



## Les syndromes myéloprolifératifs

## The myeloproliferative syndromes

## مُتَلَاَزِمَاتُ التَّكَاثُرِ النَّقِيّ

M. Chakour, L. Boumhil, A. Maleb, K. Lahmadi, A. Zerrou, A. Jeaidi, M. Nazih, A. Belmekki, N. Messaoudi

**المُلخَص :** مُتَلَاَزِمَاتُ التَّكَاثُرِ النَّقِيّ إغْتِلَالٌ دَمَوِيٌّ خَبِيثٌ مَزْمَنٌ يَنْتُجُ عَنْ إِصَابَةِ الْخَلِيَّةِ الْجَذَعِيَّةِ الْمُكَوَّنَةِ لِلدَّمِّ مُتَعَدِّدَةِ الْإِمْكَانَاتِ، تَتَصَفُ بِتَّكَاثُرٍ أَحَادِيٍّ النَّسِيلَةِ مِنْ دُونِ حَصْرِ النَّضْجِ الْخَلَوِيِّ وَتَصِيبٍ عَلَى الْأَقْلَ وَاحِدَةً مِنَ السَّلَالَاتِ النَّقَوِيَّةِ الثَّلَاثَةِ (المحببة، الحمر، النواثية). تشمل مُتَلَاَزِمَاتُ التَّكَاثُرِ النَّقِيّ أَرْبَعَةً عِلَلٍ رَئِيسِيَّةً : الإِبْيَضَاظُ النَّقَوِيُّ الْمَزْمَنُ، كَثْرَةُ الْحَمَرِ الْحَقِيقِيَّةِ، كَثْرَةُ الصُّفَيَّحَاتِ الْأَسَاسِيَّةِ ثُمَّ التَّلَيُّفُ النَّقِيّ الْأَوَّلِيّ. يثير هذا العمل الجانب الوبائي وجميع الإشارات السريرية والبيولوجية التي تمكن من تشخيص مختلف مُتَلَاَزِمَاتِ التَّكَاثُرِ النَّقِيّ.

**مواد وأساليب :** هذه دراسة استعادية على مدى 6 سنوات من 2002 إلى 2007. تم جمع البيانات من سجلات المختبر. استند تشخيص مختلف مُتَلَاَزِمَاتِ التَّكَاثُرِ النَّقَوِيِّ على بيانات الصبغة الدموية، مسحة من الدم، صبغة خلايا النَّقِيّ، وعند الحاجة على دراسة الْوَرَاثِيَّاتِ الْخَلَوِيَّةِ لِلْخَلَايا النَّقَوِيَّةِ.

**نتائج :** تمت دراسة 50 حالة من مُتَلَاَزِمَاتِ التَّكَاثُرِ النَّقِيّ، موزعة على النحو التالي : 44 حالة إِبْيَضَاظٍ نَقَوِيٍّ مُزْمَنٍ، 4 حالات لكثرة الْحَمَرِ الْحَقِيقِيَّةِ و 2 حالات للتَّلَيُّفِ النَّقِيّ الْأَوَّلِيّ، دون تسجيل أية حالة لكثرة الصُّفَيَّحَاتِ الْأَسَاسِيَّةِ. متوسط الأعمار كان على التوالي  $42 \pm 15$  سنة،  $56 \pm 14$  سنة،  $50 \pm 5$  سنوات ثم  $43 \pm 5$  سنوات مع هيمنة ذكورية واضحة.

**مناقشة :** كان هناك القليل من البيانات بشأن الوضع الوبائي لهذه العلة، و يقدر معدل الإصابة بها في الدول الغربية بـ 5 إلى 10 حالات جديدة لكل مليون نسمة سنويا، حسب نوع العلة. سن الإصابة بهذه المُتَلَاَزِمَاتِ فِي مُتَسَلْسَلَتِنَا أَكْبَرُ مُقَارَنَةً بِالْمُتَسَلْسَلَاتِ الْأُورُوبِيَّةِ. التشخيص يعتمد على التوجه السريري والاضطرابات الدموية.

