



Société Algérienne d'Hématologie
et de Transfusion Sanguine

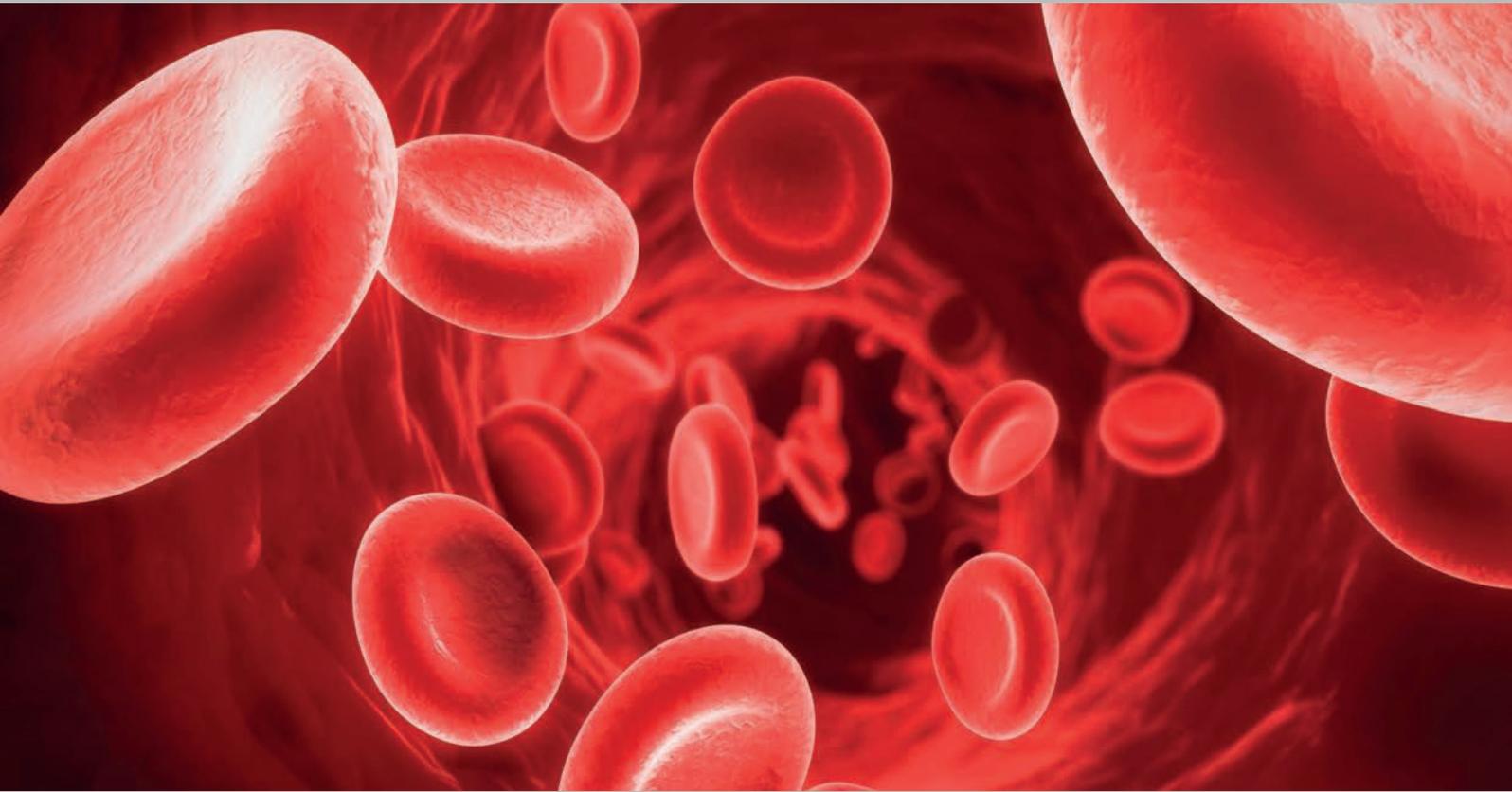
Revue Algérienne
d'**Hématologie**

**Néoplasies
myéloprolifératives**

Revue Algérienne d'Hématologie N° 17, Août 2023

Dépôt légal : 2345-2009 N°ISSN : 2170-0729

N° 17, Août 2023





Société Algérienne d'Hématologie
et de Transfusion Sanguine

REVUE ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE

N° 17, Août 2023

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La revue algérienne d'hématologie, créée en 2009, constitue un espace d'échange scientifique permettant le partage de nos expériences et réflexions, grâce à une collaboration étroite entre les praticiens, cliniciens et biologistes. Dans un souci d'homogénéisation de notre revue, nous invitons les auteurs à respecter les instructions relatives à la rédaction et à la présentation des articles.

Sont acceptés dans la revue :

- Les articles originaux
- Une revue de la littérature sur un thème donné
- Un cas clinique avec une revue de la littérature
- Une note brève (clinique, biologique, éthique)

Instructions

1. Soumettre les articles en fichier Microsoft Word à l'adresse suivante : rahematologie@gmail.com
2. Titre de l'article en français et en anglais.
3. Les auteurs :
 - Les noms des auteurs : commencer par l'initiale du prénom suivie d'un point et nom de famille : coordonnées complètes.
 - Les auteurs affiliés à plusieurs services doivent fournir les adresses séparées pour chaque entité, repérées par des lettres en exposant après leurs noms.
 - Pour l'auteur principal : téléphone et e-mail

4. Le résumé :

Il ne doit pas être exhaustif (250 à 300 mots) et il doit être accompagné de mots clés (maximum 05) en français et en anglais

5. L'article original :

- Il doit répondre aux normes internationales et respecter les différentes rubriques : introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusion.
- Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.
- Les abréviations seront explicitées lors de leur première apparition dans le texte et leur nombre sera réduit au minimum.
- Les figures et tableaux : leur nombre au total ne doit pas dépasser 06 par article. Il faut privilégier la rédaction. Ils seront numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par rappel de leur numéro.

6. Les références bibliographiques :

- Elles sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte, en chiffre arabe entre crochets.
- Elles sont rédigées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997; 336: 309-16)

Exemple :

Barrier JH, Herbouiller M, Le Carrer D, Chaillé C, Raffi F, Billaud E, et al. Limites du profil protéique d'orientation diagnostique en consultation initiale de médecine interne. Etude prospective chez 76 malades. Rev Med Interne 1997 ; 18 : 373-9

Le comité de rédaction



REVUE ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE

Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine

Coordinatrice

Pr Ait Amer Nacera

Rédacteurs en chef

Pr Hamladji Rose Marie

Pr Belhani Meriem

Comité de rédaction

Pr Abad Mohand Tayeb

Pr Touhami Hadj

Pr Bekadja Mohamed Amine

Pr Ahmed Nacer Redhouane

Pr Boudjerra Nadia

Pr Saidi Mahdia

Pr Djouadi- Lahlou Khédidja

Conseil Scientifique de la SAHTS

Président

Pr Ahmed Nacer Redhouane

Membres

Pr Hamladji Rose Marie

Pr Belhani Meriem

Pr Abad Mohand Tayeb

Pr Touhami Hadj

Pr Zouaoui Zahia

Pr Bekadja Mohamed Amine

Pr Boudjerra Nadia

Pr Sidi Mansour Nourredine

Pr Mesli Naima

Pr Hamdi Selma

Pr Griffi Fatiha

Pr Saidi Mahdia

Pr Nekkhal Mohamed Salim

Pr Djouadi- Lahlou Khédidja

Pr Bradai Mohamed

Pr Ramaoun Mohamed

Pr Lakhdari Noureddine

Pr Kaci Zohra

Pr Bachiri Aissa

Dr Saidi Djamel

Pr Mehennaoui Habiba

Pr Benakli Malek

Pr Belakehal Salah Eddine

Pr Zatla Leila

Pr Abdennebi Naima

Pr Brahimi Mohamed

Pr Arabi Abdessamed

Pr Taoussi Souad

Pr Benlazar Mohamed

Pr Ouchenane Zohra

Pr Allouda Malika

Pr Djenouni Amel

Pr Hamouda Hakim

Pr Yafour Nabil

Dr Mehalhal Nemra

Pr Mehdid Farid

Dr Merrouche Manel

Pr Ait Amer Nacera

Pr Oukid Salima

Pr Bouchakor Moussa Yamina

Dr Bensadok Meriem

Pr Louanchi Lynda

Composition du bureau de la SAHTS

Présidente

Pr Saidi Mahdia

Vice présidentes

Pr Bouchakour Moussa Yamina

Pr Louanchi Lynda

Dr Bensadok Meriem

Secrétaire générale

Pr Oukid Salima

Trésorière

Pr Ait Amer Nacera



Société Algérienne d'Hématologie
et de Transfusion Sanguine

REVUE ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE

Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine

SOMMAIRE

3 AVANT PROPOS

N. Ait Amer

4 EDITORIAL

Les néoplasies myéloprolifératives

R. M. Hamladji

LES ARTICLES

9 Etude Epidémiologique de la Leucémie myéloïde chronique en Algérie, incidence et prévalence : Up date en 2018.

K. Djouadi

14 Evaluation du traitement par Imatinib (IMATIB[®]) des patients suivis pour Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), en Algérie : Etude nationale multicentrique, sur 12 ans (2007 à 2018) : à propos de 881 cas, (Groupe Algérien de travail sur la LMC : GAT-LMC).

K. Djouadi

22 Essai de désescalade des doses d'Imatib* suivi d'un arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique : Résultats à 4 ans.

N. Abdennebi

27 Approche épidémiologique nationale des syndromes myéloprolifératifs chroniques (MPN) Ph – : Etude sur 05 ans (2015-2019) Groupe de travail des syndromes myéloprolifératifs chroniques Ph-

M. Ramaoun

32 Diagnostic des principaux syndromes myéloprolifératifs hors leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie: Etude nationale multicentrique

K. M. Benlabiod

38 Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de la thrombocytémie essentielle

F. Z. Touil

44 Étude JUMP : Expérience Algérienne

S. Gherras

49 Thromboses au cours des syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs (MPN Ph-)

C.kerar

54 Mise au point sur la polyglobulie de Vaquez

M. T. Abad

Avant-propos

Nous traitons dans ce numéro, les néoplasies myéloprolifératives (MPNs) qui sont représentées par la leucémie myéloïde chronique (LMC) et les autres MPNs Ph- (Polyglobulie Vraie : PV, Thrombocytémie Essentielle : TE, Myélofibrose Primitive : MFP).

La LMC est la plus fréquente des MPNs, caractérisée par la présence du transcrit BCR/ ABLI (chromosome Philadelphie) et a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques et évaluations thérapeutiques. Des progrès révolutionnaires sont accomplis dans la prise en charge thérapeutique et du suivi moléculaire des patients présentant une LMC suite à l'avènement des anti-tyrosines kinases.

Les MPNs Ph- beaucoup plus rares que la LMC, la PV et la TE ont un pronostic beaucoup plus favorables que la MFP, indépendamment de leur score pronostique, des complications thrombotiques, ainsi que de leur risque d'évolution vers la myélofibrose et plus rarement l'acutisation

Les MPNs Ph- ont fait l'objet dans cette revue de plusieurs études multicentriques, qui permettent d'avoir un point complet sur le plan épidémiologique, diagnostique et thérapeutique des trois pathologies (PV, TE, MFP) dans notre pays.

Bonne lecture à tous

Pr N. Ait Amer
Coordinatrice de la revue

Les néoplasies myéloprolifératives (MPNs)

Rose-Marie Hamladji

Rédactrice en chef

Revue Algérienne d'Hématologie

Les néoplasies myéloprolifératives (MPNs) ont été reconnues dans la classification WHO (Organisation Mondiale de la Santé) en 2016 comme l'une des entités des néoplasies myéloïdes chroniques (1).

Les MPNs sont représentées par la leucémie myéloïde chronique (LMC) caractérisée par la présence du transcrite BCR/ABL1 (chromosome Philadelphie) et les autres MPNs Ph-, les plus fréquentes dans la pratique étant la polyglobulie vraie (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP), elle-même subdivisée en forme fibreuse précoce (pré MFP) et MFP avérée (1).

Ces MPNs Ph- sont caractérisées par la prolifération clonale d'une cellule dérivée de la cellule souche, comportant une mutation réciproquement exclusive JAK2, CALR ou MPL. La mutation JAK2 de l'exon 14 (JAK2V617F) et celle de l'exon 12 sont retrouvées dans respectivement 96% et 3% des PV, JAK2V617F est observée dans 55% des TE et 65% des MFP. La mutation calréticuline (CALR) est rare dans la PV mais retrouvée dans 25 à 35% des MFP et 15 à 24% des TE. Quant à la mutation MPL, elle est observée dans 4% des TE, 8% des MFP et rarement en cas de PV (2). Les autres MPNs beaucoup plus rares sont : la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, la leucémie chronique à polynucléaires éosinophiles et les MPN inclassables.

Etat des lieux

Il concerne les données actuelles dans notre pays des principales MPNs : LMC, PV, TE et MFP.

La LMC qui est la plus fréquente des MPNs, a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques et évaluations thérapeutiques.

Ainsi sur le plan épidémiologique, on observe une incidence croissante qui passe de 0,19 en 1994 à 0,4 en 2004, puis à 0,48 en 2014 et à 0,51 en 2018, quant à la prévalence relative elle est de 1,8 en 2004, de 2,6 en 2014 et de 4 en 2018 avec 1888 patients (3, 4, 5).

L'augmentation importante de l'incidence à partir de 2004 peut s'expliquer par la meilleure couverture sanitaire du pays à partir de 1994. Par contre celle de la prévalence observée entre 2007 et 2018, est due aux très bons résultats de l'Imatinib (Imatib*), molécule indienne dont ont pu bénéficier les patients de tout le territoire dès 2007, après une période de validation de 2 ans (2005 à 2007).

Cette validation a été effectuée chez 40 patients présentant une LMC traités par Imatib à la dose de 400 mg/jour dont le suivi du traitement a été assuré par la recherche des effets secondaires et la réponse cytogénétique (RCg) évaluée sur le caryotype et la réponse moléculaire (RM) sur la RT-PCR quantitative en temps réel (6).

Le suivi moléculaire des patients a ensuite été assuré à partir de 2007 dans différents services hospitaliers du territoire par la méthode automatisée Xpert.

Ainsi les premiers résultats de l'étude nationale multicentrique réalisée chez 1007 patients traités en première phase chronique de 2007 à 2013 ont montré une survie globale (OS) et une survie sans événements (EFS) respectivement de 84% et 76% à 8 ans (7), résultats comparables aux études internationales (8), confirmant la supériorité du traitement par Imatib sur l'allogreffe de cellules souches périphériques (CSP) montrant une OS de 60% (9). Les résultats actuels de la dernière étude multicentrique réalisée sur une période de 12 ans (2007 à 2018) montrent une OS et une EFS de 82% et de

60% respectivement (10). La diminution de l'EFS constatée est vraisemblablement en rapport avec un suivi moléculaire qui a été insuffisant chez 25% des patients, ce qui a entraîné l'absence d'adaptation précoce du traitement en cas de diminution de la RM, telle que préconisée par les recommandations nationales.

Un autre aspect du traitement a été récemment abordé, celui de la possibilité de son arrêt après une désescalade des doses pendant une année, chez les patients en réponse moléculaire majeure RM3 et RM4, depuis plus de 3 ans, traités préalablement par Imatib à la dose de 400 mg/jour. Il est constaté qu'à 36 mois, les survies sans rechute (SSR) pour les RM3 et les RM4 sont de 40,8% versus 51,6% (11), ce qui amène à penser qu'il est préférable d'obtenir une RM plus profonde au moins une RM4, mais aussi plus longue, comme en témoigne les résultats de l'étude Destiny dans laquelle la SSR des patients en RM4 est de 72% versus 51,6% chez nos patients. Par ailleurs, il est important d'insister sur le fait que tout essai de désescalade, puis d'arrêt du traitement ne peut se faire que sous surveillance moléculaire effectuée tous les 2 mois. L'autre point important confirmé par cette étude, est que si une perte de la RM est observée celle-ci peut être de nouveau obtenue dans un délai moyen de 3 mois par la reprise de l'Imatib à 400 mg/jour.

Les MPNs Ph-, beaucoup plus rares que la LMC, ont fait l'objet dans cette revue de plusieurs études multicentriques, qui permettent d'avoir un point complet sur le plan épidémiologique, diagnostique et thérapeutique des trois pathologies (PV, TE, MFP) dans notre pays.

L'étude épidémiologique nationale effectuée sur 5 ans (2015-2019) (12) montre une incidence de 0,2 pour la PV peu différente de celle étudiée entre 2002 et 2011 où elle était de 0,13 (13), il en est de même pour la TE où l'incidence est de 0,3 par rapport à celle observée entre 1996 et 2005 où elle était comprise entre 0,01 et 0,11 (14), celle de la MFP est la plus faible, elle est évaluée à 0,06.

Cette étude comporte un autre aspect très important, qui est celui de l'évaluation des scores pronostiques des patients pour chaque pathologie. Les scores retenus sont ceux de l'IWG-MRT pour la PV (15) l'IPSET pour la TE (16) et le score de Lille pour la MFP (17).

Ces résultats montrent que le score élevé domine, il est de 50% dans la PV, de 60% dans la TE et 40% dans la MFP, ils sont plus élevés que dans la littérature, ce qui va s'accompagner d'une médiane de survie plus courte (Tableau 1). Ces résultats mettent aussi en évidence l'existence d'un retard au diagnostic de ces hémopathies.

Tableau 1 : Médianes de survie (MS) de la PV, TE et MFP en fonction des scores

Scores	PV (IW=MRT)		TE (IPSET)		MF (Lille)	
	Nb points	MS	Nb points	MS	Nb points	MS
Faible	0	26	0	non prédictible	0	8
Intermédiaire	1 ou 2	15	1 ou 2	24,5	1	2,4
Haut	≥3	8,3	3 à 4	13,8	2	1,1

En ce qui concerne le diagnostic, l'étude multicentrique nationale fait le point des moyens, qui ont été utilisés chez 845 patients recrutés de 2015 à 2019. Elle concerne les données hématologiques évaluées dans tous les cas, la biopsie (BOM) quant à elle, a été réalisée chez 708 patients (88%), mais son interprétation histologique n'a pas toujours été précise et détaillée, concernant notamment la description des mégacaryocytes, ainsi que celle de l'appréciation de la fibrose. La recherche des mutations exclusives en premier lieu celle de JAK2V617F a été réalisée chez 636 patients (75%), celle de l'exon 12 dans 20 cas, de la CALR dans 9 cas et de la MPL dans 4 cas. Il est à souligner que la recherche du BCR/ABL par Fish ou par biologie moléculaire, nécessaire pour affirmer le diagnostic de MPN Ph- surtout celui de TE et de MFP, n'a été faite que dans 26% des cas, enfin le dosage de l'érythropoïétine (EPO), critère de la PV a été réalisé chez 53 patients (18,5%), il est bas dans 40 cas (18).

Les complications thrombotiques, quant à elles ont été évaluées chez 400 patients atteints de MPNs Ph+ émanant d'un seul service, de 2003 à 2019, elles ont été observées chez 59 patients soit dans 14,4% des cas, essentiellement au cours de la PV et de la TE dans 30 cas (7,5%) et 25 cas (6,25%) respectivement et seulement dans 4 cas (0,75%) dans la MFP. Elles sont survenues avant ou au moment du diagnostic dans 76% des cas et au cours du suivi dans 24%, elles peuvent être artérielles ou veineuses dans une proportion de 2/3 des cas. Enfin, 69% des patients ont un score pronostique élevé de la maladie (19).

Enfin le traitement de la MF primitive ou secondaire a fait l'objet d'un essai clinique chez 19 patients de juillet 2013 à avril 2014 par le Ruxolitinib (inhibiteur des protéines JAK1 et JAK2), recrutés dans 4 services du territoire (20). Parmi ces patients, 15 sont évaluables. Les 2 critères de réponse au traitement sont ont été la réduction du volume de la splénomégalie $\geq 50\%$, qui a été obtenue chez les 9 patients ayant une rate palpable au début du traitement et la réduction des autres symptômes cliniques qui ont diminué de moitié dans 52% des cas. A noter que le taux de plaquettes était normal chez tous les patients au début du traitement et que leur score pronostique était IPSS 0-1 dans 60% et 2-3 dans 40% des cas. Enfin une rechute a été observée dans un délai de 9 mois dans 40% des cas.

Les perspectives et améliorations envisageables

En ce qui concerne la LMC, il apparait que sa prévalence va continuer à augmenter en raison de l'efficacité du traitement par l'Imatib, avec une augmentation de la charge financière. Cependant parmi les patients, certains seront intolérants ou résistants au traitement, nécessitant le passage à un ITK2 (dasatinib ou nilotinib). Il s'avère qu'en cas d'échec de ces anti ITK2, le seul recours potentiellement efficace restera l'allogreffe de CSH, qui ne peut être indiquée que chez les patient âgés au plus de 60 ans et aptes à cette procédure. Pour les autres patients, seul restera l'Hydréa qui n'est qu'un traitement transitoirement efficace donc palliatif. Il est actuellement nécessaire d'étudier le nombre exact de ces patients sur le territoire national et leur devenir. Par ailleurs qu'en est-il de la possibilité de l'arrêt du traitement par l'Imatib, en cas d'obtention d'une RM3 ou d'une RM4 prolongée sur au moins 3 ans ? Elle nécessite une surveillance moléculaire rapprochée tous les 2 mois qui est actuellement impossible à réaliser en raison des budgets insuffisants alloués aux réactifs. Il serait intéressant de calculer le bénéfice de l'arrêt du traitement par rapport au coût des examens indispensables à la surveillance, en ne perdant pas de vue que le bénéfice pour la qualité de vie du patient est indiscutable en cas d'arrêt du traitement, en raison des effets secondaires du traitement.

Les MPNs Ph- sont beaucoup moins fréquentes que la LMC, toutefois leur diagnostic dépend du développement et de l'amélioration des plateaux techniques, concernant notamment la possibilité de la recherche des mutations caractéristiques, mais aussi sur la pratique systématique de la (BOM) en cas de suspicion du diagnostic sur la constatation des anomalies hématimétriques évocatrices, pouvant améliorer la précocité du diagnostic et donc la proportion des scores faibles et par conséquent celle des survies.

Parmi les MPNs Ph-, la PV et la TE ont un pronostic beaucoup plus favorables que la MFP, indépendamment de leur score pronostique, des complications thrombotiques, ainsi que de leur risque d'évolution vers la myélofibrose et plus rarement l'acutisation. En ce qui concerne le score pronostique appliqué actuellement à la MFP, il doit tenir compte outre le taux de GB et le taux d'Hb, du taux de blastes circulants $\geq 1\%$, de l'âge > 65 ans et des signes généraux, il s'agit du score IPSS ou si cela est possible du score DIPPS plus, qui inclue les besoins transfusionnels et la recherche de certaines anomalies cytogénétiques (Tableau 2) (21). Ce qui permet d'individualiser outre le score faible, les scores intermédiaires 1 et 2 et le score élevé. Ces scores sont utilisés, notamment pour l'indication de l'allogreffe, qui ne peut concerner que les patients de moins de 60 ans, qui ont un score intermédiaire 2 ou élevé. Quant au traitement par Ruxolitinib, sa disponibilité est hautement souhaitable pour le traitement de la MFP ou secondaire chez les patients présentant des SG et/ou une splénomégalie, notamment chez ceux qui sont candidats à une allogreffe pour réduire le débord splénique DS à moins de 15 cm, condition indispensable pour la réalisation de la greffe, en sachant que toutefois dans ce cas le Ruxolitinib ne peut être utilisé que chez les patients ayant un taux de plaquettes $> 50 \times 10^9 /L$.

Tableau 2 : Les scores pronostiques de la MFP

	Score de Lille	IPSS	DIPPS+
Age > 65 ans		1	1
Signes Généraux		1	1
Taux de GB > 25-30 ou 4x 10 ⁹ /L (Score de Lille)	1	1	1
Hb < 10g/L	1	1	1
Blastes circulants > 1%		1	2
Besoins transfusionnels			1
-8 ; -7/7q- -5/5q- ; 12p- ; inv(3) ; 11q23			1
Médiane de survie selon le score (mois)	0 : 93 1 : 26 2 : 13	0 : 135 1 : 95 2 : 48 3 : 27	0 : 185 1 : 78 2-3 : 35 4-6 : 16

Références

- SH Swerdlow, E. Campo NL Harris et al WHO Classification Tumors of Hematopoietic and lymphoid tissues Lyon France : IARC ; 2017
- Tefferi, T. Barbui. Polycythemia vera and essential thrombocythemia : 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management Am J Hematol. 2020 ; 95 : 1599-1612
- K. Djaouadi-Lahlou et al. Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique en Algérie. Travail coopératif et multicentrique : à propos de 1100 cas (1994-2004) Revue Algérienne d'Hématologie 2009, n°=00 :4-7
- K. Djaouadi-Lahlou et al. Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. A propos de 1997 cas (1994-2009) Revue Algérienne d'Hématologie 2010, n°3 : 6-10
- K. Djaouadi-Lahlou et al. Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie : incidence et prévalence en 2018 Revue Algérienne d'Hématologie 2023, no17
- N. Abdennebi. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en première phase chronique par l'Imatinib chez les patients n'ayant pas de donneur HLA compatible
Thèse de DESM, Alger, Novembre 2010
- K. Djaouadi-Lahlou et al. Evaluation du traitement par l'Imatinib des patients suivis pour LMC en Algérie. Etude nationale exhaustive et rétrospective sur 7 ans (2007-2013) A propos de 1007 cas Revue Algérienne d'Hématologie 2017, n°13-14 ; 29-36
- B. J. Druker et al. Five years follow-up of patients receiving imatinib for CML : Iris stud N. Engl J Med 2006 ; 355 : 2.408-2.418
- R.-M. Hamladji, M. Benakli, R. Ahmed Nacer et al. Evaluation du devenir des patients atteints de leucémie myéloïde chronique allogreffés de 1998 à 2007 XIIIe Congrès Maghrébin d'Hématologie, Alger 26 au 28 Mai 2016
- K. Djaouadi-Lahlou et al. Evaluation du traitement par l'Imatinib (Imatib*) des patients suivis pour leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie. Etude nationale multicentrique sur 12 ans (2007-2018) : à propos de 881 cas Revue Algérienne d'Hématologie 2023, n°17
- N. Abdennebi, F. Boukhemia, F. Harrièche et al. Essai de désescalade des doses d'Imatinib suivi d'un arrêt du traitement dans la leucémie myéloïde chronique. Résultats à 4 ans Revue Algérienne d'Hématologie 2023, n°17
- M. Ramaoun et al. Approche épidémiologique nationale des syndromes myéloprolifératifs hors leucémie myéloïde chronique (MPNs) : Ph-. Etude sur 5 ans (2015- 2019)
- S.E. Belakehal et al. Approche épidémiologique

- de la polyglobulie de Vaquez en Algérie : Travail coopératif et multicentrique, à propos de 484 cas Revue Algérienne d'Hématologie 2013-2014, n° 8/9 : 50-54
14. K. Djaouadi et al. Approche épidémiologique de la thrombocythémie essentielle en Algérie. A propos de 187 cas. Travail coopératif et multicentrique Revue Algérienne d'Hématologie 2009, n° 1 : 16-19
15. A Tefferi, E. Rumi, G. Finazzi et al Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera= an international Study Leukemia. 2013 ; 27 (9) : 1874-1881
16. F. Passamonti, J. Thiele, F. Girondin et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organisation-defined essential thrombocythemia at diagnosis : a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment Blood 2012 ; 120 (6) ; 1197-1
17. B. Dupriez, P Morel, JL Demory, et al. Pronostic factors in agnogenic myeloid metaplasia :report on 195 cases with a new scoring system. Blood 1996 ; 88 :1013-8
18. K. Benlabiod et al. Diagnostic des principaux syndromes myéloprolifératifs hors leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie. Etude nationale multicentrique Revue Algérienne d'Hématologie 2023, n° 17
19. C. Kerar, M. Zidani, A. Mokrani et al. Thromboses au cours des syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs (MPN Ph-) Revue Algérienne d'Hématologie 2023, n° 17
20. S. Guerras, H. Ait Ali, M. Allauda et al . Etude JUMP : Expérience algérienne Revue Algérienne d'Hématologie 2023, n°=17
21. M. Robin, F. Sicre de Fontbrune. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la myélofibrose Correspondances en Onco-Hématologie IX-n° 1-janvier-février 2014

Etude épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique en Algérie, incidence et prévalence : Up date en 2018

K.Djouadi¹, N.Abdennebi², R.Ahmed Nacer², R.M. Hamladji², Z.Ouchenane³, N.Sidi Mansour³, S.Boughrira⁴, F.Griffi⁴, S.Gheras⁵, H Ait Ali⁵, F/Z Touil⁶, S.Hamdi⁶, Y.Bouchakour⁷, S.Taoussi, M.Bradaï⁷ M.T.Abad⁷, B. Entasoltan⁸, M.A.Bekadja⁸, F.Kacha⁹, M.Saidi⁹, F.Ouaddah¹⁰, Z.Zouaoui¹⁰, D.Saber Cherif¹¹, K .Taïbi¹¹, D .Saidi¹¹, E .Touhami¹¹ C.Kerar¹², N.Boudjerra¹², Z.Brahimi¹³, N.Lakhdari¹³ Y.Ouaghlent¹⁴, B Benzineb¹⁵, N.Mesli¹⁵, D.Lamara¹⁶, B.Bendjaballah¹⁶, M.Ramaoun¹⁷, M.Mehalhal¹⁸, A.Bachiri¹⁹

1 : Service d'hématologie HCA. 2 : Service d'hématologie CPMC. 3 : Service d'hématologie CHU Constantine. 4 : Service d'hématologie CHU Annaba. 5 : Service d'hématologie CHU Tizi Ouzou . 6 : Service d'hématologie CHU Sétif . 7 : Service d'hématologie CAC Blida. 8 : Service d'hématologie EHU Oran. 9 : Service d'hématologie CLCC Batna. 10 : Service d'hématologie CHU Sidi Belabes . 11 : Service d'hématologie CHU Oran. 12 : Service d'hématologie CHU Beni messous . 13 : Service d'hématologie CHU Bejaia. 14 : Service d'hématologie CHU Batna. 15 : Service d'hématologie CHU Tlemcen. 16 : Service d'hématologie HMRUC. 17 : Service d'hématologie CHU Blida. 18 : Service d'hématologie EPH Mascara. 19 : Service d'hématologie HMRUO.

