

HARIOLY NIRINA Marie Osé Michael

**EPIDEMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES
MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES
A L'UPFR HEMATOLOGIE HU-JRA**

**Mémoire de Diplôme d'Etudes de Formations Spécialisées
En BIOLOGIE MEDICALE**

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 347

**EPIDEMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES
MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES
A L'UPFR HEMATOLOGIE HU-JRA**

MEMOIRE

Présenté publiquement le
A Antananarivo

Par

Docteur HARIOLY NIRINA Marie Osé Michael

Né le 22 Décembre 1986 à Antananarivo

Pour l'obtention du Diplôme d'Etudes de Formations Spécialisées en
BIOLOGIE MEDICALE

MEMBRES DU JURY

Président : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Juges : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Professeur RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa



REPOBLIKAN'IMADAGASIKARA
Fitiavana – Tanindrazana- Fandrosoana

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO

FACULTE DE MEDECINE

☎/Fax : 22 277 04 - ✉ : BP. 375 Antananarivo
E-mail : facultedemedecine_antananarivo@yahoo.fr

I. CONSEIL DE DIRECTION

A. DOYEN

Pr. SAMISON Luc Hervé

B. VICE-DOYENS

Médecine Humaine

- Troisième Cycle Long (Internat Qualifiant,
Clinicat, Agrégation)
- Scolarité
 - 1^{er} cycle
 - 2^{ème} cycle
 - 3^{ème} cycle court (stage interné,
examens de clinique et thèses)
- Législation et LMD
- Projet, Recherche et Ethique
- DU, Master et Responsabilité Sociale
- Partenariat et Système d'Information

Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovao

Pr. VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle

Pr. RAHARIVELO Adeline

Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitra

Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval

Pr. HUNALD Francis Allen

Pr. RAZAFINDRABE John Alberto Bam

Pr. RAKOTO RATSIMBA Hery Nirina

C. SECRETAIRE PRINCIPAL

- Administration Générale et Finances

M. RANDRIANJAFIARIMANANA Charles Bruno

II. CONSEIL D'ETABLISSEMENT

PRESIDENT

Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude

III. RESPONSABLES DE MENTIONS

Mention Médecine Humaine

Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Mention Vétérinaire

Pr. RAFATRO Herintsoa

Mention Pharmacie

Dr. RAOELISON Guy Emmanuel

Mention Science Paramédicales

Pr. RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa

Mention Master de Recherche

Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude

Mention Master Professionnel

Pr. RAKOTOTIANA Auberlin Felantsoa

IV. CONSEIL SCIENTIFIQUE

PRESIDENT

Pr. SAMISON Luc Hervé

V. COLLEGE DES ENSEIGNANTS

A- PRESIDENT

Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense

B- ENSEIGNANTS PERMANENTS

B-1- PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

➤ **MENTION MEDECINE HUMAINE**

BIOLOGIE

- Hématologie Biologique
- Immunologie
- Parasitologie

Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat
Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andriamiliharison Jean
Pr. RAZANAKOLONA Lala Rasoamialy Soa

CHIRURGIE

- Chirurgie Cardio-vasculaire
- Chirurgie Générale
- Chirurgie Pédiatrique
- Chirurgie Thoracique
- Chirurgie Viscérale

- Orthopédie Traumatologie

- Urologie Andrologie

Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès
Pr. RAKOTO RATSIMBA Hery Nirina
Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana
Pr. RAKOTOVAO Hanitrana Jean Louis
Pr. SAMISON Luc Hervé
Pr. RAKOTOARIJAONA Armand Herinirina
Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude
Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval
Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora

MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie
- Dermatologie Vénérologie
- Hépatogastro-Entérologie
- Maladies Infectieuses
- Néphrologie

- Neurologie
- Psychiatrie

- Radiothérapie - Oncologie Médicale
- Pneumologie

Pr. RABEARIVONY Nirina
Pr. RAPELANORO RABENJÀ Fahafahantsoa
Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana
Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu
Pr. RAJAONARIVELO Paul
Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck
Pr. TEHINDRAZANARIVELO Djacoba Alain
Pr. RAHARIVELO Adeline
Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense
Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine
Pr. RAHARIMANANA Rondro Nirina

MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie

Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovoao
Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO Noëline
Pr. ROBINSON Annick Lalaina

SANTE PUBLIQUE

- Administration et Gestion Sanitaire Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette
- Education pour la Santé Pr. ANDRIAMANALINA Nirina Razafindrakoto
- Santé Communautaire Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné
- Santé Familiale Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA Justin
- Statistiques et Epidémiologie Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anatomie Pathologique Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa
- Radiodiagnostic et Imagerie Médicale Pr. AHMAD Ahmad