**الكلمات الأساسية :** مُتَلَاَزِمَاتُ التَّكَاثُرِ النَّقِيّ.

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

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 6 ans allant de 2002 à 2007. Les données ont été colligées à partir des registres du laboratoire. Le diagnostic de ces différents syndromes myéloprolifératifs était basé sur les données de l'hémogramme, du frottis sanguin, du myélogramme et éventuellement par l'étude cytogénétique des cellules myéloïdes.

**Résultat :** Cinquante cas de syndromes myéloprolifératifs sont rapportés, répartis comme suit : 44 cas de leucémies myéloïdes chroniques, quatre de polyglobulie de Vaquez et deux de myélobiose primitive. Il n'a pas été noté de cas de thrombocytemie essentielle. Les moyennes d'âge étaient respectivement de  $42 \pm 15$  ans,  $56 \pm 14$  ans et de  $43 \pm 5$  ans. Il y'avait une prédominance masculine.

**Discussion :** Il y'a peu de données sur l'épidémiologie de ces affections, leur incidence est estimée dans les pays occidentaux à 5 à 10 nouveaux cas par millions d'habitants, chaque année, selon le type. Dans notre série l'âge de survenue de ces syndromes est plus précoce par rapport aux séries européennes. Le diagnostic repose sur l'orientation clinique et sur des perturbations hématologiques.

**Mots clés :** syndromes myéloprolifératifs.

**Abstract : Introduction :** There are chronic malignant haemopathy resulting from the attack of a hematopoietic original cell and resulting in monoclonal proliferation, without blocking of cellular maturation, concerning at least one of the three lineages myeloid (granulocytic, erythroblastic, thrombocytic). These syndromes gather four affections: chronic myeloid leukaemia, the polycythemia vera, the essential thrombocytaemia and the primitive myelofibrosis.

**Materials and methods :** It is about a retrospective study carried out over 6 years period from 2002 to 2007. The data were collected from the registers of the laboratory. The diagnosis of these various myeloproliferative syndromes is based on the data of the complete blood count, the blood smear, and is supplemented when it is necessary by the study of the myelogram and the cytogenetic study of the myeloid cells as it is the case for the Chronic myeloid leukaemia.

**Result :** This work interested 50 cases of myeloproliferative syndromes, distributed as: 44 cases of chronic myeloid leukemia, four cases of polycythemia vera and two cases of primitive myelofibrosis. The means of age were respectively of  $42 \pm 15$  years,  $56 \pm 14$  years and of  $43 \pm 5$  years. There was a clear male prevalence. It was not noted a case of essential thrombocytaemia. The epidemiologic aspect and the clinical signs and biological parameters in the diagnosis of these various myeloproliferative syndromes were evoked and discussed during this work.

**Discussion :** There are rare chronic malignant haemopathy. There is few data on epidemiology of these affections; their incidence is estimated in the Western countries at 5 to 10 new cases per million inhabitants, each year, according to the type. The diagnosis rests on the clinical and hematological data.

**Conclusion :** There are rare affections, requiring the multidisciplinary collaboration (clinician and hematologist), for best dealt with diagnostic and therapeutic. Their evolution, often pejorative is revealed by clinical signs and above all by disturbances with the complete blood count different from those noted at the time of the initial presentation.

**Keywords :** syndromes, primitive myelofibrosis

**Tiré à part :** M. Chakour : Service d'hématologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat - Maroc.

## Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies malignes chroniques résultant de l'atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique pluripotente, se traduisant par une prolifération cellulaire, sans blocage de la maturation, et touchant au moins l'une des trois lignées myéloïdes (granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire). Ils regroupent quatre principales affections : la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive [1]. Les frontières entre ces différents syndromes sont parfois difficiles à définir quand il existe une atteinte de deux ou trois lignées, d'autant plus que l'évolution de l'un vers l'autre est possible [2,3]. Il existe également des entités rares comme les syndromes impliquant les loci des gènes PDGF $\alpha$  et  $\beta$  et la région 8p11, les syndromes myéloprolifératifs difficiles à classer et les syndromes myéloprolifératifs-myélo-dysplasiques. L'objectif de notre étude est d'établir le profil épidémiologique, clinique et cytologique des principales affections.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 6 ans (2002 à 2007). Les données ont été colligées à partir des registres du laboratoire.

