, de TE ou de MFP, il est clairement montré que la charge de l'allèle JAK2V617F dans la TE était significativement inférieure à celle de la PV (p=0,001) (142).

Il existe actuellement un consensus sur le fait que la présence d'une charge plus élevée de l'allèle V617F, c'est à dire sur la base d'une plus forte activation des voies de signalisation intracellulaires, est associée au phénotype clinique de la Polyglobulie de Vaquez ; de même plus la charge allélique est importante, plus cela indique un phénotype plus agressif de PV (26).

▪ **Particularités chez les patients avec JAK2V617F négatifs**

Dans notre étude, quarante-trois (86%) patients ont remplis ce critère (JAK2 +) , 41(85,5%) d'entre eux ont eu des taux bas (< 2,6 mIU/ml et chez 7 patients non mutés, le diagnostic a été posé par les 2 autres critères majeurs 1 et 2 (Hb ou Hte et la BOM) et le critère mineur (Epo).

Dans notre étude, les patients avec JAK2V617F négatif se distinguent par l'absence de splénomégalie (p= 0,01) par un taux de globules blancs et un taux de PNN dans les normes habituellement admises comparativement à ceux ayant un JAK2V617F positif chez qui la splénomégalie est fréquente et l'hyperleucocytose (p = 0,002) avec polynucléose neutrophile (p = 0,004) ainsi que par un taux d'EPO sérique plus élevé (p = 0,01).

Présence	Groupe JAK2 + vs Groupe JAK2 -		Test de Wilcoxon Mann-Witney
Erythrose	37	05	P = 0,31 NS
Prurit	16	02	P = 1. NS
Splénomégalie	23	00	P = 0,01
Thrombose	7	00	P = 0,57 NS
Taux de RC	19	05	P = 0,23 NS

Tableau XXXVI : Comparaison des données cliniques des patients JAK2V617F positifs vs patients JAK2V617F négatif.

Taux médian	Groupe JAK2 + vs Groupe JAK2 -		Test de Wilcoxon Mann-Witney
Hémoglobine (g/dl)	18,82	18,23	P = 0,51 NS
Hématocrite (%)	56,49	59,17	P = 0,20 NS
Globules rouges(millions/mm ³)	7,51	6,97	P = 0,09 NS
Globules blancs (G/L)	15,958	8,089	P = 0,002
Polynucléaires Neutrophiles (G/L)	12,565	5,457	P = 0,004
Lymphocytes (G/L)	2,202	2,094	P = 0,84 NS
Plaquettes (G/L)	614,255	472,857	P = 0,15
Erythropoïétine (mIU/ml)	1,39	5,01	P = 0,01
Vitamine B12 (pg/ml)	356,75	540,5	P = 0,30 NS
Ferritinémie (µg/l)	27	131	P = 0,52 NS

Tableau XXXVII: Comparaison des examens biologiques des patients JAK2V617F positifs vs patients JAK2V617F négatifs

Dans la littérature, lorsque la mutation JAK2V617F n'est pas retrouvée dans la PV, la recherche de mutation dans l'exon 12 est pratiquement revenue positive dans tous les cas, ce qui fait dire à certains auteurs qu'il n'existe pas de PV sans mutation JAK2V617F ou de l'exon 12 (149).

La mutation de l'exon 12 est aussi retrouvée fréquemment dans l'érythrocytose idiopathique, avec cependant des taux élevés d'EPO sérique contrairement à la PV où le taux d'EPO est très bas ou à la limite de la normale ; de même à l'étude de la biopsie médullaire, l'hyperplasie ne touche que la lignée érythrocytaire dans l'érythrocytose idiopathique, contrairement à celle retrouvée dans la PV où elle porte sur les trois lignées hématopoïétiques (érythroblastes, mégacaryocytes, cellules granuleuses).

A ce jour, plus de 37 mutations de l'exon 12 ont été décrites (27). Ces mutations aboutissent à une activation constitutive de JAK2 comparable à la mutation JAK2V617F. Contrairement à JAK2V617F, elles sont spécifiques de la PV et ne sont pas retrouvées dans la TE ou la MFP. Elles sont toutefois présentes dans les

formes compliquées telles que LAM post-PV (29) ou MF post-PV (30). Chez certains patients, les 2 mutations JAKV617F et JAK2 exon 12 peuvent coexister (31).

Les résultats de notre étude concernant cette mutation (Sept cas JAK2V617F négatifs et Exon 12 négatifs). Les résultats négatifs seraient dus au fait que de nombreux gènes sont impliqués dans les mutations de ce site, rendant cette recherche plus complexe et plus difficile (175). Il faut à cet effet savoir qu'un test permettant de détecter les mutations dans l'exon 12 du gène JAK2 avec un degré élevé de sensibilité analytique est pratiqué en occident car des travaux antérieurs ont révélé que plusieurs patients présentaient une mutation dans une petite fraction seulement de l'ADN testé. Pour augmenter la sensibilité analytique du test, il faut supprimer l'amplification de la séquence normale (175).

La mutation MPL (exon 10) recherchée chez 2 patients doubles négatifs (JAK2V617f nég, Exon12 nég) est revenue négative. Cette mutation n'a pratiquement jamais été rapportée dans la PV (156). Elle est plus spécifique de la TE et de la MF.

Il en est de même de la mutation CALR. Cependant, une étude a rapporté deux patients PV négatifs pour JAK2 V617F qui portaient la mutation CALR de type 1 (52-bp del) dans les granulocytes périphériques au moment du diagnostic. Les deux patients avaient un taux d'hémoglobine supérieur au seuil de diagnostic (y compris selon les critères révisés de l'OMS en 2016), une numération plaquettaire modérément élevée et une numération leucocytaire normale, et la biopsie de la moelle osseuse a montré une hypercellularité. Aucune mutation n'a été trouvée dans les exons 12, 13 et 14 de JAK2 ou dans l'exon 10 de MPL pour aucun des patients. Néanmoins, il ne s'agit que d'un cas isolé, et les études ultérieures, y compris le diagnostic moléculaire rétrospectif de 524 patients JAK2 V617F-négatifs avec suspicion de MPN, n'ont pas réussi à identifier les mutations CALR chez les patients atteints de PV (179).

➤ Taux d'EPO

Les 48 patients qui ont bénéficié du dosage d'EPO ont remplis ce critère mineur, 41 (85,4%) d'entre eux ont eu des taux bas (< 2,6mIU/ml), et 07 (14,6%) des taux normaux, résultats en conformité avec les exigences de la classification OMS 2016. Pour les 2 autres patients ne disposant pas de dosage EPO, (un homme et une femme) ils avaient tous les 2 les 3 critères majeurs.

Toutes les femmes ayant fait cet examen (20) ont eu un taux d'EPO inférieur à la normale basse.

Chez les hommes ayant fait cet examen, 7 (25%) ont eu un taux d'EPO normal tandis que 21 (75%) ont eu un taux inférieur à la normale basse.

Il existe une différence significative ($p=0,03$) entre les hommes et les femmes, ces dernières ayant toutes un taux inférieur à la normale.

Etude	Taux Epo normal (mIU/ml)	Valeur P
Notre étude (50 pts)	7 / 48 (2,6-18,5)	0,03
Lupak.O et al (75 pts)	24 / 75 (3.7–31.5)	

Tableau LXX : Taux d'EPO selon notre étude comparée à celle de Lupak.O. (159)

Un taux bas d'érythropoïétine (EPO) est un critère diagnostique mineur spécifique d'une polyglobulie primitive. Sa valeur diagnostique est discutée face à l'apport de la biologie moléculaire, il permet de rattraper les rares cas de PV non mutés pour le JAK2.

L'équipe d'Oleksandra Lupak, dans une étude récente de 2019 incluant 75 patients atteints de PV, a montré que 32% avaient des taux d'EPO dans les limites de la normale, ce taux est significativement plus important que le taux noté dans notre série (P= 0,03) ; dans cette étude il a été montré également que le niveau d'EPO était positivement corrélé avec l'obésité et le tabagisme, ce qui fait de l'EPO un marqueur diagnostique peu fiable chez ces patients (183)

Dans notre étude, nous avons noté chez les patients qui avaient des taux d'EPO normaux un IMC élevé dans 6 cas d'entre eux (86%) dont 3 en surpoids et 3 obèses. En ce qui concerne le tabac 2 d'entre eux sont tabagiques (29%).

➤ Etude cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques les plus communément retrouvées dans la PV (présentes dans environ 11% de cas de PV) sont des délétions (del(20q)), et les trisomies 8 et 9 (169) ; dans cette étude la trisomie 8 survient surtout chez les sujets de plus 60 ans(169).

La trisomie 9 est détectée lors de la réalisation d'une Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) à la recherche de la translocation 9;22.

Les autres anomalies (del 20q et trisomie 8) sont retrouvées à l'étude du caryotype (169).

Dans notre étude, la réalisation systématique d'une hybridation in situ (FISH) chez nos patients nous a permis d'éliminer formellement une leucémie myéloïde chronique ce qui constitue une expérience unique en Algérie dans ce domaine. Il s'agit d'une rare cohorte où cet examen a été systématiquement pratiqué et représente à nos yeux un passage obligatoire dans le diagnostic d'un syndrome myéloprolifératif quel qu'il soit et a fortiori dans la PV.

La systématisation de cet examen dans le diagnostic de PV dans notre étude est donc un autre point fort de notre travail.

Le caryotype réalisé dans 10 cas nous a permis dans 7 caryotypes interprétables de retrouver une trisomie 8 dans un cas et une trisomie 9 dans un autre cas et ainsi de conforter le diagnostic de PV pour ces deux cas par l'existence d'une clonalité.

En effet ces anomalies sont décrites dans la PV (169) comme relativement fréquentes.

D'autres marqueurs pronostiques rapportés pour la PV comprennent un caryotype anormal, identifié comme un facteur de risque de thrombose veineuse (180).

Le caryotype est aussi un examen clé dont la nécessité sera probablement affirmée dans les futures mises à jour des classifications des SMP et en particulier de la PV eu égard aux nouvelles thérapeutiques ciblées en cours de validation.

➤ **Comparaison dans l'application des critères diagnostiques OMS 2008 vs OMS 2016**

Nous avons noté que le diagnostic de PV ne pouvait être retenu selon l'OMS 2008 chez 6 patients (1 femme et 5 hommes):

Chez ces patients, le diagnostic de PV non retenu selon les critères de l'OMS 2008 dans les 6 cas a été rattrapé par l'application des critères de 2016.

- Pour les 2 patients (1 homme et 1 femme) par la baisse de l'Hb et de l'Hte, la BOM a été d'un apport décisif comme nouveau critère majeur, tous les 2 étant mutés pour le JAK2 et présentant un taux d'EPO normale. (pt n° 11 et n° 15)

- Pour les 4 patients non mutés pour le JAK2 chez qui manquait également le 2ème critère mineur (EPO) qui doit être abaissée (OMS 2008), ils ont été rattrapés par la BOM qui est devenue un critère majeur, en association avec le premier critère majeur Hb ou l'Hte et le seul critère mineur l'EPO qui doit être basse ou normale (OMS 2016). (pt n° 3 , 17 , 23, 46).

Ainsi, dans notre série 6 patients ont été rattrapés par l'application des critères diagnostiques de l'OMS 2016 (5 hommes et 1 femme), car ne remplissaient pas tous les critères diagnostiques avec les 2 classifications. La mutation JAK2 (Exon14 et Exon12) reste un critère majeur dans les 2 classifications, elle est positive chez 43 patients.

En 2008, la réalisation d'une BOM n'était pas nécessaire si les critères EPO, JAK2 et hémoglobine étaient présents ; dans notre série 36 patients (72%) (18 hommes et 18 femmes) avaient les 3 critères positifs, donc ils ne nécessitaient pas la pratique de la BOM selon l'OMS 2008.

En 2016, la BOM est devenue parmi les critères majeurs , elle nous a permis de poser le diagnostic avec certitude chez les 4 patients non mutés en présence du premier critère majeur Hb ou l'Hte et le seul critère mineur l'EPO

L'érythrocytose absolue (Hb >18,5g/dl (Hte > 55,5%) chez l'homme et Hb > 16,5g/dl (Hte > 49,5%) chez la femme) est ajoutée à ces 3 critères pour se dispenser de la BOM.

Dans notre série, la BOM n'était pas indispensable chez 36 patients (19 femmes et 17 hommes) patients selon l'OMS 2016 car ils avaient une érythrocytose absolue en association avec la mutation JAK2 et l'EPO.

L'érythropoïétine sérique normale ou subnormale est devenue le seul critère mineur en 2016 qui a permis avec les 2 premiers critères majeurs (Hb ou Ht et la BOM) de rattraper les patients non mutés, elle était basse ou normale chez tous nos patients.

Selon les recommandations de l'ELN 2011, la BOM est un test diagnostique nécessaire chez tout patient suspecté de MPN Ph-nég, à l'exception des patients atteints de PV avec une hémoglobine supérieure à 18,5 g/dl chez l'homme et supérieure à 16,5 g/dl chez la femme (171).

Au total le diagnostic de PV a été retenu selon la classification OMS 2016 chez 50 (100%) vs 44 patients (88%) selon la classification OMS 2008.

➤ **Carence en fer au diagnostic**

Une carence martiale documentée a été notée au diagnostic chez plus de la moitié des patients (27 /57,5%), dont 14 avec un volume globulaire moyen (VGM) < 80 fl.