Résumé

La leucémie myéloïde chronique représente approximativement, 7 à 15% des leucémies de l'adulte selon les séries publiées L'incidence de la LMC dans le monde, varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0,7 pour 100.000, retrouvée en Suède et en Chine et la plus haute est de 1,7 pour 100.000 retrouvée en Suisse et aux Etats-Unis. L'objectif de cette étude, est la mise à jour des données épidémiologiques en Algérie en matière d'incidence et de prévalence sur une période de 04 ans allant de janvier 2015 à décembre 2018. On note une augmentation de l'incidence qui passe de 0,19 pour 100.000 habitants en 1994 à 0,44 pour 100.000 habitants en 2009 puis, reste stable, elle oscille entre 0,41 et 0,51 /100000 habitants entre 2010 et 2018. La prévalence de la LMC, en revanche, est actuellement en progression, en Algérie, elle n'était que de 472 cas en 2004 et 806 cas en 2009. Elle est autour de 1000 en 2013 et 1888 cas en 2018 avec un taux de prévalence de 4 %. La prévalence prédictive en Algérie en 2030 est de 8,25%. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans la littérature. Cette augmentation de la prévalence s'explique par une augmentation de la survie globale, depuis l'avènement des anti-tyrosines kinases, avec un impact médico-économique non négligeable d'où l'intérêt des études d'arrêt de traitement qui sont actuellement au premier plan dans la prise en charge de la LMC.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique représente approximativement, 7 à 15% des leucémies de l'adulte selon les séries publiées L'incidence de la LMC dans le monde, varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0,7 pour 100.000, retrouvée en Suède et en Chine et la plus haute est de 1,7 pour 100.000 retrouvée en Suisse et aux Etats-Unis [1 ,2]. .En France, on recense 1000 nouveaux cas par an, ce qui représente 1 à 2 nouveaux cas pour 100.000 habitants. La LMC survient en général chez l'adulte au-delà de 30 ans, avec une incidence qui augmente avec l'âge [3].

L'Algérie reste un pays de faible incidence, elle est estimée à 0,4 /100 000 habitants en 2004 [4], et à 0,46 /100 000 en 2009. Sa prévalence, en revanche, est en progression exponentielle, comme dans le reste du monde depuis l'avènement des anti-tyrosines kinases. Les caractéristiques épidémiologiques descriptives de cette affection ont été amplement étudiées à travers les différentes études du groupe algérien de travail sur la LMC « GAT-LMC » [4, 5,6]. Dans cet article nous nous y attèlerons à rapporter les résultats de la dernière étude menée par ce groupe et présentée au congrès maghrébin d'hématologie en 2019.

L'objectif principal est de faire une mise à jour sur l'incidence et la prévalence de cette affection, dont le cours évolutif a été révolutionné par l'avènement des anti- tyrosines kinase. Les objectifs secondaires sont, de réévaluer les moyens diagnostiques en Algérie ainsi que la classification pronostique de Sokal chez nos patients.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, longitudinale, multicentrique, Ayant inclus les patients algériens, présentant une LMC diagnostiquée entre janvier 2015 et décembre 2018.

Nous avons établi une fiche technique, diffusée aux différents services d'hématologie d'Algérie, permettant le recueil des données suivante : l'âge, le sexe, la date du diagnostic, les moyens diagnostiques et le score de Sokal. Nous avons fait préciser également pour chaque service le nombre exacte de cas de LMC vivants et suivis à décembre 2018 afin d'évaluer la prévalence à ce temps précis.

Tests bio-statistiques : calcul de l'incidence, la prévalence et le taux de prévalence ou prévalence

relative (rapportée à 100000 habitants /an). L'analyse descriptive des variables quantitatives par le calcul des moyennes et médianes. L'analyse descriptive des variables qualitatives en pourcentages et intervalle de confiance à 95%. Le test du Chi2 est utilisé pour comparer entre deux variables.

Résultats

Nous avons colligé 1888 cas de LMC suivis en Algérie à décembre 2018, dont 774 cas diagnostiqués entre janvier 2015 et décembre 2018, provenant de 19 services d'hématologie d'Algérie.

Incidence globale

L'incidence globale de cette affection dans la population Algérienne est de 0,51 /100000 habitants.

Elle est de 0.47/100000habitants en 2015, 0.49 en 2016 et se stabilise à 0.51/100000h en 2017 et 2018. (Tableau 1).

Tableau 1 : Variation de l'incidence de la LMC en Algérie, entre 2015 et 2018

Année	2015	2016	2017	2018	globale
Nombre de cas	173	190	202	209	193
Incidence	0,47	0,49	0,51	0,51	0,51

Incidence en fonction du sexe

L'incidence globale de la LMC dans la population algérienne masculine est de 0,51 /100000habitants et de 0.49 / 100000h Dans la population féminine. (Tableau 2).

Tableau 2 : Incidence de la LMC en Algérie entre 2015 et 2018 en fonction du sexe

Année	Nombre de cas masculin	incidence	Cas féminin	incidence
2015	100	0.51	73	0.49
2016	102	0.49	88	0.51
2017	115	0.50	87	0.46
2018	118	0.56	91	0.50
globale	109	0.51	85	0.49

Prévalence : La prévalence de la LMC en Algérie à décembre 2018 est de 1888 cas. Le taux de prévalence est de 4 pour 100000 habitants.

Moyens diagnostiques : le diagnostic de la LMC est

pratiqué dans 678 cas soit 88% des cas. Il s'agit d'une cytogénétique conventionnelle (caryotype) dans 141 cas soit 18%, d'une hybridation in situ (Fish) dans 241 cas, et une biologie moléculaire est pratiquée dans 556 cas soit 72 %. Cependant chez 96 patients, soit 12% des cas, le diagnostic cytogénétique et/ou moléculaire n'a pas été fait.

Répartition des patients selon la classification pronostique de Sokal

Tous les patients ont été classés selon la classification pronostique de Sokal, la répartition est comme suit : faible risque 18 % (n=144), risque intermédiaire : 55,5 % (n=431) et haut risque (n=199) 25.8 % (Figure 1)

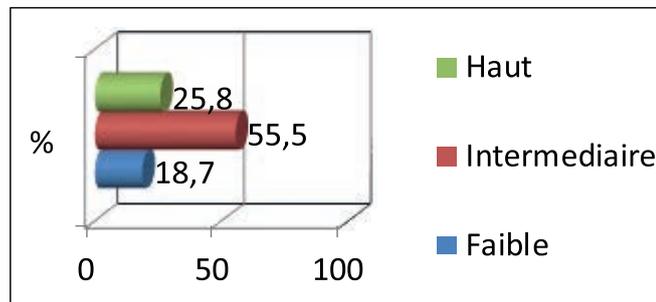


Figure 1 : Répartition des patients selon la classification pronostique de Sokal

Discussion

Nous allons essayer d'analyser les variations de l'incidence de la LMC en Algérie à travers la synthèse les différentes études que nous avons menées antérieurement. On constate que l'incidence passe de 0.19/100000 habitants en 1994 à 0.4 en 2004, avec une incidence globale relativement très faible de 0,29, selon l'étude épidémiologique réalisée en 2005 à l'occasion de la deuxième journée d'hématologie de l'Hôpital central de l'armée (HCA), et ayant inclus 1100 cas sur une période de 11 ans allant de Janvier 1994 à Décembre 2004 [6]. Cette faible incidence pourrait être sous-estimée en raison du nombre restreint des services d'hématologie à l'échelle nationale durant cette période, d'une part, et les difficultés des mouvements de la popu-

lation liées aux conditions d'insécurité que l'Algérie a traversé (décennie noire) d'autre part, ce qui pourraient rendre difficile, l'accès des patients aux soins spécialisés.

Entre 2004 et 2014 selon les études menées par le groupe Algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC), on assiste à une progression exponentielle, avec une incidence globale qui passe de 0.29 à pour 100.000 habitants à 0,53 en 2014 [5]. Ceci pourrait s'expliquer par la multiplicité des services d'hématologie à l'échelle nationale. En effet l'accès aux soins sans avoir à faire de grands déplacements est facilité, mais peut-être, il se surajoute la prise de conscience de la population algérienne à consulter plus fréquemment. Cette incidence est restée, en revanche, relativement stable sur une durée de neuf ans allant de 2010 à 2018, elle oscille entre 0.47 et 0.57 avec une incidence globale de 0.51 pour 100000 habitants selon les résultats de l'étude 2015 - 2018 du GAT-LMC, (Tableau 3).

L'incidence de la LMC dans le monde variable, on note des zones de faible incidence allant de 0.58 en Russie à 0.7 retrouvée en chine et en suède et des zones de haute incidence allant de 1.7 à 2 en Europe et aux Etats unis [2,3]. L'Algérie reste un pays de faible incidence, tout comme la Tunisie avec une incidence de 0.50 /100000 habitants [4].

Ces résultats laisseraient, peut-être, supposer que le Maghreb serait également, une zone de faible incidence. Ces variations d'incidence dans le monde pourraient être liées à des raisons méthodologiques, mais des considérations ethniques et géographiques ne seraient pas exclues. Toutefois, la LMC reste une affection rare selon la définition du groupe RARE care cancer qui considère qu'un cancer est rare si son incidence est inférieure à 6/100 000 habitants/an [7] (Tableau 4).

Tableau 3 : variation de l'incidence de la LMC en Algérie entre 1994 et 2018

Année	1994	2004	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	globale
Nombre de cas	53	141	158	200	207	189	219	185	173	190	202	209	188
Incidence	0.19	0.40	0.43	0.5	0.56	0.56	0.57	0.48	0.47	0.49	0.51	0.51	0.51

Tableau 4 : Taux d'incidence de la LMC dans le monde [2]

Tableau 4 : Taux d'incidence de la LMC dans le monde
 Nguyen et al. *BMC Res Notes* (2018) 11:780
 Ann Hematol. 2018 Apr;97(4):597-604. doi: 10.1007/s00277-017-3224-2. Epub 2018 Jan 6.

Région	Période d'étude	Incidence/100,000 h	M/F	Median age
Algérie	2010-2014	0,53	1,2	48
Tunisia	2010-2014	0,50	1,04	45
Calgary, AB	2011-2015	0,75	1,83	48
Canada*		0,87	-	-
United States	1975-2009	1,75	1,73	65
Europe	2000-2002	1,1	1,25	-
Spain	2010-2012	1,08	1,61	54
United Kingdom	2004-2009	0,9	1,48	59
Lithuania	2000-2013	1,28	1,25	62
Hong Kong	1983-2003	0,9	1,5	49
Singapore	1998-2002	0,7	1,3	43
Russia	2009-2012	0,88	-	-
India	1976-2005	0,71 (M)/0,53 (F)	1,6	35

La prévalence, quant à elle, est en pleine progression en Algérie comme dans le reste du monde [1, 2,3], et reflète fidèlement la révolution apportée par les antis tyrosine kinases, au cours évolutif de la LMC. En Algérie, la prévalence absolue n'était que de 472 cas en 2004, [6] on voit ce chiffre doubler en 2009 à 806 cas [5], pour arriver 1030 cas en 2014 [4], et 1888 cas en 2018, avec un taux de prévalence relative qui passe de 1,8 cas /100000 habitants par an en 2004 à 2,5 cas /100000 habitants 2014 et de 4 cas /100000 habitants en 2018. La prévalence prédictive en Algérie en 2030 serait de 8,25%, ce qui pourrait avoir un impact medico- économique important. Des résultats similaires sont retrouvés dans le monde [3,8], Aux États-Unis la médiane de survie est passée de 90 à 210 mois, en France la progression de la prévalence de la LMC est augmenté en population générale. Selon le registre suédois ,le taux de prévalence passe 3.9 en 1985 à 11.9 / 100,000h en 2016 avec une prévalence prédictive en 2060 à 22.0 / 100000 habitants par an. Cette augmentation franche de la prévalence s'explique clairement par une amélioration de la survie globale au point ou l'espérance de vie est presque la même que celle de la population normale [8]. Ceci s'explique par l'introduction de l'Imatinib utilisé en Algérie depuis 2005 dans le traitement de la LMC.

Si on considère les résultats de nos études antérieures du GAT-LMC, en matière de diagnostic de la LMC, en Algérie, On constate, que nous avons fait des progrès considérables. En effet, dans l'étude GAT-LMC 2004 -2009 [5].

Les moyens diagnostiques étaient très insuffisants et se limitaient dans 90% des cas à un hémogramme et un frottis sanguin. Le caryotype et la recherche du transcrit BCR/ABL par biologie moléculaire n'étaient pratiqués que dans 10% des cas, ce qui compromettait complètement le suivi thérapeutique des patients. Dans l'étude GAT-LMC 2010-2014 [4], le diagnostic de la LMC est fait dans 81% des cas, et en plus et de la biologie moléculaire, on voit arriver l'hybridation in situ. Dans notre étude GAT-LMC 2015 -2018, le diagnostic de LMC est posé dans 88% des cas ce qui est relativement excellent. Cependant 12% des patients n'ont accès ni à un examen cytogénétique ni à une biologie moléculaire ni à la Fish, ce qui nous empêche complètement d'exulter et nous invite à accomplir d'autres exploits afin de poser un diagnostic chez 100% de nos patients.

La classification de nos patients selon le score de Sokal, retrouve une prédominance du risque intermédiaire avec un faible risque minoritaire ce qui rejoint les résultats de nos études antérieures. En revanche nous remarquons une diminution du haut risque au fil du temps. En effet dans l'étude publiée en septembre 2010, ayant inclus 1927 cas diagnostiqués entre 1994 et 2009 les hauts risques représentaient 35%. [6]. Dans l'étude publiée en décembre 2017 ayant inclus 1024 cas diagnostiqués entre 2010 et 2014 les haut risque sont à 28.% [4] pour atteindre 25.8% dans notre étude 2005 – 2018, ce dernier taux n'est pas très loin de celui des registres européens qui est de 24% [9,10] (Tableau 5).

Comment peut- on expliquer ce constat ? Est-ce que le diagnostic est fait plus précocement ? Est-ce que les patients consultent plutôt et plus fréquemment ? Ce point mérite réflexion, il serait judicieux de s'y pencher lors des études ultérieures et voir si le taux des hauts risques, selon Sokal, suit une courbe décroissante.

Tableau 5 : Répartition des patients algériens selon le score pronostique de Sokal entre 1994 et 2018

Période	Nombre de Cas	Nombre de Cas Classés SOKAL	Classification selon le score de SOKAL		
			Faible	Intermédiaire	Haut Risque
1994-2009	1927	591 (30%)	109 (18%)	275 (47%)	207 (35%)
2010-2014	1024	950 (92%)	165 (16%)	568 (55,5%)	291 (28,5%)
2015-2018	774	774 (100%)	144 (18%)	431 (55,5%)	199 (25,8%)

Conclusion

La LMC représente une véritable « maladie modèle » avec une histoire très excitante au passé, au présent et au futur. Son incidence en Algérie reste relativement stable depuis 2009. En revanche sa prévalence, est en nette progression comme dans le reste du monde. Ceci s'explique par l'allongement significatif de la survie globale, depuis l'avènement des anti - tyrosines kinases, qui ont complètement changé le cours évolutif de cette affection, avec un impact médico-économique non négligeable. Le futur se projette justement, dans les études d'arrêt de traitement qui sont actuellement au premier plan dans la prise en charge de la LMC.

Références

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving Imatinib for chronic myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 355(23):2408–2417. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062867>. [PubMed].
2. Nguyen et al. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia *Ann Hematol.* 2018 Apr; 97(4):597-604.
3. Martin Höglund 1, Fredrik Sandin, Bengt Simonsson. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update *Ann Hematol* 2015 Apr; 94 Suppl 2:S241-7.
4. K.Djouadi et al *Revue Algérienne d'Hématologie*, N° 13-14, Décembre 2017
5. K.Djouadi et al *Revue Algérienne d'Hématologie*, N° 03, septembre 2010
6. K. Djouadi et al *Revue Algérienne d'Hématologie*, N° 00 Mars 2009
7. Gatta G, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2493-511.
8. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *The Lancet Haematology.* 2015;2(5)
9. Moloney WC. Radiogenic leukaemia revisited. *Blood* 1987; 70: 905-908.
10. Hoffmann VS1, Baccarani M2, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015 Jun; 29(6):1336-43.

Summary

Chronic myeloid leukemia represents approximately 7 to 15% of adult leukemias according to published series. The incidence of CML in the world varies according to country, the lowest incidence is 0.7 per 100,000 found in Sweden and China and the highest is 1.7 per 100,000 found in Switzerland and the United States. The objective of this study is to update epidemiological data in Algeria in terms of incidence and prevalence over a period of 04 years from January 2015 to December 2018. There is an increase in incidence from 0.19 per 100,000 inhabitants in 1994 to 0.44 per 100,000 inhabitants in 2009 then, remaining stable, it fluctuates between 0.41 and 0.51/100,000 inhabitants between 2010 and 2018. The prevalence of CML, however, is currently increasing, in Algeria, it was only 472 cases in 2004 and 806 cases in 2009. It is around 1000 in 2013 and 1888 cases in 2018 with a prevalence rate of 4%. The predictive prevalence in Algeria in 2030 is 8.25%. These results are similar to those reported in the literature. This increase in prevalence is explained by an increase in overall survival in CML, since the advent of anti - tyrosine kinases, with an important medico-economic impact, that's why treatment discontinuation studies are currently at the forefront in the management of CML

Evaluation du traitement par Imatinib (IMATIB^R) des patients suivis pour Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), en Algérie : Etude, nationale, multicentrique, sur 12 ans (2007 à 2018) : à propos de 881 cas, (Groupe Algérien de travail sur la LMC : GAT-LMC).

K.Djouadi¹, Y.Bouchakour, S.Taoussi, M.T.Abad², M.Bradai², Z.Ouchenane³, N.Sidi Mansour³, N.Abdennebi⁴, R.Ahmed.Nacer⁴, R.M.Hamladji⁴, B.Entasoltan⁵, M.A.Bekadja⁵, F/Z. Touil⁶, S.Hamdi⁶, S.Boughrira⁷, F.Griffi⁷, D.Saber Cherif⁷, K.Taibi⁸, E.Touhami⁸, D.Saidi⁸, N.Lakhdari⁹, C.Kerrar¹⁰, N.Boudjerra¹⁰, M.Mehalhal¹¹, B.Benzineb¹², N.Mesli¹², S.Gheras¹³, H.Ait Ali¹³, Ouaddhah¹⁴, Z.Zouaoui¹⁴, D.Lamara¹⁵, B.Bendjaballah¹⁵, T. Yachekour¹⁶, A.Bachiri¹⁶

1. Coordinatrice GAT-LMC : Service d'hématologie HCA, 2 : Service d'hématologie CAC Blida, 3 : Service d'hématologie CHU Constantine, 4 : Service d'hématologie CPMC, 5: Service d'hématologie EHU Oran, 6 : Service d'hématologie CHU Sétif, 7 : Service d'hématologie CHU Annaba, 8 : Service d'hématologie CHU Oran, 9: Service d'hématologie CHU Bejaia, 10 : Service d'hématologie CHU Béni Messous, 11 : Service d'hématologie EPH Mascara, 12 : Service d'hématologie CHU Tlemcen, 13 : Service d'hématologie CHU Tizi-Ouzou, 14: Service d'hématologie CHU Sidi Bélabbes, 15 : Service d'hématologie HMRUC, 16 : Service d'hématologie HMRUO

Résumé

L'avènement des anti-tyrosines kinases (ITK), dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC), a complètement changé le cours de son histoire. En effet cette affection représente un excellent modèle d'oncogénèse, et d'illustration de la thérapie ciblée. La LMC est actuellement intégrée dans le cadre des maladies chroniques. Dans les pays développés, l'espérance de vie des patients diagnostiqués en phase chronique et traités par ITK est similaire à celle des individus appariés selon l'âge, dans la population générale. Nous rapportons dans cette étude du groupe algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC), les résultats thérapeutiques à 12 ans, chez 881 patients suivis pour une LMC diagnostiquée en phase chronique, entre janvier 2007 et décembre 2018 et traités par Imatinib générique à 400 mg par jour. La survie globale est de 82%, et ce taux passe à 88% si on ne tient compte que des décès inhérents à la maladie. La survie sans progression (PFS) est de 84%, avec un taux de progression nettement en chute à partir de 05 ans d'évolution puisque, il est de 11% à 05 ans, de 08% entre 05 et 08 ans, et n'est que de 02,56% entre 08 et 12 ans. La survie sans évènements (EFS) est 66% à 5ans, de 62% à 08 ans et de 60% à 12 ans. Le taux de rémission moléculaire cumulative est de 65%. Malheureusement près d'un quart des patients (23.5%) n'ont pas de monitoring faute de moyens. La tolérance à long terme de l'Imatinib, reste très satisfaisante. Dans cette étude, on démontre clairement l'efficacité et la bonne tolérance incontestables de l'Imatinib générique utilisé en Algérie. En matière de survie à long terme dans la LMC, il est très difficile de faire mieux que l'Imatinib, un ITK qui reste une option thérapeutique excellente en termes d'équilibre : efficacité et tolérance.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC), est actuellement intégrée dans le cadre des maladies chroniques [1]. Dans les pays développés, l'espérance de vie des patients diagnostiqués en phase chronique est similaire à celle des individus appariés selon l'âge, dans la population générale [2]. Cette réalisation remarquable reflète le succès des différentes études cliniques prospectives menées et publiées dans le monde, depuis l'avènement des antis tyrosines kinases. Ce traitement de choix, dument approuvé et reconnu, est déterminé par son efficacité et sa tolérance, mais aussi par sa toxicité précoce et tardive ainsi que le cout des médicaments. Ceci a permis de mettre l'accent sur la survie mais surtout sur la qualité de vie en évitant les toxicités organiques à long terme en adoptant un traitement personnalisé selon le terrain, et en identifiant les stratégies pour maximiser l'arrêt de traitement. Cependant dans les pays pauvres et/ou en voie de développement comme chez nous en Algérie, en raison des difficultés, de disponibilité des antis tyrosines kinases, et le défaut de monitoring réguliers pour surveiller la maladie résiduelle, le but du traitement reste limité à la survie. En Algérie, nous avons réalisé, dans le cadre des activités du groupe algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC), une première étude nationale et multicentrique sur l'évaluation du traitement par Imatinib des patients suivi pour LMC. Cette étude portait sur 1007 patients recrutés entre 2007 et 2013. Les résultats ont été présentés au congrès maghrébin d'hématologie en 2016 et publiés [3], concluant à une survie globale (SG) à 84% à 08 ans, significativement corrélée au score de Sokal ($p < 10^{-6}$) et rejoignant les résultats de l'étude IRIS [4]. La survie sans événement (EFS) à 08 ans est de 76%. Dans cet article, nous présentons les résultats de l'étude GAT-LMC 2018 qui vient compléter la précédente en faisant une up date à 12 ans.

L'objectif principal est la survie sans événements (EFS) à 12 ans. Les objectifs secondaires sont la SG, la survie sans progression, le taux de rémission moléculaire majeure (RMM), à 12 ans, le taux de rémission profonde à 4log (RM4), à 4.5log (RM4, 5), et à 5log (RM5) à 12 ans et, l'analyse des décès et l'analyse des rechutes et enfin la tolérance au traitement à long terme.

Matériel et méthodes

S'agit d'une étude nationale, rétrospective et multicentrique ayant inclus 881 patients, atteints de LMC, diagnostiquée en phase chronique entre janvier 2007 et décembre 2018 et traité par Imatinib 400 mg par jour. Le follow up médian de 102 mois (09 à 144 mois). Nous avons fait préciser pour tous les patients : les caractéristiques cliniques, cytogénétique et/ou moléculaire. L'évaluation thérapeutique est faite selon les recommandations du groupe Algérien de travail sur la LMC «GAT-LMC» qui tient compte des recommandations de l'ELN [5], adaptées au moyens disponibles en Algérie : La réponse hématologique complète (RHC) à 03 mois, et la réponse moléculaire et /ou cytogénétique et /ou Fish sont recherchées à 06, 12, 18, 24 mois et plus selon les possibilités du monitoring moléculaire. A 6mois on recherche le taux de bcr /abl qui devrait être inférieur à 10%, sinon on escalade les doses d'Imatib à 600 ou 800mg selon la tolérance ou un switch à un ITK de 2eme génération. À 12 mois on recherche une réponse moléculaire majeure (RMM) définie par un ratio bcr/abl inférieur à 0,1% selon les recommandations de l'ELN mais un ratio entre 0,1 et 1% est considéré comme une bonne réponse selon GAT- LMC, et on poursuit le même traitement (Tableau 1). La survie globale, la survie sans événements (les événements pris en considération : rechute hématologique, rechute cytogénétique et/ ou moléculaire, progression vers une accélération ou une acutisation, décès quelque 'en soit la cause), date et cause de décès si lieu. Les courbes de survie sont établies selon la méthode de Kaplan Meier, L'analyse descriptive des variables quantitatives par le calcul des moyennes, médianes. L'analyse descriptive des variables qualitatives en pourcentages et intervalle de confiance à 95%. Le test du Chi2 est utilisé pour comparer entre deux variables. Les points forts de cette etude sont : la cohorte importante des patients suivis (881 cas), étude reflétant la vraie vie sans aucune selection des patients, et enfin le suivi sur une longue periode 12ans. Le point faible de notre étude reside dans le fait qu'elle soit retrospective et non prospective.

**Tableau 1 : Recommandations du GAT-LMC :
Recommandations de l'ELN adaptées à nos conditions locales**

Temps	Réponse optimale	Warning	Echec
Au DG		Haut risque ACA!!!!!!!	
03 mois	RHC		pas RHC Escalade TRT 600/800
06 mois	Bcr/abl ≤ 10% RCyp		Bcr/abl > 10% Escalade TRT 600/800
12 mois	bcr/abl < 0,1% bcr/abl < 0,1% à 1%	bcr/abl > 1% Escalade TRT	
18 mois	bcr/abl < 0,1%	bcr/abl 0,1% à 1%	bcr/abl > 1% Escalade TRT 600/800 switch
plutard	RMM ou Profonde		Perte RHC Perte RCyC Perte RMM Mutations ACA

DG : diagnostic, RHC : Reponse hematologique complete, TRT : Traitement, RCyp : Reponse cytogenetique partielle, RMM : Reponse moleculaire majeure, ACA : Anomalies cytogenetiques additionnelles

Résultats :

Caractéristiques cliniques des patients (Tableau 2) :

Huit cent quatre-vingt et un (881) patients sont inclus dans cette étude. Cinq cent seize (516) de sexe masculin et 365 de sexe féminin, avec un sex ratio de homme/femme de 1.4. L'âge moyen est de 46 ans avec des extrêmes allant de 06 à 87 ans. Le diagnostic cytogénétique et /ou moléculaire de la LMC est posé dans 828 cas soit 94%, par cytogénétique conventionnelle dans 273 cas soit 33%, par hybridation in situ (Fish) dans 193 cas soit 22%, et par biologie moléculaire dans 362 cas soit 39%. La classification des patients selon la classification pronostique de Sokal retrouve, un faible risque dans 143 cas (16%), un risque intermédiaire dans 525 cas (59%), et un haut risque dans 213 cas (25%). La classification des patients selon le score Eutos est calculé chez 573 patients, on retrouve un faible risque dans 97% des cas (n= 556) et un haut risque dans 03% (n= 17)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients

Patients inclus	N = 881	
	Nombre	(%)
Caractéristiques		
Age (années) médian Extrêmes	46 (06-87)	
Sexe F M SEX RATIO H/F	365 516 1.4	
Diagnostic : Cytogénétique Fish biologie moléculaire	828 273 193 262	94% 33% 22% 39%
Score de Sokal Faible Intermédiaire haut	881 143 525 213	100 16% 59% 25%
Score Eutos < 87 > 87	573 556 17	97% 03%

Résultats thérapeutiques :

La rémission hématologique complète est obtenue à trois mois dans 94% des cas (n= 828), et on ne trouve aucune corrélation avec les groupes pronostiques selon Sokal (p=0.23). Cependant on constate une très bonne corrélation de la RHC avec les groupes pronostiques selon Eutos (p=0.001). La recherche du transcrit bcr/abl à 06 mois n'est faite que dans 22 % des cas (n=222), il est inférieur à 10% dans 66% des cas (n= 127) et supérieur à 10% dans 34% des cas (n= 65). Parmi ces derniers, 4% des patients uniquement ont bénéficié d'une augmentation de dose de l'Imatinib à 600 ou 800mg et seul 0.5% ont été switchés à un ITK de 2eme génération. L'examen cytogénétique à 12 mois est pratiqué dans 337 cas, une RCyC est retrouvée dans 50.1% (n=169). Cette dernière est parfaitement corrélée au score Eutos (p=0.001), alors qu'aucune corrélation n'est retrouvée avec le score Sokal (p=0.26).

Sur 881 patients, seuls 327 (32.5%) ont bénéficié d'une biologie moléculaire à 12 mois et la RMM est obtenue chez 55.5% (n= 181) et une bonne corrélation est retrouvée avec le score Eutos (p=0.001). A dix-huit mois 204 patients (20.3), ont bénéficié d'une biologie moléculaire. La RMM est obtenue dans 44.6% (n=91).

A vingt quatre mois 240 patients (20.3%) ont eu une biologie moléculaire avec une La RMM à 60% (n= 144).