Le diagnostic de ces différents syndromes est basé sur les données de l'hémogramme, avec examen du frottis sanguin, et quand il est nécessaire par l'étude du myélogramme et l'analyse cytogénétique des cellules myéloïdes.

Dans notre travail, nous avons inclus les patients hospitalisés dans divers services de médecine, et les patients consultants en ambulatoire (tableau I).

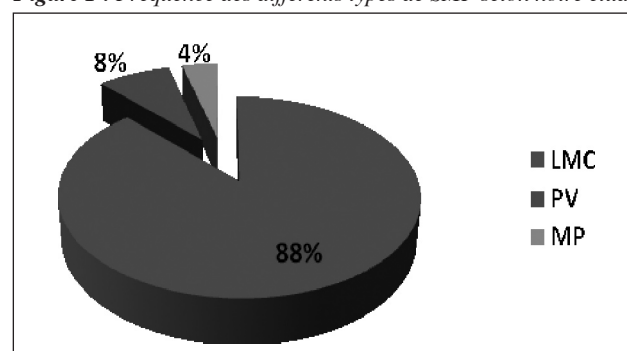
**Tableau I : Répartition des patients atteints de syndrome myéloprolifératifs en fonction du service**

SERVICES	NB DE CAS	POURCENTAGE
EXTERNE	2	4%
HÉMATO-CLINIQUE	13	26%
MA	26	52%
MB	8	16%
URGENCE	1	2%

## Résultats

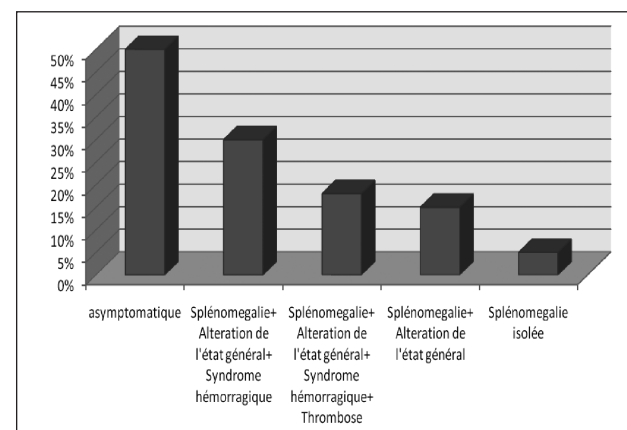
Cinquante cas de syndrome myéloprolifératifs ont été colligés, répartis comme suit : 44 cas de leucémie myéloïde chronique, quatre cas de polyglobulie de Vaquez et deux cas de myélofibrose primitive. Les moyennes d'âge étaient respectivement de  $42 \pm 15$  ans,  $56 \pm 14$  ans et de  $43 \pm 5$  ans. Avec une prédominance masculine nette. Les sex ratio sont de 3,2 pour la leucémie myéloïde chronique, quatre patients de sexe masculin pour la polyglobulie de Vaquez et deux pour la myélofibrose primitive. On n'a pas noté de cas de thrombocytémie essentielle dans les données des registres de notre laboratoire (figure 1).

**Figure 1 : Fréquence des différents types de SMP selon notre étude**



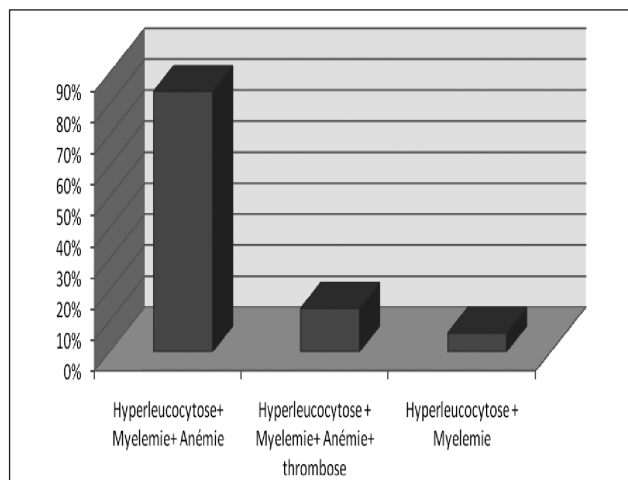
Chez la moitié de nos patients présentant une leucémie myéloïde chronique, la clinique était très évocatrice avec une splénomégalie isolée, parfois associée à une altération de l'état général seule ou associée à un syndrome hémorragique et/ou des thromboses. Pour l'autre moitié, les patients étaient asymptomatiques (figure 2).