Chez ces patients nous n'avons pas noté des symptômes invalidants nécessitant la mise en route d'une supplémentation (Pica, œsophagite, paresthésies buccales, une fatigabilité extrême, syndrome des jambes sans repos) (103)

Statut martial de ces cas

Dans la phase initiale d'une PV, certains patients présentent une thrombocytose nette sans élévation du taux d'hémoglobine ou d'hématocrite, la polyglobulie étant souvent masquée par une carence en fer ou des hémorragies (165); ce tableau où prédomine une thrombocytose peut imiter une thrombocytémie essentielle (TE), mais l'apparition après quelques semaines ou mois d'une augmentation progressive du taux d'Hb et d'Hte permet avec les autres critères de la classification OMS 2016, de redresser et d'asseoir le diagnostic de PV (64).

Devant un tableau clinique ou biologique de polyglobulie et en dehors d'un contexte de cause évidente, le premier critère diagnostique est l'hémogramme, puis vient la recherche des mutations du gène JAK2. La principale interrogation est de savoir s'il s'agit de la maladie de Vaquez. Plus de 80% des érythrocytoses ne sont pas des maladies de Vaquez mais, au vu de la gravité des complications vasculaires de la maladie, il est indispensable de confirmer l'étiologie le plus tôt possible. La démarche diagnostique impose des étapes cliniques et biologiques souvent intriquées dans le temps. (165)

La polyglobulie de Vaquez est une hémopathie maligne dont la présentation clinique est très variée, allant d'une forme totalement asymptomatique dans près de la moitié des cas

Dans l'autre moitié des cas, l'érythrose faciale est le signe le plus constamment retrouvé accompagné ou non d'un syndrome tumoral (splénomégalie), de signes d'hyperviscosité voire de complications thrombotiques dans près de 25% des cas (167) et d'un prurit aquagénique ou de crise de goutte. Avant ces deux dernières décennies, le diagnostic de PV était centré essentiellement sur la mesure du volume globulaire total. Depuis

la découverte en 2005 de la mutation JAK2, le diagnostic positif de Polyglobulie de Vaquez est mieux codifié ; il repose essentiellement sur les deux dernières révisions OMS (2008 et 2016)(167) (21)(33).

Le problème qui se pose aux hématologistes aujourd'hui est de savoir cerner les profils clinico-biologiques de base qui doivent être à l'origine d'explorations à engager pour établir un diagnostic de PV.

En effet pour de nombreux hématologistes, après la suspicion clinique de PV, le taux d'hémoglobine ou d'hématocrite requis par les classifications OMS 2008 et 2016 n'est pas présent initialement chez près de 10% des patients.

En absence de mutation Jak2, le diagnostic de PV doit être étayé par d'autres critères successivement établis et validés par les classifications OMS 2008 et 2016.

Dans notre étude, nous avons précisé les limites de la classification OMS 2008 en montrant que si elle était appliquée aux cas de notre cohorte de patients, elle aurait exclu 12% des patients du diagnostic de PV. Cela aurait été très préjudiciable pour ces patients qui auraient accusé un retard indéterminé au diagnostic de PV et par voie de conséquences auraient subi pour une proportion d'entre eux les complications gravissimes (thromboses et hémorragies) liées à la PV.

C'est pourquoi, l'application des critères OMS 2016 pour le diagnostic de PV est une avancée remarquable du point de vue de la santé publique, en mettant en exergue les formes « masquées » de cette pathologie (170).

▪ **Présentation d'un cas de mPV : Cas n° 50**

La patiente AR âgée de 48 ans, Hypertendue, GPO, Stérilité primaire, cycle menstruel irrégulier (ménorragies) s'est présentée à nous pour thrombocytose

Absence d'antécédents de thrombose

Signes cliniques : Absence d'érythrose faciale de céphalées, de vertiges, de prurit.

Présence d'une SMG de type II sans hépatomégalie.

Signes biologiques : Hb 15 g/dl, Hte 45,4%, GR $6,9 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, VGM = 65,8 fl, CCMH = 33 %

GB = 8520/ μl , Plaquettes = 677000/ μl

Ferritinémie = 11 $\mu\text{g/l}$; Fer sérique = 22,5 mg/l , LDH = 262 UI/l

Mutation JAK2 positive ; BOM : aspect de PV ; Epo = 2,4 mIU/ml

Au total, cette patiente ne répondait ni aux critères OMS 2008 ni à ceux OMS 2016

La patiente a été mise sous AAS à 100 mg/j.

Elle a été suivie en gynéco pour un myome utérin diagnostiqué 18 mois après sa première consultation en hématologie et mise sous estroprogestatifs

Au cours de l'évolution on assiste à une régression des ménorragies, et une augmentation des taux de l'Hb et de l'Hte à 16,2 g/dl et 49,4% respectivement.

Devant ces données (Aspect de la BOM, EPO basse, Hb > 16g/dl), le diagnostic d'une PV masquée par une carence martiale a été retenu après quelques mois d'évolution sous AAS.

Dans la majorité des cas, la polyglobulie est suspectée en présence d'un taux d'hémoglobine ou d'hématocrite élevés et d'une saturation en oxygène normale. Cependant, comme dans le cas décrit dans notre étude, les taux d'Hb et d'Hte étaient en dessous des seuils admis aussi bien dans la classification OMS 2008 que pour celle de 2016. D'autres observations courantes comprennent également un nombre élevé de globules blancs que notre patiente n'avait pas, une thrombocytose qui était présente chez notre patiente, un taux élevé de LDH, cela a été le cas chez notre patiente ainsi qu'une splénomégalie.. L'érythropoïétine sérique doit être évaluée pour différencier la polyglobulie de vaquez de la secondaire. Un faible taux d'érythropoïétine est évocateur d'une PV, ce qui a été le cas pour elle. La mutation JAK2V617F est positive chez notre patiente. La BOM révèle une hypercellularité, un nombre accru de mégacaryocytes, des mégacaryocytes géants avec un pléomorphisme dans la morphologie des mégacaryocytes, ce qui a été le cas chez elle. La PV masquée est une entité actuellement reconnue qui peut poser un vrai problème diagnostique (168).

▪ **Présentation d'un cas de PV avec JAK2V617F négatif et sidéropénie effondrée : Cas n° 12**

Nous avons porté le diagnostic de PV dans un cas (n°12) chez qui la mutation JAK2V617F était négative. La recherche de la mutation JAK2 au niveau de l'exon 12 était aussi négative.

Chez cette patiente sans aucun antécédent personnel ou familial, le diagnostic de PV a été porté sur les arguments suivants :

- Age : 60 ans, Sexe : féminin, Ménopausée
- Tableau clinique très symptomatique
- Délai diagnostique 12 mois
- Hb = 16,80 g/dl ; hématocrite = 53,8% , VGM : normocytaire (86 fl), CCMH : 34%
- GB= 13000/ μ l , PNN = 11720/ μ l
- Plaquettes = 780 000/ μ l (absence de GR microcytaires)
- Bilirubine totale = 9 mg/l , LDH = 417 UI/l
- BOM :
 - o Cellularité = 3
 - o Hyperplasie érythroblastique sans dysplasie
 - o Hyperplasie mégacaryocytaire sans dysplasie
 - o Discrète hyperplasie de la lignée granuleuse sans dysplasie
 - o CD34 négatif
- EPO sérique : 2 mIU/ml

Le taux de ferritine chez cette patiente était effondré : 3,48 alors qu'il n'existait ni anémie, ni microcytose ni hypochromie.

Le délai diagnostique très long (12 mois) peut à lui seul expliquer cette sidéropénie ; nous savons en effet qu'au cours de l'évolution d'une PV, la complication la plus attendue est la sidéropénie avec ou sans anémie.

En effet, les patients atteints de PV présentent une carence en fer malgré une érythropoïèse accrue ; les saignées récurrentes induisent aussi des degrés supplémentaires de carence en fer.

Des progrès significatifs ont été réalisés pour définir les bases moléculaires de la PV ainsi que la régulation aberrante du métabolisme du fer permettant d'expliquer ces sideropénies profondes qui ne sont pas accompagnées comme on l'attend, d'une anémie (178).

➤ **Commentaires sur le traitement**

• **Traitement d'urgence**

La décision thérapeutique dans la PV doit tenir compte principalement du risque vasculaire thrombotique et de l'âge.

Le contrôle du risque thrombotique, objectif principal, passe impérativement par la stricte normalisation de l'hématocrite qui doit être maintenu en permanence inférieur à 45 %, par la réalisation de saignées 2 à 3 fois par semaine de 200 à 300 ml pour atteindre et maintenir un hématocrite en dessous de 45%..

La carence martiale qui peut en résulter doit être respectée.

Parmi les 40 patients qui ont eus des saignées, 6 ont développés une carence martiale et qui a été respectée.

• **Traitement frénateur**

Lorsqu'un médicament cytoréducteur est nécessaire, l'hydroxyurée ou l'interféron peuvent être utilisés comme traitement de première intention, bien que la démonstration d'un avantage de l'interféron sur l'hydroxyurée soit encore en suspens. Chez les patients dont la maladie ne répond pas à l'hydroxyurée, le ruxolitinib est un choix sûr et efficace (155).

Notre attitude thérapeutique était basée sur les facteurs de risque et l'âge en accord avec la prise en charge actualisée de la PV dans le monde.

• **Tolérance à l'AAS**

Un seul patient a présenté des épistaxis minimales conduisant à l'arrêt de l'Aspirine. Les autres patients ont présenté une bonne tolérance.

Le risque de saignement majeur n'est pas significativement augmenté par l'aspirine. Par conséquent, l'aspirine à faible dose est recommandée pour tous les patients atteints de PV, sauf contre-indication.

- **Résistance à l'HU** : La signification clinique de la résistance/intolérance à l'hydroxycarbamide (HC) a été évaluée dans une série de 890 patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV). Une résistance/intolérance à l'HC a été enregistrée chez 137 patients (15,4 %) (174).

Parmi les 36 patients traités par HU, cinq (3 hommes et 2 femmes (5/36) soit 13,8 %) ont présenté une résistance à l'HU après 3 mois de traitement à la dose de 2g/j.

Des saignées supplémentaires ont été nécessaires chez 3 hommes ; la myéloprolifération était non contrôlée dans 7 cas (4 H et 3 F) ; la splénomégalie a persisté ou a progressé dans 3 cas (2 H, 1 F). Ces données se superposent à ce qui a été relevé dans la littérature (174).

Pour ces patients résistants à l'Hydroxyurée et en raison d'une pénurie portant notamment sur les Interférons, aucun autre traitement cytoréducteur n'a été institué.

- **Evaluation de la réponse globale aux différentes stratégies thérapeutiques :**

Nos patients sont évalués selon les critères de l'ELN 2009 (135).

Les taux de réponse complète chez les 2 sexes se rapprochent H/46,4% (13/28) vs F/45% (9/20)

Le taux de réponse partielle chez les femmes était plus important que chez les hommes (30% vs 21,4%)

H 6/28, F 6/20.

Par ailleurs le pourcentage des hommes qui n'ont pas répondu au traitement est plus élevé que celui des femmes (32,2% vs 25%) H 9/28 , F 5/20

- **Saignées**

	Homme	Femme	Total
RC	02	00	02
RP	03	02	05
Pas de réponse	04	01	05
Total	09	03	12

Tableau LX : Répartition des patients FR selon leur réponse aux saignées

Sur les 12 patients (9 hommes et 3 femmes) FR traités uniquement par saignée, deux hommes qui ne présentaient pas une forme proliférative de la maladie sont en RC (Hte < 45%)

- **Hydroxyurée**

Chez les 36 patients traités par HU, une réponse complète a été noté chez 55,5% des patients vs 24% dans la série de Alvarez-Larrán A et al (174) et 19,5% de réponse partielle VS 66 % et 25% VS 10 % des patients qui n'ont pas eu de réponse.

	Notre série			Alvarez-Larrán (261 pts) 2012 (174)	P	Alvarez-Larrán (890 pts) 2016 (117)	P
	Homme	Femme	Total	Total		Total pts évaluables 717	
RC (%)	11	09	20 (55,5%)	63 (24%)	0,00023	328(46%)	0,3
RP (%)	03	04	07 (19,5%)	172 (66%)	1,99	231(32%)	0,14
Pas de réponse (%)	05	04	09 (25%)	26 (10%)	0,022	158(22%)	0,68
Total (%)	19	17	36 (100%)	261 (100%)		717(100%)	

Tableau LXXI: Comparaison de la réponse au traitement par HU selon Alvarez-Larran (2012/2016) et notre étude.

Quatre patients de FR ont été récemment mis sous HU à la fin de l'étude, pour une progression de leur maladie (GB > 20 G/L)

Récemment, une modification des critères de réponse a été proposée, et qui inclut la nécessité d'une réponse durable (≥ 12 semaines) et d'absence d'évènements thrombotiques ou hémorragiques dans la définition des réponses complètes et partielles, ainsi que la nécessité d'une rémission histologique dans la définition de la réponse complète (136). Ces critères, ne sont pas encore validés pour l'application en pratique ; ils visaient à évaluer l'effet thérapeutique des molécules susceptibles de modifier la biologie et l'histoire naturelle de la PV (175).

- **La réponse moléculaire**

La réponse moléculaire n'est pas incluse dans les critères d'évaluation de la réponse complète ou partielle. La réponse complète est définie comme l'éradication d'une anomalie préexistante. La réponse partielle ne s'applique qu'aux patients avec au moins 20% de charge allélique mutée au diagnostic. La réponse partielle est définie comme une diminution > 50% de la charge allélique initiale (136).

Chez 2 de nos patients (1 homme et 1 femme) à HR thrombotique sous HU, nous avons évalué la charge allélique 24 et 20 mois après le diagnostic

Elle est passée de 47% à 27% chez la femme, et de 28,1% à 32,1% chez l'homme.