Au-delà de 24 mois 674 (76%) ont eu une biologie moléculaire, et la RMM est obtenue dans 85% des cas (n=573) (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats thérapeutiques des patients

Patients	N = 881	Corrélation Sokal	score Eutos
RHC 03 mois	828 (94%)	p = 0,23	p < 10 ³
Cytogénétique RCyC 12 mois	337 165(50,1%)	p = 0,26	p < 10 ³
Bcr/abl 06 mois < 10% > %10	222 (22%) 127 (66%) 65 (34%) Imatinib 600 mg 3,3% Imatinib 800 mg 0,5% Switch ITK 2eme G 0,5%		
Bcr/abl 12 mois RMM	327 (32,5%) 181 (55,5%)		p < 10 ³
Bcr/abl 18 mois RMM	204 (20,3%) 91 (44,6%)		p < 10 ³
Bcr/abl 24 mois RMM	240 (23,8%) 144 (60%)		
Bcr/abl > 24 mois RMM	674 () 573 (65%)		

A décembre 2018, 674 patients ont eu une évaluation moléculaire, soit 75.5%, alors que 207 cas n'ont pas été évalués sur le plan moléculaire soit 23.5%. La RMM est retrouvée chez 306 patients soit 34.7%. Une rémission moléculaire profonde est retrouvée dans 30.3% (n= 267), il s'agit d'une RM4 dans 119 cas (13.5%), d'une RM4.5 dans 81 cas (9.5%), d'une RM5 dans 67 cas (8.7%). Quarante-vingt-quatre patients (9.5%) ne sont pas en RMM, et les résultats ne sont pas mentionnés dans 17 cas. La rémission moléculaire cumulative à 12 ans est de 65% (n=573) (Tableau 4, figure 1). La survie globale à 12ans est de 82%, et passe à 88% si on ne tient compte que des décès inhérents à la maladie. Cette dernière est intimement corrélée au score de Sokal ($p=0.04$) La survie sans événements (EFS) à 12ans est de 60%, et la survie sans progression à 12 ans est de 84% (Figure 2 et 3). Sur 881 patients, 78 sont décédés, soit 8.8%. Dans 26 cas il s'agit d'un décès en rapport avec la LMC (03%) et non lié à la maladie dans 52 cas (06%).

Tableau 4 : Evaluation moléculaire des patients

Patients N = 881	Nombre	%
Monitoring / régulier ++++	674	76,5%
pas de Monitoring / régulier	207	23,5%
RMM	306	34,7%
RM4	119	13,5%
RM4,5	81	9,5%
RM5	67	8,7%
RM Cumulée	573	65%
Absence RMM	84	9,5%

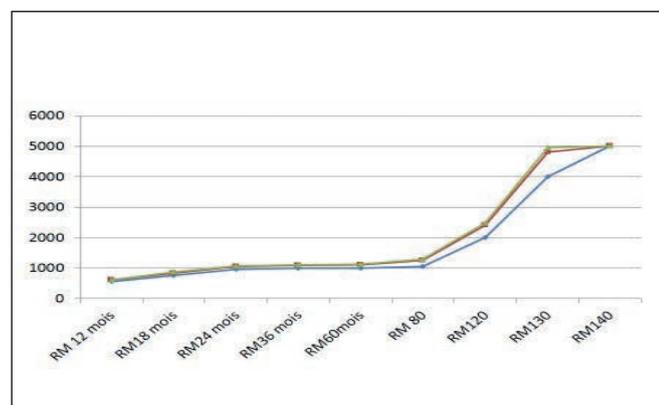


Figure 1 : Réponse moléculaire cumulée à 12 ans

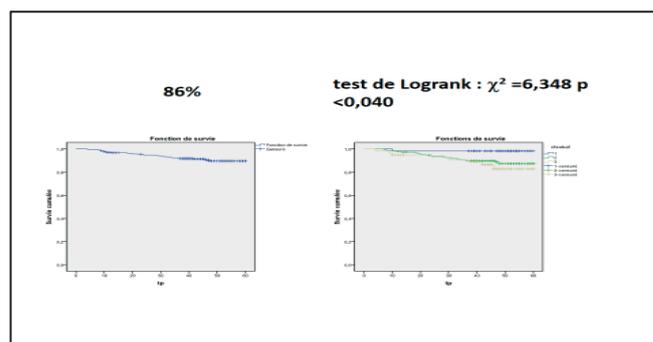


Figure 2 : Survie globale à 12 ans (2007 à 2018)

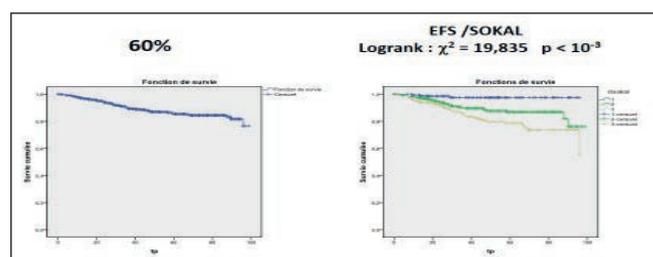


Figure 3 : Survie sans événements à 12 ans.

A douze ans 78 patients sont décédés (9%), alors que 16% le sont à 08 ans. Le taux de décès inhérent à la LMC (acutisation) est de 8.7% à 08 ans et n'est que 03% entre 8 et 12 ans. Les causes de décès non liés à la LMC sont cardio-vasculaires, autres néoplasies et d'accidents vasculaires cérébraux, pouvant s'intégrer dans le cadre de la toxicité à long terme de l'Imatinib, mais aucune relation, de cause à effet, n'est clairement établie. Le taux de rechute à 12 ans est de 11%(n= 112). Cette rechute est hématologique dans 74% (n= 83) et liée à une non observance du traitement dans 55% des cas. Elle est moléculaire dans 26% des cas, et liée à une non observance du traitement dans 27% des cas. Les effets secondaires à l'Imatinib sont mentionnés chez 735 patients. Les effets secondaires les plus rapportés sont, la prise de poids 34.9% (n= 351), les œdèmes périorbitaires 30% (n=301), les douleurs osteo-articulaires 18% (n=64), les crampes musculaires 24% (n=240). Ces effets indésirables sont résolutifs, en général, dans un délai de 03 à 06 mois (Tableau 5).

Tableau 5 : Tolérance clinique à l'Imatinib (N= 735)

Symptôme	Présence du symptôme
Prise de poids	351 (34,9%)
OEdème périorbitaire	301 (30%)
OEdème des membres inférieurs	85 (8,4%)
Nausées	133 (14,0%)
Vomissements	84 (8,3%)
Epigastalgies	134 (13,3%)
Diarrhée	103 (10,2%)
Douleurs osteo articulaires	65 (18,0%)
Crampes musculaires	240 (24,0%)
Rash cutané	76 (7,5%)
Pigmentation des ongles	14 (1,4%)
Conjonctivite allergique	25 (2,3%)
Autres Prurit, cephalées, Asthenie	102 (10,6%)

Du point de vu biologique, la toxicité hématologique et hépatique sont au premier plan. On note une neutropénie dans 21.7% des cas (n= 219), elle est de grade 1 et 2 dans 75% (n=165), et de grade 3 et 4 dans 18.5% (n=41). Une anémie modérée est retrouvée dans 26.5% (234). Une thrombopénie de grades 3 et 4 est retrouvée dans 9.2% (n= 22). Une toxicité hépatique de grades 1 et 2 est rapportée dans notre étude dans 10.5%(n= 93), les grades 3 et 4 sont de 03%(n=26). Ces effet secondaires sont fréquents durant les six à douze premiers mois et sont résolutifs généralement après un arrêt de traitement d'une semaine à 10 jours en moyenne (Tableau 6).

Tableau 6 : Tolérance hématologique

Signe	Nombre de sujets	Présence du signe	grade	grade	grade	grade	grade
			1	2	3	4	NP
Neutropénie	881	219 (21,7%)	104 (47%)	61 (28%)	31 (14%)	10 (4,5%)	13 (5,4%)
Anémie	881	266 (26,4%)	178 (20,2%)	56 (6,3%)	16 (1,8%)	11 (1,2%)	05
Thrombopénie	881	257 (25,5%)	162 (63%)	73 (28%)	14 (5,4%)	8 (3,8%)	05

Discussion

Cette étude rétrospective, nationale, et multicentrique, vient compléter les données publiées en 2014, qui nous ont permis de rapporter les résultats thérapeutique à 8ans chez 1007, patients, suivis pour une LMC diagnostiquée en phase chronique et traités par Imatinib 400 mg par

jour, qui retrouve , une survie globale de 84% à 08 ans ce qui rejoint les résultats de l'étude IRIS 85% à 8 ans [5,6] . Ce taux passe à 93% en tenant compte que des décès inhérents à la LMC [3,5]. La survie sans événement (EFS) à 8 ans est de 76%.

À 12 ans d'évolution, La survie globale est de 82% et passe à 88% si on ne tient compte que des décès inhérents à la maladie. Ceci rejoint les résultats de l'étude IRIS mise à jour à 11 ans, qui retrouve une OS à 83% (95% CI, 80.1 to 86.6) [6]. Il en est de même pour la CML STUDY IV [7], qui retrouve une OS à 84%. L'étude mono-centrique algérienne réalisée au centre pierre et marie curie, et publiée en 2014, retrouve, sur une cohorte de 204 patients évaluables, une survie globale à 12 ans plus importante, à 88.6% et une EFS à 77% [8]. Les taux de survie à long terme sont intimement corrélée au score de Sokal (p=0.04), ce qui rejoint les différentes études [9,10]. La RMM à 12 mois et/ou 18 mois a également un impact indéniable sur la survie ce qui rejoint les différentes études publiées. L'étude IRIS a clairement démontré, l'impact des réponses précoces sur la survie à long terme [5,6].

Cependant, dans notre étude près du quart des patients n'ont pas eu de monitoring moléculaire, ce qui représente une mise en garde, pour notre étude, qui expliquerait, que 75% des rechutes observées, sont hématologiques. Mais en revanche, on relève dans notre étude un point très intéressant à considérer, c'est le taux des réponses moléculaires majeures cumulatives, qui est 65% à 12 ans, dont 30% sont en rémission moléculaire profonde éligibles à un arrêt de traitement.

La survie sans évènements (EFS) à 12ans est de 60%, on la voit diminuer au fil du temps, puisqu'elle était de 66% à 05ans, GAT-LMC I, puis 62% à 08 ans GAT-LMC II [3].

Ceci s'explique par l'impact péjoratif, du manque de monitoring moléculaire des patients. En effet, seuls 32% des patients ont eu une biologie moléculaire à 12 mois, alors qu'il est admis dans toutes les études que les meilleurs taux de survie sont retrouvés dans les groupes à bas risque selon Sokal, Hasford et ELTS (Eutos long survie) ainsi que les groupes ayant obtenue une RMM à 12 mois et à 18 mois [11, 12,13].

La survie sans progression à 12 ans est de 84%.

On constate d'après les études du GAT-LMC que le taux de progression diminue au fil du temps, il passe de 11% à 05 ans, à 08% à 08 ans, [3], et enfin de 2.5% à 12 ans. Ceci souligne l'intérêt d'une surveillance étroite des patients avec un monitoring moléculaire régulier, surtout durant les cinq premières années de traitement, permettant de rattraper les patients vulnérables. En effet dans toutes les études publiées, il est admis que le risque de progression vers une accélération ou une acutisation est maximal pendant les trois à cinq premières années suivant le diagnostic [14, 15, 16]. Elle est intimement corrélée à l'obtention d'une RMM à 12 mois et/ou une CCyR à 12 mois [17]. C'est dans cette optique que les ITK de 2eme génération, sont introduits dans le traitement de première intention des patients suivis pour LMC, afin d'optimiser les réponses moléculaire précoces, prédictives de longues survies [20,21]. Bien que des résultats similaires sont obtenus avec l'Imatinib à forte dose [20, 21,22], les ITK de 2eme génération ont en plus, l'avantage d'améliorer la survie sans progression par rapport à l'Imatinib [18,19], mais aucun avantage sur la survie globale à long terme n'est retrouvé (4,16). Cependant, il est à noter que le groupe à risque élevé selon Sokal reste le plus vulnérable, en raison du monitoring insuffisant en Algérie, Ce groupe mérite réflexion et nécessite un traitement de première intention plus intensif et plus appropriée afin d'obtenir une RMM précoce, comme le préconise le GAT-LMC dans ses recommandations. Il faut également se pencher sur le groupe à haut risque Eutos, puisqu'on démontre clairement dans notre étude sa corrélation avec la RHC à 03 mois et la RMM à 12 mois surtout que cette dernière est intimement liée à la survie sans progression.

Dans notre étude, on ne retrouve pas d'effets indésirables graves, de l'Imatinib sur un suivi de 12 ans, ce qui démontre clairement l'innocuité et la tolérance de l'Imatinib générique, utilisé en Algérie à long terme. Ce qui rejoint tout à fait les résultats de l'étude IRIS à 11 ans (6,7). En dépit des meilleurs résultats observés avec les ITK de 2eme génération en matière de précocité de réponse moléculaire, et de survie sans progression, il reste à démontrer s'ils auront à long terme une sécurité et une innocuité aussi favorable que l'Imatinib.

Conclusion

En matière de survie à long terme dans la LMC, il est très difficile de faire mieux que l'Imatinib, un ITK, qui reste une option thérapeutique excellente en termes d'équilibre, efficacité et tolérance. Dans cette étude, on démontre clairement la bonne tolérance et l'efficacité à long terme de L'ITK générique utilisé en Algérie avec une survie globale à de 82% et qui passe à 88% si on ne tient compte que des décès inhérents à la maladie. Ceci rejoint tout à fait les études utilisant l'Imatinib (molécule princeps). En revanche de gros efforts restent à faire en Algérie pour un meilleur suivi des patients en terme de monitoring moléculaire, et de renforcement thérapeutique par les ITK de 2ème génération des patients à risque potentiel élevé. Afin de se projeter dans les études d'arrêt de traitement.

Références

1. S. Cuellar¹, M. Vozniak², J.Rhodes³, N.Forcello⁴ and D. Olszta / BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia / J Oncol Pharm Practice 2018, Vol. 24(6) 433–452
2. Sasaki K, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol.* 2015; 2(5):e186–93. [PubMed: 26688093]
3. K. Djouadi et al. Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour LMC en Algérie, Etude nationale, exhaustive et rétrospective sur 07 ans (2007 à 2013). A propos de 1007 cas *Revue Algérienne d'Hématologie*, N° 13-14, Décembre 2017
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.
5. Branford S, Cross N, Hochhaus A, Radish J, Saglio G, Kaeda j, et al. "Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukemia". *Leukemia*, 2006, 20 (11): 1925-30.
6. Andreas Hochhaus, M.D., Richard A. Larson, M.D., François Guilhot, M.D., Jerald P. Radich, M.D.,

- Susan Branford, Ph.D., Timothy P. Hughes, M.D., Michele Bacarani, M.D., Michael W. Deininger, M.D., Ph.D., Francisco Cervantes, M.D., Satoko Fujihara, Ph.D., Christine-Elke Ortmann, M.Sc., Hans D. Menssen, M.D., Hagop Kantarjian, M.D., Stephen G. O'Brien, M.D., Ph.D., Brian J. Druker, M.D., and for the IRIS Investigators*. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia *N Engl J Med*. 2017 March 09; 376(10): 917–927. doi:10.1056/NEJMoa1609324
7. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-Study IV. *Leukemia*. 2015 ; 29:1123–32. [PubMed: 25676422]
 8. N.Abdennebi Harieche F, Boukhemia F, Benakli M, Ahmed-Nacer R, Hamladji RM. Service Hématologie-Greffé de Moelle Osseuse, CPMC Alger. Résultats à 12 ans du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1ère phase chronique par l'Imatinib 400 mg (Imatib*) *Revue Algérienne d'Hématologie*, N° 13-14, Décembre 2017
 9. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362:2251–9. [PubMed: 20525993]
 10. Hochhaus A, Rosti G, Cross NC, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia*. 2016; 30:57–64. [PubMed: 26437782]
 11. Sokal JE, Cox EB, Bacarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63:789–99. [PubMed: 6584184]
 12. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:850–8. [PubMed: 9625174].
 13. Hasford J, Bacarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011; 118:686–92. [PubMed: 21536864]
 14. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E, Fused transcript of abl and bcr genes in CML. *Nature* 1985; 315 (6020): 550-4.
 15. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):1126.
 16. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009; 114 Abstract 1126.
 17. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2009; 115:3709–3718. [PubMed: 19517462]
 18. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-Study IV. *J Clin Oncol*. 2014; 32:415–23. [PubMed: 24297946]
 19. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016; 30:1044–54. [PubMed: 26837842]
 20. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or Imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014; 123:494–500. [PubMed: 24311723]
 21. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362:2251–9. [PubMed: 20525993].
 22. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362:2260–70. [PubMed: 20525995]

Summary

The advent of anti-tyrosine kinases (ITKs), in the management of chronic myeloid leukemia (CML), has completely changed the course of its history. CML represents an excellent model of oncogenesis, and of targeted therapy. It is currently integrated in the context of chronic diseases. In developed countries, the life expectancy of patients diagnosed in the chronic phase and treated with TKI is similar to that of age-matched individuals in the general population. We report in this study by the Algerian working group on CML (GAT-LMC), the therapeutic results At 12 years, in 881 patients followed for CML diagnosed in the chronic phase, between January 2007 and December 2018 and treated with generic Imatinib at 400mg per day. Overall survival is 82%, and this rate rises to 88%

if only the deaths inherent in the disease are taken into account. Progression-free survival (PFS) is 84%, with a clearly falling progression rate from 05 years of evolution since it is 11% at 05 years, 08% between 05 and 08 years, and n is only 02.56% between 08 and 12 years. Event-free survival (EFS) is 66% at 5 years, 62% at 8 years and 60% at 12 years. The cumulative molecular remission rate is 65%. Unfortunately, nearly a quarter of patients (23.5%) do not have monitoring due to lack of resources. The long-term tolerance of Imatinib remains very satisfactory. In terms of long-term survival in CML, it is very difficult to do better than Imatinib, a TKI which remains an excellent therapeutic option in terms of balance: efficacy and tolerance.

Essai de désescalade des doses d'Imatib* suivi d'un arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique : Résultats à 4 ans.

N.Abdennebi, F.Boukhemia, F.Harièche, R.Belhimeur, F.Tensaout, N.Ait-Amer, S.Akhrouf, H.Moussaoui, R.Ahmed-Nacer, RM.Hamladji.

Service Hématologie – Greffe de Moelle Osseuse, centre Pierre et Marie Curie, Alger.

Résumé

Le pronostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été révolutionné par l'avènement des thérapies ciblées : les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) qui ont permis l'obtention des réponses moléculaires majeures (RMM) mais aussi profondes et durables, ainsi l'espérance de vie des patients atteints de LMC en phase chronique traité par ITK s'approche de celle de la population générale. Nous rapportons dans cette étude la probabilité d'un arrêt progressif de traitement chez des patients en RMM et profondes. Sur une période de 2 ans d'octobre 2017 à octobre 2019, 87 patients âgés de plus de 18 ans et atteint de LMC en phase chronique traité préalablement par Imatib* 400 mg/jour depuis plus de 3 ans ont été inclus dans l'essai de désescalade de dose d'Imatib* soit 200 mg par jour pendant 12 mois suivi d'un arrêt de traitement si RMM persistante. Il s'agit de 51 hommes et 36 femmes (sex-ratio 1,4) avec un âge médian de 44 ans (22 -76). Sur les 87 patients, 25 (29%) sont en RM3 et 62 (71%) en RM4. Le suivi moléculaire a été fait tous les deux mois pendant la désescalade et pendant l'année ayant suivi l'arrêt de traitement puis tous les trois mois à partir de la 3ème année par Gene -Expert. L'évaluation est faite le 30 août 2022 avec un recul médian de 57 mois (35-58). Au cours de la désescalade on note 12,6% de rechute moléculaire (11 / 87). La reprise de l'Imatib* 400 mg a permis l'obtention de RMM à nouveau chez 10 patients sur 11 (91 %) après un délai moyen de 4,5 mois (3 -9). sur les 87 patients, 76 (87,3%) sont en arrêt de traitement après avoir atteint les 12 mois de désescalade, 21 (27,6%) en RM3 et 55 (72,3%) en RM4. Parmi les 76 patients en arrêt, 40 (52,6%) ont perdu la RMM, 12 / 21 (57%) pour les RM3 et 28 / 55 (51%) pour les RM4. Toutes les rechutes se sont produites la première année pour les RM3 versus 75 % pour les RM4. La reprise de l'Imatib* 400 mg a permis l'obtention d'une RMM chez tous les patients en RM3 après un délai moyen de 4 mois (3- 9). Pour les RM4, 25 patients sur 28 ont atteint 3 mois de traitement d'Imatib* 400 mg et sont tous en RMM après un délai moyen de 3 mois (3 – 6). A 36 mois la survie sans rechute(SSR) et de 42,8 % pour les RM3 versus 51,6 % pour les RM4 (0.05 < p < 0,02). La comparaison de nos résultats avec l'essai Destiny montre qu'il n'y a pas de différence significative en termes de rechute pendant la désescalade pour les RM3 19 % versus 16 % (p = 0,72) et pour les RM4 on note un taux significativement plus élevé de rechute dans notre série 11,3% versus 2,4 % pour Destiny (p < 0,01). La répartition des patients dans les deux séries à l'arrêt du traitement est similaire. A 36 mois les survies sans rechute (SSR) pour les RM3 sont respectivement de 36 % versus 42 % pour Destiny versus notre étude et pour les RM4 respectivement 72% versus 51,6%. Dans notre série on note une différence significative des SSR entre les RM3 et RM4 : 42,8% versus 51,6% (p < 0,02) ceci conforte que la profondeur de la réponse moléculaire est un élément capital avant d'envisager un arrêt de traitement.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique des cellules souches hématopoïétiques très primitives. C'est une maladie maligne clonale acquise caractérisée sur le plan cytogénétique par une anomalie chromosomique acquise quasi constante: le chromosome Philadelphie qui correspond à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22: t(9,22)(q34, q11) (1). Il en résulte à l'échelle moléculaire une onco-protéine pathologique BCR-ABL à l'origine d'une protéine chimérique BCR-ABL douée d'une forte activité tyrosine kinase pathologique et qui est responsable de la maladie (2). En l'absence de traitement et sous traitements classiques la LMC évolue en trois phases: chronique, accélération et acutisation aboutissant au décès. L'avènement des thérapies ciblées représentées par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première génération en chef de file l'Imatinib (3,4) puis de 2ème et 3ème génération (5) ont révolutionné le pronostic de la LMC en permettant l'obtention de réponses cytogénétiques complètes ainsi que des réponses moléculaires profondes (RMP = RM4 ; RM4,5 ; RM5) et durables. Ainsi l'espérance de vie des patients en phase chronique traité par les ITK s'approche de celle de la population générale et certains patients en RMP stable et durable peuvent entrer dans un essai d'arrêt de traitement afin d'obtenir une rémission sans traitement ou TFR (Treatment Free Remission). Des essais d'arrêt brutal de traitement de l'Imatinib ont été tentés chez des patients en RMP notamment l'essai Français STIM (6) et l'essai Européen EURO-SKI (7). Ils ont montré que près de la moitié des patients perdaient la réponse moléculaire majeure (RMM) ou RM3. Un essai de désescalade des doses d'Imatinib précédant l'arrêt du traitement a fait l'objet de l'étude britannique Destiny (8,9), dont nous avons suivi la démarche, afin de comparer les résultats et l'applicabilité chez nos patients.

Matériel et méthodes

Sur une période de 2 ans d'Octobre 2017 à Octobre 2019, 87 patients âgés de plus de 18 ans et atteints de LMC en première phase chronique ont été inclus dans un essai de désescalade de dose de moitié de l'Imatinib soit 200mg/j pendant 12 mois suivi d'un arrêt de traitement si RMM persistante.

Tous les patients ont été traité préalablement par un seul ITK : Imatib* Indien 400 mg par jour depuis plus de trois ans et ayant une RMM ou RMP soutenue et confirmée sur trois points moléculaires pendant l'année précédant la désescalade. Il s'agit de 51 hommes et 36 femmes (sex-ratio à 1,4) avec un âge médian de 44 ans (22 - 76). Un score de Sokal avec un risque faible, intermédiaire et haut respectivement de 25 %, 38% et 37% et un score ELTS de 48%, 24% et 28%. Parmi ces patients 25/87 (29%) sont en RM3 : Ratio < 0,1%, après une durée médiane du traitement par Imatib* 400 mg de 4,3 ans (4 - 12) et 62/87 (71%) sont en RM4 : Ratio < 0.01% après une durée médiane de traitement par Imatib* 400 mg de 5,6 ans (4 - 12,5).

Le suivi moléculaire a été fait tous les deux mois pendant la désescalade et pendant l'année ayant suivi l'arrêt de traitement puis tous les trois mois à partir de la 3ème année par Gène Expert chez la quasi-totalité des patients. L'évaluation a été faite le 30 août 2022 avec un recul médian de 57 mois (35 - 58).

Résultats

Au cours de la désescalade, 11pts/87 (12,6%) ont présenté une rechute moléculaire définie par une perte de la RMM (ratio > 0,1%) confirmée sur 2 points moléculaires à un mois d'intervalle, après un délai médian de 4 mois (2 - 12) pour les RM3 (4/25 patients soit 16 %) et de 4 mois (4 - 10) pour les RM4 (7/ 62 patients soit 11,3%) (p = 0,55). Un traitement à base d'Imatib* 400 mg a été repris chez tous les patients en rechute, une RMM est obtenue chez 10 patients/11 (91 %) après un délai moyen de 4,5 mois (3 - 9) et un patient est sous 600 mg d'Imatib* car pas de RMM à 12 mois d'Imatib* 400 mg : obtention d'une RMM à 3 mois. La durée moyenne de l'Imatib* après la reprise est de 39 mois (18 - 42). Aucune progression vers une phase accélérée ou vers une acutisation n'a été observé.

Sur les 87 patients, 76/87 (87,3%) sont en arrêt de traitement après avoir atteint les 12 mois de désescalade, 21 patients en RM3 (27,6%) et 55 patients en RM4 (72,3%). Parmi les 76 patients, 40 (52,6%) ont perdu la RMM après un délai médian de 3 mois (3 - 9) pour les RM3 (12/21 soit 57%) et de 4 mois (2 - 39) pour les RM4 (28/55 soit 51%). Toutes les rechutes se sont produites la 1ère année pour les RM3 versus 75% pour les

RM4. Un traitement à base d'Imatib 400 mg a été repris chez tous les patients en rechute. Pour les RM3, obtention d'une RMM chez tous les patients à nouveau après un délai moyen de 4 mois (3 - 9) et une patiente est sous Imatib* 600 mg car perte de la RMM déjà obtenue à 24 mois avec obtention d'une nouvelle RMM à 6 mois d'Imatib* 600 mg. Pour les RM4, 25pts/28 ont atteint 3 mois de traitement par Imatib* 400 mg et sont tous en RMM après un délai moyen de 3 mois (3 - 6). Aucune progression vers une phase accélérée ou acutisée. Deux patients en RMM sont décédés de causes non liées à la LMC. A 36 mois la survie sans rechute est de 42,8% pour les RM3 versus 51,6% pour les RM4 ($0,05 < P < 0,02$) (Figure 1)

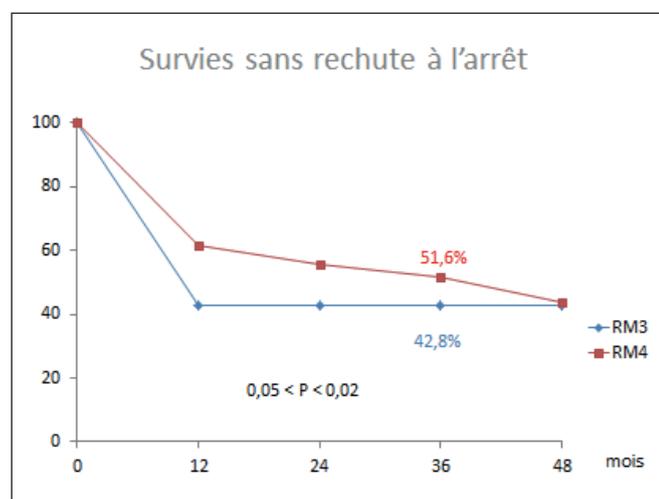


Figure 1 : courbe de survie sans rechute à l'arrêt de l'Imatib.

Discussion

Nous avons comparé nos résultats avec ceux de l'étude DESTINY : (Tableau I)

Le traitement initial par ITK dans l'essai Destiny comporte l'Imatinib chez 85 % des patients versus 100 % dans notre série.

La répartition des patients en RM3 et RM4 est identique dans les deux séries.

On note une durée médiane du traitement initial par ITK plus longue dans l'essai Destiny par rapport à notre série aussi bien dans les RM3 que dans les RM4.

La comparaison de nos résultats avec ceux de l'essai Destiny montre qu'il n'y a pas de différence significative en terme de rechutes pendant la désescalade pour les RM3 et les RM4 dans notre série : 16% versus 11,3% ($p = 0,54$) mais par contre on observe dans Destiny un taux de rechutes

significativement moins élevé dans les RM4 2,4% versus 19% ($p < 0,001\%$).

Le délai de rechute au cours de la désescalade est similaire dans les deux séries pour les RM3 (4 mois). Ce délai est plus long dans l'essai Destiny pour les RM4 : 8,7 mois versus 4 mois dans notre série.

La répartition des patients à l'arrêt de traitement est similaire dans les 2 séries Destiny versus notre série et sont respectivement de 24,6% versus 27,6% pour les RM3 et 75% versus 72,3% pour les RM4.

Toutes les rechutes à l'arrêt du traitement se sont produites la première année pour les RM3 versus 75 % pour les RM4 dans notre série.

À 36 mois la survie sans rechute pour les RM3 dans notre série se rapproche de celle de l'essai Destiny : 42,8 % versus 36 %. Pour les RM4, on note une différence de survie sans rechute qui est de 72 % dans l'essai Destiny versus 51,6 % dans notre série.

Comme dans l'essai Destiny on note une différence significative en terme de survie sans rechute à 36 mois entre les groupes RM3 et RM4 dans notre série : 42,8% (RM3), 51,6% (RM4) ($0,05 < p < 0,02$). Ceci est en faveur du fait que la profondeur de la réponse moléculaire est un élément très important avant d'envisager un arrêt de traitement.

La différence des résultats par rapport à l'essai Destiny peut s'expliquer par :

- La nature de l'ITK utilisé au départ sachant que 15 % ont reçu un ITK de 2^{ème} génération dans l'essai Destiny.
- La durée médiane du traitement initial est plus longue dans l'essai Destiny que dans notre série.

En ce qui concerne une comparaison de nos résultats et ceux de Destiny avec l'essai STIM d'arrêt brutal du traitement, elle n'est possible que pour nos RM4 sous réserves que dans cet essai sont aussi inclus des patients ayant une réponse moléculaire plus profonde en RM5 et RM5 plus et que la médiane de suivi est de 77 mois avec un taux de survie sans rechute à 38% à 60 mois, alors qu'elle n'est que de 36 mois dans l'essai Destiny ainsi que dans notre série où les taux de survie sans rechute sont respectivement de 72% et 51,8%.