**Figure 2 : Fréquence des signes cliniques dans la LMC selon notre étude**



Les données de l'hémogramme ont montré une hyperleucocytose constante, associée à une anémie dans 37 cas et une thrombocytose dans six cas. Le frottis du sang périphérique a montré une myélémie comprise en 57 à 88 % associées à une érythroblastose périphérique chez tous les patients (figure 3).

**Figure 3 :** Fréquence des différents troubles de l'hémogramme dans la LMC selon notre étude



Le médullogramme réalisé chez les 44 patients présentant une leucémie myéloïde chronique, a montré une moelle très riche, avec de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques. La lignée granuleuse, est hyperplasique (74 à 90%), et représentée à tous les stades de maturation.

Dans six cas de ces leucémies myéloïdes chroniques, le médullogramme de contrôle a montré un pourcentage des myéloblastes dépassant les 30%, montrant leur évolution, vers la phase d'accutisation.

Dans notre étude, seuls 14% des cas (six cas), ont bénéficié d'un caryotype qui a montré la présence du Ch Ph, confirmant ainsi le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique chez ces patients.

Au deuxième rang vient la polyglobulie de Vaquez, diagnostiquée chez 4 patients, dont l'interrogatoire a retrouvé la notion d'un prurit déclenché par le contact avec de l'eau chaude, et à l'examen clinique une splénomégalie constante. Les données de l'hémogramme ont révélé un taux d'hémoglobine supérieur à 18 g/dl, un taux d'hématocrite supérieur à 60%, un taux de globules rouges compris entre 6 et 8 1012/L, et un taux de leucocytes compris en 14 et 20 Giga/l, un taux de plaquettes compris entre 456 à 630 Giga/l.

Au troisième rang vient la myélofibrose primitive diagnostiquée chez deux patients présentant à l'examen clinique une splénomégalie avec altération de l'état général. L'hémogramme réalisé chez ces patients montrait une anémie modérée entre 9 à 9,2 g/dl, normochrome normocytaire, une hyperleucocytose dépassant les 20 Giga/l, un taux des plaquettes normal de 150 109/l dans un cas et légèrement augmenté à 563 109/l dans le deuxième cas. Les frottis sanguins réalisés chez les deux patients ont montré de nombreuses hématies en larmes ou dacryocytes et une érythromyélie quasi-constante ne dépassant pas les 10%. La ponction médullaire est vouée à l'échec en raison de la fibrose massive et la biopsie ostéo-médullaire a montré une myélofibrose sévère avec ostéomyélosclérose.

## Discussion

Les syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies malignes chroniques rares par rapport à l'ensemble des leucémies chez l'adulte (la leucémie myéloïde chronique représente 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte). Il y a peu de données sur l'épidémiologie de ces affections, leur incidence est estimée dans les pays occidentaux de 5 à 10 nouveaux cas par million d'habitants, chaque année, selon le type [1]. Pour la leucémie myéloïde chronique et d'après les résultats de notre étude, la leucémie myéloïde chronique constitue le syndrome myéloprolifératif plus fréquent avec un pourcentage de 88%, et une moyenne de sept cas par an. En France, l'incidence de la leucémie myéloïde chronique est estimée à 1,5 nouveaux cas/100000 habitants et par an. L'âge moyen du diagnostic est de 54 ans et touche 1,4 homme pour une femme [4]. Dans notre étude l'âge moyen des patients était de  $42 \pm 15$  ans avec un sexe ratio plus élevé (3,2).