- **Evaluation de la Tolérance et/ou toxicité à l'HU**

Alvarez-Larran et al ont évalué la toxicité et /ou l'intolérance de l'HU dans une population de 890 patients ; ils ont noté une résistance /intolérance dans 137 cas soit 15,4%, un taux plus faible que celui enregistré dans notre série qui est de 17/36 (1 pt a présenté les 2) soit (47,2%) pour l'un des deux critères (117).

Dans cette étude (117), Quinze patients (1,7%) ont développé une neutropénie (neutrophiles $< 1 \times 10^9/l$), une anémie (Hb < 100 g/l) ou une thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/l$) à la dose la plus faible d'HC requise pour obtenir une RC ou une RP. Une toxicité extra-hématologique inacceptable a été enregistrée chez 79 patients (8,8 %), dont 55 patients (6 %) avec des ulcères de jambe, 26 (3 %) avec d'autres toxicités cutanéomuqueuses inacceptables et deux patients avec fièvre liée à l'HC. Sept des 137 patients répondaient à deux critères. De plus, une toxicité gérable a été rapportée dans 72 cas : cutanéomuqueuse ($n = 39$), digestive ($n = 14$), hépatique ($n = 2$), rénale ($n = 1$), autre ($n = 6$).] (117).

Dans notre étude, nous avons noté également que la toxicité hématologique et extra hématologique était gérable pour tous les patients (100%) et n'ayant pas nécessité l'arrêt définitif du traitement en comparaison avec le taux de toxicité gérable dans la série de Alvarez-Larrán, A et al qui était plus faible (52,5%) (117).

- **Complications de la PV**

La maladie de Vaquez est une hémopathie maligne chronique évoluant sur plusieurs années.

Les complications les plus communes, les évènements thrombotiques et les hémorragies surviennent en général en moyenne dans les deux années suivant le diagnostic.

Le risque de thrombose et/ou d'hémorragie pourrait atteindre selon les auteurs 50% (158)

- **Les thromboses**

Le risque thrombotique est supérieur au risque hémorragique, au diagnostic et lors du suivi. (45 ; 59)

Le risque de thrombose selon les études varie de 11,2 à 38,6% au moment du diagnostic et de 7,6 à 29,4% lors du suivi (61) (164).

Certaines études (13) rapportent que le risque d'évènement artériel est nettement supérieur au risque de thrombose sur un territoire veineux, ce rapport allant de 2-3 pour les PV(160).

Le taux observé de l'ensemble des thromboses dans notre étude est de 16% vs 7% dans l'étude nationale (6) ; le taux des thromboses artérielles est relativement supérieur au taux des thromboses veineuses (8% vs 6%) dans notre cohorte, rejoignant ainsi les données de la littérature (92).

Les thromboses artérielles (3 AVC, un IDM) dans notre série sont présentes à la présentation initiale de la maladie dans 8%, la moitié du taux rapporté par Tefferi et al (16%) ; en ce qui concerne les thromboses veineuses (2 portales, une cérébrale) le même taux a été enregistré dans l'étude internationale (6% vs 7,4%) (80).

- **Les complications hémorragiques**

Les complications hémorragiques dans la PV relèvent essentiellement des défauts d'agrégation plaquettaire et d'une maladie de von Willebrand acquise. La maladie de von Willebrand acquise se produit chez plus d'un tiers des patients atteints de PV et a été associée à une diathèse hémorragique.

Ces hémorragies peuvent être favorisées par les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants.

L'analyse rétrospective de 101 patients atteints de PV a montré que l'incidence cumulée des hémorragies était de 39,6 % chez les patients atteints de PV (6,2 % par personne-année). Des épisodes d'hémorragie majeure sont survenus chez 9,9 % des patients atteints de PV (162).

Le risque de saignement moins fréquent que le risque de thrombose, est plus faible avec un taux variant de 3 à 8,1% dans les PV (161).

Le type de saignement est surtout cutanéomuqueux : ecchymoses, épistaxis, ménorragies et gingivorragies. Ce type de saignement est en faveur d'un syndrome de Willebrand acquis.

Les saignements gastro-intestinaux sont certes peu fréquents, mais ils peuvent être sévères surtout chez des patients traités par l'acide acétyl salicylique.

Ils peuvent aussi succéder à une rupture de varices œsophagiennes dans le cadre d'une hypertension portale liée à un syndrome de Budd-Chiari (161).

Dans l'analyse uni variée, un âge ≥ 60 ans ($p = 0,046$) et des GB ≥ 16 G /L ($p = 0,010$) étaient des prédicteurs d'hémorragie chez les patients avec PV (162).

Dans notre étude le risque hémorragique a été exceptionnel puisque relevé seulement au diagnostic chez deux patients (2%). Il s'agissait de rectorragie non menaçante dans un cas ayant favorablement évolué.

En cours de suivi, 3 patients ont présenté :

- Pour le premier cas : une thrombose veineuse profonde fémorale, thrombose partielle du sinus latéral gauche, un infarctus du myocarde, et un hématome fémoral suite à une coronarographie.
- Pour le deuxième cas : des épistaxis après traitement par AAS, obligeant à l'arrêt de l'AAS
- pour le troisième cas : un patient a présenté un AIT.

- **Transformation Leucémique et myélofibrose**

Il est observé que certains patients présentant une PV vont évoluer vers une myélofibrose secondaire ou une leucémie aigüe secondaire dans environ 10% des cas à 10 ans de suivi selon les études (16) (157) (166)

Dans notre étude, étant donné la période d'observation relativement courte, la survie à 48 mois est de 94%, nous n'avons pas relevé de cas de transformation en leucémie aigüe ou d'évolution vers une myélofibrose comme certaines études (5,48, 163) ; ce point doit être évalué à long terme.

➤ **Discussion sur la survie**

L'étude internationale portant sur 1545 cas de maladie de Vaquez, dont 23 % suivis jusqu'à leur décès, a montré que la médiane de survie pour l'ensemble de la cohorte était de 18,9 ans, non significativement inférieure à celle de la population américaine correspondante ($p = 0,104$) (80).

Si l'on s'en tient aux données plus complètes recensées dans la cohorte unicentrique de 337 cas suivis à la Mayo Clinic, dont 44 % suivis jusqu'au décès, la médiane est seulement de 14,1 ans et la différence par rapport à la population de référence devient très significative ($p < 0,001$). (80).

La survie globale était significativement plus courte chez les patients présentant une hémorragie que chez ceux sans cette complication ($p = 0,002$) (162).

Cependant des données récemment rapportées ont confirmé le pronostic favorable dans la polyglobulie vraie (PV), avec une survie médiane estimée à 24 ans, chez les patients de moins de 60 ans (176)

Notre étude a duré 4 années, période trop courte pour évaluer correctement l'espérance de survie de nos patients qui aujourd'hui au taux de 94% ne permet aucune conclusion sur ce point.

Un recul beaucoup plus important sera nécessaire.

XXIII. Conclusion

L'adoption de la classification OMS 2016 à 50 patients inclus dans cette étude prospective nous a permis d'enregistrer (12%) de nouveaux cas de PV par rapport à celle de l'OMS 2008, notamment les PV masquées par une thrombocytose ou une carence en fer, et les PV non mutées pour JAK2V617F

La splénomégalie palpable dans notre étude est notée dans 46% des cas, constituant de ce fait un argument très fort en faveur du caractère primitif de la polyglobulie. Dans notre étude la splénomégalie n'est retrouvée que dans les cas de PV JAK2V617F positif.

Le critère majeur hémoglobine est positif chez la majorité de nos patients. Nous avons noté un taux d'hémoglobine inférieur au taux de référence OMS 2016 dans le diagnostic de la PV chez 1 homme (2%) et 3 femmes (6%) respectivement, tandis que le taux d'Hte est supérieur à 49% et 48% chez tous les hommes et femmes respectivement sauf pour 2 femmes.

Nous notons que tous les hommes ont un taux d'Hte supérieur au taux de référence OMS 2016 dans les critères de diagnostic de la PV (49%), et que 19 femmes (90,5%) ont rempli également ce critère (Hte > 48%).

En composant avec le taux d'hémoglobine et le taux d'hématocrite, tous les hommes répondent au premier critère majeur tandis qu'une femme ne répond pas à ce critère (il s'agit de la patiente porteuse de la forme masquée de PV).

Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 65,5% des hommes et 81% des femmes, attribuant à cet examen une grande valeur diagnostique.

Une hyperplaquettose est notée chez 85 % des femmes vs 57 % chez les hommes avec une différence significative ($p = 0,018$) au-delà de 500 G/L.

Toutes les femmes dont on a dosé le taux d'EPO, 20/21 ont eu un taux inférieur à la normale basse. Chez 28 hommes ayant fait cet examen, 21 (75%) ont eu un taux inférieur à la normale basse avec une différence significative ($p=0,03$) entre les hommes et les femmes.

Un taux bas d'érythropoïétine (EPO) est un critère diagnostique mineur spécifique d'une polyglobulie primitive. Sa valeur diagnostique est discutée face à l'apport de la biologie moléculaire, il permet de rattraper les rares cas de PV non mutés pour le JAK2.

La BOM en première lecture dans notre étude n'a pas pu retenir le diagnostic de PV dans 20 cas qui ont bénéficié spécialement d'une relecture voire de compléments d'analyse qui ont abouti au redressement du diagnostic de PV dans 20/20.

Les patients de ce groupe qui ont eu initialement un diagnostic anatomopathologique d'une TE (14 pts : 7 hommes et 7 femmes), avaient un taux d'Hb qui remplissait les critères du diagnostic OMS 2016 ; ils avaient des antécédents de thromboses dans 43% des cas, et des taux de plaquettes supérieurs à 450 G/L dans 86% des cas.

La biopsie ostéomédullaire (BOM) en 2016 est parmi les critères majeurs, elle nous a permis en plus du dosage de l'EPO de trancher pour le diagnostic de PV, notamment dans les cas JAK2 non mutés. L'analyse de l'histologie médullaire prend toute sa place et devient un critère majeur qui peut affirmer en présence du critère mineur l'EPO un diagnostic de PV en récupérant les patients non mutés.

Dans notre étude, la mutation JAK2V617F, systématiquement recherchée, a été détectée chez 43/50 patients ce qui correspond à 86 % des cas sans différence significative entre les laboratoires où elle a été pratiquée ; elle se situe dans la fourchette haute des résultats exprimés dans la littérature

La charge allélique de JAK 2 n'a pu être réalisée que dans 11 cas et n'a pas été analysée par rapport aux facteurs de risques cliniques du fait de la taille faible de notre échantillon.

La charge allélique est une donnée qu'il faudra analyser très sérieusement dans les SMP Ph1 négatifs ; en effet de plus en plus d'études soutiennent l'idée que la charge de l'allèle JAK2V617F est en corrélation avec le phénotype clinique des SMP Ph1 négatif

Dans notre étude, les patients avec JAK2V617F négatif se distinguent par l'absence de splénomégalie ($p = 0,01$) par un taux de globules blancs et un taux de PNN dans les normes habituellement admises

comparativement à ceux ayant un JAK2V617F positif chez qui la splénomégalie est fréquente et l'hyperleucocytose ($p = 0,002$) avec polynucléose neutrophile ($p = 0,004$) ainsi que par un taux d'EPO sérique plus élevé ($p = 0,01$).

Dans notre étude, la réalisation systématique d'une hybridation in situ (FISH) chez nos patients nous a permis d'éliminer formellement une leucémie myéloïde chronique ce qui constitue une expérience unique en Algérie dans ce domaine. Il s'agit d'une rare cohorte où cet examen a été systématiquement pratiqué et représente à nos yeux un passage obligatoire dans le diagnostic d'un syndrome myéloprolifératif quel qu'il soit et a fortiori dans la PV.

La systématisation de cet examen dans le diagnostic de PV est donc un autre point fort de notre travail

Le caryotype réalisé dans 10 cas nous a permis dans 7 caryotypes interprétables de retrouver une trisomie 8 dans un cas et une trisomie 9 dans un autre cas et ainsi de conforter le diagnostic de PV pour ces deux cas par l'existence d'une clonalité.

Ainsi, la classification OMS 2016 a le mérite de mieux démembrer et individualiser la PV au sein des autres SMP bcr-abl négatifs.

Elle nous a surtout permis d'individualiser les PV dites masquées qui autrefois étaient considérées souvent comme des TE.

Un traitement a été institué selon la catégorie de risque thrombotique allant de la prescription d'acide acétylé salicylique, de saignées voire d'un traitement cytoréducteur ou frénateur de la maladie par Hydroxyurée.

Les résultats obtenus, en termes d'application d'outils modernes pour le diagnostic de la PV ou en termes de prise en charge codifiée de la PV sont très encourageant puisque 12% des patients diagnostiqués par la classification OMS 2016 ont échappé au système de classification établi en 2008. Le recul est encore court pour évaluer la stratégie thérapeutique adoptée en fonction des facteurs pronostiques actuels.

XXIV Recommandations

Dans notre étude, nous avons précisé les limites de la classification OMS 2008 en montrant que si elle était appliquée aux cas de notre cohorte de patients, elle aurait exclu 12% des patients du diagnostic de PV. Cela aurait été très préjudiciable pour ces patients qui auraient accusé un retard indéterminé au diagnostic de PV et par voie de conséquences auraient subi pour une proportion d'entre eux les complications gravissimes (thromboses et hémorragies) liées à la PV.

A ce titre, il convient de souligner que la biopsie ostéomédullaire (BOM) fait partie des critères majeurs OMS 2016, selon lesquels elle est nécessaire au diagnostic de PV (sauf en cas d'hémoglobine $> 18,5$ g/dL chez l'homme ou $> 16,5$ g/dL chez la femme, s'il existe une mutation de JAK2 et que l'EPO sérique est normale ou subnormale).