Tableau 1 : Comparaison des résultats de notre étude avec ceux de l'étude Destiny

Paramètres	DESTINY	NOTRE ETUDE
Nombre pts	174	87
Age > 18 ans	Tous	Tous
Première phase chronique	Tous	Tous
Traitement initial : nombre (%)	Imatinib : 148/174 (85%) Nilotinib : 16/174 (9%) Dasatinib : 10/174 (6%)	Imatib* : 87/87 (100%)
Pts RM3 : nombre (%)	49/174 (28%)	25/87 (29%)
Pts RM4 : nombre (%)	125/174 (72%)	62/87 (71%)
Durée médiane ITK RM3	7,7 ans (5,1 – 10,7)	4,3 ans (4 -12)
Durée médiane ITK RM4	6,5 ans (4,8 – 10,2)	5,6 ans (4 – 12)
% rechute : Désescalade Nombre (%)		
RM3	9/49 (19%)	4/25 (16%)
	P < 0,001	P = 0,54
RM4	3/125 (2,4%)	7/62 (11,3%)
Délai médian de rechute		
RM3	4,4 mois	4 mois (2 -12)
RM4	8,7 mois	4 mois (4 – 10)
Pts à l'arrêt : nombre (%)		
RM3	40/162 (24,6%)	21/76 (27,6%)
RM4	122/162 (75%)	55/76 (72,3%)
% rechute : arrêt	/	
RM3	/	12/21 (57%)
Nombre (%)	/	
RM4		28/55 (51%)
Survie sans rechute		
RM3	36%	42,8%
à 36 mois	P < 0,001	0,05 < P < 0,02
RM4	72%	51,6%

Conclusion

L'arrêt progressif semble intéressant chez nos patients qu'ils soient en RM3 ou en RM4 en raison de nos moins bons résultats dans cette catégorie, mais des conclusions définitives concernant l'application dans l'avenir de cette option de désescalade suivie d'arrêt et de ses modalités nécessite un suivi plus long dans le temps de nos patients.

Références

1. Rowley JD. Chromosomal translocations revised yet again: *Blood* 2008 ; 112 : 2183 -2189.
2. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canacini E. Fused transcript of ABL and BCR genes in CML. *Nature* 1985; 315: 550 – 554.
3. Druker BJ, et al. Five years follow up of patients receiving imatinib for CML. IRIS study. *N.Engl J Med* 2006 ; 355 : 2408 – 2418.
4. Hehlmann R et al. Assessment of imatinib as first –line treatment of CML : 10 years survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants: *Leukemia* 2017 ; 31 : 2398 – 2406.
5. Demarquet M et al. A therapeutic improvement : second generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of CML: *Bull Cancer* 2011 ; vol 98 n° 8.
6. Etienne G, Guillot J, Rea D et al. Long-term follow up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with CML: *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (3) : 298 – 305.
7. Saussele S, Richter J, Guillot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor in CML (EURO-SKI) : a prespecified interim analysis of a prospective multicenter non randomised trial: *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 747 – 757.
8. Richard E, Clark R et al. DESTINY study : De-escalade of TKI is safe for patients with CML. *Abstr S. 809 EHA* 2018.
9. Clark RE, Polydoros F et al. De- escalation of TKI therapy before complete treatment discontinuation in patients with CML (DESTINY) : a non randomized phase 2 trial: *Lancet Haematology* 2019 ; 6 : 375 – 383.

Summary

The prognostic of chronic myeloid leukemia (CML) has been revolutionized by the advent of targeted therapies: tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that have allowed the achievement of major molecular responses (MMR) but also deep and durable, so that the life expectancy of CML patients in chronic phase treated with TKIs approaches that of the general population. In this study, we report on the probability of progressive discontinuation of treatment in patients with MMR and profound disease. Over a 2-year period from October 2017 to October 2019, 87 patients over 18 years of age with chronic-phase CML previously treated with Imatinib* 400 mg/day for more than 3 years were included in the Imatinib* dose de-escalation trial, means 200 mg daily for 12 months followed by treatment discontinuation if MMR persisted. They were 51 men and 36 women (sex ratio 1.4) with a median age of 44 years (22-76). Of the 87 patients, 25 (29%) were in MR3 and 62 (71%) in MR4. Molecular monitoring was performed every two months during de-escalation and during the year following cessation of treatment, then every three months from the third year onwards by Gene-Expert. The evaluation is done on August 30, 2022 with a median follow-up of 57 months (35-58). During de-escalation, 12.6% of patients had a molecular relapse (11/87). Resumption of Imatinib* 400 mg allowed MMR to be achieved again in 10 out of 11 patients (91%) after a median delay of 4.5 months (3 -9). Of the 87 patients, 76 (87.3%) stopped treatment after reaching the 12 months of de-escalation, 21 (27.6%) in MMR3 and 55 (72.3%) in MMR4. Of the 76 patients in cessation, 40 (52.6%) lost MMR, 12/ 21 (57%) for MR3 and 28 / 55 (51%) for MR4. All relapses occurred in the first year for MR3 versus 75% for MR4. Resumption of Imatinib* 400 mg resulted in MMR in all patients in MR3 after a mean delay of 4 months (3- 9). For MR4, 25 patients out of 28 reached 3 months of Imatinib* 400 mg treatment and are all in MMR after a mean time of 3 months (3-6). At 36 months, relapse-free survival (RFS) was 42.8% for MR3 versus 51.6% for MR4 (0.05 < p < 0.02). Comparison of our results with the Destiny trial shows that there is no significant difference in terms of relapse during de-escalation for MR3 19% versus 16% (p = 0.72) and for MR4 we note a significantly higher rate of relapse in our series 11.3% versus 2.4% for Destiny (p < 0.01). The distribution of patients in the two series at the end of treatment is similar. At 36 months, relapse-free survival (RFS) was 42.8% for MR3 versus 51.6% for MR4 (0.05 < p < 0.02). Comparison of our results with the Destiny trial shows that there is no significant difference in terms of relapse during de-escalation for MR3 19% versus 16% (p = 0.72) and for MR4 we note a significantly higher rate of relapse in our series 11.3% versus 2.4% for Destiny (p < 0.01). The distribution of patients in the two series at the end of treatment is similar. At 36 months, the SSR for MR3 was 36% versus 42% for Destiny versus our study and for MR4 72% versus 51.6%. In our series, there was a significant difference in DFS between MR3 and MR4: 42.8% versus 51.6% (p < 0.02), which confirms that the depth of the molecular response is a crucial element before considering discontinuation of treatment.

Approche épidémiologique nationale des syndromes myéloprolifératifs chroniques (MPN) Ph – Etude sur 05 ans (2015-2019)

Groupe de travail des syndromes myéloprolifératifs chroniques Ph-

8 M.Ramaoun – H.Ouabel; 1 N.Abdennebi – RM.Hamladji – R.Ahmed Nacer; 2 M. Cheriti – Z.Zouaoui – M.Belazar; 3 M.Belabioud – MT.Abad – M.Bradai; 4 F.Kacha – M.Saidi ; 5 S.Barkat – Y.Ouarlent; 6 S.Gherras – H.Ait Ali – M.Allouda; 7 M.Aribi – N.Boudjerra – Z.Kaci; 9.A Ziane Khodja N.Lakhdari; 10 B.Ensoltane – A.Bekadja – N.Yafour 11 F griffi 12 F/Z.Touil – S.Hamdi – H.Hamouda 13 Dr.Saber Cherif, K Djouadi 14 R Bouchenak, N Mesli 15 D Saidi 16 S Lafri N sidi Mansour Z ouchenane 17 A Bachiri 18 S Baghdad 19 N Mehalhal.

1 Hématologie CPMC; 2 CHU Sidi Belabes; 3 CAC Blida; 4 CAC Batna; 5 CHU Batna; 6 CHU Tizi Ouzou; 7 CHU Beni Messous; 8 CHU Blida; 9 CHU Bejaia; 10 EHU Oran; 11 CHU Annaba 12 CHU Sétif. 13 HCA Ain Naadja 14. CHU Tlemcen 15 CHU Oran 16 CHU Constantine 17 HM RUC 18 HM RUO 19 EPH Mascara.

Résumé

Les MPN regroupent trois pathologies dont la découverte du JAK2 en 2005, MPL en 2006, CALR en 2013 a beaucoup facilité l'approche diagnostique.

Surtout avec la mise à jour des critères diagnostiques OMS 2008/2016, ce qui a permis de rattraper beaucoup de malades.

L'arrivée de la thérapie ciblée (anti JAK2) et d'autres molécules innovantes sur le marché a permis une meilleure approche diagnostique, pronostique et thérapeutique

Grâce à cette étude nationale rétrospective multicentrique faite entre 2015 et 2019 à partir de 19 services d'hématologie regroupent 1475 patients, avec une incidence globale de 0.95 105 habitants avec une incidence respective de PV= 0.27, TE=0.31, MF= 0.06 et d'une prévalence de 3.8 105 habitants.

La moyenne d'âge est de 60 ans avec des extrêmes de 20 - 92 ans et un pic d'âge entre 60 - 65 ans avec une légère prédominance féminine.

L'application des critères diagnostiques de l'OMS 2008 est respectée pour la PBO à 80%, JAK2 à 70%, SaO2 à 15% et EPO à 1%.

Le diagnostic final retenu PV 620 (42%) TE 708 (48%) MF 147 (10%)

Les groupes pronostiques sont dominés par les hauts risques avec PV 50%; TE 60% et MF 40%.

Le traitement est basé essentiellement sur un agent Cytoréducteur (hydrea) associé souvent à un antiagrégant à base d'aspirine pour PV et TE; et un traitement à base d'androgènes et de transfusion pour la MF à un stade avancé.

Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs Ph- (Myeloproliferative Neoplasms) (MPN Ph-) représente un groupe hétérogène d'hémopathies monoclonales associant une forte masse tumorale pouvant affecter la qualité de vie et de survie des patients. MPN Ph- rassemblent trois entités distinctes polyglobulie vraie (PV), Thrombocytémie essentielle (TE), et la Myélofibrose MF qui peut être primitive (MFP) ou secondaire post TE ou post PV.

La PV et la TE sont associées à un risque élevé de complications thrombo-hémorragiques et de progression vers la myélofibrose et les LANL.

Les études épidémiologiques des MPN Ph- sont très éparses comparées aux autres études de pathologies cancéreuses.

Matériels et méthodes : L'étude a été faite à partir des données recueillies sur un fichier Excel diffusé à tous les services d'hématologie à l'échelle nationale qui a comporté l'identification des patients, les antécédents, les circonstances de découverte, le tableau clinique, les examens complémentaires, le diagnostic, le pronostic, l'évolution et la survie des patients.

Le taux incidence et de prévalence ont été calculés à partir d'une estimation de la population algérienne calculée selon les sources de l'office nationale des statistiques et de la banque mondiale.

Etude statistique : Le calcul de l'incidence et de la prévalence a été rapporté à 105 habitants/an avec une analyse descriptive des variables quantitatives pour le calcul de la moyenne et de l'écart type avec un intervalle de confiance à 95%. La date de point au 31/12/2019.

Résultats : C'est une étude rétrospective descriptive multicentrique nationale sur 5 ans (2015-2019), on a colligé 1475 patients à partir de tous les services d'hématologie, un total de 19 services avec une moyenne annuelle de recrutement de 295 patients.

Tableau 1 : Répartition des patients par année de recrutement

Année	Nombre	%
2015	295	20
2016	309	20,9
2017	280	18,9
2018	266	18
2019	325	22,02
Total	1475	100

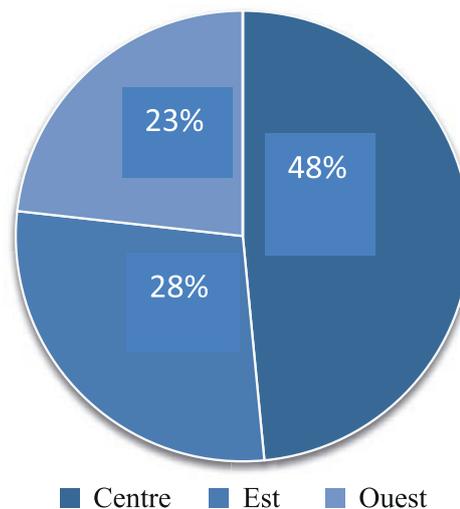


Figure 1 : répartition des patients selon l'origine géographique.

L'origine géographique des patients centre 48% ; l'est 28% et l'ouest 23%

La répartition des patients selon les tranches d'âge (tableau 2) :

Tableau 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

La Tranche d'âge	Le nombre	Le pourcentage %
20-30	112	7,6
30-40	159	10,8
40-50	221	15
50-60	325	22
60-70	339	23
70-80	253	17
80-90	66	4,5
Total	1475	100

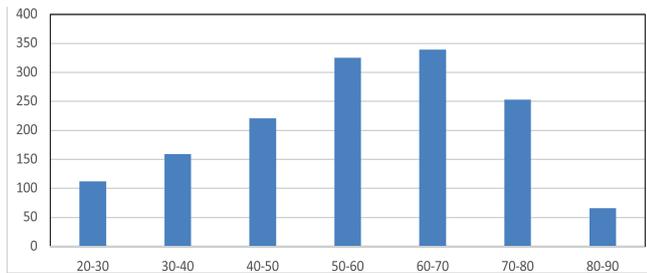


Figure 2 : histogramme des tranches d'âge.

La moyenne d'âge est de 60 ± 6 ans avec un sex ratio de 0.93 (0.56-1.62)

Les professions exposées sont dominées par administrateur 15%, travaux manuels 08%, fellah 05%, commerçant 04%, chauffeur 04%, éleveur 03%, enseignant 01% et non précisée dans plus de la moitié des cas.

Les comorbidités associées : HTA 40%, diabète 15% et les cardiopathies 10%.

Les circonstances de découverte sont dominées lors d'un hémogramme 60%, au stade de complications 25% et le reste 15%.

Le respect des critères diagnostiques de l'OMS 2008 pour la ponction biopsie osseuse dans 80%, pour le JAK2 dans 70%, la SaO2 dans 15% et le dosage de l'EPO 01%.

Le diagnostic final retenu est de PV chez 620 patients (42%) ; TE chez 708 patients (48%) et la MF chez 147 patients (10%).

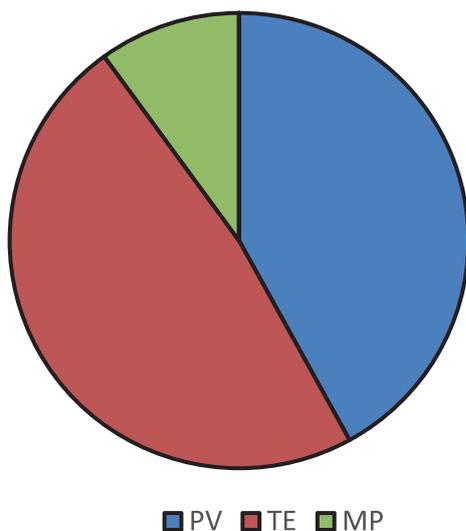


Figure 3 : répartition des 3 pathologies (PV, TE, MP).

La répartition des patients en fonction des groupes pronostiques pour chaque pathologie :

- PV (faible 30% ; intermédiaire 20% haut risque 50%)
- TE (faible 20% ; intermédiaire 20% haut risque 60%)
- MP (faible 30% ; intermédiaire 30% haut risque 40%).

Tableau 3 : La répartition des patients en fonction des groupes pronostiques PV

Score - PV	Nombre de patients	%
Faible	186	30
Intermédiaire	124	20
Haut	310	50
Total	620	

Tableau 4 : La répartition des patients en fonction des groupes pronostiques TE

Score - TE	Nombre de patients	%
Faible	141	20
Intermédiaire	141	20
Haut	426	60
Total	708	

Tableau 5 : La répartition des patients en fonction des groupes pronostiques MF

Score - MF	Nombre de patients	%
Faible	44	30
Intermédiaire	44	30
Haut	59	40
Total	147	

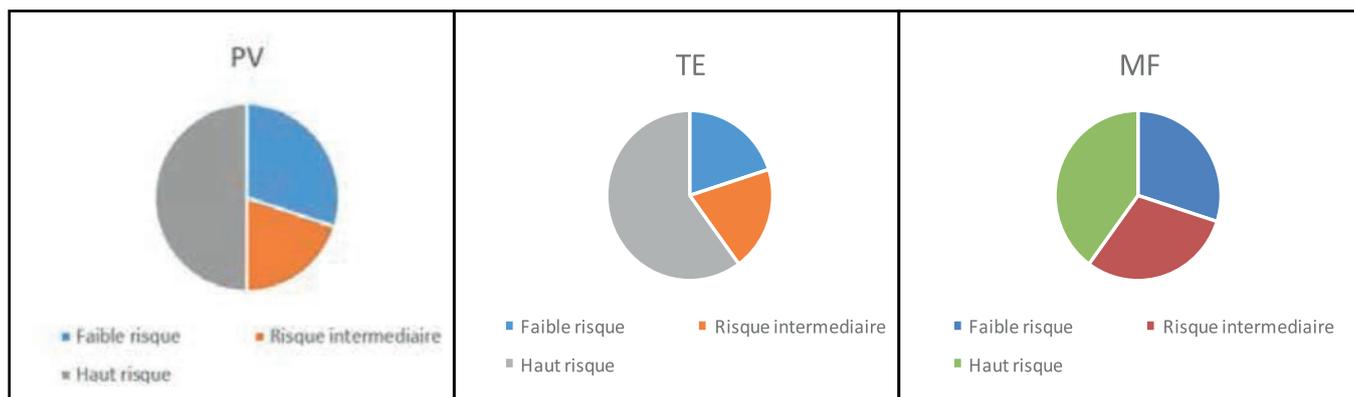


Figure 4 : Répartition des groupes pronostiques pour les 3 pathologies (PV, TE, MF)

Le calcul de l'incidence globale des MPN Ph- est de 0.95 / 105 habitants, avec une répartition pour chaque pathologie PV 0.27 ; TE 0.31 ; MP 0.06

Le calcul de la prévalence globale est de 3.8 / 105 habitants qui est une prévalence estimée vu le nombre élevé de perdus de vue.

Discussion :

La moyenne d'âge de notre série nationale est de 60 ans ce qui rejoint l'étude MERGE (58 ans) (1), un peu plus jeune par rapport à la série australienne ou la moyenne d'âge est de 68 ans (2,3).

La sex-ratio de 0.93 assez proche de l'étude MERGE de 1 (4).

Les comorbidités associées dans notre étude retrouve HTA 40%, diabète 15% ; légèrement proche de l'étude MERGE (HTA 20% et Diabète 10%) (5).

La répartition des patients par pathologie de notre étude est PV 42%, TE 48% et MF10% ; l'étude MERGE a retrouvé PV 34%, TE 42%, MP 19% et inclassable 4.5%. Des chiffres proches plus élevés pour TE dans les deux séries et le double pour la MF(6), assez proche d'une étude australienne avec PV 36.8, TE 49% et MP 14.4% (7).

Une autre étude assez proche en Norvège avec PV 40%, ET 32% et MP 17% (8).

L'incidence des trois pathologies dans notre étude PV 0.27, TE 0.31, MP 0.06 assez proche d'une série en Norvège PV 0.4, TE 0.3, MP 0.2 aussi proche d'une série européenne PV (0.4-2.8), TE (0.38-1.7), MP (0.1-1) (9).

Valeurs très proches d'une étude nationale entre 1996- 2005 pour TE faite par (Pr. Djouadi) regroupant 12 services sur 187 malades avec une incidence entre 0,01 et 1,1.

Une autre étude nationale faite par Pr. BELEKAHEL sur PV entre 2002- 2011 sur 15 services avec un total de 484 malades avec une incidence de 0,13 / 105.

La prévalence globale est de 3.8 et qui reste difficile à comparer par rapport aux séries étrangères vu le nombre de patients dont le suivi n'est pas précisé.

La prévalence et l'incidence des MPN est de 57-81 et de 12-15 / 105 pour l'étude MERGE dont l'Algérie a fait partie de cette étude.

Nos chiffres sont plus bas ce qui est expliqué par un défaut de recrutement lié à un manque de couverture sanitaire sur l'ensemble du territoire national, la non application des critères d'approche diagnostique obligatoire (JAK2, PBO) examens faits selon les possibilités de chaque service.

Le score pronostique élevé pour les trois pathologies en rapport avec le retard au diagnostic souvent se sont des stades cliniques avancés de haut risque ET 60%, PV 50%, MP40% par rapport à la série MERGE (ET 24%, PV 39%, MF 14%) (10). Pratiquement la moitié de nos patients ont un haut risque.

Tous nos patients sont sous Hydrea associé souvent à un antiagrégant, pas de patients sous traitement innovant (anti JAK2).

Conclusion :

L'incidence et la prévalence des syndromes MPN Ph- est faible de 0.95 10⁵ et 3.8 10⁵ qui reste en deca des chiffres attendus par rapport aux séries étrangères surtout européennes expliqué par le manque de couverture sanitaire surtout des services spécialisés pour la prise en charge de ces pathologies. Les avancées moléculaires pour le diagnostic avec l'identification de marqueurs spécifiques (JAK, CALR, MPL) et d'autres marqueurs de mauvais pronostic (ASXL1, EZH, IDH1, IDH2, SRSF2) a permis un diagnostic moléculaire de certitude dans presque tous les cas, ce qui va nous permettre de se rapprocher d'avantage des incidences et prévalences réelles de notre population algérienne lors d'études épidémiologiques ultérieures et faire nos prévisions en médicaments surtout innovants pour la prise en charge de ses pathologies.

Références :

1. Mohamed A.Yassin, Ali Taher, Vikram Mathews, Hsin-An Hou, Tahir Shamsi, TülinFiratliTuğlular, Zhijian Xiao, Soo-Jeong Kim, Wu Depei, Junmin Li, GerdRippin, Islam Sadek, Asif Siddiqui, Raymond S.Wong, MERGE: A Multinational, Multicenter Observational Registry for Myeloproliferative Neoplasms in Asia, including Middle East, Turkey and Algeria, *Cancer Medicine*, 10.1002/cam.4.3004, 9, 13, (4512-4526), (2020).
2. 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* 174:382-96, 2016
3. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al: Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera, *J ClinOncol* 23:2224-32, 2005
4. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014; 92(4): 289-297.
5. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007; 109(1): 68-76
6. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, et al: Myeloproliferative Neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol*2017; 98(1):85-93
7. Forsyth C, Melville K, Tiley C: The delayed diagnosis of myeloproliferative neoplasms is common and results in a high incidence of potentially preventable thrombotic complications. *Pathology*, 2018
8. Teffri A, Pardani A. Myeloproliferative Neoplasms: a contemporary review. *JAMA Oncology*. 2015; 1(1): 97-105.
9. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012; 48(17): 3257-3266
10. EINahass YH, Mahmoud HK, Mattar MM, et al. MPN 10 score and survival of molecularly annotated Myeloproliferative Neoplasms patients. *Leukemia & Lymphoma*. 2018; 59(4): 844-854.

Summary

The Myeloproliferative neoplasms (MPN Ph-) include three pathologies; polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF) for which the discovery of JAK2 in 2005, MPL in 2006, CALR in 2013 has greatly facilitated the diagnostic approach.

Especially with the update of the diagnostic criteria WHO 2008/2016, this has allowed to catch up with many patients.

The arrival of targeted therapy (anti JAK2) and other innovative molecules on the market has allowed a better diagnostic, prognostic and therapeutic approach.

the national retrospective multicenter study made between 2015 and 2019 from 19 specialized services regrouping 1475 patients, with an overall incidence of 0.95 x 10⁵ inhabitants with a respective incidence of PV= 0.27, TE=0.31, MF= 0.06 and a prevalence of 3.8 10⁵ inhabitants.

The average age is 60 years with extremes of 20 - 92 years and a peak age between 60 - 65 years and a slight female dominance.

The application of the diagnostic criteria of the WHO 2008 is respected for the PBO 80%, JAK2 70%, SaO2 15% and EPO 01%.

The final diagnosis retained PV 620 (42%) TE 708 (48%) MF 147 (10%)

The prognostic groups are dominated by high risk with PV 50% high risk; TE 60% high risk MF 40%.

The treatment is essentially based on a cytoreductive agent (hydrea) usually associated with an aspirin-based antiaggregant for PV and TE; and an androgen-based treatment and blood transfusions for advanced MF.

Diagnostic des principaux syndromes myéloprolifératifs hors leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie : Etude nationale multicentrique

KM.Benlabiod¹, N. Rekab¹, F. Lamraoui¹, S. Taoussi¹, S. Oukid¹, Y. Bouchakour¹, M.T. Abad¹, M. Bradai¹, N. Abdennebi², N. Ait Amer², F. Mehdi², R.M. Hamladji², R. Ahmed Nacer², H. Ouabel³, M. Ramaoun³, S. Gugerras⁴, H. Ait Ali⁴, M. Alouda⁴, S. Osmani⁵, N. Yafour⁵, F. Kacha⁶, M. Saidi⁶, M. Aribi⁷, N. Boudjerra⁷, Z. Kaci⁷, S. Baghdad⁸, D. Saber cherif⁹, K. Djouadi⁹, F/Z. Touil¹⁰, S. Hamdi¹⁰, H. Hamouda¹⁰, M. Cheriti¹¹, Z. Zouaoui¹¹, M. Belazar¹¹, A. Ziane Khodja¹², N. Lakhdari¹².

1. Service Hématologie, EHS ELCC Blida, 2. CPMC. Alger, 3. CHU Blida, 4. CHU TiziOuzou, 5. EHU Oran, 6. CAC Batna, 7. CHU Beni Messous, 8. HM RUO, 9. HCA, 10. CHU Setif, 11. CHU Sidi BelAbbes, 12. CHU Bejaia.

Résumé

Les néoplasies myéloprolifératives hors LMC (NMP) sont des hémopathies malignes clonales qui regroupent essentiellement trois entités : la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). Les critères diagnostiques de ces pathologies ont été revus par l'OMS tenant compte de la mutation JAK2V617F. L'utilisation de ces critères permet de standardiser le diagnostic (Dc) de ces néoplasies.

Le but de ce travail est de préciser les caractéristiques diagnostiques des NMP hors LMC dans les services d'hématologie de notre pays.

Nous présentons une étude rétrospective sur 5 ans (2015-2019) incluant 845 patients (pts) réparties comme suit : 466 TE (55%), 288 PV (34%) et 91 MFP (11%). L'âge médian au diagnostic est de 59.41 ans [17-89] pour la PV, 59.62 ans [16-87] pour la TE, et 64 ans [20-90] pour la MFP, avec un sex ratio PV=1,5, MFP=1.33, et TE = 0.66. La biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été pratiquée dans la majorité des cas de TE (86%), et de MFP (93,5%) et dans moins de la moitié des cas de PV (45%). La recherche de la mutation JAK2V617F a été faite dans 226 cas de PV (78,5%), dans 342 cas de TE (73,5%) et dans 68 cas de MFP (75%), elle est revenue positive dans 80% des PV, 55% des TE et 50% des MFP. La mutation de JAK2 Exon12 a été demandée revenant négative pour 20 pts négatifs pour le JAKV617f. La mutation MPL faite pour 4 pts négative (3 PV et 1 MFP). La mutation CALR faite chez 9 cas revenant positive dans 3 cas. La recherche du bcr abl faite dans 108 cas de PV (37,5%), dans 28 cas de TE (6%) et 28 autres cas de MFP (31%). Le dosage de l'érythropoïétine (Epo) fait chez 53 pts atteints de PV (18,5%) est revenu bas dans 40 cas (75,5%). La BOM fait partie des critères majeurs OMS 2016 des 3 entités, 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). Nous pouvons constater de nouveau que la BOM n'était pas considérée dans notre étude comme un critère indispensable au diagnostic de PV, puisque moins de la moitié (45%) des patients n'ont pas eu cet examen. La mutation JAK2 V617f a été recherchée dans moins de 80% des cas pour les 3 entités. Nous notons une nette progression dans le diagnostic de cette dernière puisque cette recherche a été faite dans 78,5% des cas de PV VS 12% dans l'étude nationale de (2002-2011). La recherche des autres mutations drivers n'a concerné que quelques cas. La recherche du bcr abl par FISH ou biologie moléculaire n'est toujours pas de pratique systématique dans les néoplasies myéloprolifératives hors LMC hormis pour quelques centres. L'adhérence stricte aux critères révisés par l'OMS 2016 est recommandée par ELN 2018, pour cela l'amélioration des moyens de Dc s'impose, à savoir l'accès à la biologie moléculaire et l'implication dans la pratique de la BOM de la part des hématologues et l'amélioration de l'interprétation de la BOM de la part des anatomopathologistes selon les critères OMS 2016.

Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des hémopathies myéloïdes caractérisées par une prolifération médullaire des cellules myéloïdes. Parmi les NMP les plus fréquentes en dehors de la leucémie myéloïde chronique (LMC) caractérisée par la translocation 9 ;22 (Chromosome Philadelphie), ce sont les NMP hors LMC : la polyglobulie vraie (PV) ; la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP).

Les NMP hors LMC ont pour point commun de présenter avec une fréquence élevée une mutation acquise V617F de la JAK2 kinase qui est une tyrosine kinase importante dans la prolifération hématopoïétique d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes (érythroblastique, granuleuse ou mégacaryocytaire). D'autres anomalies moléculaires peuvent être retrouvées : JAK2 exon 12 dans la PV, MPL et CALR dans la TE et la MFP.

Le diagnostic de NMP est suspecté devant :

- Un hémogramme, souvent réalisé à titre systématique, qui montre une augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes, des leucocytes, une myélémie, des érythroblastes circulants.
- Un évènement vasculaire, notamment les thromboses et les hémorragies.
- Une crise de goutte.
- Une splénomégalie.

Les critères diagnostiques des NMP hors LMC ont été établis en 2001 (1), puis revus en 2008 (2) en tenant compte de la mutation JAK2V617F (3) en précisant les critères des formes de myélofibrose post PV et post TE (4) ; puis en 2016 (5, 6) où est individualisée la forme préfibrotique de la MFP ; intermédiaire entre la TE et la MFP (7) et qui a introduit les mutations MPL et CALR (8).

Le but de ce travail est de recenser les caractéristiques diagnostiques des NMP hors LMC dans les services d'hématologie de notre pays, et de les analyser par rapport aux critères de 2008 et de 2016.

Patients et méthodes

Cette étude rétrospective a inclus les patients (pts) atteints de NMP hors LMC recrutés entre janvier 2015 et décembre 2019 dans 12 services d'hématologie. Une fiche a été élaborée pour recueillir les

différentes données cliniques, hématimétriques, histologiques (BOM) et génétiques.