La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par la présence d'un marqueur chromosomique au niveau des cellules hématopoïétiques, le chromosome Philadelphie (Ch-Ph) [4]. L'histoire naturelle de la leucémie myéloïde chronique comprend trois phases évolutives, une première phase dite «chronique», pauci symptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, appelée «transformation aiguë», prenant l'aspect d'une leucémie

aiguë secondaire, réfractaire au traitement, et est de mauvaise pronostic.

Au sein de notre service, la leucémie myéloïde chronique est découverte à l'occasion de signes cliniques et biologiques (surtout hématologiques) assez évocateurs. Dans 50% des cas on a retrouvé une pesanteur de l'hypochondre gauche liée à une splénomégalie et une altération de l'état général avec parfois des signes hémorragiques et même la présence d'une adénopathie dans un cas. Dans les 50% des cas restant aucune symptomatologie n'a été mentionnée, ceci est dû au fait que la phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélération [5].

Dans 50 % des cas la découverte de l'hémopathie était fortuite par réalisation d'hémogramme systématique, qui a révélé une hyperleucocytose constante comprise entre 11 et 363,5 g/l, associée ou non à une anémie normochrome normocytaire modérée, et une hyperplaquetose. La myélémie était de 57 à 88 % dans les 44 cas, elle était d'autant plus importante que la leucocytose était élevée. Cette myélémie était constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, et avec un taux de blastes périphériques ne dépassant pas les 5 %.

Une ponction médullaire a été réalisée dans tous les cas révélant une moelle très riche, avec de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques. La lignée granuleuse était hyperplasique (74 à 90% de l'ensemble des cellules médullaires) et bien représentée à tous les stades de maturation avec un taux de myéloblastes ne dépassant pas les 10 %, ce qui permettait de conclure à l'aspect d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique.

Le médullogramme de suivi des leucémies myéloïdes chroniques a révélé une expansion blastique dépassant les 30% dans 14% des cas (six cas), révélant l'aspect d'une leucémie myéloïde chronique en accutisation. Généralement l'expression de la transformation aigue repose sur l'altération de l'état général, l'apparition de fièvre, de douleurs osseuses, d'hémorragies et des formations tumorales. Dans les 70% à 80% des cas, la transformation est de type myéloblastique [5]. Dans les 25% des cas, cette transformation est lymphoblastique. Les autres cas peuvent être de type indifférencié ou biphénotypique (myéloïde et lymphoïde). Ces transformations aigues, quel qu'en soit le type, sont redoutables car chimiorésistantes, et sont de très mauvais pronostic.

Actuellement dans la leucémie myéloïde chronique,

l'étude cytogénétique ou le caryotype, réalisé sur échantillon médullaire, met en évidence dans 95 % des cas la présence du Ch Ph classiquement présent dans toutes les cellules [1,6], et due à une translocation chromosomique réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t (9;22)] aboutissant à un nouveau gène chimérique appelé BCR-ABL. Celui-ci permet la production d'un ARN transcrit, traduit en protéines de fusion Bcr-Abl, possédant une activité tyrosine kinase, qui ont la propriété d'inhiber l'apoptose normale et de prolonger la survie granulocytaire. Indispensable au diagnostic, le caryotype permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées (double Ph, trisomie 8, isoq 17, perte du chromosome Y, ou autre) [5]. Dans notre étude, seuls 14% des cas (six cas), ont bénéficié d'un caryotype qui a montré la présence du Ch Ph, confirmant ainsi le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique chez ces patients.

Dans notre étude la polyglobulie de Vaquez représente 8 % de l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs, avec une moyenne de 0,66 cas par an. La médiane d'âge de nos patients est de  $56 \pm 14$  ans, avec une prédominance masculine (quatre cas). Dans une étude épidémiologique réalisée en Italie du nord, l'incidence de la polyglobulie de Vaquez est, de l'ordre de trois cas pour 10000 habitants. En France son incidence est faible, estimée entre 0,1 et nouveau cas sur 100 000 habitants par an. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge de 60 ans. Très rare avant 40 ans, elle est exceptionnelle chez l'enfant. Le sex-ratio est voisin de 1 [7].