Ces deux outils, BOM et EPO constituent un apport considérable au diagnostic de polyglobulie de Vaquez en 2021.

La première recommandation serait de ne plus appliquer aujourd'hui les critères de la classification OMS 2008 au risque de passer à côté d'authentiques PV dont celles désignées PV masquées, avec comme conséquences de mettre en danger la vie de près de 12% de patients qui ne bénéficieraient pas de thérapeutiques idoines.

La deuxième recommandation est d'appliquer de manière pondérée les nouveaux critères diagnostiques de la PV tels que définis par la classification OMS 2016 qui place la BOM au rang de critère majeur ,elle permet de dépister une myélofibrose débutante sous-jacente prédictive d'une évolution rapide en myélofibrose secondaire,d'une part, et d'autre part elle constitue un outil puissant entre les mains des hématopathologistes, en particulier dans nos contrées où l'accès aux examens moléculaires est encore très restreint au vu du cout de ces examens et de problèmes parfois de disponibilité en Algérie.

Il est recommandé notamment pour les hématopathologistes d'organiser des ateliers portant sur l'application des nouvelles classifications des SMP.

La troisième recommandation porte sur la nécessité d'appliquer rigoureusement les outils pronostiques actuellement disponibles aux fins de stratégies thérapeutiques adaptées.

XXV. Perspectives

La poursuite de ce travail est une nécessité pour deux raisons :

- Evaluer au long court les résultats thérapeutiques en cours après un recul qui ne doit pas être inférieur à 10 années.
- Redéfinir l'épidémiologie de cette pathologie au regard de nouveaux cas de PV à venir sur cette nouvelle base diagnostique.

XXVI. Bibliographie

- 1- Rain JD. Maladie de Vaquez. Rev Prat 2005;55:1659-68.
- 2- Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018/ Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que la Leucémie Myeloïde Chronique - Maladie de Vaquez. Mars 2021 ; Institut National du cancer. France.
- 3- Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. Br J Haematol.2016;174(3):382-396.
- 4- Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma.2014;55(3):595-600. doi: 10.3109/10428194.2013.813500.
- 5- Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. American journal of hematology. 2014;89(6):581-7.
- 6- Belakehal S.E et al .Approche épidémiologique de la polyglobulie de Vaquez en Algérie : travail coopératif et multicentrique, à propos de 484 cas. Revue algérienne d'hématologie N°8/9 (2013-2014).
- 7- Jan Jacques Michiels. Physiopathology, Etiologic Factors, Diagnosis, and Course of Polycythemia Vera as Related to Therapy According to William Dameshek, 1940-1950. Turk J Hematol 2013;30:102-110
- 8- Anderson LA, Duncombe AS, Hughes M, Mills ME, Wilson JC, McMullin MF. Environmental, lifestyle, and familial/ethnic factors associated with myeloproliferative neoplasms. American journal of hematology. 2012;87(2):175-82. .
- 9- Magnussen K, Hasselbalch HC, Ullum H, Bjerrum OW. Characterization of blood donors with high haemoglobin concentration. Vox sanguinis. 2013;104(2):110-4. .
- 10- Najean Y, Rain JD, Billotey C. Epidemiological data in polycythaemia vera: a study of 842 cases. Hematology and cell therapy. 1998;40(4):159-65. .
- 11- Hemminki K, Jiang Y. Familial polycythemia vera: results from the Swedish Family-Cancer Database. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK. 2001;15(8):1313-5.
- 12- Robb J. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. Oncogene 2007;26:6715.
- 13-Madhumita Jagannathan-Bogdan and Leonard I. Zon. Hematopoiesis. *Développement* (2013) 140 (12) : 2463-2467.

- 14-** Andrea Zivot, Jeffrey M. Lipton, Anupama Narla and Lionel Blanc. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. . *Molecular Medicine* (2018) 24:11
- 15-** Zvezdaryk K.J, S.B.Coffelt,Yanira G. Figueroa et al.et al. Erythropoietin,a hypoxia-regulated factor,elicits a pro-angiogenic program in human mesenchymal stem cells. *Experimental hematology* 2007; 35(4):640-52.
- 16-** Lacombe, C.and P. Mayeux (1998). Biology of erythropoietin. *Haematologica* 83(8): 724-732.
- 17-** Katharina F. Kubatzky,Virginie Moucadel .Stefan N. Constantinescu1,2.Rôle de la région transmembranaire du récepteur de l'érythropoïétine dans la transmission du signal. *Hématologie*, vol. 11, n° 1, janvier-février 2005.
- 18-** Osler, W. (2008). Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. 1903.*Am. J. Med. Sci.* 335, 411–417.
- 19-** Saba S. Shaikh, MD, and Brady L. Stein, MD, MHS. Polycythemia Vera: Contemporary Updates in Diagnosis, Prognosis, and Treatment .VOL. 13, NO. 9 The American Journal of Hematology/Oncology 2017.13(9):23-31
- 20-** Rodolphe Besancenot, Florence Pasquier, Stéphane Giraudier, *Actualités 2011 sur la physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs classiques hors LMC (polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle et myélofibrose primaire) revue francophone des laboratoires.* juin 2011 - n°433
- 21-** James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera.*Nature.* 2005;434(7037):1144-1148.
- 22-** 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 Oct 1;108(7):2435-7.
- 23-**William Vainchenker and Robert Kralovics.Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms,*blood* 2017 129 :667-679
- 24-** Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
- 25-**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.
- 26-** Alessandro M. JAK2 allele burden in the myeloproliferative neoplasms: effects on phenotype, prognosis and change with treatment*Ther Adv Hematol* (2011) 2(1) : 2132)
- 27-** Percy MJ, Beer PA, Campbell G, Dekker AW, Green AR, Oscier D, et al. Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood.* 2008 Jun 1;111(11):5400-2.

- 28-** C Ormazábal, C Hurtado, P Aranaz et al. Low frequency of JAK2 exon 12 mutations in classic and atypical CMPDs. *Leuk Res.* 2008;32(9):1485-7
- 29-** Butcher CM, Hahn U, To LB, Gecz J, Wilkins EJ, Scott HS, et al. Two novel JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythaemia vera patients. *Leukemia.* 2008 ;22(4):870-3.
- 30-** Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617Fnegative polycythemia vera. *Leukemia.* 2007 Sep;21(9):1960-3.
- 31-** Li S, Kralovics R, De Libero G, Theocharides A, Gisslinger H, Skoda RC. Clonal heterogeneity in polycythemia vera patients with JAK2 exon12 and JAK2-V617F mutations. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3863-6.
- 32-** Nicola Cascavilla et al. Impact of JAK2(V617F) mutation status on treatment response to anagrelide in essential thrombocythemia: an observational, hypothesis-generating study *Drug Design, Development and Therapy* 2015;9 2687–2694
- 33-** Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood.* 2011;117(10):2813-2816.
- 34-** Broséus J, Park JH, Carillo S, Hermouet S, Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood.* 2014;124(26):3964-3966.
- 35-** Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 3 2014;123(14):2220-8.
- 36-** Michael H. Kroll , Laura C. Michaelis , Srdan Verstovsek .Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera .*Blood Reviews* 29 (2015) 215–221
- 37-** Rumbaut RE, Thiagarajan P. Arterial, venous, and microvascular hemostasis/thrombosis. Platelet–vessel wall interactions in hemostasis and thrombosis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010
- 38-** Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet.* 1978;2(8102):1219-22.
- 39-** Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *The New England journal of medicine.* 2013;368(1):22-33.
- 40-** Wautier MP, El Nemer W, Gane P, Rain JD, Cartron JP, Colin Y, et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM. *Blood.* 2007;110(3):894-901.

- 41-** De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, Cassinat B, Chomienne C, Colin Y, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway. *Blood*. 2013;121(4):658-65.
- 42-** Villmow T, Kemkes-Matthes B, Matzdorff AC. Markers of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thrombosis research*. 2002;108(2-3):139-45.
- 43-** Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2007:363-70.
- 44-** Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Experimental hematology*. 2005;33(5):523-30.
- 45-** Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(3):275-90.
- 46-** Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui Tet al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446-52.
- 47-** Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109(6):2310-3.
- 48-** Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20):4829-33.
- 49-** Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, NY)*. 2004;303(5663):1532-5.
- 50-** Wolach O, Sellar RS. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. 2018;10(436).
- 51-** Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *American journal of hematology*. 1985;20(4):365-72.
- 52-** van Genderen PJ, Prins FJ, Lucas IS, et al. Decreased half-life time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythaemia: normalization after cytoreduction of the increased platelet count. *Br J Haematol*. 1997;99(4):832-6.
- 53-** Peterson P, Ellis J. The bone marrow in polycythemia vera. In : Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI eds. *Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders*. Philadelphia : WB Saunders. Berlin NI eds 1995 31-53. 187

- 54-** Georgii A, Buhr T, Buesche G, Kreft A, Choritz H. Classification and staging of Ph-negative myeloproliferative disorders by histopathology from bone marrow biopsies. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:15-29.
- 55-** Damien Luque Paz Rebecca Jouanneau-Courville Jérémie Riou et al. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood*.2020;134, 19
- 56-** Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood*. 2006;108(10):3548-55.
- 57-** Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001;115(3):619-21. 185
- 58-** Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, Lacut K, Nowak E, Tempescul A, et al. Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms. *The British journal of dermatology*. 2017;176(1):255-8.
- 59-** Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2007;33(4):313-20. *dermatology*. 2017;176(1):255-8.
- 60-** Chou YS, Gau JP, Yu YB, Pai JT, Hsiao LT, Liu JH, et al. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *European journal of haematology*. 2013;90(3):228-36.
- 61-** (Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23(10):2224-32.).
- 62-** Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol*. 2013;160(2):251-4.
- 63-** Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol*. 2014;89(1):52-54.
- 64-** Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol*.2014;89(6):588-590
- 65-** Ethier V, Sirhan S, Olney HJ, Gupta V, Busque L. The 2016 WHO criteria for the diagnosis of polycythemia vera: benefits and potential risks[comment]. *Blood*. 2016;127(20)

- 66-** Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
- 67-** Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol*. 2005;129(5):701-5.
- 68-** Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ, Green AR, et al. A Polycythemia Vera Updated: Diagnosis, Pathobiology, and Treatment. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2000:51-68
- 69-** Faculte De Medecine Henri Warembourg – Site Google.
- 70-** Alvarez-Larran A, Ancochea A, Angona A, Pedro C, Garcia-Pallarols F, Martinez-Aviles L, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2012;97(11):1704-7.
- 71-** Cassinat B, Laguillier C, Gardin C, de Beco V, Burcheri S, Fenaux P, et al. Classification of myeloproliferative disorders in the JAK2 era: is there a role for red cell mass? *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2008;22(2):452-3.
- 72-** Lamy T, Devillers A, Bernard M, Moisan A, Grulois I, Drenou B, et al. Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis. *Am J Med*. 1997;102(1):14-20.
- 73-** Besses C, Alvarez-Larran A. How to Treat Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16 Suppl:S114-23.
- 74-** Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *American journal of hematology*. 2011;86(8):668-76.
- 75-** E Antonioli et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2005 ; 19 :1847–1849.
- 76-** Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, Bertozzi I, Marino F, Vannucchi AM, Pieri L and others. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood* 2012;119(10):2239-41.
- 77-** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
- 78-** Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia* 2014;28(6):1191-5.

- 79** -JAK2V617F detection and dosage of serum erythropoietin: first steps of the diagnostic work-up for patients consulting for elevated hematocrit. *Haematologica*.2007;92(3):432
- 80**-Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A and others. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27(9):1874-81.
- 81**-Silver RT, Chow W, Orazi A, Arles SP, Goldsmith SJ. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood*. 2013;122(11):1881-6.
- 82**- Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica*. 2004;89(10):1194-8.
- 83**- Lemoine F, Najman A, Baillou C, Stachowiak J, Boffa G, Aegerter P, Douay L, Laporte JP, Gorin NC, Duhamel G. A prospective study of the value of bone marrow erythroid progenitor cultures in polycythemia. *Blood* 1986;68(5):996-1002.
- 84**- Dobo I, Donnard M, Girodon F, Mossuz P, Boiret N, Boukhari R, Allégraud A, Bascans E, Campos L, Pineau D and others. Standardization and comparison of endogenous erythroid colony assays performed with bone marrow or blood progenitors for the diagnosis of polycythemia vera.. *Hematol J* 2004;5(2):161-7.
- 85**- Shih LY, Lee CT. Identification of masked polycythemia vera from patients with idiopathic marked thrombocytosis by endogenous erythroid colony assay. *Blood* 1994;83(3):744-8.
- 86**-Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2014;28(7):1407-13.
- 87**-Jean Brière. Révision des critères diagnostiques de l’OMS por les PV, TE et MPF. *Hématologie* 2008;14(3):208-15
- 88**-Mary F. McMullin et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/Erythrocytosis. *British Journal of Haematology*, 130, 174-195 (2005)
- 89**-Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Annals of internal medicine*. 1995;123(9):656-64.
- 90**- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2224-32.
- 91**- Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3907-13.

- 92-** De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93(3):372-80.
- 93-** Emmanouil Papadakis, Ron Hoffman, Benjamin Brenner, Thrombohemorrhagic Complications of Myeloproliferative Disorders. *Blood Reviews* 2010;24, 6: 227-32.
- 94-** Jan Michiels, « Erythromelalgia and Vascular Complications in Polycythemia Vera », *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 23, no 05 (octobre 1997): 441-54
- 95-** Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2011;86(3):292-301.
- 96-** Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Annals of hematology*. 2010;89(7):691-9.
- 97-** Silverstein MN, Brown AL, Jr., Linman JW. Idiopathic myeloid metaplasia. Its evolution into acute leukemia. *Arch Intern Med*. 1973;132(5):709-12.
- 98-** Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. *Br J Haematol*. 1994;86(1):233-5
- 99-** Roberto Marchioli et al., « Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera », *Journal of Clinical Oncology* 23, no 10 (avril 2005): 2224-32,
- 100-**A. Tefferi et al., « Long-Term Survival and Blast Transformation in Molecularly Annotated Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera, and Myelofibrosis », *Blood* 124, no 16 (16 octobre 2014): 2507-13.
- 101-**Damien Luque Paz et al. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood advances* 2020; ,413(4), (19):4887- 4897
- 102-** Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):761-70.
- 103-** Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. 2018;32(5):1057-69.
- 104-** Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or

leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK.* 2010;24(9):1574-9.