Résultats

Sur 1032 dossiers analysés, 845 cas répondant aux critères de la fiche ont été retenus, ces cas sont répartis selon les différents services comme suit (figure 1)

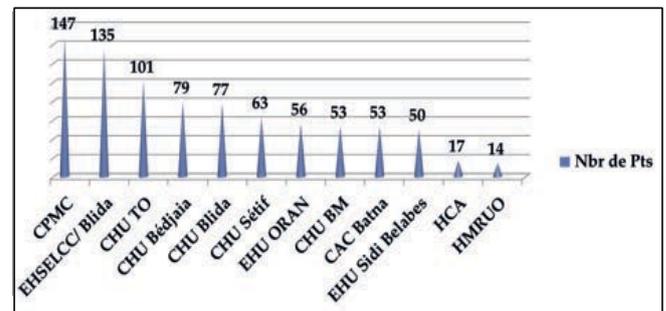


Figure 1 : Répartition des cas par service

La répartition des 845 pts selon le type de néoplasie myéloproliférative hors LMC est la suivante : 288 (34%) de PV, 466 (55%) de TE ; et 91(11%) de MFP.

Les caractéristiques cliniques (Tableau 1)

Age médian au diagnostic pour la PV est de 59,41 [17-89], pour la TE est de 59,62 [16-87], et pour la MF est de 64 [20-90].

La prédominance est masculine dans PV (sex ratio=1,5) et MFP (sex ratio= 1,33) et féminine dans la TE (sex ratio = 0,66).

Tableau 1 : Les caractéristiques cliniques selon le type de la NMP hors LMC.

	PV	TE	MFP
Age médian	59,41 ans [17-89]	59,62 ans [16-87]	64 ans [20-90]
Découverte fortuite	68%	7,5%	33%
Sex ratio	1,5	0,66	1,33
Thrombose	12,5%	4,5%	02%
Hémorragie	2,4%	00%	00%
Signes généraux	/	/	21%
Splénomégalie	43%	23%	82,5%

Le délai moyen du diagnostic est de 3 mois pour la PV, de 2,5 mois pour la TE et de 2 mois pour la MFP.

La découverte fortuite dans la PV a été noté dans 68 % des cas, dans 33% des cas pour la MFP, et dans 7,5% des cas pour la TE.

La découverte après un accident thrombotique pour la PV a été noté chez 12,5% des patients, pour la

TE chez 4,5% et pour la MFP chez 2%, après une hémorragie chez 7 patients pour la PV, et par des signes généraux pour la MFP dans 21% des cas.

Une splénomégalie palpable a été retrouvée dans 43% des cas pour la PV, chez 23% des cas pour la TE et chez la majorité des cas pour la MFP (82,5%).

Les caractéristiques hématimétriques (Tableau 2)

L'hémogramme montre un taux moyen de leucocytes = 16 G/L (MFP), 12,9 G/L (PV), et 12 G/L (TE) ; taux des polynucléaires neutrophiles n'a pas été précisé pour tous les pts. Le taux d'hémoglobine (Hb) moyen est pour la PV= 18,7g/dl (15-23,4), MFP= 10,46 g/dl (5,6-15) ; taux moyen d'hématocrite (Hte) = 57,22% (45-73,3) dans la PV ; taux moyen de plaquettes = 917 G/L (139-1932) dans la TE.

L'examen du frottis sanguin a montré dans la MFP la présence de dacryocytes dans 47% des cas par contre l'existence d'une érythrocytémie n'a pas été précisée.

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques hématimétriques.

	PV	TE	MFP
taux moyen des leucocytes (G/L)	12,9 (4,5-41)	12 (4,6-29)	16 (2-147)
Taux moyen de l'Hb (g/dl)	18,7 (15-23,4)	/	10,46 (5,6-15)
Taux moyen de l'Hte (%)	57,22 (45-73)	/	/
Taux moyen de plaquettes (G/L)	424 (145-1 260)	917 (139 -1 932)	229 (26-960)
Frottis sanguin: Dacryocytes	/	/	47 %

La biopsie ostéo médullaire (BOM) (Tableau 3)

Elle a été pratiquée dans la MFP : (93,5%), la TE : (86%), et la PV : (45%) des cas. Une hyperplasie des 3 lignées a été observée : PV=64% ; hyperplasie des mégacaryocytes dans 30 % des cas et une dystrophie mégacaryocytaire dans 36% des cas de TE, dans 42% des cas de MFP sans description morphologique des mégacaryocytes. La fibrose médullaire a été décrite sur 77% des BOM de MFP, de grade II pour 4 cas, et grade III pour 3 cas, et au stade de sclérose dans 18 cas ; dans 8 cas de PV étudiés, la fibrose était de grade I. Trame réticulonique accentuée notée dans : MFP= 41% des cas, 6% des TE et 4,5% des PV.

La BOM était peu informative dans la PV pour la

lignée érythroblastique dans 13 cas, pour la lignée granuleuse dans 49 cas et pour les mégacaryocytes dans 41 cas. L'hyperplasie des mégacaryocytes n'a pas été précisée pour 90 BOM dans la TE et pour 25 BOM dans la MFP.

Tableau 3 : Résultats de la BOM selon le type de MPN.

	PV	TE	MFP
BOM	45%	86%	93,5%
L'hyperplasie des 3 lignées	64%	/	/
hyperplasie mégacaryocytes	/	30 %	42%
dystrophie mégacaryocytaire	NP	36%	NP
la fibrose médullaire Grade	2,7 % G I 8 cas	NP	77% G II 4 cas G III 3 cas Sclérose 18 cas
trame réticulonique accentuée	4,5 %	6 %	41 %

Les données génétiques (Tableaux 4 et 5)

La recherche de la mutation JAK2 V617F a été faite dans : 226 cas de PV (78,5%) ,342 cas de TE (73,5%), 68 cas de MFP (75%) ; elle est revenue positive dans 80% des PV, 55% des TE et 50% des MFP.

La mutation de JAK2 Exon12 a été demandée pour 20 pts négatifs pour le JAKV617f, elle est revenue négative dans tous les cas. La mutation MPL faite dans 4 cas est négative dans 3 PV et 1 MFP. La mutation CALR faite dans 9 cas de MFP est positive dans 3 cas.

Tableau 4 : Répartition des mutations caractéristiques selon le type de la NMP hors LMC.

	PV	TE	MFP	Total
JAKV617F	226 (78,5 %)	342 (73,5%)	68 (75%)	636 (75%)
	Pos 80 %	Pos 55 %	Pos 50 %	
Exon 12	10	09	01	20
MPL	03	00	01	04
CALR	00	00	09 (3 pos/6 nég)	09

La recherche du bcr-abl a été faite dans 218 cas (26%) : 108 cas de PV (37,5%), 82 cas de TE (17,5%), 28 cas de MFP (31%), par FISH dans 41 PV, 13 TE, et 15 MFP et par biologie moléculaire dans 67 PV, 69 TE, 13 MFP.

Tableau 5 : Répartition des patients selon la recherche du bcr abl

	PV	TE	MFP	Total
Biologie Moléculaire	67	69	13	149
FISH	41	13	15	69
Total	108/ 37,5 %	82/ 17,5 %	28/ 31 %	218 /26%

Le dosage de l'Epo a été fait chez 53 (18,5%) PV, bas dans 40 cas et normal dans 13 cas. Le taux de LDH a été précisé dans 11% des cas de MFP.

Les critères diagnostiques adoptés (Tableau 6)

Les critères diagnostiques adoptés sont ceux de l'OMS 2008 pour 60 % de PV, 50% des TE, et 1% des MFP, et ceux de 2016 pour 40% des PV, 24,5% des TE et 32% des MFP. Pour le reste des dossiers cette donnée n'a pas été précisée.

Tableau 6 : Les critères diagnostiques appliqués

	PV	TE	MFP
OMS 2008	172 (60 %)	233 (50 %)	2 (1 %)
OMS 2016	116 (40 %)	114 (24,5 %)	29 (32 %)
NP	00%	119 (25,5 %)	60 (67%)

NP : Non Précisé

Discussion :

Les critères du diagnostic des NMP hors LMC ont été établis la première fois au cours des années 1970 par le groupe d'études sur la PV (PVSG) et révisés en 2001 par l'OMS, ces critères étaient basés avant tout sur les caractéristiques cliniques de ces maladies (aspect phénotypique), et ne tenaient pas compte de la génétique en dehors de la recherche du chromosome Philadelphie par un caryotype et plus tard du transcrit bcr abl. La découverte de la mutation V617F située dans l'Exon 14 du gène JAK2, puis de mutations de l'Exon 12, MPL et Calréticuline ont permis de mieux classer ces NMP hors LMC sans toutefois démontrer que la présence de l'une de ces mutations coïncide étroitement avec un classement phénotypique particulier.

Les modifications des critères diagnostiques de la PV en 2016 portant sur le 1er critère qui est le taux d'hémoglobine qui passe de > 18,5 g/dl à > 16,5 g/dl chez l'homme et de > 16,5 g/dl à > 16 g/dl chez la femme et la BOM qui passe de critère mineur à critère majeur, ces 2 critères étant indispensables au diagnostic de PV.

Type de NMP	Polyglobulie de Vaquez	Thrombocytémie essentielle	Myélofibrose primitive
Critères majeurs	1) Hémoglobine > 165 g/L chez l'homme ou hémocrite > 49% Hémoglobine > 160 g/L chez la femme ou hémocrite > 48% 2) Biopsie médullaire : Hypercellularité touchant les 3 lignées 3) Présence de la mutation JAK2 V617F ou JAK2 exon 12	1) Plaquettes > 450 G/L 2) Biopsie médullaire avec prolifération de la lignée mégacaryocytaire avec une augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative des lignées granuleuse et érythroblastique et très rarement augmentation minime de la fibrose réticulinique (grade 1). 3) Absence des critères diagnostiques de LMC, PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde 4) Mutation de JAK2, CALR ou MPL	1) Présence d'une prolifération mégacaryocytaire avec atypies cellulaires, accompagnée d'une fibrose réticulinique et/ou collagène de grade 2 ou 3 2) Pas de critères OMS de PV, TE, LMC, SMD ou autre hémopathie myéloïde 3) Présence d'une mutation de JAK2, CALR or MPL ou si absence, présence d'un autre marqueur clonal*, ou absence de cause de fibrose médullaire secondaire**
Critères mineurs	Taux sanguin d'EPO subnormal	Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle	Présence d'au moins un des trois critères suivants, confirmé par 2 déterminations : a. Anémie sans autre étiologie b. Leucocytose > 11 G/L c. Splénomégalie palpable d. LDH > normale e. Erythro-myélemie

Critères OMS diagnostiques 2016 des néoplasies myéloprolifératives hors LMC

Dans notre étude et malgré ces recommandations, pour les patients atteints de PV, 55 % d'entre eux n'ont pas eu de BOM, et également 27 patients PV (9,4%) ayant des taux d'Hb inférieurs aux critères de diagnostic de PV n'ont pas bénéficié de BOM. La place réelle dans la pratique de la biopsie médullaire jusqu'en fin 2019 dans la majorité des services relève donc bien plus de l'exploration de situations particulières que d'un élément habituel du diagnostic de la PV, alors qu'elle est nécessaire au diagnostic de PV.

Le troisième critère de PV est la présence de la mutation de JAK2 qui peut être remplacée par un taux d'EPO subnormal.

En ce qui concerne les critères diagnostiques de la TE entre 2008 et 2016 les 3 critères majeurs n'ont pas changé : un taux de plaquettes > 450 G/L avec une prolifération de la lignée mégacaryocytaire à la BOM, l'absence des critères de LMC, PV et MFP, MDS ou autre néoplasie myéloïde et la présence d'une mutation JAK2 ou à partir de 2016 la présence d'une mutation CALR ou MPL. L'étude des critères de nos patients classés TE montre que la BOM n'a pas été faite dans 14% des cas et

que la mutation bcr abl n'a pas été cherchée dans 80% des cas alors que la LMC peut s'accompagner d'une thrombocytose supérieure à 450 G/L. Pour le diagnostic de MFP entre 2008 et 2016 les 3 critères majeurs sont la présence à la BOM d'une prolifération mégacaryocytaire et d'atypies cellulaires accompagnées de fibrose réticulinique et / ou collagène qui doit être en 2016 de grade II ou III, le 2^{ème} critère est l'absence de critères de PV, TE, LMC, MDS ou autre néoplasie myéloïde, le 3^{ème} critère en 2008 est la présence de JAK2 V617F ou l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire et en 2016 la présence de la mutation MPL ou CALR.

L'étude de nos patients classés MFP montre que seulement 6,5 % d'entre eux n'ont pas de BOM et que parmi les 93,5% qui en ont bénéficié 42% ont une hyperplasie mégacaryocytaire mais l'existence d'une dystrophie mégacaryocytaire n'a pas été précisée et la recherche du bcr abl n'a été faite que dans 31 % des cas.

La mutation JAK2 V617f a été recherchée dans près de 80% des cas pour les 3 entités, cette dernière constitue un critère majeur qui doit être testé devant toute suspicion de néoplasie myéloproliférative hors LMC. Nous notons une nette progression dans le diagnostic de cette dernière puisque cette recherche a été faite dans 78,5% des cas de PV VS 12% dans l'étude nationale de (2002-2011) (9). La recherche des autres mutations drivers a été marginale et n'a concerné que quelques cas. Les taux de positivité obtenus se rapprochent des données de la littérature pour la TE et la MFP, et sont légèrement inférieurs aux données occidentales pour la PV (10).

Conclusion :

Cette étude multicentrique sous l'égide de la SAHTS nous a permis d'analyser les caractéristiques diagnostiques des NMP hors LMC en Algérie, en notant d'une part une nette progression dans la recherche des marqueurs moléculaires devant la suspicion d'une NMP, et d'une autre part la non adhérence intégrale des praticiens hématologues aux recommandations de l'OMS concernant certains critères indispensables au diagnostic de ces entités tels que la BOM et le dosage de l'érythropoïétine.

Références :

1. Imbert M, Pierre R, Thiele J, et al. Essentiel thrombocythémiae. In : Edited by : Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC press, 2001: 39-41.
2. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis : Recommendations from an hoc international expert panel. Blood 2007; 109:2-7; (Epub 2007 May 8).
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. Nature 2005, 434: 1144-8.
4. Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposal criteria for the diagnosis of post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from international working groups for myelofibrosis research and treatment. Leukemia 2008; 22: 437-438.
5. Marc Maynadié. Révision de la classification des syndromes myéloprolifératifs selon l'OMS en 2016. RFL. Revue Francophone Des Laboratoires. 2017 ; 10.1016/S1773-035X(17)30160-0
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016 ; 127 : 2391-2405.
7. Thiele J, Kuasnicka HM, Mullauer L et al. Essentiel thrombocythemia versus early primary myelofibrosis. A multicenter study to validate the WHO classification. Blood 2011 ; 117 ; 5710-5718.
8. Vainchenker W, Delhommeau F et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms ; Blood 2011 ; 118 : 1723-35.
9. 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).
10. 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).

Summary

Myeloproliferative neoplasm no CML (MPN) are clonal hematological malignancies that essentially comprise three entities: polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The diagnostic criteria for these pathologies have been reviewed by WHO taking into account the JAK2V617F mutation. The use of these criteria makes it possible to standardize the diagnosis of these neoplasia.

The aim of this work is to clarify the diagnosis characteristics of MPN no CML in the hematology departments of our country.

We present a 5-year retrospective study (2015-2019) including 845 patients (pts), they are distributed as follows: 466 ET (55%), 288 PV (34%) and 91 PMF (11%). The median age at diagnosis is 59.41 years [17-89] for PV, 59.62 years [16-87] for ET, and 64 years [20-90] for PV. With sex ratio PV=1,5, PMF =1.33, and TE = 0.66.

Bone marrow biopsy (BMB) was performed in the majority of ET (86%) and PMF (93.5%) cases and in less than half of PV cases (45%). The search for the JAK2V617F mutation was done in 226 cases of PV (78.5%), in 342 cases of ET (73.5%) and in 68 cases of PMF (75%), it came back positive in 80% of PV, 55% of ET and 50% of PMF. The mutation of JAK2 Exon12 was made and negative for 20 pts negative JAKV617f. The MPL mutation made in 4 pts (3 PV, 1 MFP) was negative, the CALR mutation in 9 PMF was positive in 3 cases. The search for bcr

abl was done in 108 cases of PV (37.5%), in 28 cases of ET (6%) and 28 other cases of PMF (31%). The determination of erythropoietin (Epo) in 53 pts with PV (18.5%) was low in 40 cases (75.5%).

BMB is one of the major WHO 2016 criteria of the 3 entities, according to which it is necessary for the diagnosis of PV (except in case of hemoglobin > 18.5 g/dL in men or > 16.5 g/dL in women, if there is a mutation in JAK2 and serum EPO is normal or subnormal)

We can see again that BMB was not considered in our study as an indispensable criterion for the diagnosis of PV, since less than half (45%) of pts did not have this examination.

The JAK2 V617f mutation has been tested in nearly 80% of cases for all 3 entities. However, we note a clear progression in the diagnosis of the latter since this research was done in 78.5% of cases of PV VS 12% in the national study of (2002-2011). The search for other driver mutations has involved only a few cases. The search for bcr abl by FISH or molecular biology is still not systematic practice in myeloproliferative neoplasm outside CML except for a few centers.

The strict adherence to the criteria revised by WHO 2016 is recommended by ELN 2018, the improvement of the means of diagnosis is necessary, namely access to molecular biology and involvement in the practice of BMB by hematologists and improvement of the interpretation of BMB by pathologists according to the WHO 2016 criteria.

Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de la thrombocytemie essentielle

FZ.Touil, I.Bouras, S.Hamdi, H.Hamouda

Service d'hématologie - CHU de Sétif

Résumé

Nous rapportons l'expérience du service d'hématologie du CHU de Sétif dans la prise en charge de 33 patients suivis pour une Thrombocytemie essentielle (TE) entre 2014-2018. L'âge médian est de 52 ans (19-80) avec une prédominance féminine (sex-ratio: 0,32). Le diagnostic est établi selon les critères de l'OMS 2016. Les circonstances de découverte sont fortuites dans 76% des cas, 24% des cas sont découverts à la suite de complications thrombotiques artérielle ou veineuse ou d'une hémorragie dans 3% des cas. Parmi les caractéristiques cliniques, 76% des patients avaient un PS à 1, la splénomégalie (SPM) est retrouvée dans 55% des cas. Les valeurs moyennes des plaquettes, des globules blanc(GB) et de l'hémoglobine (Hb) sont respectivement de 976G/L (574-1645), 13,5 G/L(4-30) et 13gr/dl (10-16). Une biopsie médullaire faite chez tous les patients a objectivé une hyperplasie mégacaryocytaire et la recherche du transcrite BCR/ABL est revenue négative chez tous les patients. La mutation JAK2, réalisée chez 24 patients, est positive chez 9 patients (37,5%). Les facteurs de risque étaient présents chez 19patients (57%), une HTA est retrouvée dans 47% des cas, une cardiopathie dans 21% des cas, une association d'HTA plus un diabète dans 20% et un diabète seul dans 6% des cas. Selon la classification d'IPSET-thrombosis, le groupe faible risque est retrouvé chez 3patients (13%), le groupe intermédiaire chez 15 pts (62%) et le groupe élevé chez 6pts (25%). Sur le plan thérapeutique, les patients ont reçu de l'Aspégic® associé à de l'Hydroxy-urée. Une rémission complète est obtenue dans 77% des cas, une rémission partielle dans 4% des cas et un échec dans 19% cas. Nous n'avons enregistré aucune complication de type thrombotique au cours de l'évolution.

Mots clés : thrombocytemie essentielle (TE), facteurs de risque, biopsie osseuse, Jak2, thromboses, Hydroxy-urée.

Introduction

La thrombocytémie essentielle (TE) est une néoplasie myéloproliférative (NMP) rare, découverte le plus souvent fortuite. En Algérie l'incidence de la TE est de 0,31 cas /105 H/an. Dans le monde, elle est de 1- 2,5cas /105 /an [1]. Elle se caractérise par une production excessive de plaquettes (taux de plaquettes > 450G/l avec une hyperplasie mégacaryocytaire[1]. Elle est à différencier des thrombocytoses réactionnelles (infections, inflammations chroniques, cancers, carence martiale, asplénie et après une régénération médullaire), des autres néoplasies myéloprolifératives (LMC, PV et myélofibrose primitive) ainsi que des myélodysplasies. L'identification de la mutation du gène JAK2V617F est retrouvée dans 50% des cas [2], celle du gène MPL W515 K/L dans 5% [3] et celle de la Calréticuline (CALR) dans 25% des cas [4]. Les risques de la TE sont avant tout vasculaires: accident ischémique transitoire et migraine. Les thromboses, sont le plus souvent artérielles (cérébrales, coronariennes ou des membres inférieurs), plus rarement veineuses. Le risque hémorragique est faible. L'attitude thérapeutique, repose sur l'utilisation de médicaments réduisant la production de plaquettes, telle que l'Hydroxy-urée (Hydréa) [5].

Les traitements actuellement disponibles pour la prise en charge de la thrombocytémie essentielle sont : l'Hydroxy-urée [5], médicament le plus ancien et encore le plus prescrit actuellement, il réduit la production de plaquettes sanguines; l'anagrelide[6], il diminue la quantité de plaquettes sanguines en agissant directement sur les plaquettes sanguines sans affecter les cellules souches de la moelle osseuse ; l'interféron pégylé alpha 2b [7] qui tend à réduire la production de plaquettes sanguines; le ruxolitinib[8] ou anti-JAK2, il réduit le volume de la rate, diminue le taux de plaquettes sanguines et améliore la qualité de vie ; l'acide acétyle salicylique (Aspirine) [5] à faible dose, comme agent antiagrégant plaquettaire en réduisant le risque de thrombose, mais il n'est pas utilisé chez les personnes présentant des saignements importants. Le pipobroman, est abandonné en raison du risque de leucémie à long terme. Lorsque ces traitements médicamenteux sont insuffisamment efficaces ou perdent leur efficacité avec les années, des thérapies plus lourdes peuvent être

envisagées, telles que la thrombocytaphérèse [8] lorsque la quantité de plaquettes sanguines est très élevée (procédure qui permet de retirer les plaquettes du sang, selon un procédé identique à un don de sang); la greffe de moelle osseuse (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) [9] a été utilisée dans des cas exceptionnels.

L'objectif de ce travail, consiste à analyser les manifestations cliniques, biologiques et les résultats thérapeutiques des patients présentant une thrombocytémie essentielle au niveau du service d'hématologie du CHU de Sétif.

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, portant sur 33 patients atteints d'une thrombocytémie essentielle et suivis au service d'hématologie du CHU de Sétif, de Janvier 2014 à Décembre 2018. Cette cohorte est composée de 25 femmes et 8 hommes (sex-ratio de 0,32), l'âge moyen est de 52 ans (extrêmes19-80). Le recueil des données a été réalisé sur des fiches de consultations et des dossiers d'hospitalisation des patients. Le diagnostic a été établi selon les critères de l'OMS 2016, qui sont basés sur des critères majeurs (taux de plaquettes > 450G/L, l'hyperplasie mégacaryocytaire à la biopsie de moelle osseuse, l'expression de la mutation JAK2 et l'absence de critères évoquant une leucémie myéloïde chronique (LMC), une polyglobulie de Vaquez (PV), une myélofibrose primitive ou une myélodysplasie (MDS) et sur un critère mineur (absence de signes en faveur d'une thrombocytose réactionnelle). Le traitement a comporté de la chimiothérapie, de type Hydroxy-urée, à la dose de 15mg/ Kg /jour en discontinu, associée à un traitement symptomatique à base d'antiagrégants plaquettaires (Acide acétylsalicylique).

Les critères du diagnostic ainsi que l'évaluation thérapeutiquesontceux de L'ELN 2009 et de L'ELN 2013 (Tableau 1).

Tableau I : Critères de réponse clinicobiologique selon L'ELN 2009 et L'ELN 2013

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

Résultats :

Sur une période de 5 ans (2014-2018), 33 patients ont été colligés, atteints d'une thrombocytémie essentielle avec un âge médian de 52 ans (19-80 ans) et un sex ratio à 0,32 (8H/25F).

- Antécédents médicaux et comorbidités :

Les facteurs de risques cardio-vasculaires étaient présents chez 19 (57 %) patients. Sept 7 (37%) patients avaient une HTA, 4 patients (21%) étaient des fumeurs, 4 patients (21%) présentaient des cardiopathies, 3 patients (16%) avaient une HTA associé à un diabète et 1 patient (5%) était diabétique.

- Circonstances de découverte :

La maladie est découverte fortuitement dans 25 cas (75%), à la suite d'une thrombose dans 7 cas (21%) et d'une complication hémorragique dans 1 cas (3%).

Score pronostic selon IPSET(International Prognostic Score of thrombosis in Essential Thrombocythemia) :

Pour la détermination du score pronostic selon la classification de l'IPSET (Tableaux 2a et 2b), 62% des patients appartiennent au groupe à risque élevé et 25% à risque intermédiaire (Figure 1).

Tableau 2a: Classification de l'IPSET Selon les facteurs et groupes de risque

Facteurs clinico-biologiques	Critère	Cotation
Âge	$<$ 60 ans	0
	\geq 60 ans	1
Antécédents de thromboses	Non	0
	Oui	2
Facteurs cardio-vasculaires	Non	0
	Oui	1
Mutation JAK2 V617	Non	0
	Oui	2

Tableau 2b: Classification de l'IPSET
(International Prognostic Score of thrombosis in Essential Thrombocythemia). Selon les facteurs et groupes de risque

Groupes de risque	Score IPSET
Faible	0 - 1
Intermédiaire	2
Elevé	3 - 6

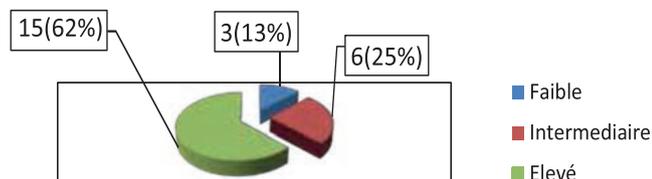


Figure 1 : Classification des patients selon l'IPSET

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques, biologiques et réponses thérapeutiques

CARACTERISTIQUES	RESULTATS
Âge médian	52 (19-80 ans)
Pic fréquence	(40-49 ans) : 7pts(21%)(40-49 ans)
Sex ration	0,32 (H : 8/F : 25)
PS = 1	25 cas (76%)
Splénomégalie	18 cas (55 %)
GB G/L	13.5 (4.30 -12)
Hb g/dl	13 (10-16)
Plq G/L	976 (574-1645)
Plq > 1 Million	15 cas (45%)
GB > 10 G/L	13 cas (40%)
Transcrit BCR-ABL	17 cas (100%) positif
Jak2	24 cas (37,5%) positif
Rémission complète	12 (44%)
Rémission partielle	14 (52%)
Echec	1 (4%)

Discussion

Nos résultats confirment la rareté de cette maladie (en moyenne 7 cas par an), son incidence en Algérie est en augmentation, elle passe de 0,01/100000 habitants / an en 1996 à 0,1/100000 habitants / an en 2005 [10] et est actuellement à 0.31/100000 habitants / an [11]. Cette affection est plus fréquente par rapport aux autres NMP. Le taux des comorbidités retrouvées chez 19 patients (57%) rejoint celui qui est classiquement décrit dans la littérature [12]. Une découverte fortuite chez 27 patients (76%) rejoint les données de la littérature [13]. En termes de classification pronostique, le

taux des patients ayant un IPSET élevé est de 62%, similaire aux données de la littérature, cependant les complications thrombotiques n'ont pas été relevées dans notre étude, probablement en rapport avec le faible recul [12]. Dans notre série l'âge moyen au diagnostic est de 50 ans, bien que l'âge médian au diagnostic soit d'environ 60 ans selon la littérature [14]. Dans la répartition selon l'âge, le pic de fréquence dans la tranche 40-49 ans et la prédominance féminine rejoignent les données de la littérature [15,16]. Les principaux paramètres cliniques et biologiques (la SPM présente dans environ 55 % des cas, l'hyperplaquettose et l'hypermégacaryocytose) qui conditionnent le diagnostic, sont similaires à ceux décrits dans la littérature [13].

La recherche de la mutation JAK2 montre un taux de mutation de 37,5% des cas, inférieur à celui rapporté dans la littérature, qui est de 50%, [15, 17]. Les autres mutations de type CARL ou MPL, n'ont pas été recherchées dans notre étude, vu l'insuffisance du plateau technique.

L'évolution de la thrombocytémie est chronique, cependant le risque relève beaucoup plus des complications thrombotiques, telles que les thromboses artérielles ou veineuses. Dans notre étude, ces complications ont révélé la maladie chez 7 (21%) patients au diagnostic, rejoignant ainsi les données de la littérature [17]. L'évaluation et le suivi thérapeutique chez les patients ayant reçu de l'Hydréa associés à des antiagrégants plaquet-taires (Aspirine®) a permis d'obtenir un taux de RC de 77%, RP de 4%, et un taux d'échec de 19%. Ces résultats sont en général variables dans les études publiées, car il n'y a pas de consensus quant à la meilleure attitude thérapeutique [17,18]. Du point de vue évolutif, 24 patients sont vivants dont 9 sont suivis dans les hôpitaux de proximité. L'absence de complications thrombotiques avec l'hydréa associé à l'aspirine est en faveur de son efficacité dans la prévention des thromboses.

Conclusion :

La recherche de la mutation de la calréticuline doit être systématique afin de mieux déterminer le profil évolutif des patients pour une prise en charge adaptée. L'anagrelide, traitement de 2^{ème} intention, n'a pas été utilisée chez nos patients en raison de son indisponibilité. Les inhibiteurs de

JAK2 utilisés en phase accélérée dans des séries publiées, n'incitent pas à leur utilisation chez la majorité des patients atteints de TE, au vu du bon pronostic de la TE en phase chronique.