La pathogénie de la polyglobulie de Vaquez est longtemps restée inexploquée jusqu'en 2005 où plusieurs chercheurs ont décrit la présence dans les cellules myéloïde des patients atteints, d'une mutation unique récurrente et activatrice dans les gènes de la Janus kinase JAK 2 [7]. Cette mutation JAK2 V617F, mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire et présente dans 80 à 90% des cas, confère aux lignées cellulaires une hypersensibilité et une indépendance vis-à-vis de diverses cytokines, dont l'érythropoïétine [8].

La découverte de la polyglobulie de Vaquez chez quatre de nos patients était suspectée devant une symptomatologie assez évocatrice faite d'une splénomégalie et d'un prurit aquagénique et qui a suscité la réalisation d'un hémogramme révélant l'existence d'augmentation conjointe de l'hématocrite, du nombre de globule rouge et du taux d'hémoglobine.

Le diagnostic de la polyglobulie de Vaquez est très souvent évoqué devant le résultat d'un hémogramme demandé à titre systématique ou à l'occasion d'une affection intercurrente. Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont une érythrose cutanée prédominant sur les régions découvertes, une érythrose des muqueuses, des troubles neurologiques liés à l'hyperviscosité (céphalées, vertiges, paresthésies, signes déficitaires parfois transitoires). Certains signes cliniques lorsqu'ils existent, associés à une suspicion de polyglobulie, font d'emblée évoquer la maladie de Vaquez comme un prurit déclenché par le contact avec l'eau chaude, parfois intense et très gênant, une splénomégalie présente dans 70 % des cas comme c'était le cas pour nos patients [9].

Le diagnostic de polyglobulie est suspecté sur les données érythrocytaires de l'hémogramme, devant un taux d'hémoglobine supérieur à 17 g/dl, un hématocrite supérieur à 50 % chez l'homme, un taux d'hémoglobine supérieur à 16 g/dl, un hématocrite supérieur à 45 % chez la femme. Ces chiffres doivent être interprétés en tenant compte d'éventuelles variations du volume plasmatique. La réalité de la polyglobulie est d'autant plus probable que l'hématocrite est plus élevé. Ainsi la probabilité d'existence d'une polyglobulie vraie est de 99 % pour un hématocrite à 60 % chez l'homme (cas de nos quatre patients), 53 % chez la femme, alors qu'elle est de 30 % pour un hématocrite à 52 % chez l'homme et 47 % chez la femme [10]. Une hyperleucocytose modérée présente dans 15% des cas et atteignant jusqu'à 15 Giga/l avec parfois, une très discrète myélémie inférieure à 5%, et une hyperplaquettose supérieure à 400 Giga/l, sont observés chez 2/3 des patients, et constituent des arguments de grande valeur en faveur du caractère primitif de la polyglobulie à condition toutefois de s'être assuré de l'absence d'infection ou d'état inflammatoire (cas de nos quatre patients).

Affirmer la polyglobulie nécessite donc très souvent la mesure isotopique du volume globulaire total. La polyglobulie vraie est habituellement définie par un volume globulaire total supérieur 36 ml/kg chez l'homme, 32 ml/kg chez la femme. Ces résultats peuvent aussi être exprimés en les comparant à des valeurs théoriques pour des sujets de même poids et de même taille. La polyglobulie vraie est alors affirmée devant un volume globulaire total dépassant de plus de 20 % le volume globulaire total théorique

[9,10]. Ce paramètre n'est pas réalisable au sein de nos laboratoires.

Si le diagnostic de polyglobulie est habituellement évoqué devant une élévation des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, des taux normaux peuvent cacher d'authentiques polyglobulies, du fait d'une augmentation du volume plasmatique responsable d'une hémodilution. Une mesure isotopique de la masse sanguine et du volume globulaire total doit donc être demandée dans certaines circonstances telles qu'une thrombose des veines portes ou sus-hépatiques, en présence d'une augmentation inexpliquée des polynucléaires et/ou des plaquettes associée à une splénomégalie, mais aussi devant toute thrombocytose sans étiologie évidente, l'augmentation du chiffre des plaquettes pouvant être la première manifestation d'une authentique maladie de Vaquez. Une publication récente rapporte dans une série de 103 maladies de Vaquez, 18 patients chez qui le diagnostic a été affirmé malgré des taux d'hémoglobine et d'hématocrite strictement normaux [10]. En présence d'une augmentation du nombre d'hématies, il est souvent facile d'écarter l'hypothèse d'une vraie polyglobulie en tenant compte de l'ensemble des données de l'hémogramme et du contexte clinique.