105-Prithviraj Bose and Srdan Verstovsek. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol* 2019, Vol.10:1-13

106- Aruch D, Mascarenhas J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Current opinion in hematology.* 2016;23(2):150-60.

107- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology.* 2015;90(2):162-73

108- Ruben A. Mesa, MD. New guidelines from the NCCN for polycythemia vera. *Clinical Advances in hematology and oncology .* Volume 15, issue 11 Nov 2017

109- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24 (pub 2004/01/09)

110- Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood.* 2011 Feb 3;117(5):1472-82.

111- Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011;29(29):3907-13.

112- Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood.* 1997;90(9):3370-7

113- Osaka K, Shirataki K, Matsumoto S, Yokoyama S, Ogino H. Congenital brain defect masked by subdural fluid collection. *Childs Brain.* 1977;3:315-20

114- Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, Finazzi MC, Masciulli A, Carobbio A, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *American journal of hematology.* 2017;92(11):1131-6.

115- Dingli D, Tefferi A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Current hematologic malignancy reports.* 2006;1(2):69-74

116- Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al., AGIMM Investigators. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph⁻-negative MPN. *Am J Hematol.* 2012;87(5):552-4. 257

117- Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Báez A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2016;172(5):786-93

- 118-** Renato Sampaio Tavares , Alexandre Nonino et al. Guideline on myeloproliferative neoplasms: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Cellular Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2019. Hematology, Transfusion and Cell Therapy 2019;41(S 1):1–73
- 119-**Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. Cancer. 2007;110(9):2012–8
- 120-** Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O et al., Nordic Study Group for Myeloproliferative Disorders. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. Cancer. 2006;106(11):2397–405
- 121-** Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. Cancer. 2006;107(3):451–8
- 122-** Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. Blood. 2006;108(6):2037–40.
- 123-** Jones AV, Silver RT, Waghorn K, et al. Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha. Blood. 2006;107(8):3339–41
- 124-** Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008;112(8):3065–72.
- 125-** Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5418-24.
- 126-** Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017;4(4):e165–75
- 127-** Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. Leukemia research. 2014;38(10):1177-83
- 128-** Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. Blood. 2013;122(6):893-901.

- 129-** Kiladjian J, Cassinat B, Soret-Dulphy J, Verger E, Roy L, Rey J, et al. Molecular response to hydroxyurea and ropeginterferon alpha-2b in the PROUD-PV randomized phase 3 trial. EHA Learning Center. 2017;Jun 25, 2017; 182074
- 130-** Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :3907-13 (pub 2011/09/14)
- 131-** Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia : 2019 update on diagnosis risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94:133-143.
- 132-** Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, Saydam G, Masszi T, Durrant S, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. *Annals of hematology*. 2018;97(4):617-27.
- 133-** Jason B. Kaplan, Brady L, Stein et al. Evolving therapeutic strategies for the classic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *EBio Medicine* 3(2016)17-25.
- 134-** Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.
- 135-** Jayasuriya NA, Kjaergaard AD, Pedersen KM et al. Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: meta-analysis and Mendelian randomization of 2.3 people. *Br J Haematol*. 2020 ; 189 (2) : 323-334.
- 136-** Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013 ;121(23):4778-81.
- 137-** Geyer HL, Scherber RM, Dueck AC, et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood*. 2014;123(24):3803-3810. doi: 10.1182/blood-2013-09-527903.
- 138-** F. Passamonti et al., « A Dynamic Prognostic Model to Predict Survival in Post- Polycythemia Vera Myelofibrosis », *Blood* 111, no 7 (1 avril 2008): 3383-87.
- 139-** Naseema Gangat et al., « Leucocytosis in Polycythaemia Vera Predicts Both Inferior Survival and Leukaemic Transformation », *British Journal of Haematology* 138, no 3 (août 2007): 354-58.

- 140-** Maya Koren-Michowitz et al., « JAK2V617F Allele Burden Is Associated with Transformation to Myelofibrosis », *Leukemia & Lymphoma* 53, no 11 (novembre 2012): 2210-13.
- 141-** Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-61.
- 142-** J Wang. JAK2V617F allele burden, JAK2 46/1 haplotype and clinical features of Chinese with myeloproliferative neoplasms *Leukemia* (2013) 27, 1763–1767
- 143-** Odile Moulard et al., « Epidemiology of Myelofibrosis, Essential Thrombocythemia, and Polycythemia Vera in the European Union », *European Journal of Haematology*;2014 92(4): 289-97
- 144 -** Frederiksen H. et al.Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood.* 2011;118(25): 6515-6520
- 145-** Harieche,F et al.Identification de la mutation JAK2V617f dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques .*Revue Algérienne d'hématologie.*2014;8-9:55-58
- 146-** Barbui T,Thiele J,Gisslinger H et al.The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms *Clinical and molecular advances.Blood reviews.* 2016;30(6):453-9.
- 146 bis -** Benmansour,M .Etude épidémiologique des syndromes myéloprolifératifs chroniques dans l'Ouest Algérien :Caratérisation moléculaire.*Biologie moléculaire et cellulaire.* Thèse soutenue le 06-10-2016 p
- 147-** Baxter,J et al.Acquired mutation of the tyrosine Kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders.*The lancet.*2005;365(9464):1054-106.
- 148-** Delhommeau,F et al. Molecular aspects of myeloproliférative neoplasms.*International journal of hematology.*2010 ;91 (2) :165-173.
- 149 -** Kiladjian,J et al. The spectrum of JAK2-positive myeloproliferative neoplasms. 2012;(1):561-566.
- 150-** Benmoussa,A et al.JAK2V617f mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders:Contribution,diagnosis and therapeutic prospects.*Pathol Biologie.*2009; 2780-2784.
- 151-** Spetelas,M. et al.Correlations of JAK2V617f mutation with clinical and laboratory findings in patients with myeloproliferative disorders.2007;31(8):1053-1062
- 152-** Mamdooh,G et al.JAK2 mutations in Chronic myeloproliferative Néoplasm ;Towards the Application of Personalized Treatments of Saudi patients.*Open Journal of Blood Diseases.* 2012

- 153-** Monte.Mor,B.D.C.R et al.JAK2V617f prevalence in Brazilian patients with polycythemia vera ,idiopathic myelofibrosis and essential thrombocythemia. *Genetics and Molecular Biology.*2007;30(2):336-338.
- 154-** Tefferi,A et Vardiman,J W.classification and Diagnosis of myeloproliferative neoplasms :The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms.*Leukemia.*2008;22(1):14-22.
- 155-** Margherita Maffioli ¹, Barbara Mora ¹, Francesco Passamonti.Polycythemia Vera : From New,Modified diagnostic criteria to New Therapeutic Approaches.*Clinical Clin Adv Hematol Oncol.* 2017 Sep;15(9):700-707.
- 156-** Anna Siemiatkowska ¹, Maria Bieniaszewska, Andrzej Hellmann, JAK2 and MPL gene mutations in V617F-negative myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2010 ; 34 (3) : 387-9.
- 157 -** Frederiksen H. et al.Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood.* 2011;118(25): 6515-6520
- 158-** Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* févr 2005;128(3):275-90.)
- 159-** Oleksandra Lupak, Xiaoxia Han, Peter Xie et al. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2020; 8 : 1-4
- 160-** Hultcrantz M, Bjorkholm M, Dickman PW, Landgren O, Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TML. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 168: 317-325.
- 161-** Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*J Hematol Oncol. 2016;9(1):18.) .
- 162-** Yi-Sheng Chou 1, Jyh-Pyng Gau , Yuan Bin Yu ,et al.Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Hématol* 2013 mars;90(3):228-36.
- 163-** Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 1 avr 2005;105(7):2664-70.)
- 164-** De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica.* mars 2008;93(3):372-80.)

- 165-** Aufaure, S, Oliver, M L, Baptiste, N. Thrombocytémie, carence martiale sans anémie : le concept d'une polyglobulie primitive masquée. *La revue de gériatrie*. 1999 May;24(5):355-60.
- 166-** Cerquozzi, S.; Teferi, A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: A literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015, 5, e366.
- 167-** Monica Mejia-Ochoa, Paola Andrea Acevedo Toro et Jaiberth Antonio Cardona-Arias De Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018: *BMC Cancer* (Vol. 19, Numéro 1)
- 168-** Kambali S, Taj A. Polycythemia vera masked due to severe iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(1):38-40.
- 169-** Gangat N, Strand J, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Pardanani A, Li CY, Ketterling RP, Tefferi A. Cytogenetic studies at diagnosis in polycythemia vera: clinical and JAK2V617F allele burden correlates. *Eur J Haematol* 2008;80:197-200.)
- 170-** Iurlo, A.; Gianelli, U.; Cattaneo, D.; Thiele, J.; Orazi, A. Impact of the 2016 revised WHO criteria for myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: Comparison with the 2008 version. *Am. J. Hematol*. 2017, 92:48-51
- 171-** Barbui, T.; Thiele, J.; Gisslinger, H.; Finazzi, G.; Carobbio, A.; Rumi, E.; Randi, M.L.; Bertozzi, I.; Vannucchi, A.M.; Pieri, L.; et al. Masked polycythemia vera (mPV): Results of an international study. *Am. J. Hematol*. 2014, 89, 52–54
- 172-** M. Maffioli et al. Polycythemia Vera : From New, Modified diagnostic criteria to New Therapeutic Approaches. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2017 ;(15) (700-707)
- 173-** Kim, S. Y., Bae, S. H., Bang, S. M., Eom, K. S., Hong, J., Jang, S., Jung, C. W., Kim, H. J., Kim, H. Y., Kim, M. K., Kim, S. J., Mun, Y. C., Nam, S. H., Park, J., Won, J. H., & Choi, C. W. (2021). The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *The Korean journal of internal medicine*, 36(1), 45–62.
- 174-** Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.
- 175-** Todd S. Laughlin, Alison R. Moliterno, Brady L. Stein et al. Detection of Exon 12 Mutations in the JAK2 Gene Enhanced Analytical Sensitivity Using Clamped PCR and Nucleotide Sequencing. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2010; 12 (3):278-282.
- 176-** Tefferi et al. Polycythemia vera treatment algorithm 2018 .*Blood Cancer Journal* .2018 ; 8:3

- 177-** Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;111:1686-1689.
- 178-** Yelena Z. Ginzburg, Maria Feola , Eran Zimran¹ et al .Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia* .2018 ; 32:2105–2116.
- 179-** Stuckey R, Gómez-Casares MT. Recent Advances in the Use of Molecular Analyses to Inform the Diagnosis and Prognosis of Patients with Polycythaemia Vera. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):5042.
- 180-** Diez-Martin JL, Graham DL, Petitt RM, Dewald GW. Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera. *Mayo Clin. Proc.* 1991 ; 66 :287-299.
- 181-** Defour JP, Chachoua I, Pecquet C, Constantinescu SN. Oncogenic activation of MPL/thrombopoietin receptor by 17 mutations at W515: implications for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK. 2016;30(5):1214-6.
- 182-** Chauveau A, Nibourel O, Tondeur S, Paz DL, Mansier O, Paul F, et al. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. *Haematologica.* 2017;102(1):e15-e6.
- 183-** Steurer M, Gastl G, Jdrzejczak WW, et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer.* 2004 ;101(10):2239-46.
- 184-** Lee SH, Erber WN, Porwit M, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2008; 30 (5): 349-364.
- 185-** Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* . 2005;90:1128–32.
- 186-** Chrystèle Bilhou-Nabéra. Audrey Bidet. Virginie Eclache. Eric Lippert. Marie-Joëlle Mozziconacci. Place de la cytogénétique dans la prise en charge des néoplasmes myéloprolifératifs autres que la leucémie myéloïde chronique : actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin.* 2016 ; 74 (5) : 517-23.
- 187-** Tang, G., Hidalgo Lopez, J. E., Wang, S. A., Hu, S., et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica.* 2017.102 (9), 1511–1518.
- 188-** Ruben Mesa, MD; Catriona Jamieson, MD, PhD; Ravi Bhatia, MD; et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 2. 2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2016; 14 (12) : 1572-1611.