Références :

- Jane Liesveld, MD, James P. Thrombocytémie essentielle (Thrombocytose essentielle; thrombocytose primitive) Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center; Patrick Reagan, MD, University of Rochester Medical Center Dernière révision totale déc. 2016.
- Jean Briere. Thrombocytémie essentielle. Apport de la mutation V617F de JAK2 pour la stratégies diagnostique, la physiopathologie et les modalités évolutives. *Essential Thrombocythemia. Contribution of the V617F JAK2 mutation to the pathophysiology, diagnosis and outcome.* Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. Volume 191, Issue 3, March 2007, Pages 535-548.
- T Jane Liesveld, MD, James P, Wilmot. Thrombocytémie essentielle (Thrombocytose essentielle). Cancer Institute ; University of Rochester Medical Center Revue/Révision complète juil .2022.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EG, et al. » Somatic CAL mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 » *N Engl J Med* .2013 ;369 :2391-405. PMID 24325359 doi 10.1056/NEJMoa1311347.
- Harrison CN et al Nouvelles stratégies de prise en charge de la thrombocytemie essentielle et de la polyglobulie de vaquez ..Hydredra compared with anagrelid in high risk essential thrombocytemia in World Health Organization –Essential thrombocytemia (IPSET5 –Thrombosis. *Blood* 2012 ;120 :5128-33.
- National Cancer institute. *Chronic Myeloproliferative Neoplasms. Treatment (PDQ) Health Professional Version.* 2015. <http://.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional>.
- Reilly JT, Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA (eds). *Diagnosis and treatment of essential thrombocytemia and primary myelofibrosis.* *Neoplastic Disease of the Blood.* 5th ed. Springer ; 2013 :12 :p.155-168.
- Asheesh L. *Essential thrombocytosis clinical presentation.* WebMD LLC, 2012
- :<http://emedicine.medscape.com/article/206697-clinical>.
- Tiziano Barbui, Jürgen Thiele, Alberto Ferrari, Alessandro M. Vannucchi, et Ayalew Tefferi .La nouvelle classification de l'OMS pour la thrombocytémie essentielle appelle à la révision des preuves disponibles. *Blood Cancer J.* 2020 Feb; 10(2): 22. Publié en ligne le 25 février 2020. doi: 10.1038/s41408-020-0290-9 PMID : 32098949.
- K. Djouadi, N. Abdennebi, M. Ramaoun, S. Hamdi et al. Approche épidémiologique de la thrombocytémie essentielle en Algérie. A propos de 187 cas. Travail coopératif et multicentrique. *Revue Algérienne d'Hématologie* N°1 Sep 2009. Page 16-19.
- Ramaoun M et al .Caractéristiques cliniques et thérapeutiques de la thrombocytémie essentielle. Vème CNH 14-15 Mai 2008 Alger.
- Magalhaes L et al. Application du score pronostic IPSET-thrombose chez les patients atteints de TE d'un service public brésilien. *Rev. ASSOC. Med. Bras.* 62(7) 2016. Page 647-651.
- J. Brière et al. Thrombocytémie essentielle .Critères du diagnostic. Stratification Pronostic. Ebauche de stratégie thérapeutique .EMC 2006 [13-020-B-05].
- Schafer A. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood reviews*, 2001, 15:159-166.
- Al Assaf C et al. Thrombocytémie essentielle. *Haematologica*, 2015;100:893-897.
- Beer PA et al. How I treat essentielle thrombocytemia. *Blood* 2011; 117; 1472-1482.
- Benmanssour. M. Etude épidémiologique des syndromes myéloprolifératifs chroniques de l'ouest Algérien: caractérisation moléculaire, thèse de doctorat en biologie moléculaire et cellulaire. 2016. Pages : 23-33, Faculté de Médecine de Tlemcen.
- Liesveld J MD, Wilmot JP. Thrombocytémie essentielle Cancer Institute, University of Rochester Medical Center; Patrick Reagan, MD. Dernière révision total sep. 2020.

Summary

We report the experience of the hematology department of the CHU of Sétif in the care of 33 patients followed for essential thrombocythemia (ET) between 2014-2018. The median age is 52 years (19-80) with a female predominance (sex ratio: 0,32). The diagnosis is made according to the 2016 OMS criteria. The circumstances of discovery are fortuitous in 76% of cases, 24% of cases are discovered following arterial or venous thrombotic complications or hemorrhage in 3% of cases. Among the clinical features, 76% of patients had a PS=1, the splenomegaly is found in 55% of cases. The average values of platelets, white blood cells (WBC) and hemoglobin (Hb) are respectively of 976 G/L (574-1645), 13,5 G/L (4-30), and 13gr/dl (10-16). Bone marrow biopsy done in all patients showed megakaryocytic hyperplasia and the search for the BCR/ABL transcript were negative in 100% of the

cases. The JAK2 mutation carried out in 24 patients and is positive in 9 patients (37,5%). Risk factors were present in 19 patients (57%), hypertension is found in 47% of cases, heart disease in 21% of cases, an association of hypertension plus diabetes in 20% and diabetes alone in 6% of cases.

According to the classification of IPSET-thrombosis, the low risk group is found in 3 patients (13%), the intermediate group in 15 patients (62%) and the high group in 6 patients (25%). The treatment was based Acetyl Salicylic and Hydroxu-Uree. The complete remission is obtained in 77% of cases, the partial remission in 4% of cases and failure in 19% of cases. The thrombotic complications did not appear during the evolution in our study.

Key words: essential thrombocythemia (ET), risk factors, bone biopsy, Jak2, thromboses, Hydroxy-urea.

Étude JUMP : Expérience Algérienne

S. Gherras¹, H. Ait Ali¹, M. Allouda¹, A Bekadja², T. Abbad³, F. Griffi⁴.

1 CHU Tizi Ouzou ; 2 EHU Oran ; 3 CAC Blida, 4 CHU Annaba.

Résumé

La myélofibrose est la plus rare des néoplasies myéloprolifératives Ph- (NMP Ph-). La découverte des inhibiteurs de la voie JAK/STAT, dont le chef de file est le Ruxolitinib, a permis d'améliorer significativement les symptômes et la réduction de la taille de la rate de la myélofibrose primaire ou secondaire. L'étude JUMP est une étude internationale de phase III, menée dans 26 pays.

De juillet 2013 à avril 2014, 19 patients atteints de myélofibrose primaire ou secondaire ont été inclus dans cette étude, provenant de 4 centres. Nous avons évalué l'innocuité et l'efficacité du Ruxolitinib chez ces patients.

Parmi ces patients, 15 sont évaluable, 1 décès précoce, 3 pts sont sortis de l'étude. L'âge médian était de 47ans (21-66 ans), un sexe ratio : 1,5.

Le délai médian de diagnostic était de 4 mois (1-84 mois). Les symptômes étaient présents dans 64% des cas, la rate palpable dans 95% des cas. La mutation JAK2 a été retrouvée chez 8 pts. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie (28 %), la thrombocytopénie (14 %), les infections, l'asthénie et la diarrhée. La durée moyenne de traitement par le Ruxolitinib était de 42 mois. 53 % des patients ont présenté une réduction ≥ 50 % de la taille de la rate. 52% des patients ont présenté des améliorations cliniquement significatives des symptômes. La survie sans progression était de 66,7 % à 5 ans et la survie globale était de 73 % à 5 ans.

Les résultats de notre série confirment l'efficacité du Ruxolitinib sur la réduction de la taille de la rate et sur les symptômes et sa tolérance avec le plus souvent des effets indésirables de grade 1 et 2.

Introduction

La myélofibrose (MF) est la plus rare des néoplasies myéloprolifératives Ph négatives (NMP Ph-). Elle peut être primitive (MFP) ou secondaire. Elle est caractérisée sur le plan clinique par la présence d'une splénomégalie associée à des symptômes (fatigue, gêne abdominale, prurit, sueurs nocturnes, douleurs osseuses, amaigrissement et fièvre) (1).

Son traitement est basé sur les inhibiteurs de la voie JAK/STAT dont le chef de file est le Ruxolitinib qui permet d'améliorer significativement les symptômes et la SPMG (2-3-4-5). L'allogreffe de cellules souches est la seule proposition thérapeutique à visée réellement curative. Nous présentons nos patients inclus dans l'étude internationale JUMP de phase III menée dans 26 pays.

- L'objectif principal est d'évaluer la tolérance et la sécurité au traitement par Ruxolitinib, et l'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité du traitement par Ruxolitinib
- Les critères d'évaluation : La tolérance sera évaluée par la fréquence, la durée et la sévérité des effets indésirables. L'efficacité sera évaluée par la réduction de la taille de la rate de plus de 50% à l'examen clinique (mesure du DS), réduction des symptômes et les survies : survie sans progression (SSP), survie sans transformation leucémique (SSTL) et survie globale (SG) (6- 7).

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, menée sur des patients (pts), présentant une myélofibrose primitive ou secondaire (à une polyglobulie de Vaquez ou une Thrombocytémie essentielle) dont le diagnostic a été posé selon les recommandations internationales, sur une période allant de juillet 2013 à avril 2014.

Sur les 19pts inclus, 15 sont évaluables (Tizi Ouzou : 4 pts, EHU Oran : 6 pts, CAC Blida : 5 pts Annaba : 4 pts). Quatre pts sont sortis de l'étude (1 décès précoce, 2 perdu de vue et 1 arrêt du traitement par le patient).

Divers traitements ont été prescrits avant l'inclusion : (Hydroxyurée : 10pts, anagrélide 2 pts, Interféron 1pt), deux pts n'ont reçu aucun traitement avant l'inclusion dans l'étude JUMP. Tous les pts ont été traités par une dose quotidienne de Ruxolitinib de 15

à 20 mg en 2 prises, selon le taux de plaquettes initial (Plq > 200 000 /mm³ : 20mg 2x/j, Plq : 100 000/mm³ à 200 000/mm³ : 15mg 2x/j), puis adaptation des doses en fonction de la tolérance. La durée médiane du traitement est de 41m (8- 42 m). Le pronostic est évalué selon le score IPSS prenant en compte les éléments défavorables suivants (Age ≥ 65ans, Symptômes présents, Hb < 10g/dl, GB > 25.109/l, blastes circulants > 1%).

Résultats :

1- Caractéristiques des patients (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients présentant une MF I ou II inclus dans l'étude JUMP

Paramètres	Effectives (%) N = 15	Extrêmes
Sous types MFP MF post PV MF post TE	6 (40) 5 (33) 4 (27)	
Age ≥ 65ans > 65 ans Age médian	2 (13) 13 (87) 47 ans	21 - 70 ans
Sexe M F Sex ration M/F	9 6 1,5	
Délai diagnostic médian (mois)	4	1 - 84
Rate Débord splénique médien (cm)	12	6 - 22
Symptômes au diagnostic Asthénie Amaigrissement Sueurs T ≥ 38,5 Prurit	4 (27) 8 (33) 8 (53) 3 (20) 3 (20)	
Taux médian de plaquettes (10 ⁹ /L)	450	185 - 1711
Taux médian de GB (10 ⁹ /L) Taux médian de PNN (10 ⁹ /L)	11,5 7,3	7,2 - 30 3,9 - 15,6
Taux médian de Hb g/dl	13,8	10 - 21,7
Blastes sanguins (%)	1	0 - 4
BOM (grade fibrose) G1 G2 G3	4 (27) 8 (53) 3 (20)	
JAK 2 NF Fait Positif	6 (40) 9 (60) 8 (88,8)	
Score IPSS Faible risque Risque Intermédiaire 1 Risque Intermédiaire 2 Risque élevé	0 9 (60) 5 (27) 1 (13)	

2- Etude des effets indésirables des pts traités par Ruxolitinib

La tolérance et la sécurité du Ruxolitinib ont été évaluées par la fréquence, la durée et la sévérité des effets indésirables (EIs) selon l'échelle OMS (Tableau 2).

Tableau 2 : Les effets indésirables des pts présentant une MF, traités par Ruxolitinib

Els hématologiques	Tout grade confondu n (%)	Grades 3/4 n (%)
Anémie	4 (28)	1 (7)
Neutropénie	1 (7)	0
Thrombopénie	2 (14)	0
Els non hématologiques		
Infection		2 (14)
Asthénie	2 (14)	0
Céphalées	1 (7)	0
Diarrhée	1 (7)	1 (7)
Prise pondérale	4 (28)	0
Douleur ostéoarticulaire	1 (7)	0
Cytolyse hépatique	1 (7)	0
Perturbation du bilan lipidique	2 (14)	0

- La majorité des effets indésirables sont de grade 1, 2
- Parmi les patients évaluables, 3 patients ont arrêté définitivement le traitement : deux pts pour infection et 1 pt pour progression. (Tableau 3)

3- Surveillance et adaptation des doses des pts traités par Ruxolitinib

Tableau 3 : Adaptation/ arrêt du traitement chez les pts traités par Ruxolitinib dans l'étude JUMP

Adaptation des doses	Effectifs (%)	Cause de l'adaptation / Arrêt
Réduction de dose	1(7)	Thrombopénie
Interruption temporaire	5(33)	- Diarrhée - Zona - Infection urinaire - Érysipèle - Cytolyse hépatique
Arrêt définitif	3(20)	- Tuberculose pulmonaire - Tuberculose ganglionnaire - Progression

4 - Etude de l'efficacité du traitement par Ruxolitinib dans l'étude JUMP

L'efficacité du Ruxolitinib a été évaluée par la réduction de la taille de la rate et par l'analyse des symptômes

4.1. Réduction de la taille de la rate (tableau 4)

Tableau 4 : Etude de la réduction de la taille de la rate des pts inclus dans l'étude JUMP

Etat de la rate	Effectifs (%)
Rate non palpable	6 (40)
Rate palpable	
Réduction < 25%	3 (20)
Réduction de 25 à 50 %	4 (27)
Réduction ≥ à 50%	2 (13)

4.2. Analyse des symptômes chez les pts traités dans l'étude JUMP (tableau 5)

Tableau 5 : Etude de la réduction des symptômes

Symptômes /MF	Absence de réduction N(%)	Réduction de 50% N(%)	Réduction de 100% N(%)
Asthénie	2 (50)	1 (25)	1 (25)
Amaigrissement	1 (20)	2 (40)	2 (40)
Fievre	0	0	3 (100)
Sueurs	3 (37)	0	5 (63)
Prurit	0	0	3 (100)

5. Etude des survies

5. 1. La survie globale (SG)

Nous avons eu dans notre étude 4 décès, 2 patients sont décédés de complications infectieuses (1 pt décédé d'une tuberculose pulmonaire et 1pt décédé d'une pneumopathie avec défaillance cardio-respiratoire), 1 pt de progression de la maladie et 1 pt décédé d'un accident de la voie public. La (SG) de nos patients est de 73% à 5 ans (figure 1)

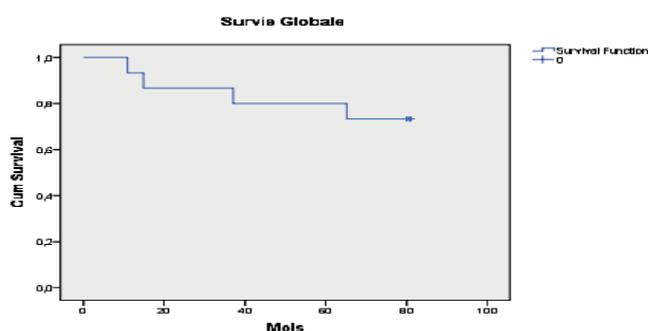


Figure 1 : Survie globale

5.2. La survie sans progression (SSP)

La survie sans progression de nos patients est de 66,7% ; IC à 95% [53,6% - 80,4%] à 5ans (figure 2)

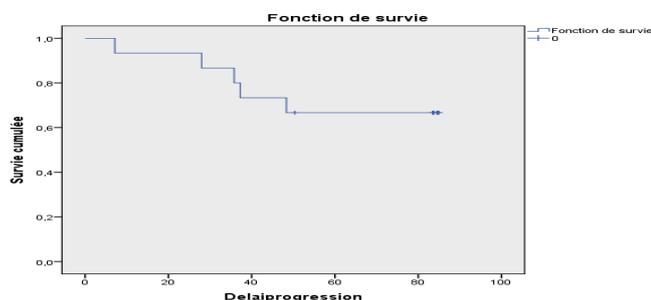


Figure 2 : Survie sans progression

5.3. La survie sans transformation leucémique (SSL)

Nous n'avons eu aucune transformation leucémique dans notre étude.

6. Etude des rechutes

Après un suivi médian de 84 mois (12- 85 mois), 6 patients (40%) ont rechuté à l'arrêt du traitement, dans un délai moyen de 9 mois (6 – 17 mois)

Tableau 6 : Délais de rechute

Patients	Delaies de rechute / fin de trt
Patient 1	6 mois
Patient 2	7 mois
Patient 3	9 mois
Patient 4	6 mois
Patient 5	17 mois
Patient 6	9 mois

Commentaires

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents ont été l'anémie : 4(28%), thrombopénie : 2(14%), ils sont moins fréquents que ceux retrouvés dans l'étude JUMP internationale : Anémie : 59% dont 33% de grade 3 ou 4, thrombopénie : 44 % dont 16% de grade 3 ou 4. La neutropénie était rare tout comme l'étude internationale 7% vs 6,6% respectivement. Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : infection : 5 (35%), une prise pondérale : 4(28%), asthénie : 2(14%). Si on les compare avec les EIs dans l'étude JUMP internationale, l'asthénie était retrouvée dans 13 % des cas, mais les infections

étaient moins fréquentes : 13,3 % des cas versus 35 % dans notre étude.

La diarrhée 7 % dans notre étude vs 14,5 % dans l'étude internationale (8).

De façon comparable à l'étude internationale, ces EIs hématologiques et non hématologiques étaient majoritairement de grade 1 à 2. La cytolysé hépatique était peu fréquente : 7% dans notre étude vs 6% dans l'étude JUMP internationale. Une réduction de la taille de la rate $\geq 50\%$ a été observée dans 53% % des cas. Ces résultats sont inférieurs à ceux de l'étude JUMP internationale : réduction de la rate $\geq 50\%$: 66,5 % des cas. Cependant la réduction entre 25 et 50% : 27 % dans notre étude vs 14,3% dans l'étude internationale (9-10).

La réduction de la rate a été observée après un délai médian de 3 mois. Les symptômes en rapport avec la MF ont disparu de moitié dans 52 % des cas et ce après une période médiane de 2 mois. Dans l'étude JUMP internationale, la réponse sur les symptômes a été observée dans 55 % des cas. Dans notre étude, la SG à 5 ans est de 73%, elle est proche de celle de l'étude internationale : 75% à la 240^{ème} semaine de traitement. La SSP dans notre étude est aussi comparable à celle de l'étude internationale : 66,7% vs 66% (10-11).

Conclusion

Les résultats de notre série ont confirmé l'efficacité du Ruxolitinib sur les symptômes liés à la myélofibrose et sur la réduction de la taille de la rate, avec une nette amélioration de la qualité de vie.

La tolérance est bonne avec des effets indésirables le plus souvent de grade 1 et 2.

Les infections sont fréquentes notamment à mycobacter et herpes virus.

Près de la moitié des patients ont rechuté à l'arrêt du traitement, d'où l'intérêt d'un traitement continu.

Références

1. R. Costello, G. Venton, V. Baccini, H. Lepidi À Violaine Bergoin-Costello, In Memoriam. Myelofibrose primitive. EMC Hematologie 2017 ; 13-011-B-60
2. Palandri F, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independenstudy on 408 patients with myelofibrosis. Oncotarget. 2017;8(45):79073-79086.

3. Vannucchi AM, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis *Haematologica*. 2015;100(9):1139-1145.
4. Harrison CN, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30(8):1701-1707.
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of Hematology & Oncology* 2017; 10 (55): 1-14.
6. Tefferi A, et al. *Blood*. 2013;122(8):1395-1398. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report
7. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 26 mars 2009;113(13):2895-2901.
8. Passamonti, et al. Results of JUMP study Poster presented at EHA Annual congress June 9-12- 2016. Abstract P296.
9. Passamonti, et al. Results of JUMP study the 22nd Congress of the EHA: 22-25 June 2017, Poster E1333
10. Raanani P, Gupta V, Sadjadian P, Al-Ali HK, Giraldo P, Guglielmelli P, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in Elderly Patients (≥ 75 years) With Myelofibrosis: An Analysis From the Phase 3b, Expanded-Access JUMP Study. 22nd Congress of the European Hematology Association; 2017 juin 22.
11. Tavares, et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2015 126(23):[abstract 2799].
12. Francesco Passamonti, Vikas Gupta, Bruno Martino et al. Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low, intermediate 1, intermediate 2, and high risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded access study. *Hematological Oncology*. 2021;1-9.

Summary

Myelofibrosis is the rarest of the Ph-myeloproliferative neoplasms (Ph-NMP).

The discovery of JAK/STAT pathway inhibitors, the lead of which is ruxolitinib, has made it possible to significantly improve the symptoms and the reduction in palpable spleen length of primary or secondary myelofibrosis. The JUMP study is an international phase III study, conducted in 26 countries.

From July 2013 to April 2014, 19 pts with a diagnosis of primary or secondary myelofibrosis were included in this study, from 4 centers. we assessed the safety and efficacy of ruxolitinib in patients.

Among these patients, 15 are evaluable, 1 early deaths, 3 pts left the study. The median age was 47 years (21-66 years), a sex ratio : 1.5 . The median diagnostic delay was 4 months (1-84 months). Symptoms were present in 64%, palpable spleen in 95% of cases. The JAK2 mutation was found in 8 pts. The most common adverse effects were anemia (28%), thrombocytopenia (14%), infections, asthenia and diarrhea. The mean duration of treatment with ruxolitinib was 42 months. 53% of patients experienced $\geq 50\%$ reduction from base-line in palpable spleen length. 52% of patients showed clinically meaningful symptom improvements. Progression free survival was 66,7% at 5 years and Overall survival was 73% at 5 years.

The results of our serie confirm the efficacy of ruxolitinib on the reduction in palpable spleen and on the symptoms and its tolerance with most often grade 1 and 2 adverse effects.

Thromboses au cours des syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs (MPN Ph -)

C.kerar – N.Zidani – A. Mokrani –L. Louanchi – H.Ahmidatou- M.Aribi – A.Maghni
– M.Ramaoun –M.Belhani – N.Boudjerra – Z.Kaci.

Service d'hématologie CHU Beni Messous.

Résumé

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sans chromosome Philadelphie (Ph(-)) sont un groupe de maladies clonales incluant la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). Un de leurs points communs est la tendance à présenter des événements thrombotiques veineux et artériels. En plus des facteurs de risque thrombotique connus, certaines caractéristiques propres aux SMP participent à la pathogenèse des événements thrombotiques.

Sur une période de 17 ans (Janvier 2003 – Décembre 2019), 59 patients ont présenté au moins une thrombose sur les 400 SMP Ph (-) suivis. Il s'agit de 35 hommes et 24 femmes (sex-ratio :1,45), l'âge médian est de 59 ans. On note 30 cas de PV (51%), 25 cas TE (42.%) et de 4 cas de MFP (7%) sur les 59 patients.

Dans les antécédents une HTA est retrouvée chez 31 patients (17 PV ;13 TE ;1MFP), une cardiopathie chez 20 patients (12 PV ; 7 TE ; 1MFP), un diabète chez 5 patients (2 PV ; 3 TE), une maladie systémique chez 6 patients (3 PV ; 2 TE ;1MFP), une prise de contraceptifs oraux chez 5 patientes (5 PV), notion de tabagisme chez 10 patients (5PV ;5 TE) et alcoolisme chez 2 patients (2 PV). On note 15 thromboses chez 13 patients dans les antécédents.

La thrombose est d'apparition concomitante chez 45 patients et au cours du suivi chez 14 patients, Le délai moyen de survenue de la thrombose au cours du suivi est de 6 ans (6 mois -12ans).

Une splénomégalie retrouvée chez 24 patients (41%).88 événements thrombotiques notés dont 56 artériels et 32 veineux. Le taux d'hémoglobine moyen dans la PV : 17 g/dl, le taux moyen de plaquettes dans la TE est de 865 G/L et le taux moyen de globules blancs est de 5500/mm³ dans la MFP. La mutation Jack2 retrouvée chez 26 patients, absente chez 09 patients et non recherchée chez 24 patients. On note 15 récurrences de thromboses dont 10 dans le même territoire. Un traitement anticoagulant ou antiagrégant est institué lors des thromboses associé à un traitement cytoréducteur type d'hydroxyurée.

Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sans translocation du chromosome Philadelphie se caractérisent par la prolifération d'une ou plusieurs lignes sanguines. Elles regroupent la polyglobulie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose (MFP) primitive ou secondaire. La myélofibrose peut être primitive (MFP) ou secondaire post polyglobulie de Vaquez ou post thrombocythémie essentielle.

La survenue de thromboses artérielles et veineuses est un risque majeur au cours de ces maladies.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 17 ans (Janvier 2003 – Décembre 2019), 59 patients ont présenté au moins une thrombose sur les 400 SMP Ph (-) suivis, il s'agit de 35 hommes et 24 femmes (sex-ratio : 1,45),

L'âge médian au diagnostic est de 59 ans (25-84). On note 30 cas de PV (51%) : 25 cas TE : (42 %) et de 4 cas de MFP (7%).

Les facteurs de risque liés aux patients ont été recherchés à type d'HTA, de cardiopathie, de diabète, d'obésité, de dyslipidémie, de prise d'oestrogènes et la notion d'alcoolisme et de tabagisme, des antécédents de maladies de système, de néoplasies et de thrombose ont été également recherchés. Nous avons déterminé la date de la survenue de la première thrombose, le siège, le type artériel ou veineux, l'intervalle de la survenue de la deuxième thrombose, l'existence d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, des signes d'hyperviscosité, des signes cliniques évoquant une thrombose.

Le bilan biologique a comporté un hémogramme, un frottis sanguin, une PBO et la recherche d'une anomalie moléculaire comme la mutation Jack2, MPL et la Calréticuline.

Le bilan radiologique a comporté essentiellement une radiographie du thorax, une échographie abdomino-pelvienne, un scanner cérébral et une écho doppler. Une classification a été établie en fonction des facteurs pronostiques et du type du SMP déterminées par les classifications internationales.

Les thromboses sont traitées par association d'un anticoagulant à l'hydroxyurée ou à un anti agrégant plaquettaire.

Les différentes classifications :

Polyglobulie de Vaquez

Tefferi criteria

Age \geq 67 ans (5 pts) 57-66 ans (2 pts) Leucocytes \geq 15 (1pt). ATCD de thrombose (1pt)

Faible risque : 0, Risque intermédiaire : 1 -2 pts, Haut risque : 3 – 4 pts.

Thrombocythémie essentielle

Score: IPSET (international prognostic score for thrombosis in essential thrombocythemia).

Age \geq 60 ans (2 pts) VS < 60 ans Leucocytes \geq 11 (1 pt) VS < 11 ATCD de thrombose (1pt) Jack2 + (2pt)

Myélofibrose primitive (MFP)

DIPSS Score (Dynamic international prognostic scoring system)

Age > 65 ans (1pt) , Présence de SG (1), Hb < 10 g/dl (1pt), GB > 25 000 (1pt)

Blastes circulants \geq 1% (1pt)

Faible risque : 0 Risque intermédiaire : 1 - 2 pts
Haut risque : 3 – 4 pts

Résultats

De Janvier 2003 à Décembre 2019 soit sur une période de 17 ans, 59 patients ont présenté au moins une thrombose sur les 400 SMP Ph (-) suivis, il s'agit de 35 hommes et 24 femmes (sex-ratio : 1,45), l'âge médian au diagnostic est de 59 ans (25-84). On note 30 cas de PV (51%), 25 cas TE : (42%) et de 4 cas de MFP (7%).

La thrombose est apparue de façon concomitante au diagnostic du SMP chez 45 patients soit 76% et au cours du suivi chez 14 patients (24%) avec un délai moyen de suivi de 6 ans (6 mois – 17ans).

Les facteurs de risque recherchés liés aux patients sont à type d'HTA chez 31 patients (PV : 17, TE : 13, MFP : 01), de cardiopathie chez 20 patients (PV : 12, TE : 07, MFP : 01), de diabète chez 5 patients (PV : 02, TE : 03, MFP : 0), notion de prise d'oestrogènes chez 5 patientes (PV) et de maladies systémiques chez 5 patients, tabagisme chez 10 patients et alcoolisme chez 02 patients (PV) (Tableau I).

Tableau I : Facteurs de risque liés aux patients

Pathologie	HTA	Cardiopathie	Diabète	Obésité	Dyslipidémie	Tabac	Alcool	Oestro Progestatifs	Maladies Systémiques
Vaquez	17	12	02	00	01	05	02	05	RCUH SPA Takayashu
TE	13	07	03	00	00	05		00	RCUH Behcet
MFP	01	01	00		00	00		00	PR
Total	31	20	5		01	10	02	05	

RCUH: Rectocolite ulcérohémorragique - SPA:Spondylarthrite ankylosante - PR :Polyarthrite rhumatoïde

Les patients sont classés en fonction des facteurs de risque :

Pour la PV, les patients ayant un facteur de risque sont en nombre 6, ceux ayant 2 facteurs de risque sont au nombre de 11, ceux ayant 3 facteurs de risque et plus sont au nombre de 9.

Pour la TE, les patients ayant un facteur de risque sont en nombre 8, ceux ayant 2 facteurs de risque sont au nombre de 9, ceux ayant 3 facteurs de risque et plus sont au nombre de 4.

Pour la MFP, les patients ayant un facteur

de risque sont en nombre 2, ceux ayant 2 facteurs de risque sont au nombre de 2 également.

Sur le plan clinique une splénomégalie est retrouvée chez 24 patients, 13 au cours de la PV (43%), 07 au cours de la TE (28%) et 04 (100%) au cours de la MFP associée aux signes de thrombose. Le nombre total des thromboses est de 88, il s'agit de 54 artérielles et 34 veineuses. On note 43 artérielles et 30 veineuses au cours de la première poussée (tableau II) et 15 récidives (13 artérielles et 02 veineuses). 12 au cours de la première récidive (tableau III) et 03 au cours de la deuxième récidive (tableau IV).

Tableau II : Nombre d'évènements thrombotiques

Artérielles	Coronaires	Cérébrales	Embolie Pulmonaire	Aorte Abdominale	Splénique Utérus Altère tibiale	Rénales Membres inférieurs	AMI	Total
Vaquez	08	09	01	00	00		01	19
TE	04	10	00	02	03	02	00	21
MFP	02	01						03
Total	14	14	01	02	03	02	01	43

AMI : artérite des membres inférieurs

Veineuses	Obstruction veineuse hépatique	Membres inférieurs	Mésentère	VCI	Veine coeliaque	Veine porte	Sinus longitudinal	Total
Vaquez	03	06	01	01	00	00	01	12
TE	02	06	01	00	03	02	00	14
MFP	02	01				01		04
								30

Les récidives

Tableau III : 1^{ème} récidive(12)

Type de SMP	Artérielles	Veineuses	Nb
Vaquez	07 IDM - 02 AVC	01MI	10
TE	01 IDM - 01 AVC	00	02
MFP	00	00	00
Total	08 IDM - 03 AVC	00	12

Tableau IV:2^{ème} récidive (03)

Vaquez	02 AVC	1 Membres inférieurs
--------	--------	----------------------

Sur le plan biologique, la moyenne du taux d'hémoglobine est de 17g/dl (12,5-24) au cours de la polyglobulie de Vaquez, celui des plaquettes est 846 G/l(472- 1560) au cours de la thrombocythémie essentielle et la moyenne du taux de GB est de 5500,

Hb :11, plaquettes :157 G/l au cours de la myélofibrose primitive.