L'étude cytologique de la ponction médullaire n'apporte, en général, aucune information décisive pour le diagnostic, néanmoins la biopsie médullaire peut être un examen intéressant pour affirmer le caractère primitif de la polyglobulie. Il peut mettre en évidence une hypercellularité, de nombreux mégacaryocytes parfois regroupés et une diminution ou une absence d'hémossidérite dans les macrophages. La biopsie peut également déceler dans près de 30 % des cas une augmentation de la réticuline [1, 3,9].

Le caryotype des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse à la recherche d'une anomalie cytogénétique clonale acquise ne présente guère d'intérêt, du fait que les anomalies éventuellement identifiées ne sont pas spécifiques [7].

La croissance spontanée (c'est-à-dire sans adjonction d'érythropoïétine) des progéniteurs érythroïdes en culture *in vitro* constitue un stigmate biologique objectif et nécessaire pour confirmer le diagnostic de la polyglobulie primitive lorsque certains critères font défauts [9].

En intégrant la mutation de JAK 2, Campbell et Green ont proposé une classification diagnostique révisée de la PV (tableau II) [7], qui contrairement à celle de l'OMS, ne fait



pas état de l'histologie médullaire (critère mineur dans la classification de l'OMS) et considère la présence de colonies érythrocytaires endogènes comme un critère seulement mineur, celle-ci étant en revanche considérée comme un critère majeur dans la classification OMS (antérieure à la découverte de la mutation JAK2V617F).

**Tableau II : Critères diagnostiques de la maladie de Vaquez (d'après Campbell et Green, ASH 2005)**

CRITÈRES MAJEURS
A1= Volume globulaire total isotopique >25% du volume globulaire total théorique, ou hémocrite $\geq 56\%$ chez la femme ou $\geq 60\%$ chez l'homme
A2= Elimination d'une polyglobulie secondaire (SaO <sub>2</sub> >92%, absence d'élévation du taux d'érythropoïétine sérique)
A3= Splénomégalie palpable
A4= Présence de la mutation JAK2V617F ou d'une autre anomalie cytogénétique clonale acquise dans les cellules hématopoïétiques (en dehors du réarrangement bcr/abl)
CRITÈRES MINEURS
B1= Hyperplaquettose >400 000/mm <sup>3</sup>
B2= neutrophile >10 000/ mm <sup>3</sup> (>12 500/mm <sup>3</sup> chez des fumeurs)
B3= Splénomégalie radiologique
B4= Colonies érythrocytaires endogènes ou diminution du taux d'érythropoïétine sérique
DIAGNOSTIC
A1+A2+ un autre critère A Ou
A1+A2+ deux critères B

La myélofibrose primitive, appelée aussi splénomégalie myéloïde, représente 4% de l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs de notre série, avec une moyenne de 0,33 cas par an, une médiane d'âge de  $43 \pm 5$  ans, et une prédominance masculine (deux patients de sexe masculin). Généralement la myélofibrose primitive est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs avec incidence estimée à 0,4 à 0,7 cas sur 100 000 habitant par an, touchant essentiellement des sujets âgés entre 60 et 65 ans [11].

La myélofibrose primitive est caractérisé par une mégaloplasie myéloïde (érythroblastique, mégacaryocytaire et granuleuse) de la rate, du foie et parfois d'autres organes

et par une évolution vers une fibrose médullaire massive [1,11].