Liste des Figures	Pages
Figure 1: Shéma de l'Hématopoïese humaine.....	4
Figure 2: Schéma de l'érythroïese.....	5
Figure 3: Représentation schématique de la partie intracellulaire du récepteur de l'EPO	6
Figure 4: Représentation schématique du récepteur de l'EPO.....	7
Figure 5 : Phénomène de disomie uniparentale aboutissant en 2 étapes à l'homozygotie pour la mutation JAK2V617F	8
Figure 6: Pathogénèse des transformations dans les syndromes myéloprolifératifs.....	13
Figure 7: Modification de l'hématocrite lors de vraies ou fausses polyglobulies	16
Figure 8: Culture des progéniteurs érythroïdes in vitro,avec ou sans EPO.....	20
Figure 9 : Modèle d'évolution de la PV parmi les autres syndromes myéloprolifératifs classiques Ph négatif au cours du temps.....	27
Figure 10 : Algorithme de traitement de la polyglobulie de Vaquez	36
Figure 11: Répartition des patients selon l'année du diagnostic	44
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.....	44
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.....	45
Figure 14 : Répartition des patients selon l'origine géographique.....	46
Figure 15 : Répartition des hommes selon les classes d'Hb.....	50
Figure 16 : Répartition des femmes selon les classes d'Hb.....	51
Figure 17: Répartition des hommes selon les classes d'Hte.....	53
Figure 18 : Taux d'Hématocrite chez des femmes.....	53
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de leur taux de GB	55
Figure 20 : Repartition des patients en fonction de leur taux de plaquettes.....	57
Figure 21 : Répartition des patients selon leur niveau de plaquettes	57
Figure 22 : Répartition des patients selon le taux d'érythropoïétine sérique.....	58
Figures 23: Illustration par quelques cas de BOM :	
Figures 23.1 , 23.2 , 23.3 , 23.4.....	62
Figures 23.5 , 23.6 , 23.7 , 23.8.....	63
Figures 23.9 , 23.10.....	64
Figure 24 : FISH : Image de chromosomes 9 et 22 non transloqués.....	66
Figure 25 : FISH : Image chromosomes 9 et 22 non transloqués + trisomie 9.....	66
Figure 26 : Caryotype sans anomalie.....	67
Figure 27 : Caryotype du patient n° 47 montrant l'absence d'une t(9 ;22) et une trisomie 8...	67
Figure 28 : Répartition des patients selon le résultat de la mutation JAK2.....	69
Figure 29 : Répartition des patients selon le sexe et le score de risque thrombotique.....	81
Figure 30 : Répartition des patients selon le sexe et le score pronostique de survie.....	82
Figure 31 : Courbe de survie globale (50 patients)	91

Liste des tableaux	Page
Tableau I : Evolution des critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez.....	21
Tableau II : Facteurs pronostiques de survie dans la PV.....	28
Tableau III : Facteurs pronostiques de thrombose dans la PV.....	29
Tableau IV : Critères définissant l'intolérance/résistance à l'hydroxyurée chez les patients traités pour polyglobulie de Vaquez.....	31
Tableau V : Critères de réponse dans la PV selon la définition de l'European Leukemia NET (ELN).....	36
Tableau VI : Répartition des patients selon l'année du diagnostic.....	43
Tableau VII : Répartition des patients selon le sexe.....	44
Tableau VIII : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.....	45
Tableau IX : Répartition des patients selon l'origine géographique.....	46
Tableau X : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	47
Tableau XI : Répartition des patients selon les antécédents néoplasiques familiaux.....	47
Tableau XII : Les circonstances de découverte de la PV.....	48
Tableau XIII : Présentation clinique des patients au diagnostic.....	49
Tableau XIV : Taux d'hémoglobine par classe chez les hommes.....	50
Tableau XV : Taux d'hémoglobine par classe chez les femmes.....	51
Tableau XVI : Répartition du nombre de patients par classe d'Hb et sexe.....	52
Tableau XVII : Taux d'hématocrite par classe chez les hommes.....	52
Tableau XVIII : Taux d'hématocrite par classe chez les femmes.....	53
Tableau XIX : Taux d'hématocrite par classe (OMS 2016).....	54
Tableau XX : Taux d'hématocrite par classe (OMS 2008).....	54
Tableau XXI : Répartition des GB en fonction du sexe.....	54
Tableau XXII : Répartition des patients selon le taux de PNN.....	55
Tableau XXIII : Répartition des patients selon le taux de PNE.....	55
Tableau XXIV : Répartition des patients selon le taux de PNB.....	56
Tableau XXV : Répartition des patients selon le taux de monocytes.....	56
Tableau XXVI : Répartition des patients selon le sexe et le taux de plaquettes.....	56
Tableau XXVII : Répartition des patients selon le taux d'érythropoïétine sérique.....	58
Tableau XXVIII : Principales caractéristiques des patients à taux d'EPO normal.....	58
Tableau XXIX : Diagnostic histopathologique initial et après relecture de la BOM.....	60
Tableau XXX : Expression de la trame réticulinique.....	61
Tableau XXXI : Répartition des patients selon le diagnostic histologique (BOM initial et le sexe.....	61

Tableau XXXII : Données de la FISH, du caryotype et clinico-biologiques des patients.....	65
Tableau XXXIII : Répartition des patients selon le sexe et la mutation JAK2 V617F.....	68
Tableau XXXIV : Répartition des patients selon le résultat de la Biologie moléculaire (mutation JAK2) et le laboratoire prestataire	68
Tableau XXXV : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec le niveau d'allèles mutés pour le JAK2V617F.....	69
Tableau XXXVI : Comparaison des données cliniques des patients JAK2 V617F + vs patients JAK2 V617F -	70
Tableau XXXVII : Comparaison des examens biologiques des patients JAK2 V617F + vs patients JAK2 V617F -	70
Tableau XXXVIII : Répartition du taux de ferritine selon le sexe.....	71
Tableau XXXIX : Données cliniques et biologiques des patientes sideropéniques.....	71
Tableau XL : Données cliniques et biologiques des patients sideropéniques.....	72
Tableau XLI : Répartition des patients selon le VGM.....	73
Tableau XLII : Répartition du taux de vitamine B12 selon le sexe.....	73
Tableau XLIII : Répartition du taux de LDH selon le sexe.....	73
Tableau XLIV : Répartition du taux d'acide urique selon le sexe.....	74
Tableau XLV : Répartition du taux de cholestérol selon le sexe.....	74
Tableau XLVI : Répartition du taux de Triglycerides selon le sexe.....	74
Tableau XLVII : Application des critères OMS 2008 pour le diagnostic de la PV.....	76
Tableau XLVIII : Application des critères OMS 2016 dans le diagnostic de la PV.....	78
Tableau XLIX : Répartition des patients selon le sexe et le score de risque thrombotique.....	80
Tableau L : Répartition des patients selon le sexe et le score pronostique de survie.....	81
Tableau LI : Répartition des patients selon le traitement reçu.....	82
Tableau LII : Répartition des patients selon les combinaisons thérapeutiques.....	82
Tableau LIII : Répartition des patients selon la réponse globale au traitement.....	83
Tableaux LIV :Evaluation des patients par trimestre:	
Tableau LIV1.....	83
Tableau LIV2, LIV3 , LIV4.....	84
Tableau LV : Répartition des patients FR selon le sexe et leur réponse au traitement.....	85
Tableau LVI : Répartition des patients HR selon le sexe et leur réponse au traitement.....	85
Tableau LVII : Répartition des patients HR (score de survie) selon le sexe et leur réponse au traitement.....	86
Tableau LVIII : Répartition des patients RI (score de survie) selon le sexe et leur réponse au traitement.....	86
Tableau LIX : Répartition des patients FR (score de survie) selon le sexe et leur réponse au traitement.....	86
Tableau LX : Répartition des patients FR selon leur réponse saignée.....	87
Tableau LXI : Répartition des patients selon leur réponse au traitement par HU.....	87
Tableau LXII : Répartition des patients selon les critères de la toxicité à l'Hydroxy-urée.....	88

Tableau LXIII : Répartition des patients selon les critères de la résistance à l’HU.....	89
Tableau LXIV : Caractéristiques des patients ayant faits une carence en fer.....	89
Tableau LXV : Statut des patients à la fin de l’étude.....	90
Tableau LXVI : Tableau comparatif des caractéristiques épidémiologiques.....	93
Tableau LXVII : Présence de la splénomégalie en fonction du statut mutationnel (JAK2).....	95
Tableau LXVIII : Répartition du taux d’hémoglobine par sexe ; comparaison avec Tefferi	95
Tableau LXIX : Comparaison du taux d’Hte selon Tefferi et notre étude	96
Tableau LXX : Taux d’EPO selon notre étude comparée à celle de Lupak.O.	104
Tableau LXXI : Comparaison de la réponse au traitement par HU selon Alvarez-Larran et notre étude.....	111

Annexe 01 : Listes des patients caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives

Initiales N/P	N° pt	age dc	Sexe	Délai DC	Céphalée	Vertige	BO	Prurit	Erythrose	Thrombose (DC/ATCD)
S.M	1	70	F	/	OUI	OUI	OUI	NON	OUI+++	NON
H.B	2	60	M	/	non	non	NON	NON	OUI	NON
R.M	3	56	M	/	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
Y.H	4	49	M	1 MOIS	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	NON
B.Z	5	81	F	/	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
B.B	6	54	m	1 MOIS	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
A.H	7	62	F	/	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
L.M	8	74	M	12 MOIS	NON	NON	NON	NON	OUI+++	OUI/IDM (ATCD)
E.A	9	64	F	/	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
H.H	10	79	F	12 MOIS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
B.H	11	57	F	/	NON	NON	NON	NON	NON	OUI/THROMBOPHLEBITE (ATCD)
N.A	12	60	F	12 MOIS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
G.R	13	67	M	/	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI/IDM (ATCD)
T.H	14	55	M	1 MOIS	NON	NON	OUI	NON	OUI	NON
T.M	15	50	M	/	non	non	non	oui	oui	NON
K.M	16	55	M	/	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI/AVC (ATCD)
A.H	17	67	M	/	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
B.S	18	71	M	15J	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
B.M	19	73	M	/	NON	NON	NON	NON	NON	NON
B.T	20	61	M	10J	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	OUI /CEREBRALE (DC)
G.A	21	72	F	5 MOIS	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Z.T	22	77	F	15J	non	non	NON	NON	NON	NON
K.N	23	37	M		NON	NON	NON	NON	NON	NON
K.M	24	69	M	/	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
M.M	25	66	M	1 MOIS	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
B.K	26	71	F	3 MOIS	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
T.N	27	51	M	1 SEMAINE	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
N.S	28	50	M	2 MOIS	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
A.B	29	63	M	20J	OUI	NON	OUI	NON	OUI	OUI /AVC (DC)
E.M	30	36	M	/	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
M.M	31	65	M	21J	non	non	non	non	oui	OUI/ IDM (DC)
M.A	32	45	F	/	oui	non	non	oui	oui	OUI/THROMBOSE VEINE OCCULAIRE (ATCD)
Z.A	33	47	M	3 J	oui	oui	oui	non	oui	OUI /VEINE PORTE (DC)
Z.N	34	50	M	3 MOIS	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON
H.O	35	66	F	/	non	non	NON	NON	OUI	NON
K.H	36	37	F	1 MOIS	non	non	NON	oui	OUI	OUI/AVC (DC)
A.B	37	49	M	12 MOIS	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	NON
M.A	38	80	M	/	non	non	NON	NON	OUI	NON
A.K	39	43	F	/	OUI	non	NON	oui	OUI	NON
B.M	40	61	M	/	non	OUI	OUI	oui	OUI	NON
B.A	41	70	F	5 MOIS	OUI	non	OUI	OUI	OUI	OUI/AVC (ATCD/DC)
L.B	42	83	M	/	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	NON
B.M	43	86	F	1 AN	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
T.A	44	73	F	2 MOIS	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	OUI/THROMBOSE PORTE ET MESENTERIQUE (ATCD/DC)
B.N	45	43	F	15 J	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
A.M	46	34	m	1 MOIS	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	NON
O.R	47	55	F	8 MOIS	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	NON
N.N	48	61	F	12 MOIS	OUI	OUI	OUI	oui	OUI	NON
B.M	49	56	M	/	NON	NON	NON	NON	NON	NON
A.R	50	48	F	3 mois	oui	NON	NON	NON	NON	NON