La PBO est réalisée chez tous les patients est en faveur du SMP. La recherche de la mutation Jack2 est réalisé chez 35 patients soit 69%, elle est présente chez 26 patients (74%) et absente chez 09 patients (26%).

Des classifications pronostiques ont été établies en fonction du type du SMP : 4 patients sont classés faible risque (2PV, 2TE), 14 patients sont classés risque intermédiaire (8PV, 5TE et 1MFP) et 41 patients sont classés haut risque soit 69% (20 PV, 18 TE et 3 MFP).

Le traitement a comporté un anticoagulant associé à l'hydroxyurée, souvent relai par antiagrégants et saignées en cas de polyglobulie de vaquez.

Evolution

Le suivi moyen des patients est de 6 ans (6 mois - 17 ans). Une reperméabilisation des thromboses a été observée dans 63 cas (71 % des cas). 44 patients sont vivants, 8 patients sont décédés :

- 5 Vaquez (3 Budd Chiari - 2 IDM)
- 2 MFP (1 IDM 1 cytopénie sévère)
- 1 TE (AVC + Fracture du fémur)

Et 7 patients sont perdus de vue.

Discussion

L'âge moyen de survenu du SMP Ph (-) est de 59 ans, très proche de l'étude nationale où il est de 60 ans comparable à la littérature (>50 ans voir > 60 ans), le sex-ratio est de 1,45 versus 1,2 dans la littérature 8 et 0,93 pour l'étude nationale 1. Dans les antécédents : 15 thromboses sont retrouvées chez 13 patients : PV : 8 % -TE : 5% MFP : 2 % Deux facteurs de risque majeurs ont été confirmés par des études prospectives et sont à la base de recommandations thérapeutiques actuelles : âge > 60 ans et 1 antécédent d'évènements thrombotiques 8. Récemment de nombreux facteurs de risque ont été étudiées dans des études prospectives incluant les facteurs de risque cardiovasculaire, la leucocytose, le statut mutationnel et la thrombophilie héréditaire 9

En Algérie les thromboses au cours des SMP Ph(-) représentent 8,5 % (5,5 PV et 3% TE), ils sont

classés en quatrième position avec les LMNH en première position.

On note 32 patients (54%) soit plus de la moitié sont âgés plus de 60 ans (FR), l'âge > 60ans augmente le risque de thrombose de 1,5 à 5 dans la PV et TE8. En fonction des facteurs de risque, 16 patients ont 1facteur de risque (FR), 33 patients ont 2 ou plus FR soit (56%) donc plus de la moitié. Les thromboses sont survenues au diagnostic chez 45 patients (76%) comparables à la littérature10 /64% des évènements se sont déroulés avant ou au moment du diagnostic et 14(24%) au cours d'évolution11. Les thromboses sont artérielles dans 54 cas (61%) et 34 veineuses dans 34 cas (39%)/ proche de la littérature 9 (2/3 TA -1/3 TV). Un score élevé est retrouvé chez 41 patients (69%), intermédiaire chez 14 patients (24%) et un score faible chez 4 patients (7%). La première thrombose est retrouvée dans 16% des cas au cours de la PV(littérature 6: 12 -39%).TE : 13%(11-25%), nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature. 6

Sur le plan biologique, la moyenne du taux d'hémoglobine est de 17g/dl (12,5-24)au cours de la polyglobulie de Vaquez, celui des plaquettes est 846 G/ (472- 1560) au cours de la thrombocythémie essentielle et la moyenne du taux de GB est de 5500, Hb : Hb :11g/dl ,plaquettes : 157 G/l au cours de la myélofibrose primitive. La PBO est réalisé chez tous les patients est en faveur du SMP. La recherche de la mutation Jack2 est réalisé chez 35 patients soit 69%, elle est présente chez 26 patients (74%) et absente chez 09 patients (26%) d'où l'intérêt de la réaliser de façon systématique chez tous les patients.

Le traitement a comporté un anticoagulant associé à l'hydroxyurée, souvent relai par antiagrégants et saignées en cas de polyglobulie de vaquez.

Conclusion

Les complications thrombotiques des SMP Ph(-) sont actuellement le problème majeur affectant préférentiellement le territoire artériel, malgré un traitement anticoagulant associé à l'hydroxyurée, souvent relai par antiagrégants .La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des SMP (Ph (-) a permis de mieux comprendre cette complication thrombotique. Il est donc impératif d'optimiser sa prévention et ainsi la prise en charge des patients.

Références

1. M.Ramaoun et collaborateurs - Approche épidémiologique nationale des syndromes myéloprolifératifs chroniques (MPN Ph(-)), étude sur 5ans (2015 – 2019), XVIIème Congrès National d'Hématologie Hôtel EL Aurassi, 28 -30 Octobre 2021.
2. K.Djouadi et et collaborateurs - Répartition des thromboses en fonction du type de l'hémopathie en Algérie XVIIème Congrès Maghrébin et National d'Hématologie/SMH/8-15-22-29 en virtuel.
3. Sonia Mahdjoub,Héla Bakkouche,Mariam Sahnoun,Houda Kaabi, Zeineb Manai,Hmida Slama et Neila Benromdhane. La mutation Jack2 dans les syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs : facteur prédictif de thrombose. La Tunisie médicale – 2015, Vol 93 n 16(474 -477).
4. C.Mornet, H.Galimat, F.Mingant, J.C.Lanotto, E.Lippert, thrombose et thrombopathies dans les syndromes myéloprolifératifs ;Revue de Médecine interne, Vol 41,Issue 5,May 2020,pages 319 –324.
5. Habiba Alaoui B et collaborateurs .Thromboses dans les syndromes myéloprolifératifs, quoi de neuf. Médecine thérapeutique ,Volume 21 Issue 3,Mai Juin 2015.
6. Jean Christophe – Lanoto : Myéloproliférative syndromes, Diagnostics , classification molecular markers, Prognosis complications and treatment. Médecine thérapeutique(18(2) : 108 – 124).
7. Tiziano barbui,Giovanni,Gunna Birgegard, Francisco Cervantes,Guido Funnazi,Martin Griesshamer. Philadelphia- négative classical myéloproliférative Neoplasms ; Critical Concepts and management . Recommendations from European Leukemia Net. Clinical oncology 29, n°6 (February 20, 2014, 761 –770).
8. Alexandre Guy et Chloé James :La thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives Influence de la mutation JAK2V617F ; Médecine Science (Paris) 2019 ; 35 : 651–658.
9. Thromboses et thrombopathies dans les syndromes myéloprolifératifs C. Mornet, H. Galinat, F. Mingant, J.C. Ianotto, E. Lippert To cite this version: C. Mornet, H. Galinat, F. Mingant, J.C. Ianotto, E. Lippert. dans I. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41, pp.319 - 324.
10. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol 2019;98(5):1071-1082
11. ACasini,P Fontana,Lecompte T.thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms : risk assesment and risk guidelines ,journal of thrombosis and hemostasis 2013,11: 1125-17.

Summary

Myeloproliferative neoplasms (MPN) without Philadelphia chromosome (Ph(-)) are a group of clonal diseases including polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). One of their common points is the tendency to present venous and arterial thrombotic events. In addition to the known thrombosis risk factors, certain characteristics, specific to MPN contribute in the pathogenesis of thrombotic events. Over a period of 17 years (January 2003 – December 2019) 59 patients presented at least thrombosis out of the 400 SMP Ph (-) monitored, 35 men and 24 women (sex-ratio: 1.45), median age : 59 years. There was 30 cases of PV (51%), 25 cases ET: (42 %) and 4 cases of MFP (7%) out of 59 patients. In the antecedents, hypertension was found in 31 patients (17 PV, 13 ET, 1 PMF), heart disease in 20 patients (12 PV, 7 ET, 1 PMF), diabetes in 5 patients (2 PV, 3 TE), systemic disease in 6 patients (3 PV, 2 ET, 1 PMF), oral contraceptives in 5 patients (5 PV), smoking in 10 patients (5 PV, 5 ET) and alcoholism in 2 patients. Thrombosis appeared concomitantly in 45 patients and during follow-up in 14patients, We note 15 recurrences including 10 in the same territory.The mean time to onset of thrombosis during follow-up is 6 years (6 months – 12 years). Splenomegaly was found in 24 pts (41%). 88 thrombotic events were noted including 56 arterial, 32 venous. The average hemoglobin level : PV: 17.07g/dL, the average level of platelets in ET : 865 000/ élt/mm³, average white blood cell count: 5500 élt/mm³ in PMF. The JAK 2 mutation was found in 26 patients, absent in 09 patients and not sought in 24 patients. An anticoagulant or antiaggregant treatment is instituted during thrombosis associated with a Hydroxycarbamide type cytoreductive treatment.

Mise au point sur la Polyglobulie de Vaquez

Pr M.T. Abad; Dr K.M. Benlabiod

Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies.

Faculté de Médecine, Université Blida1 Algérie.

Résumé

La polyglobulie de Vaquez est le néoplasme myéloprolifératif (NMP) le plus fréquent dans le monde. De nombreuses classifications ont été à l'origine de progrès croissants dans la connaissance de cette pathologie. Ces dernières années, ces progrès ont été plus déterminants pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques moléculaires de la maladie, la définition de critères diagnostiques et pronostiques et une meilleure prise en charge thérapeutique. Notre exposé se focalisera surtout sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie et les apports de la dernière classification OMS 2016 qui a permis de décrire une nouvelle entité, dénommée PV masquée (mPV) classiquement sous-estimée au plan diagnostique. En effet, la mPV se distingue de la PV classique par un diagnostic souvent très retardé, voire non fait, des scores pronostiques plus mauvais avec notamment plus de complications thrombotiques que dans la TE avec laquelle elle était souvent confondue et une évolution défavorable en raison essentiellement du retard au diagnostic et par conséquent du retard au traitement.

Mots clés : Polyglobulie, Vaquez, Physiopathologie, OMS 2016, mPV.

Introduction

La Polyglobulie de Vaquez (PV) est une hémopathie maligne faisant partie des néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) Philadelphie négatif [1] ; elle est caractérisée par une augmentation du volume globulaire total résultant d'une expansion clonale [2] d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire. Une mutation de la kinase JAK2 est à l'origine de l'activation de plusieurs voies de signalisation de récepteurs aux cytokines, dont le récepteur à l'érythropoïétine, entraînant dans ce dernier cas une prolifération cellulaire médullaire prédominante sur la lignée érythrocytaire échappant au contrôle des ligands habituels [3].

Historique

- **En 1892**, Louis Henri Vaquez a décrit pour la première fois la Polycythemia Vera, observation faite chez un patient de 40 ans avec une cyanose (rougeur) et des signes neurosensoriels [4]. Initialement considéré comme une cardiopathie congénitale, mais l'autopsie infirme ce diagnostic. L'hypothèse émise était une augmentation des globules rouges liée à une hyperactivité hématopoïétique. L'article d'Osler, Sir William, Bart sur le sujet en 1903 l'a fait connaître dans le monde anglophone, et l'affection reconnue comme nouvelle entité a depuis été baptisée «maladie de Vaquez-Osler» [5].
- **En 1951**, Le terme «syndrome myéloprolifératif» (SMP) a été utilisé pour la première fois par William Dameshek pour décrire la polycythemia vera et les troubles apparentés [6].
- **En 2005**, découverte de la mutation JAK2V617F. La mutation V617F sur la protéine Janus Kinase, appelée « JAK2 », a été décrite par plusieurs équipes, ouvrant ainsi la voie pour le diagnostic, la compréhension physiopathologique et les perspectives thérapeutiques de la PV [3].
- **En 2008**, l'organisation mondiale de la santé a reclassé les syndromes myéloprolifératifs (SMP) en «néoplasmes myéloprolifératifs» (NMP) afin de refléter le consensus selon lequel ces maladies sont des cancers du sang (néoplasmes) [7].

- **En 2016**, L'OMS reconsidère les critères diagnostiques de la PV à travers la classification OMS 2016 qui abaisse les seuils d'hémoglobine et d'hématocrite pour le diagnostic de certaines présentations de la maladie, les PV masquées (latentes) et met en avant l'importance de la biopsie ostéomédullaire (BOM) qui devient un critère majeur pour le diagnostic de PV [8].

Parallèlement, le volet thérapeutique connaîtra des avancées majeures avec l'introduction d'une part de classifications pronostiques et d'autre part le lancement d'essais cliniques sur de nouvelles molécules, les anti JAK2. [3].

Données épidémiologiques

- **Incidence mondiale** : 0,83 (0,01 - 2,61) cas / 105 hbts [9]. Age médian au diagnostic : 65 ans. Sexe ratio homme/femme : 1 à 1,2
- **Incidence en France** : 0,1 pour les H et 0,6 pour les F /105 hbts [10]. Age médian au diagnostic : H = 68 ans ; F= 72 ans. Sex-ratio = 1,7
- **Incidence en Algérie** : 0,31 /105 hbts (2015-2019) [11]. Sex-ratio = 1,32. Age médian au diagnostic est de 60 ans (19 – 92). 10% des patients ont moins de 40 ans

Etiologie

Encore inconnue. Parmi de très nombreux facteurs de risque étudiés il ressort que le tabac, les Comorbidités (diabète, maladie de Crohn), l'exposition au benzène, le pétrole, ont été associés à un risque augmenté de PV. Au plan ethnique, le risque de PV est plus élevé dans la population Juive Ashkénaze, par rapport à la population générale.

Données fondamentales sur l'érythropoïèse normale

L'érythropoïétine est la seule cytokine à agir sur l'érythropoïèse terminale. (Figure.1)

Elle est essentielle à la survie, à la prolifération et à la différenciation des progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse.

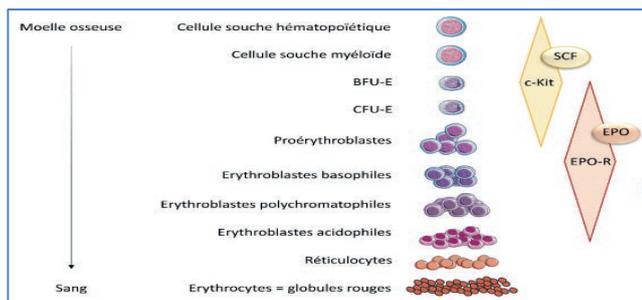


Figure 1 : Schéma général de l'érythropoïèse [12]

Implication de la voie JAK/STAT dans l'érythropoïèse

Le récepteur à l'EPO ne possède pas d'activité kinase intrinsèque et est incapable d'initier les phosphorylations indispensables à la réaction en chaîne des voies de signalisation. Pour ce faire, l'EPO s'associe à JAK2 qui joue un rôle intermédiaire entre le récepteur et la molécule de signalisation intracellulaire [13,14]. 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. Ainsi après phosphorylation, la protéine STAT5 forme un homodimère qui se détache du récepteur et rejoint le noyau, où elle se lie à son site récepteur sur l'ADN et induit la transcription de plusieurs gènes [13] (Figure 2.). L'EPO se comporte ainsi comme un facteur de survie des cellules érythroïdes.

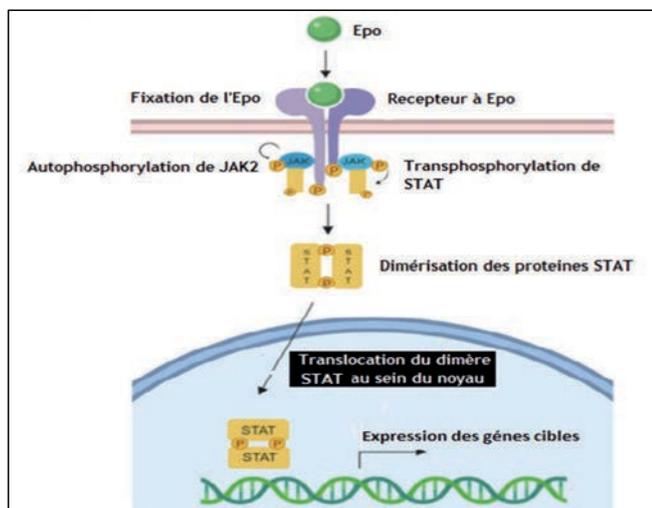


Figure 2 : La voie STAT dans l'érythropoïèse normale.

Physiopathologie de la polyglobulie de Vaquez

Origine clonale de la maladie

En 1976, les études d'Adamson sur deux femmes atteintes de PV, montraient que les érythrocytes, les plaquettes, et les polynucléaires neutrophiles exprimaient tous le même isoforme de l'enzyme G6PD, provenant donc de la transcription du même chromosome X, ce qui lui a permis de conclure que la PV était une maladie clonale, résultant de la transformation d'une CSH [15].

En 2005, plusieurs équipes découvrent la mutation ponctuelle « guanine en thymine » (G>T) codant pour un acide aminée phénylalanine à la place d'une valine dans la position 617 (V617F) de la tyrosine kinase JAK2 (Janus Kinase 2: Just An other Kinase) [16,17]

Les bases moléculaires de la PV

Elles étaient inconnues jusqu'à la découverte de la mutation JAK2 V617f en 2005 [16]. 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. 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. Le domaine pseudo-kinase (JH2) a une action inhibitrice sur le domaine JH1.

La mutation V617F de JAK2

La mutation V617F de JAK2 est une mutation acquise, située dans le domaine pseudokinase. Elle est retrouvée dans 95 à 97% des PV [18]. Cette mutation empêche l'auto-inhibition du domaine kinase par le domaine pseudokinase, ce qui entraîne une activation constitutive des voies JAK-STAT, MAPK/ERK et PI3K/AKT, donnant un avantage de prolifération aux cellules mutées, indépendamment de la liaison du facteur de croissance au récepteur.

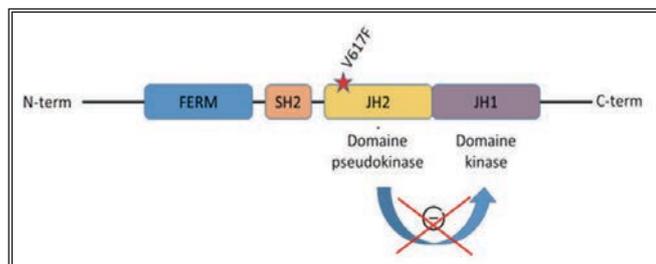


Figure 3 : Structure de JAK2 et implication de la mutation V617F de JAK2 [18]

La mutation JAK2 V617F en provoquant une activation constitutive des voies STAT, PI3K, MAPK en l'absence de cytokine induit une prolifération et une survie anormale.

Les SOCS (Suppressors Of Cytokine Signaling), SOCS3, LNK et CBL, inhibent la voie de transduction du signal des protéines Jak/Stat chez le sujet normal [19].

Il a été montré que JAK2 V617F ne peut pas être régulé et que son activation est en fait potentialisée en présence de SOCS3. Au lieu d'agir comme un suppresseur, SOCS3 a augmenté la prolifération des cellules exprimant à la fois JAK2 V617F et EPOR [18].

Ainsi, JAK2 V617F pourrait même exploiter SOCS3 pour potentialiser sa capacité myéloproliférative [20].

Ceci explique donc que l'on observe une pousse spontanée des précurseurs érythroïdes en culture, en l'absence d'EPO. Cette propriété des progéniteurs érythroïdes mutés peut se tester en culture, pour distinguer les polyglobulies de cause primitive (causées par une mutation conférant une indépendance à l'EPO), des polyglobulies de cause secondaire (sans anomalie intrinsèque des cellules hématopoïétiques, sans indépendance à l'EPO).

Le récepteur pour EPO est normal dans la polyglobulie de Vaquez. Il n'y a pas d'anomalie du récepteur de l'EPO ni de mutation du gène du récepteur de l'EPO ni de stimulation autocrine par l'EPO.

La charge allélique dans la mutation JAK2V 617F

Chez un malade, il peut y avoir à la fois la présence de cellules à l'état homozygote, hétérozygote ou non porteuses de la mutation du gène. Chez les personnes atteintes de la maladie de Vaquez, l'homozygotie correspond aux patients où

la charge en allèle muté est supérieure à 50% du total de JAK2 (25-30% des cas).

Corrélation entre la charge allélique et la présentation clinique de la PV.

L'homozygotie semble associée à une érythroïèse et une granulopoïèse fortement stimulées, à un taux d'hémoglobine plus élevé, à un taux de plaquettes plus bas, à une fréquence plus grande de splénomégalie, de prurit et de fibrose

Les autres mutations de JAK2

Les mutations de l'exon 12

Dans de rares cas de PV (1-2%), sont identifiées des mutations de l'exon 12 de JAK2 [21]. Il s'agit de délétions, d'insertions et/ou de substitutions.

L'exon 12 de JAK2 n'appartient pas au domaine pseudo-kinase JH2, il se situe à la jonction des domaines SH2 et JH2. Les mutations de l'exon 12 se situent à proximité de la mutation JAK2 V617F, et ont un effet similaire à celle-ci.

La mutation de l'exon 12 est retrouvée chez 1-2% des cas de PV. Ces mutations sont à l'origine d'une augmentation du niveau de STAT5 et STAT3 phosphorylés ainsi que d'une activation de la voie RAS/ERK.

Les mutations de l'exon 12 de JAK2 sont plutôt associées à un phénotype avec érythrocytose isolée avec une évolution vers une myélofibrose.

Contrairement à JAK2V617F, elles sont spécifiques de la PV et ne sont pas retrouvées dans la TE ou la MFP.

Les autres mutations non JAK2

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. Elles n'ont pas été retrouvées dans la PV.

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. Une étude récente sur 578 patients, avec polyglobulie inexpliquée sans mutation de JAK2, ne retrouve aucun cas de mutation de CALR associée à une vraie PV [22].

Les autres mutations des voies/JAK/STAT

Deux catégories de mutations sont retrouvées dans les NMP, Celles qui mènent à une perte de fonction de gènes régulateurs, tels que NF1, CBL, LNK, PTEN et celles qui mènent à une suractivation de récepteurs (FLT3, KIT) ou d'effecteurs, tels que NRAS, KRAS, PTPN11.

Cas des triples négatifs

Les cas exceptionnels de PV négatifs pour les mutations pilotes du phénotype standard (JAK2, CALR et MPL) sont appelés "triple négatifs" [18]. Le séquençage à haut débit a permis d'identifier des mutations activatrices non canoniques de JAK2 ou MPL chez une minorité de patients triple négatifs.

Méthodes d'étude des mutations

PCR ; NGS ; HRM : (High-Resolution Melting = fusion haute résolution).

HRM est une technique de balayage génique qui utilise un colorant fluorescent intercalant d'ADN double brin saturant (ADNdb) pour une analyse détaillée du comportement de fusion de l'ADNdb après amplification par PCR [23,24]. Si une mutation est présente, un hétéroduplex des séquences mutantes et de type sauvage est produit ; le profil de fusion de la séquence mutante est différent de celui de type sauvage. HRM est une technique simple, à tube fermé, à haut débit et rentable. Vu que cette technique ne détermine pas les mutations spécifiques, un séquençage ultérieur de Sanger pour les cas HRM-positifs est souvent effectué pour identifier des mutations spécifiques. La sensibilité de cette technique est de 5 à 10 % de mutations dans le fond de type sauvage. En général, un amplicon plus court a une sensibilité plus élevée.

Anomalies cytogénétiques des PV

La cytogénétique, lorsqu'elle est pratiquée permet de prouver l'existence d'un marqueur de clonalité lorsqu'aucun marqueur moléculaire n'est détecté [25]. De plus, certaines anomalies sont connues et permettent d'établir un score pronostique selon le caryotype (35% d'anomalies dans les PV).

Anomalies cytogénétiques les plus fréquentes :

- Del (20q) : 25-30% ; Del (13q) : 5-13%
- Dup (1q) ou t(1 ;7) : région (1q21-1q 32 et del (5q) isolée ou associée aux anomalies classiques (15-20%)

- +8 : 20% (Figure 4, Figure 5) ; +9 : 16-20% (la plus spécifique).
- FISH : LOH 9p (9p24) (progéniteurs), 10q, 11q.

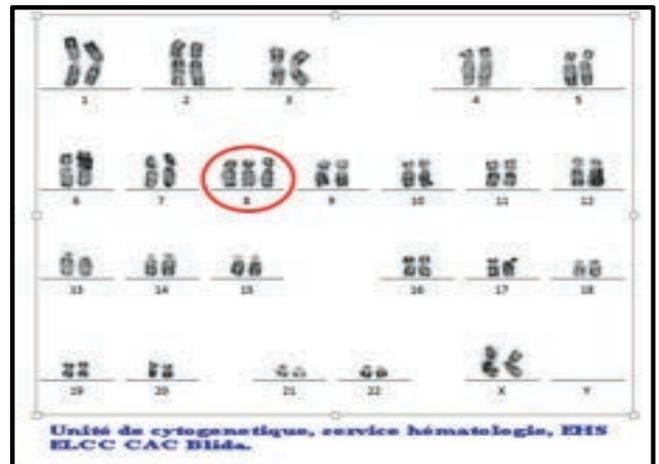


Figure 4 : caryotype : trisomie 8

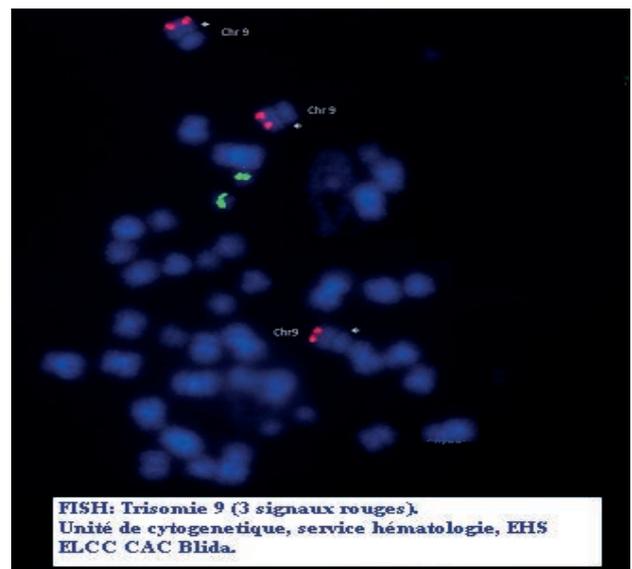


Figure 5 : FISH : trisomie 8

Physiopathologie des complications de la PV

Les thromboses

Les facteurs de risque de thrombose associés à la PV incluent l'âge avancé, la durée de la maladie, les antécédents de thrombose, l'érythrocytose, l'hyperleucocytose, la charge allélique de JAK2 V617F.

Les thromboses artérielles (30%)

Elles se développent dans le système vasculaire à

haute résistance et haut débit et se traduisent souvent par un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique. La rupture d'une plaque d'athérosclérose constitue, dans la très grande majorité des cas, le facteur déclencheur de la formation de caillot entraînant l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire. 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. Mise en cause d'une interaction entre endothélium, molécules d'adhésion cellulaire (intégrines et sélectines), plaquettes, globules rouges, et la présence de la mutation JAK2 V617 [26].

Les thromboses veineuses (10%)

Dans un modèle de réduction de flux sanguin dans la veine cave inférieure de souris sans altération de la barrière endothéliale, il a été montré que la formation des thrombus veineux dépend de l'interaction entre les plaquettes, les neutrophiles et les monocytes. L'hypoxie générée par le ralentissement du flux sanguin a pour conséquence une activation des cellules endothéliales, qui expriment alors la P-sélectine.

Cela entraîne le recrutement de leucocytes (neutrophiles et monocytes) et la formation de NETs (Neutrophils Extracellular Traps) qui sont des complexes expulsés par les polynucléaires neutrophiles normaux après stimulation [26] (Figure 6).

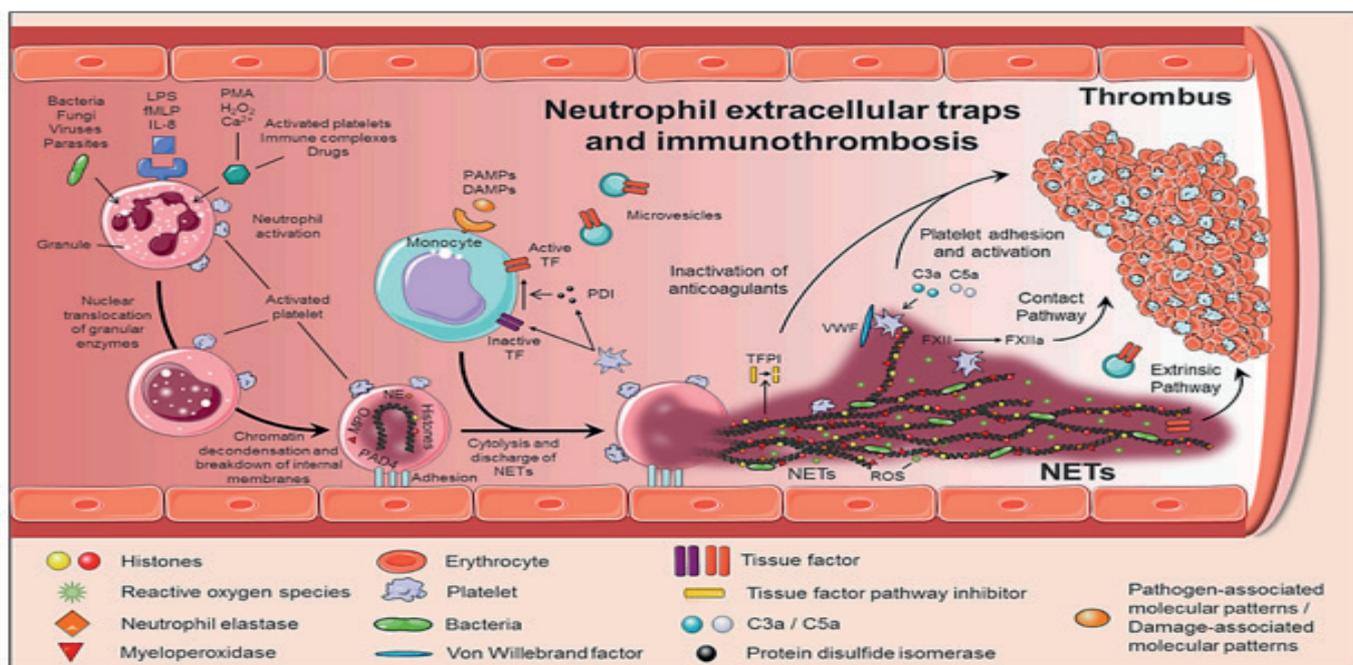


Figure 6 : Interactions Monocytes-Neutrophile-Plaquettes dans la formation de thrombus [26]

Interaction Plaquettes –Neutrophiles

Représentation des deux principales interactions récepteur-ligand dans les plaquettes-neutrophiles, la communication, impliquant les couples P-sélectine-PSGL1 et GP1b α -Mac-1, ainsi que les voies par lesquelles les plaquettes améliorent l'activation des leucocytes (par libération de CCL5 et PF4) et vice versa (les plaquettes sont activées par libération d'élastase et de cathepsine G des neutrophiles) (Figure 7).