Le diagnostic de la myélofibrose primitive a été évoqué devant une splénomégalie importante, avec altération de l'état de général et des troubles à l'hémogramme faits d'une anémie modérée normochrome normocytaire, avec un cas de leucopénie et un cas d'hyperleucocytose. Ce diagnostic a été confirmé par la réalisation de la biopsie ostéo-médullaire montrant une myélofibrose sévère avec ostéomyélosclérose. Le plus souvent, la maladie est asymptomatique mais peut parfois s'accompagner d'une asthénie, d'un syndrome anémique et de signes généraux (perte de poids, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, cachexie, douleurs osseuses), signant le plus souvent une maladie évolutive ou en transformation. Le diagnostic est suspecté devant une splénomégalie et/ou d'anomalies à l'hémogramme [11]. La splénomégalie présente dans 90% des cas est de taille croissante avec l'évolution, son absence persistante doit faire remettre en cause le diagnostic de la myélofibrose primitive. Le tableau clinique associe aussi une hépatomégalie dans 50% des cas [1]. L'hémogramme est très évocateur avec des déformations caractéristiques des hématies (dacryocytes) et une érythromyélie quasi constante. L'hyperleucocytose est habituellement modérée (25 à 30 Giga/l), le taux de plaquettes est variable montrant des plaquettes souvent dystrophiques (mégathrombocyte, micromégacaryocytes circulants), et souvent associée à une anémie modérée dans près des trois-quarts des cas [11,12].

La ponction médullaire est habituellement vouée à l'échec en raison de la fibrose médullaire, et la biopsie ostéo-médullaire confirme le diagnostic, montrant une myélofibrose de degré variable et une hyperplasie mégacaryocytaire souvent dystrophique [3, 9,11].

La recherche de la mutation V617F de JAK2 par biologie moléculaire, si elle est positive, confirme le diagnostic de syndromes myéloprolifératifs. L'analyse cytogénétique du caryotype, rarement réalisable sur la moelle, faute de possibilité d'aspiration, est souvent fructueuse sur prélèvement sanguin. Elle permet éventuellement d'éliminer le diagnostic de leucémie myéloïde chronique par absence de chromosome Ph et de remaniement bcr-abl mais a surtout un intérêt pronostique (caractère péjoratif d'un caryotype anormal) [11].

## Conclusion

Les syndromes myéloprolifératifs sont des affections rares, nécessitant une collaboration multidisciplinaire (clinicien et hématologiste), pour une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic présomptif est posé par une association de signes cliniques, et biologiques (hématologiques) assez évocateurs et est

confirmé par l'analyse cytologique et la culture cellulaire des cellules hématopoïétique. Pour une bonne espérance de vie, ces hémopathies nécessitent une instauration rapide des traitements particuliers souvent de longue durée. Leur évolution, souvent péjorative est révélée par une symptomatologie, des perturbations à l'hémogramme différentes de celles constatées lors de la présentation initiale et par un surajout d'anomalies chromosomiques.

## Références

1. Corberand JX. Syndrome myéloprolifératifs : présentation clinique et aspect biologique. *Feuillet de biologie* 237 (2000), p 5-18.
2. Preudhomme C. États frontières entre syndromes myéloprolifératifs et syndromes myélodysplasiques. *Revue Française des laboratoires*, 1997, 1997 : 55-57.
3. French M, Bryon PA. Place de la biopsie médullaire dans le diagnostic et le suivi des syndromes myéloprolifératifs chroniques. *Revue Française des laboratoires*, 1998, N° 296.
4. Leucémie myéloïde chronique. Société Française d'Hématologie 2007 ; 13 : 328-330
5. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2005, 2 : 187-205.
6. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985; 315: 550-554.
7. JY Cahn Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez. *Revue Française d'Hématologie*. 2007 ; 13 : 331-334
8. Staerk J, Kallin A, Royer Y, Diaconu CC, Dusa A, Demoulin JB, Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK2, the JAK2 V617F mutant and cytokine receptors. *Pathologie Biologie*, 2007, 55: 88-91
9. Tulliez M. Polyglobulie de Vaquez. *Revue française des laboratoires*, 1997, N° 296
10. Société Française d'Hématologie et Collège des hématologistes français - Conférence de consensus : diagnostic, pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies. *Rev. Med*, 1993, 19 : 563-572.
11. Splénomégalie myéloïde. Société Française Hématologie 2007 ; 13 : 335-337
12. Dupriez B, Demory JL. Diagnostic et traitement de la splénomégalie myéloïde. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 1080-1085.