Initiales N/P	N° pt	HGIE AU DC	SMG	HPG	HB	HTE	GR	VGM	CCMH	GB	PN
S.M	1	NON	NON	NON	17,40	56,20	7,48	75,00	31,00	17000	12200
H.B	2	NON	NON	NON	22,10	64,00	6,60	97,00	34,00	19900	15850
R.M	3	NON	NON	NON	19,10	58,00	6,41	85,00	32,50	9470	6760
Y.H	4	NON	OUI II	NON	20,80	65,00	8,06	80,00	32,00	23280	19760
B.Z	5	NON	NON	NON	21,20	64,30	6,62	97,10	33,00	7230	4510
B.B	6	NON	OUI I	NON	19,30	63,90	8,43	76,70	30,00	14940	12970
A.H	7	NON	NON	NON	21,00	69,00	9,90	75,00	30,90	6730	4200
L.M	8	NON	oui I	NON	19,00	64,00	6,95	85,00	32,00	14700	12600
E.A	9	NON	NON	NON	17,80	58,00	7,49	77,00	33,00	14720	10300
H.H	10	NON	NON	NON	19,80	66,50	8,76	76,00	32,00	10800	6620
B.H	11	NON	NON	NON	16,50	46,00	8,40	61,00	30,00	10180	6150
N.A	12	NON	NON	NON	16,80	53,80	6,21	86,00	34,00	13000	11720
G.R	13	NON	NON	NON	16,90	53,00	8,58	62,10	31,70	11400	6900
T.H	14	NON	OUI I	NON	19,50	63,00	7,52	83,00	31,00	14560	11080
T.M	15	OUI GINGIVORRAGIES	non	NON	17,00	50,90	5,85	87,00	33,00	8780	5590
K.M	16	NON	OUI II	NON	16,90	53,00	5,52	77,90	30,00	6540	4550
A.H	17	NON	NON	NON	17,60	53,70	6,50	83,00	34,00	6710	3400
B.S	18	NON	NoN	NON	21,40	67,90	10,53	64,00	28,00	17100	13400
B.M	19	NON	NON	NON	15,80	53,10	7,49	70,90	29,00	9400	5620
B.T	20	NON	NON	NON	19,90	60,50	6,60	86,60	32,00	12210	8930
G.A	21	NON	OUI II	NON	17,50	54,90	6,74	81,50	31,00	19900	15200
Z.T	22	NON	OUI I	NON	17,50	56,90	6,65	85,00	30,00	31890	27530
K.N	23	NON	NON	NON	17,70	53,00	6,20	85,00	33,00	5000	2840
K.M	24	NON	OUI I	NON	20,00	64,90	7,83	82,90	31,00	18860	15160
M.M	25	NON	NON	NON	22,50	69,50	9,99	69,60	32,00	8544	5560
B.K	26	NON	OUI III	NON	17,00	51,40	6,96	73,90	27,00	25500	20580
T.N	27	NON	NON	NON	16,70	54,10	5,97	90,00	31,00	9300	6600
N.S	28	NON	OUI I	NON	22,10	71,10	9,23	77,50	31,00	11300	8900
A.B	29	NON	NON	NON	23,00	66,90	7,67	87,20	34,00	11890	9420
E.M	30	NON	OUI I	NON	20,30	64,40	8,70	74,00	35,00	10270	5810
M.M	31	OUI RECTORRAGIE	NON	NON	17,70	54,00	5,77	95,00	32,00	15080	11550
M.A	32	NON	OUI I	NON	18,00	58,00	7,80	74,00	30,00	13950	10830
Z.A	33	NON	OUI II	NON	20,80	65,00	7,40	92,00	32,00	28020	25550
Z.N	34	NON	NON	NON	21,20	65,30	7,33	89,10	32,00	35480	30940
H.O	35	NON	NON	NON	18,50	61,00	7,60	81,00	30,00	46050	39600
K.H	36	NON	NON	NON	18,30	59,80	8,55	69,90	31,00	15870	12240
A.B	37	NON	OUI I	NON	17,90	54,40	6,61	82,40	32,00	12300	10600
M.A	38	NON	OUI I	NON	19,80	61,80	8,43	71,80	32,00	11400	9000
A.K	39	NON	OUI I	NON	21,50	70,90	8,46	83,80	30,00	18100	16000
B.M	40	NON	OUI IV	NON	20,00	65,00	8,80	74,00	31,00	15400	13600
B.A	41	NON	NON	NON	15,80	54,00	6,83	79,80	29,00	15960	11720
L.B	42	NON	OUI II	NON	18,40	54,80	8,94	61,30	33,00	25590	21960
B.M	43	NON	NON	NON	17,10	53,80	6,28	82,00	33,00	8080	4080
T.A	44	NON	OUI II	NON	19,00	57,00	7,19	80,00	33,00	20000	18400
B.N	45	NON	OUI I	NON	16,40	52,70	6,60	79,20	31,00	11500	7790
A.M	46	NON	NON	NON	18,10	54,10	6,00	85,00	33,00	4500	2300
O.R	47	NON	OUI I	NON	16,00	51,50	7,42	69,50	31,00	13200	10600
N.N	48	NON	NON	NON	17,00	55,10	6,69	82,00	32,00	14500	9135
B.M	49	NON	OUI I	NON	17,60	54,90	6,36	86,3	32,1	8200	5400
A.R	50	NON	oui II	NON	15,00	45,40	6,90	65,8	33	8520	6490

Initiales N/P	N° pt	PLQ	AC URIQUE	FERRITINE	BCR ABL	JAK2 V617f(EXON 14)	JAK2: PROPORTION ALLELE MUTE %	Exon 12	EXON 10	EPO mIU/mL milliunits per milliliter (N= 2,6-18,5)	SCORE/THROMBOS E	IPSS: SCORE
S.M	1	1222000	75,50	12,3	NEG	POS	/	NF	NF	0,90	HR	R ELEVE
H.B	2	441000	61,00	69	NEG	POS	/	NF	NF	0,60	HR	R ELEVE
R.M	3	193000	39,00	10	NEG	NEG	/	NEG	NF	4,10	FR	R FAIBLE
Y.H	4	928000	63,00	59	NEG	POS	/	NF	NF	1,00	FR	R INTER
B.Z	5	305000	39,00	10	NF PDV	POS	20,59	NF	NF	0,60	HR	R ELEVE
B.B	6	650000	37,15	NF	NF PDV	POS	/	NF	NF	NF	HR	R INTER
A.H	7	449000	83,00	16,8	NEG	POS	/	NEG	NF	0,60	HR	R INTER
L.M	8	477000	103,00	32,4	NEG	POS	/	NF	NF	2,20	HR	R ELEVE
E.A	9	849000	42,00	126	NEG	POS	47/27,09	NF	NF	0,60	HR	R INTER
H.H	10	554000	70,00	15,75	NEG	POS	/	NF	NF	0,70	HR	R ELEVE
B.H	11	606000	36,00	86	NEG	POS	/	NF	NF	0,70	HR	R ELEVE
N.A	12	780000	27,00	3,48	NEG	NEG	/	NEG	NF	2,00	HR	R INTER
G.R	13	846000	60,00	13,8	NEG	POS	/	NF	NF	0,90	HR	R ELEVE
T.H	14	623000	71,00	3,8	NEG	POS	/	NF	NF	1,40	FR	R FAIBLE
T.M	15	756000	47,00	7,4	NEG	POS	/	NF	NF	1,30	FR	R FAIBLE
K.M	16	885000	36,00	9,6	NEG	POS	28,1 /32,1	NF	NF	1,30	HR	R INTER
A.H	17	265000	67,00	14	NEG	NEG	/	NEG	NF	8,90	HR	R ELEVE
B.S	18	250000	60,00	7,65	NEG	POS	78,80	NF	NF	1,10	HR	R ELEVE
B.M	19	375000	106,00	26	NEG	NEG	/	NEG	NF	0,60	HR	R ELEVE
B.T	20	570000	63,00	30,1	NEG	POS	19,50	NF	NF	1,80	HR	R ELEVE
G.A	21	891000	93,00	29	NEG	POS	/	NF	NF	1,90	HR	R ELEVE
Z.T	22	664000	59,00	34,1	NEG	POS	/	NF	NF	NF	HR	R ELEVE
K.N	23	1000000	75,00	386	NEG	NEG	/	NEG	NEG	11,70	FR	R FAIBLE
K.M	24	853000	65,00	16	NEG	POS	/	NF	NF	0,80	HR	R ELEVE
M.M	25	235000	43,65	446	NEG	NEG	/	NF	NF	1,60	HR	R INTER
B.K	26	260000	62,00	19	NEG	POS	/	NF	NF	0,60	HR	R ELEVE
T.N	27	286000	37,51	20	NEG	POS	/	NF	NF	8,70	HR	R INTER
N.S	28	368000	104,00	NF	NEG	POS	/	NF	NF	0,70	FR	R FAIBLE
A.B	29	784000	73,57	41	NEG	POS	/	NF	NF	0,60	HR	R ELEVE
E.M	30	399000	NF	6,4	NEG	POS	/	NF	NF	1,00	FR	R FAIBLE
M.M	31	762000	35,00	8,8	NEG	POS	/	NF	NF	1,20	HR	R ELEVE
M.A	32	556000	30,00	30	NEG	POS	/	NF	NF	0,90	HR	R INTER
Z.A	33	273000	53,00	16	NEG	POS	/	NF	NF	0,70	HR	R INTER
Z.N	34	346000	54,00	58	NEG	POS	/	NF	NF	0,60	FR	R INTER
H.O	35	520000	35,00	13	NEG	POS	91,50	NF	NF	0,70	HR	R ELEVE
K.H	36	582000	39,00	19	NEG	POS	72,40	NF	NF	1,00	HR	R INTER
A.B	37	490000	40,00	10	NEG	POS	71,90	NF	NF	5,30	FR	R FAIBLE
M.A	38	711000	52,00	61	NEG	POS	26,10	NF	NF	2,70	HR	R ELEVE
A.K	39	334000	91,00	10	NEG	POS	56,90	NF	NF	0,80	FR	R INTER
B.M	40	313000	NF	51	NEG	POS	/	NF	NF	0,60	HR	R ELEVE
B.A	41	608000	48,00	7	NEG	POS	/	NF	NF	0,80	HR	R ELEVE
L.B	42	924000	40,00	12,19	NEG	POS	99,90	NF	NF	1,80	HR	R ELEVE
B.M	43	692000	64,00	27,86	NEG	POS	/	NF	NF	1,00	HR	R ELEVE
T.A	44	560000	40,90	26,34	NEG	POS	/	NF	NF	1,70	HR	R ELEVE
B.N	45	695000	60,00	8	NEG	POS	/	NF	NF	1,10	FR	R FAIBLE
A.M	46	344000	94,00	34	NEG	NEG	/	NEG	NEG	6,20	FR	R FAIBLE
O.R	47	729000	74,00	NF	NEG	POS	/	NF	NF	1,60	FR	R FAIBLE
N.N	48	1318000	60,00	25	NEG	POS	/	NF	NF	1,4	FR	R INTER
B.M	49	407000	40,00	6,9	NEG	Pos	/	NF	NF	0,8	FR	R FAIBLE
A.R	50	677000	38,00	11	NEG	Pos	/	NF	NF	2,4	HR	R INTER

Initiales N/P	N° pt	HU	ASP	ANTICOAGULANT	SAIGNEE	Nbr de saignées
S.M	1	OUI	OUI	NON	OUI	1
H.B	2	OUI	OUI	NON	OUI	4
R.M	3	NON	OUI	NON	OUI	9
Y.H	4	OUI/GB 23000	OUI	NON	OUI	9
B.Z	5	OUI	OUI	NON	OUI	1
B.B	6	OUI	OUI	NON	OUI	3
A.H	7	OUI	OUI	NON	OUI	4
L.M	8	OUI	NON	OUI	OUI	2
E.A	9	OUI	OUI	NON	NON	0
H.H	10	OUI	OUI	NON	NON	0
B.H	11	OUI	OUI	OUI	OUI	2
N.A	12	OUI	OUI	NON	OUI	2
G.R	13	OUI	OUI	OUI	OUI	4
T.H	14	NON	OUI	NON	OUI	11
T.M	15	NON	OUI	OUI	OUI	5
K.M	16	OUI	OUI	NON	NON	0
A.H	17	OUI	OUI	NON	OUI	6
B.S	18	OUI	OUI	NON	OUI	5
B.M	19	OUI	OUI	NON	OUI	3
B.T	20	OUI	NON	OUI	OUI	1
G.A	21	OUI	OUI	NON	OUI	2
Z.T	22	OUI	OUI	NON	NON	0
K.N	23	NON	OUI	NON	OUI	3
K.M	24	OUI	OUI	NON	OUI	3
M.M	25	OUI	OUI	NON	OUI	6
B.K	26	OUI	OUI	NON	OUI	1
T.N	27	OUI	OUI	NON	OUI	1
N.S	28	NON	OUI	NON	OUI	13
A.B	29	OUI	OUI	NON	OUI	3
E.M	30	NON	OUI	NON	OUI	7
M.M	31	OUI	OUI	NON	OUI	4
M.A	32	OUI	OUI	NON	OUI	3
Z.A	33	OUI	NON	OUI	OUI	8
Z.N	34	OUI/GB 35000	OUI	NON	OUI	5
H.O	35	OUI	OUI	NON	OUI	2
K.H	36	OUI	OUI	NON	OUI	6
A.B	37	NON	OUI	NON	OUI	2
M.A	38	OUI	OUI	NON	NON	0
A.K	39	NON	OUI	NON	OUI	12
B.M	40	OUI	NON	OUI	OUI	5
B.A	41	OUI	OUI	NON	NON	0
L.B	42	OUI	OUI	NON	NON	0
B.M	43	OUI	OUI	NON	OUI	3
T.A	44	OUI	NON	OUI	NON	0
B.N	45	NON	OUI	NON	OUI	2
A.M	46	NON	OUI	NON	OUI	4
O.R	47	NON	OUI	NON	OUI	3
N.N	48	NON	OUI	NON	OUI	3
B.M	49	Non	Oui	Non	oui	6
A.R	50	Oui	Oui	NON	NON	0

Initiales N/P	N° pt	REPONSE TRT	Réponse TRT: Délai/Mois	dernier controle	Devenir	Survie au 31.05.2021
S.M	1	RC	4	06/04/2021	VV	41
H.B	2	RP	8	24/03/2021	VV	39
R.M	3	RC	9	13/04/21	VV	40
Y.H	4	PAS DE REPONSE	/	22/03/2021	VV	39
B.Z	5	EVA NF/PDV	PDV	21/03/18	PDV	3
B.B	6	EVA NF/PDV	PDV	09/05/18	PDV	2
A.H	7	RP	4	17/02/21	VV	38
L.M	8	RP	12	10/02/21	VV	37
E.A	9	RC	3	17/02/21	VV	36
H.H	10	RP	6	18/4/21	VV	35
B.H	11	RC	3	17/3/21	VV	35
N.A	12	PAS DE REPONSE	1	27/12/20	VV	33
G.R	13	RC	3	13/01/21	VV	30
T.H	14	PAS DE REPONSE	/	03/03/21	VV	30
T.M	15	PAS DE REPONSE	/	11/03/2020	VV	41
K.M	16	PAS DE REPONSE	9	03/02/2021	VV	29
A.H	17	RC	1	17/03/21	VV	29
B.S	18	RC	1	01/02/2021	VV	29
B.M	19	RC	6	31/03/2021	VV	29
B.T	20	RC	2	24/03/2021	VV	27
G.A	21	RC	5	17/03/2021	VV	25
Z.T	22	PAS DE REPONSE	5	17/02/2021	VV	49
K.N	23	RP	3	10/02/2021	VV	24
K.M	24	RC	6	28/04/2021	VV	24
M.M	25	RC	2	03/02/2021	VV	47
B.K	26	RC	9	21/04/2021	VV	23
T.N	27	RC	1	18/11/2020	VV	22
N.S	28	PAS DE REPONSE	/	04/04/2021	VV	45
A.B	29	RC	2	17/03/2021	VV	20
E.M	30	RP	/	27/11/2019	VV	19
M.M	31	RC	6	31/03/2021	VV	43
M.A	32	RC	3	03/03/2021	VV	43
Z.A	33	PAS DE REPONSE	/	28/04/2021	VV	43
Z.N	34	PAS DE REPONSE	/	19/04/2021	VV	18
H.O	35	PAS DE REPONSE	/	24/03/2021	VV	17
K.H	36	RC	2	17/02/2021	VV	16
A.B	37	PAS DE REPONSE	4	07/04/2021	VV	14
M.A	38	PAS DE REPONSE	3	17/02/2021	VV	14
A.K	39	RP	3	19/04/2021	VV	9
B.M	40	RP	3	17/03/2021	VV	7
B.A	41	RC	3	14/04/2021	VV	6
L.B	42	RC	4	07/04/2021	VV	6
B.M	43	RC	3	28/04/2021	VV	5
T.A	44	PAS DE REPONSE	/	19/04/2021	VV	5
B.N	45	PAS DE REPONSE	2	06/04/2021	VV	5
A.M	46	RC	5	17/03/2021	VV	19
O.R	47	RP	3	12/04/2021	VV	6
N.N	48	RP	/	21/04/2021	VV	5
B.M	49	RP	1	28/04/2021	VV	47
A.R	50	RP	3	19/05/2021	VV	47