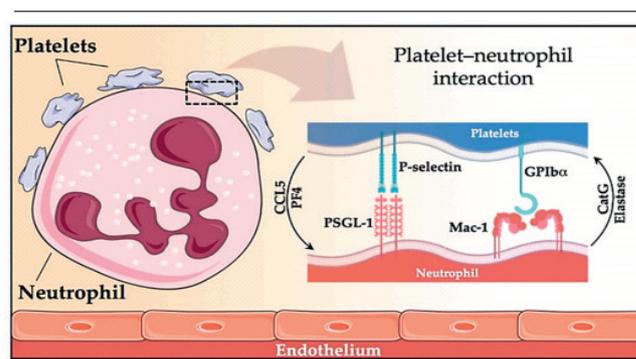


Figure 7 : Interactions Plaquettes – Neutrophiles [26]

La GPIIb/IIIa peut se lier à l'intégrine leucocytaire Mac-1, favorisant la thrombose.
 La P-selectine (CD62P) est une glycoprotéine membranaire fortement glycosylée.
 PSGL1 = P-selectine alvéolaire

Manifestations ischémiques par troubles micro-vasculaires

Il peut s'agir : de céphalées, de sensations vertigineuses, d'acrosyndromes, de livedos souvent particulières par leur composante nécrotique, de gangrène digitale comme au cours du syndrome de l'orteil bleu.

L'érythromélgalie est caractérisée par de violentes douleurs à type de brûlures de la plante des pieds et des orteils très érythrosiques, associées à une augmentation de la chaleur locale ; c'est une manifestation rare mais suggestive de cette affection. Il y a aussi les ulcérations cutanées à type d'ulcères de jambe ou d'angiodermite nécrosante.

Hémorragies

Le dysfonctionnement plaquettaire, associé aux anomalies fonctionnelles du facteur Willebrand, contribue à l'augmentation du risque hémorragique.

Un taux de plaquettes très élevé est un facteur de risque de saignement, par anomalie qualitative du facteur Willebrand qui présente une diminution de sa capacité à favoriser l'adhésion plaquettaire.

De ce fait, les antiagrégants plaquettaires et les anti-vitamine K favorisent l'hémorragie

Hyperviscosité : due à l'élévation de l'hématocrite, contribue au risque thrombotique.

Cibler un hématocrite inférieur à 45% chez l'homme et à 42% chez la femme pour réduire l'incidence des thromboses dans la polyglobulie de Vaquez.

Complications hématologiques

Elles sont dominées par (Figure 8) :

- La myélofibrose secondaire
- Un syndrome myélodysplasique
- La transformation en Leucémie aigue

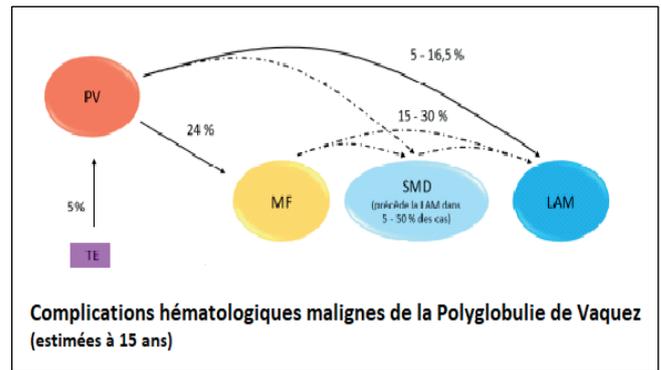


Figure 8 : Complications hématologiques de la PV

La myélofibrose

Les fibroblastes responsables de la myélofibrose n'appartiennent pas au clone de la PV. Ces fibroblastes sont stimulés par les médiateurs libérés par le clone myéloïde prolifératif, le PDG, le TGF et le FGFb. Une étude a montré que cliniquement et biologiquement les myélofibroses primitives étaient indiscernables de celles secondaires post-PV [27].

Pour affirmer qu'il s'agit bien d'une myélofibrose secondaire à la PV :

- le diagnostic de PV doit au préalable avoir été fait selon les critères OMS
- la fibrose doit être de G3-G4.

Les critères secondaires incluent : une perte de la nécessité de saignées, une anémie, une erythromyélie, une augmentation de la taille de la rate de plus de 5 cm, l'apparition d'au moins un signe général parmi les suivants (amaigrissement > 10% en moins de 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée > 37°5). Au plan temporel, une myélofibrose post PV apparaît dans 5-15% après 10 ans, dans 24% après 15 ans et dans 32% après 20 ans.

Evolution vers un syndrome myélodysplasique

Elle est caractérisée par une phase d'accélération avec une progression du nombre de blaste, avec un taux < 20% dans la moelle et le sang, correspondant à un syndrome myélodysplasique (SMD) avec excès de blastes de type [28] :

- Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes (AREB) de type 1 correspond à un excès de blastes entre 5 et 9 % au myélogramme,
- AREB- type 2 correspond à une prolifération blastique 10 et 19 % dans la moelle osseuse

Evolution vers une LAM

La PV peut évoluer vers une phase leucémique (LAM) avec un taux de blastes $\geq 20\%$ dans 5% à 16,5% des cas à 15 ans d'évolution [28,29].

Certains travaux suggèrent que la transformation leucémique de la PV peut être la conséquence de mécanismes moléculaires qui dépendent du moment de la transformation et serait distincte des mutations activatrices. Les facteurs de risque de transformation en LAM notés dans différentes études sont : l'âge avancé > 60 ans, la leucocytose au diagnostic $> 15 \times 10^3/\mu\text{l}$, un antécédent de traitement par phosphore 32 ou par alkylant [29], la présence d'anomalie(s) moléculaires autres que les mutations fondatrices :

L'évolution des charges alléliques entre le diagnostic, les phases chroniques et les transformations leucémiques a montré une augmentation significative des mutations TP53, RUNX1, BCOR, EZH2 et ASXL

Diagnostic d'une polyglobulie de Vaquez

Manifestations cliniques

Circonstances de découverte

- La PV est souvent diagnostiqué de façon fortuite lors d'un examen sanguin de routine au moment où elle est peu symptomatique.
- En phase symptomatique, les signes cliniques de la PV sont très polymorphes incluant :
 - Des signes directement en rapport avec une hyperviscosité sanguine : erythrose faciale, les troubles visuels, les troubles cognitifs, les céphalées, les vertiges, les paresthésies, les fourmillements, les bourdonnement d'oreille, les accidents ischémiques transitoires (AIT), un prurit aquagénique, une érythromélagie.
 - Des signes constitutionnels : fatigue, fièvre, sueurs nocturnes
 - Des signes hémorragiques dans 3-8% des cas
 - Splénomégalie (dans 45% des cas).
 - Hépatomégalie rarement.
 - Thromboses veineuses ou artérielles.

Situations particulières

Un quart des patients atteints de PV ne souffre d'aucune manifestation clinique au diagnostic alors que la mutation JAK2 est retrouvée dans les NMP au cours de complications variées [30].

- Syndrome de Budd-Chiari (30-50%)
- Thromboses veineuses portales (15-30%)
- Accidents vasculaires cérébraux (4,3%)

Ces complications concernent en particulier des PV authentiques révélées par cette étude.

Examens complémentaires

Hémogramme

Une polyglobulie est suspectée devant une augmentation de l'hématocrite (et de l'hémoglobine par rapport aux valeurs de référence en fonction de l'âge/sexe (OMS 2016).

Hb $> 16,5$ g/dL chez l'homme ; > 16 g/dL chez la femme

Hte $> 49\%$ chez l'homme ; $> 48\%$ chez la femme

Hyperleucocytose avec PN > 10 G/L

Plaquettes > 400 G/L

Mesure du Volume globulaire total

La mesure du volume globulaire total (VGT) ou masse sanguine était l'examen de référence. Il affirme une polyglobulie vraie, si sa valeur est supérieure à 25% de la normale. C'est cependant un examen qui n'est pratiquement plus utilisé, du fait de la disponibilité de tests performants qui contribuent au diagnostic de PV (BMO, dosage de l'EPO sérique, recherche du JAK2).

Affirmer la monoclonalité de la prolifération

Rechercher la mutation JAK2V617F : Retrouvée dans 97% des PV

Rechercher la mutation JAK2 Exon 12 : Retrouvée dans 1-2% des PV

La Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM)

La classification OMS 2016 met en avant l'importance de la biopsie ostéomédullaire (BOM) pour le diagnostic de certaines formes de la polyglobulie de Vaquez :

- PV masquée (forme fruste) : risque de thromboses et de transformation plus élevé.

- Formes frontières : la thrombocytémie essentielle (TE) avec Hb/Hte dans les limites normales hautes et la pré-MFP (stade préfibrotique de la MFP).

La BOM systématique peut révéler la myélofibrose initiale (présente chez jusqu'à 20 % des patients) ; cette découverte peut prédire une évolution plus rapide vers une myélofibrose manifeste (MF post-PV).

Le dosage plasmatique de l'Epo

Le dosage de l'EPO est un examen de deuxième intention. Un taux < 1,4 UI/L n'est observé que dans les PV. Un taux > 13,7 UI/L ne l'est que dans les causes secondaires. Pour le diagnostic de la PV, le seuil < 3,3 UI/L est proposé avec une spécificité de 97 % et une valeur prédictive positive de 97 %.

Culture des progéniteurs érythrocytaires in vitro

La pousse spontanée des progéniteurs hématopoïétiques est un examen difficile à réaliser, non standardisé, et de moins en moins utilisé pour le diagnostic de PV. Il s'agit d'une culture clonogénique en méthyl cellulose avec et sans EPO à partir de prélèvements sanguins ou médullaires et qui dure 14 jours. La pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes (BFU-E) in vitro sans apport d'EPO est en faveur de la polyglobulie de Vaquez (Figure 9).

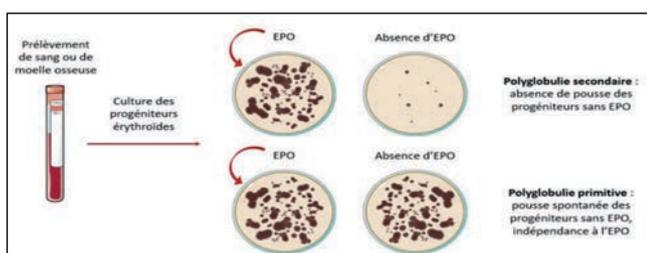


Figure 9 : Résultat de la culture de progéniteurs in vitro.

Echographie abdomino-pelvienne

L'échographie abdomino-pelvienne aide à la recherche d'une splénomégalie ou d'une tumeur d'organes. La splénomégalie est généralement détectée par une palpation mais souvent, du fait de sa petite taille, seule l'échographie l'objectivera. L'échographie peut aussi révéler une tumeur rénale ou hépatique pouvant être à l'origine d'une sécrétion

d'EPO et qui conforterait une origine secondaire de la polyglobulie.

Evolution des critères diagnostiques de la PV

Les modifications des critères de l'OMS 2008 par OMS 2016

Abaissement des seuils d'Hb et d'Hte

Les valeurs seuils choisies par l'OMS pour les critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez (PV) en 2008 n'étaient pas assez sensibles puisque 35% des patients atteints de PV, confirmée par la présence d'une mutation JAK2V617F, avaient un taux d'hémoglobine inférieur aux normes OMS 2008. Ces patients sont porteurs de ce qui a été appelé une maladie de Vaquez « masquée » ou « précoce » (« masked polycythemia vera ») [31,32].

Au plan pronostic, ces patients développent autant voire plus de complications que les autres patients atteints de maladie de Vaquez vraie ou « overt polycythemia vera », avec plus de transformations en leucémie aiguë myéloïde ou myélofibrose et un moins bon pronostic en survie.

Importance de la BOM

Suite à l'abaissement des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite dans l'OMS 2016, il apparaît une zone où les PV et les fausses polyglobulies coexistent, d'où l'apport décisif de la BOM pour différencier les deux pathologies. L'abaissement de ces seuils a ainsi permis à la BOM de devenir, dans certaines circonstances, un critère majeur pour le diagnostic de PV. En revanche, la BOM n'est pas indispensable si le taux d'hémoglobine est > 18,5 g/dL ou si l'hématocrite est > 55,5 g/dL chez l'homme et si l'hémoglobine > 16,5 g/dL ou si l'hématocrite > 49,5 g/dL chez la femme.

Il en est de même si une mutation de JAK2 est présente et que le dosage d'EPO est inférieur à la normale.

Les mPV sont caractérisées par une évolution plus défavorable, probablement en raison de diagnostics manqués ou retardés, avec pour conséquence un retard dans le traitement

Si on considère aussi la difficulté d'accès à des examens clés comme la culture des progéniteurs érythrocytaires in vitro qui est un examen coûteux, on comprend mieux la place de la BOM dans les

modifications apportées par la classification OMS 2016.

Pour toutes ces raisons, la BOM peut considérablement aider dans leur diagnostic.

Critères diagnostiques actuels (Figure 10)

Critères diagnostiques de Polyglobulie de Vaquez (OMS 2016)	
Critères majeurs :	
A1 : Hémoglobine > 16,5g/dl chez l'homme, > 16 g/dl chez la femme	
ou	
Hémoglobine > 49% chez l'homme, > 48% chez de la femme	
ou	
Augmentation du volume globulaire > 25% de la valeur théorique.	
A2 : Prolifération des 3 lignées myéloïdes à la BOM, hypercellularités des mégacaryocytes matures et pléiomorphes.	
A3 : Présence d'une mutation JAK2 V617F ou l'exon 12	
Diagnostic de PV : A1 + A2 + A3 ou A1 + A2 + B	
Critères A2 non nécessaires en présence de A3 et B en cas d'Hb > 18,5 g/dl (homme) et > g/dl (femme).	

Figure 10 : Diagnostic de PV : critères OMS 2016

Diagnostic différentiel

A- Fausses polyglobulies

Exemple : Beta-thalassémie hétérozygote

- GR augmentés mais Hb et Hte normaux - microcytose ++++ VGM abaissé à 60/70 μ^3 avec un bilan martial normal.

Attention au Vaquez associée à une carence martiale (hémorragies gastriques occultes) où on note une microcytose sans anémie mais avec une ferritinémie basse.

B – Polyglobulies vraies secondaires

Polyglobulies vraies à la masse sanguine, isolées, sans splénomégalie, secondaires à :

- une sécrétion excessive d'EPO liées à l'hypoxie tissulaire : Altitude, broncho-pneumopathies chroniques, fibrose pulmonaire, maladie de Pickwick, maladies cardiovasculaires (shunt droit-gauche, tétralogie de Fallot, fistules artério-veineuses), intoxication par CO, hémoglobines hyperaffine pour l'O₂.
- à la sécrétion d'une EPO-Like secrétée par cellules cancéreuses : tumeurs rénales, cancers du foie, hémangioblastome du cervelet, fibrome utérin, kystes de l'ovaire.
- Polyglobulies secondaires à la prise EPO

C – Erythrocytose pure

Polyglobulie vraie isolée, VGT entre 100 et 120%, absence d'étiologie sauf dans quelques cas familiaux : mutation du gène de l'EPO.

Complications de la Polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez est une hémopathie le plus souvent indolente dont la survie médiane est de l'ordre de 13,5 ans. Cependant, des complications redoutables impactant la qualité de vie et surtout le pronostic vital sont présentes :

- Thromboses : dans 19 à 38% au diagnostic de PV.
- Myélofibrose secondaire : 5% à 10 ans, jusqu'à 14% à 15 ans.
- Transformation en leucémie aigüe souvent favorisée par les traitements immunosuppresseurs : 2 à 14% à 10 ans, 5 à 18% à 15 ans.

Complications artérielles de la PV

Les thromboses des grandes artères sont des complications inquiétantes de la maladie de Vaquez. Elles concernent souvent les vaisseaux cérébraux. L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la principale cause de décès chez les patients sans traitements antiagrégants. Les thromboses représentent près de 50% de tous les événements cardiovasculaires. Ce sont des complications graves responsables de 15 à 45% des décès. On observe également des syndromes coronariens aigus mais qui sont plus rares.

Les ischémies périphériques

Les atteintes de la microcirculation artérielle périphérique sont cutanées, cérébrales, coronariennes. L'érythromélgie en est une manifestation fréquente. D'autres manifestations ischémiques transitoires peuvent survenir dans les territoires oculaires et neurologiques.

Complications veineuses de la PV

Les thromboses veineuses profondes sont fréquentes (30% des cas) chez les patients atteints de la maladie de Vaquez et se situent au niveau des membres inférieurs. Il existe un risque de phlébite fréquent et d'embolies pulmonaires. 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 (Taleaux I,II,III)

Les facteurs de risques de survenue d'évènements thrombotiques

Tableau I : Facteurs de risque de survenue d'évènements

Score	Facteurs
Risque faible	Age < 60 ans et absence de thrombose
Risque élevé	Age \geq 60 ans ou antécédent de thrombose

Les thromboses doivent être prévenues par une évaluation précise de tous les facteurs dépendant de la maladie, en particulier l'hyperleucocytose, des facteurs généraux et la mise en place de mesures préventives.

Facteurs pronostiques de survie

Tableau II : Facteurs pronostiques de survie de la PV

Facteurs	Variables	Cote (points)
Age (ans)	≥ 67	5
	57-66	2
	< 57	0
Leucocytes	≥ 15 G/L	1
	<15 G/L	0
Antécédent de thrombose	Oui	1
	Non	0

Tableau III : Risque de survie dans la PV

	Score (points)	Survie médiane
Risque élevé	≥ 3	11 ans
Risque intermédiaire	1-2	19 ans
Risque bas	0	28 ans

Complications hématologiques : décrites dans la physiopathologie.

Principes de traitement de la Polyglobulie de Vaquez

Seule l'allogreffe de CSH, d'indication malheureusement très rare, peut guérir la polyglobulie de Vaquez.

Objectifs des traitements actuels

- Normalisation du taux d'hématocrite : < 45% chez l'homme, < 42% chez la femme.
- Normalisation du taux de plaquettes : < 450 G/L
- Réduire les risques de thromboses et d'hémorragies
- Retarder la progression de la maladie vers une myélofibrose secondaire ou une leucémie aigue myéloblastique.

Les principaux traitements disponibles

Acide acétylsalicylique (AAS) : effets secondaires rares

Saignées : effets secondaires rares

Hydroxyurée : effets secondaires fréquents, gérables. Apparition de résistance à HU.

Anagrélide : effets secondaires modérés, gérables

Interferon alpha : effets secondaires sévères

Interferon alpha pégylé : effets secondaires modérés

Pipobroman : risque leucémogène

Ruxolitinib : effets secondaires modérés, gérables. Apparition de résistance au Ruxolitinib.

Givinostat et Idasanutlin : en cours d'essai.

Recommandations actuelles pour le traitement de la PV [33]

Saignées : Indiquées pour les patients à faible risque de thrombose, associées à de faibles doses d'AAS. Soulagement des signes liés à l'hyperviscosité à l'exception des migraines sévères, du prurit aquagénique, de l'erythromélgie.

Acide acétylsalicylique : Indiqué pour la prévention des accidents thrombo-emboliques à raison de 100 mg/j ; efficacité avérée par la réduction de plus de 50% des accidents combinés cardio-emboliques non fatals ou de décès cardiovasculaires, sans augmentation du nombre d'hémorragies majeures.

Hydroxyurée : Indiquée chez les patients à risque élevé de thrombose ou qui ont eu un antécédent de thrombose.

Interférons : Indiqués chez les patients résistants à HU ; privilégier les interférons pégylés.

Ruxolitinib : Indiqué chez les patients intolérants à HU ; réduit le taux d'hématocrite et la taille de la splénomégalie.

Situations particulières :

- **Prurit aquagénique :** options thérapeutiques nombreuses en fonction de sa gravité : psoralènes, UV, HU, Ruxolitinib.
- **Erythromélgie :** AAS
- **Syndrome de Von Willebrand :** Acide tranexamique ou aminocaproïque pour les interventions chirurgicales mineures (dentaires) ; réduction du taux de plaquettes pour les interventions chirurgicales majeures.

Critères de résistance à l'hydroxyurée (ELN 2010)

1. Nécessité d'une phlébotomie pour maintenir un hémocrite < 45% après 3 mois d'au moins 2 g/ jour d'HU ou
2. Myéloprolifération non contrôlée : taux de plaquettes > 400 G/L et GB > 10 G/L après 3 mois d'au moins 2g/ jour d'HU ou
3. Echec de la réduction de la splénomégalie massive de plus de 50% tel que mesuré par palpation, ou incapacité à soulager complètement les symptômes liés à la splénomégalie après 3 mois d'au moins 2g/jour d'HU ou
4. Nombre absolu de neutrophile < 1 G/L ou numération plaquettaire < 100 G/L ou hémoglobine < 10 g/dL à la dose la plus faible de HU nécessaire pour obtenir une réponse clinico-hématologique complète ou partielle ou
5. Présence d'ulcères aux jambes ou autres toxicités non hématologiques inacceptables liées à l'HU, telles que des manifestations cutanéomuqueuses, symptômes gastro-intestinaux, pneumonie ou fièvre à n'importe quelle dose d'HU.

Critères de réponse aux traitements (ELN 2013)[34].

Rémission complète

- A. Résolution durable des signes de la maladie, incluant la palpation de l'hépatosplénomégalie, amélioration importante des symptômes de la maladie ET
- B. Rémission durable au niveau du sang périphérique définie par un hémocrite < 45% sans recours à la saignée, numération plaquettaire ≤ 400 G/L et taux de GB < 10 G/L ET
- C. Absence de progression de la maladie et d'événements thrombotiques et hémorragiques ET
- D. Rémission histologique médullaire définie par l'aspect normal de la moelle adapté à l'âge, disparition de l'hyperplasie au niveau des trois lignées hématopoïétiques et absence de fibrose reticuline > grade 1

Remission partielle

- A. Résolution durable des signes de la maladie, incluant la palpation de l'hépatosplénomégalie,

amélioration importante des symptômes de la maladie ET

- B. Rémission durable au niveau du sang périphérique définie par un hémocrite < 45% sans recours à la saignée, taux de plaquettes < 400 G/L et taux de GB < 10 G/L ET
- C. Absence de progression de la maladie, d'événements thrombotiques et hémorragiques ET
- D. Pas de rémission médullaire histologique définie par la persistance de l'hyperplasie des trois lignées hématopoïétiques

Aucune réponse

Toute réponse ne satisfaisant pas aux critères de rémission partielle

Maladie évolutive

Transformation en myélofibrose post PV, en syndrome myélodysplasique, en leucémie aigue

Remarques

La réponse moléculaire n'est pas nécessaire pour déterminer s'il s'agit d'une réponse complète ou d'une réponse partielle. L'évaluation de la réponse moléculaire nécessite une analyse des 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 présentant une charge d'allèles mutants d'au moins 20%.

La réponse partielle est définie comme une diminution de 50 % de la charge allélique initiale.

Données de survie

Dans une étude sur 826 patients NMP (Mayo Clinic) dont 267 PV, les patients atteints de polycythémia vera (PV) ont une espérance de survie médiane de 13,7 ans [33]

Conclusion

La polyglobulie de Vaquez, décrite pour la première fois il y a plus de 130 ans, est une hémopathie maligne clonale actuellement bien codifiée aussi bien dans sa présentation clinique que pour sa physiopathologie, ses critères diagnostiques, son évolution chronique et sa prise en charge thérapeutique.

La dernière classification OMS 2016 a permis de décrire une nouvelle entité, dénommée PV masquée (mPV) classiquement sous-estimée au plan diagnostique. La mPV se distingue de la PV classique par un diagnostic souvent très retardé, voire non fait, des scores pronostiques plus mauvais avec notamment plus de complications thrombotiques que dans la TE avec laquelle elle était souvent confondue et une évolution défavorable en raison essentiellement du retard au diagnostic et par conséquent du retard au traitement. Ainsi, l'utilisation de ces nouveaux critères 2016 permet un plus grand nombre de diagnostic de PV par une détection précoce de la maladie pour instituer rapidement un traitement et ainsi éviter le maximum de complications délétères.

Références

- Juergen Thiele. Philadelphia Chromosome–Negative Chronic Myeloproliferative Disease Thiele J. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:261-280
- Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol.* 2008; 83(6):491-497.
- James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005;434 (7037):1144 8.
- Vaquez, Louis Henri. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1892, 44, 348-88.
- Osler, Sir William, Bart. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am. J. Med. Sci.*, 1903, 126,187-201.
- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood.* avr 1951; 6(4):372 5.
- Ardiman JW, Thiele J, Arber DA, 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):937-951.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127: 2391-2405.
- Glen J.Titmarsh, Andrew S. Duncombe, Mary Frances Mc Mullin. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis., *Am. J. Hematol.* 89:581–587, 2014.
- Gaëlle Coureau, Morgane Mounier, Brigitte Trétarre, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Synthèse des résultats : Tumeurs solides et hémopathies malignes. Juillet 2021 ; Institut National du cancer. France.
- Ramaoun M. et al .Approche épidémiologique nationale des syndromes myeloprolifératifs chroniques (MPN) : Ph – Etude sur 5 ans (2015-2019 ; Groupe de travail des syndromes myeloprolifératifs chroniques Ph -. XCVIIème Congrès National d'Hématologie. RAH. 28-30 Octobre 2021.
- Fouquet Guillemette. Régulation de l'érythropoïèse : rôle des récepteurs à la transferrine et d'un phytoestrogène. Thèse : Université Paris-Saclay ;2019. NNT 2019 SACL293.
- Bruce A Witthuhn, Frederick W. Quelle, Oli Silvenoinen et al. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin ; *Cell.* 1993 ; 74(2) :227-236
- Stephane Pelletier, Sebastien Gingras, Meguni Funakoshi et al. Two domains of Erythropoietin Receptor are sufficient for JAK2 binding/activation and function. *Molecular and cellular biology.* 2006; 8527-8538.
- Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera : stem cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 913–916.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* avr 2005;7(4):387 97.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, , et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet Lond Engl.* 19 mars 2005; 365(9464):1054 61.
- Katerina Zoi, Nicholas C P Cross J Genomics of Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Oncol* 2017 ;35:947-954.
- Cécile Naudin, Clément Chevalier, and Serge Roche. The role of small adaptor proteins in the control of oncogenic signaling driven by tyrosine kinases in human cancer. *Oncotarget.*2016 Mar 8;7(10): 11033–11055.
- Hookham MB, Elliot J, Suessmuth Y et al. The myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant escapes negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3. *Blood,* 2007, 109(11):4924-4929
- 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.(60).
- 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.
23. Claire F Taylor Mutation scanning using high-resolution melting. *Biochem.Soc.Trans.* 2009 ;37 :433-7.
 24. Valerie Ugo, Sylvie Tondeur, Marie-Laurence Menot et al. Interlaboratory development and validation of a HRM methode applied to the detection of JAK2 Exon 12 mutations in Polycythemia.
 25. Daniela Barraco , Sonia Cerquozzi , Curtis A Hanson ,et al.Cytogenetic findings in WHO-defined polycythaemia vera and their prognostic relevance.*Br J Haematol.*2018;182(3):437-440.
 26. Francisca Ferrer-Marín, Ernesto José Cuenca-Zamora , Pedro Jesús Guijarro-Carrillo and Raúl Teruel-Montoya. Emerging Role of Neutrophils in the Thrombosis of Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1143.
 27. Sangle N, Cook J, Perkins S, Teman CJ, Bahler D, et al. Myelofibrotic transformations of polycythemia vera and essential thrombocythemia Are morphologically,biologically, and prognostically indistinguishable from primary myelofibrosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem.* 2014;22(9):663-8.
 28. S Cerquozzi and A Tefferi. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors.*Blood Cancer Journal* 2015. 5(11).
 29. Damien Luque Paz, Rebecca Jouanneau-Courville, Jeremie Riou, Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood advances.* 2020 ;4 (19):4887-4897.
 30. Smalberg JH, Arends LR, Valla C, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : a meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120(25) : 4921-8
 31. Barbui T, Gisslinger H, Finazzi G, et al. Masked polycythemia vera (mPV) ; results of an international study. *American journal of hematology.* 2014;89(1): 52-54.
 32. 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.
 33. Tefferi A, Guglielmi li; P, Larson, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.*2014;124 (16):2507-2513
 34. Giovanni Barosi,Ruben Mesa,Guido Finazzi,et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013;121(23):4778-4781.

Summary

Vaquez polycythaemia is the most common myeloproliferative neoplasm (MPN) in the world. Numerous classifications have led to increasing progress in the knowledge of this disease. In recent years, these advances have been most important in understanding the molecular pathophysiological mechanisms of the disease, in defining diagnostic and prognostic criteria and [33] pathophysiological mechanisms of this disease and the contributions of the latest WHO 2016 classification, which has made it possible to describe a new entity, called masked PV (mPV), classically underestimated at the diagnostic level. Indeed, mPV is distinguished from classical PV by a diagnosis often very delayed, even not made, worse prognostic scores with notably more thrombotic complications than in TE with which it was often confused and an unfavourable evolution essentially due to the delay in diagnosis and consequently the delay in treatment.

Keywords: polycythaemia, Vaquez, pathophysiology, WHO 2016, mPV

Dépôt légal : 2345-2009
N°ISSN : 2170-0729