Annexe N° 02 : Frottis sanguin des patients

N° Pt	Init Pts	GR	PNN %	EOS%	Baso %	Lym %	Mono %	Myélie %	Myélocyte	MM	MB	Plaq
1	S.M	Normocytes ;normochromes	59	7	0	28	0	6	1	5	0	xxxxxxxx
2	H.B	Normocytes ;normochromes	82	0	0	17	0	0	0	0	0	xxxxxx
3	R.M	Macrocytes, microcytes	73	2	2	21	2	0	0	0	0	xxxx
4	Y.H	Normocytes ;normochromes	90	0	0	9	1	0	0	0	0	xxxxxx
5	B.Z	Normocytes ;normochromes	71	1	0	28	0	0	0	0	0	xxx
6	B.B.	Normocytes ;normochromes	79	0	0	20	1	0	0	0	0	xxx
7	A.H	Normocytes ;normochromes	87	0	0	3	21	0	0	0	0	xxx
8	L.M	Normocytes ;normochromes	76	0	3	21	0	0	0	0	0	xxx
9	E.A	Normocytes ;normochromes	67	1	4	26	2	0	0	0	0	xxxx
10	H.H	Normocytes ;normochromes	84	0	0	15	1	0	0	0	0	xxxx
11	B.H	Normocytes ;normochromes	53	10	0	36	1	0	0	0	0	xxxx
12	N.A	Normocytes ;normochromes	68	0	0	23	9	0	0	0	0	xxxx
13	G.R	Macrocytes, microcytes	62	1	0	37	0	0	0	0	0	xxxx
14	T.H	Normocytes ;normochromes	82	3	2	8	1	4	1	3	0	xxxx/xxxxxxxx x
15	T.M	Normocytes ;normochromes	70	1	1	21	7	0	0	0	0	xxxx
16	K.M	Normocytes ;normochromes	78	0	0	22	0	0	0	0	0	xxxx/xxxx
17	A.H	Normocytes ;normochromes	60	1	0	36	3	0	0	0	0	xxx
18	B.S	Normocytes ;normochromes	86	0	0	78	5	0	0	0	0	xxx
19	B.M	Normocytes ;normochromes	51	1	1	38	3	0	0	0	0	xxx
20	B.T	Normocytes ;normochromes	80	0	1	19	0	0	0	0	0	xxxxx
21	G.A	Normocytes ;normochromes	65	0	2	28	5	0	0	0	0	xxxx
22	Z.T	Normocytes ;normochromes	87	2	0	10	1	0	0	0	0	xxxx
23	K.N	Normocytes ;normochromes	75	0	1	20	1	3	1	2	0	xxxx
24	K.M	Normocytes ;normochromes	82	1	4	11	2	0	0	0	0	xxxx
25	M.M	Normocytes ;normochromes	70	0	0	30	0	0	0	0	0	xxxx
26	B.K	Macrocytes, microcytes	71	1	2	15	5	6	2	4	0	xxxx
27	T.N	Normocytes ;normochromes	53	0	0	38	6	3	0	3	0	xxxx
28	N.S	Normocytes ;normochromes	78	1	0	8	2	0	0	0	0	xxx
29	A.B	Normocytes ;normochromes	87	0	0	13	0	0	0	0	0	xxx
30	E.M	Normocytes ;normochromes	61	0	2	31	3	3	0	3	0	xxx
31	M.M	Normocytes ;normochromes	66	6	1	21	6	0	0	0	0	xxx/xxxx
32	M.A	Normocytes ;normochromes	65	0	0	35	0	0	0	0	0	xxxx
33	Z.A	Normocytes ;normochromes	65	0	0	33	2	0	0	0	0	xxxxx
34	Z.N	Normocytes ;normochromes	91	2	1	4	2	0	0	0	0	macotromboc ytes
35	H.O	Normocytes ;normochromes	92	0	0	3	3	2	0	2	0	xxxx
36	K.H	Normocytes ;normochromes	71	2	0	22	1	4	1	3	0	xxxx
37	A.B	Dacryocytes	89	2	0	6	1	2	0	2	0	xxx
38	M.A	Normocytes ;normochromes Normocytes	91	0	0	5	2	2	0	0	0	xxxx/xxxx
39	A.K	Normocytes ;normochromes	80	0	1	19	0	0	0	0	0	xxx/ macotromboc y
40	B.M	Normocytes ;normochromes	78	0	3	16	0	3	2	1	0	xxx
41	B.A	Normocytes ;normochromes	80	0	1	15	4	0	0	0	0	xxxx/ macotromboc yt
42	L.B	Normocytes ;normochromes	77	0	3	15	1	4	2	2	0	xxx/xxxx
43	B.M	Normocytes ;normochromes	78	0	1	21	0	0	0	0	0	Xxxx
44	T.A	Normocytes ;normochromes	68	5	0	21	6	0	0	0	0	xxx/xxxx
45	B.N	Normocytes ;normochromes	69	4	1	18	4	4	2	2	0	xxx/xxxx
46	A.M	Macrocytes, microcytes	53	0	1	39	6	0	0	0	0	xxx/xxxx
47	O.R	Dacryocytes	75	3	3	14	5	0	0	0	0	xxx/xxxx
48	N.N	Normocytes ;normochromes	77	3	0	15	2	3	2	1	0	xxxx/xxxx
49	B.M	Normocytes ;normochromes	72	1	0	25	2	0	0	0	0	Xxx
50	A.R	Normocytes ;normochromes	76	0	0	24	0	0	0	0	0	Xxxx

Annexe N° 3 : Indice de la masse corporelle(IMC) selon l’OMS

IMC (Kg/m²)	Catégorie
$IMC \leq 18$	Dénutrition
$18 \leq IMC < 25$	Corpulence normale
$25 \leq IMC < 30$	Surpoids
$30 \leq IMC < 35$	Obésité modérée
$35 \leq IMC < 40$	Obésité sévère
$IMC \geq 40$	Obésité morbide ou massive

Abstract

The revision of the diagnostic criteria for polycythemia of Vaquez (PV) by the WHO in 2016 permitted the diagnosis of masked PV potentially at thrombotic risk for some cases not detected by previous classifications (WHO 2001 and 2008). Thus, since 2016, the lowering of the Hb thresholds to 16 g/dl in women and 16.5 g/dl in men, in articulation with revised data from osteomedullary biopsy (BOM) and molecular analysis (JAK2) has significantly increased the number of new PV cases.

Our objective was to establish the impact of this classification revision on the diagnosis of PV in our environment on the one hand, and to apply the conventional prognostic score in the management of Vaquez's polycythemia on the other.

In Algeria, Vaquez's polycythemia (PV) has been until the last ten years, a condition that bore its name of orphan disease, especially in view of the considerable delays in the availability of modern means of diagnosis. In fact, according to the results of a national epidemiological survey conducted in 2002, the key diagnostic tests were performed in only a few cases: Osteo-medullary biopsy (38.42%), search for JAK2 V617F mutation (12%), karyotype (1.62%). No patient had serum EPO, total blood volume (TGV), marrow culture for spontaneous in vitro erythroid colony formation.

In a prospective regional study (Wilayas of Center and West), we wanted to apply all the criteria currently required for the diagnosis of PV and to specify their respective impacts.

Thus, 50 patients suffering from PV were included in a prospective study, in the hematology department of the EHS ELCC of Blida. They were 21 women and 29 men. The mean age at diagnosis was 60 years (34-86).

The application of the WHO 2016 classification allowed us to include new cases of PV compared to the WHO 2008 classification, including PV masked by thrombocytosis or iron deficiency, and PV not mutated for JAK2V617F.

The BOM in 2016 is among the major criteria, it allowed us in addition to the Epo assay to decide for the diagnosis of PV, especially in non-mutated JAK2 cases. The analysis of bone marrow histology takes all its place and becomes a major criterion that can affirm in the presence of the minor criterion of EPO a diagnosis of PV by recovering the non-mutated patients, even if the histopathological analysis suffers from a lack of reproducibility that must be improved by an expertise of the hematopathologists in the field of SMP during workshops devoted to SMP.

Treatment was instituted according to the category of thrombotic risk, ranging from the prescription of acetylsalicylic acid, bloodletting, and even cytoreductive or disease-fighting treatment with Hydroxyurea.

The results obtained, in terms of application of modern tools for the diagnosis of PV or in terms of codified management of PV are very encouraging since 12.5% of patients diagnosed by the WHO 2016 classification escaped the classification system established in 2008. There is still little time to evaluate the therapeutic strategy adopted according to current prognostic factors.

Key words: Vaquez polycythemia; JAK2V617F; BOM; EPO; BCR-ABL; Karyotype

Résumé

La révision des critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez (PV) par l'OMS en 2016 a permis le diagnostic de PV masquée potentiellement à risque thrombotique pour certains cas non détectés par les classifications précédentes (OMS 2001 et 2008). Ainsi, depuis 2016, l'abaissement des seuils d'Hb à 16 g/dl chez la femme et à 16,5 g/dl chez l'homme, en articulation avec les données revues de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) et de l'analyse moléculaire (JAK2) a considérablement accru le nombre de nouveaux cas de PV.

Notre objectif était d'établir l'impact de cette révision de classification sur le diagnostic de PV dans notre environnement d'une part, et d'appliquer le score pronostic conventionnel dans la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez d'autre part.

En Algérie, la polyglobulie de Vaquez (PV) a été jusqu'à ces dix dernières années, une affection qui portait bien son nom de maladie orpheline au vu surtout des retards considérables de disponibilité des moyens modernes de diagnostic. En effet, au vu des résultats d'une enquête épidémiologique nationale menée en 2002, les examens diagnostiques clés n'ont été réalisés que dans très peu de cas : Biopsie ostéo-médullaire (38,42%), recherche de mutation JAK2 V617F (12%), caryotype (1,62%). Aucun patient n'a bénéficié d'un dosage de l'EPO sérique, d'un volume globulaire total (VGT), d'une culture de moelle à la recherche d'une formation spontanée de colonies érythroïdes in vitro.

Nous avons voulu en engageant une étude prospective régionale (Wilayas du Centre Ouest) appliquer tous les critères actuellement indispensables au diagnostic de la PV et préciser leurs impacts respectifs.

Ainsi, 50 patients atteints de PV ont été inclus dans une étude prospective, au service d'hématologie de l'EHS ELCC de Blida. Il s'agit de 21 femmes et 29 hommes. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans.

L'application de la classification OMS 2016 nous a permis d'inclure de nouveaux cas de PV par rapport à celle de l'OMS 2008, notamment les PV masquées par une thrombocytose ou une carence en fer, et les PV non mutées pour le JAK2V617F.

La BOM en 2016 est parmi les critères majeurs, elle nous a permis en addition au dosage de l'EPO de trancher pour le diagnostic de PV, notamment dans le cas JAK2 non mutés. L'analyse de l'histologie médullaire prend toute sa place et devient un critère majeur qui peut affirmer en présence du critère mineur l'EPO un diagnostic de PV en récupérant les patients non mutés, même si l'analyse histopathologie souffre d'un manque de reproductivité qui doit être améliorée par une expertise des hémato pathologistes dans le domaine des SMP lors d'ateliers consacrés aux SMP.

Un traitement a été institué selon la catégorie de risque thrombotique allant de la prescription d'acide acétyl salicylique, de saignées voire d'un traitement cytoréducteur ou freinateur de la maladie par Hydroxyurée.

Les résultats obtenus, en termes d'application d'outils modernes pour le diagnostic de la PV ou en termes de prise en charge codifiée de la PV sont très encourageant 12% des patients diagnostiqués par classification OMS 2016 ont échappé au système de classification établi en 2008. Le recul est encore court pour évaluer la stratégie thérapeutique adoptée en fonction des facteurs pronostique actuels.

Mots clés : Polyglobulie de Vaquez ; JAK2V617F ; BOM ; EPO ; BCR-ABL ; Caryotype

Directeur de thèse : Professeur Mohand Tayeb Abad ; Hématologie EHS ELCC Blida.

Co-Directrice de thèse : Professeur Souad Taoussi, service Hématologie EHS ELCC Blida.

Auteur : Docteur BENLABIOD Khadoudj Mounira, MA, service Hématologie EHS ELCC Blida.