TETE ET COU

- Neurochirurgie Pr. ANDRIAMAMONJY Clément
- Pr. RABARIJAONA Mamiarisoa
- Ophtalmologie Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO Violette
- Pr. BERNARDIN Prisca
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale Pr. RAZAFINDRABE John Alberto Bam

➤ MENTION VETERINAIRE

VETERINAIRE

- Pharmacologie Pr. RAFATRO Herintsoa

B-2- PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

➤ MENTION MEDECINE HUMAINE

BIOLOGIE

- Hématologie Biologique Pr. RAKOTOVAO Andriamiadana Luc

CHIRURGIE

- Chirurgie Pédiatrique Pr. HUNALD Francis Allen
- Urologie Andrologie Pr. RAKOTOTIANA Auberlin Felantsoa

MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie Pr. RAKOTOARIMANANA Solofonirina
- Dermatologie Vénérologie Pr. RAMAROZATOVO Lala Soavina
- Maladies Infectieuses Pr. ANDRIANASOLO Radonirina Lazasoa
- Médecine Interne Pr. VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle
- Néphrologie Pr. RANDRIAMANANTSOA Lova Narindra
- Réanimation Médicale Pr. RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa

MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique Pr. RANDRIAMBELOMANANA Joseph Anderson

SANTE PUBLIQUE

- Epidémiologie Pr. RAKOTONIRINA El-C Julio

SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anesthésie Réanimation Pr. RAKOTOARISON Ratsaraharimanana
Cathérine Nicole
- Physiologie Pr. RAJAONERA Andriambelo Tovoheru
Pr. RAKOTOAMBININA Andriamahery Benjamin

TETE ET COU

- Ophtalmologie Pr. RAOBELA Léa

➤ **MENTION VETERINAIRE**

VETERINAIRE

- Sciences Ecologiques, Vétérinaires
Agronomiques et Bioingenieries Pr. RAHARISON Fidiniaina Sahondra

B-3- MAITRES DE CONFERENCE

➤ **MENTION MEDECINE HUMAINE**

MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Neurologie Dr. ZODALY Noël
- Pneumo-Physiologie Dr. RAKOTOMIZAO Jocelyn Robert

SANTE PUBLIQUE

- Santé Publique Dr. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi
Dr. RATSIMBASOA Claude Arsène

SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Biophysique Dr. RASATA Ravelo Andriamparany

➤ **MENTION VETERINAIRE**

VETERINAIRE

- Evolution - Ecologie - Paléontologie -
Ressources Génétiques - Dr. RASAMOELINA Andriamanivo Harentsoaniaina

➤ **MENTION PHARMACIE**

PHARMACIE

- Pharmacologie Générale Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David
- Pharmacognosie Dr. RAOELISON Emmanuel Guy
- Biochimie Toxicologie Dr. RAJEMIMARIMOELISOA Clara Fredeline
- Chimie Organique et Analytique Dr. RAKOTONDRAMANANA Andriamahavola
Dina Louisino
- Biochimie Dr. RANDRIAMANANTENASOA Tiana Nathalie

B-4- ASSISTANTS

➤ **MENTION VETERINAIRE**

VETERINAIRE

- Virologie M. KOKO
- Technologie Mme. RAHARIMALALA Edwige Marie Julie

➤ **MENTION PHARMACIE**

PHARMACIE

- Procédés de Production, Contrôle et
Qualité des Produits de Santé

Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHEFA
Hanitra Myriam.

C- ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

C-1- PROFESSEURS EMERITES

Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur
Pr. ANDRIANARISOA Ange Christophe Félix
Pr. AUBRY Pierre
Pr. RABARIOELINA Lala
Pr. RABENANTOANDRO Casimir
Pr. RABETALIANA Désiré
Pr. RADESA François de Sales
Pr. RAJAONA Hyacinthe
Pr. RAKOTOMANGA Robert
Pr. RAKOTOMANGA Samuel

Pr. RAKOTOZAFY Georges
Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe
Pr. RAMONJA Jean Marie
Pr. RANDRIAMAMPANDRY
Pr. RANDRIANASOLO Jean Baptiste Olivier
Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré
Pr. RATSIVALAKA Razafy
Pr. RAZANAMPARANY Marcel
Pr. ZAFY Albert
Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

C-2- CHARGE D'ENSEIGNEMENT

TETE ET COU

- Neurochirurgie
- ORL et Chirurgie Cervico-Faciale
- Siomatologie et Chirurgie Maxillo-Façiale

Pr. RATOVONDRAINNY Willy
Pr. RAKOTO Fanomezantsoa Andriamparany
Pr. RAKOTOARISON Richard

VI. SERVICES ADMINISTRATIFS

CHEFS DE SERVICES

AFFAIRES GENERALES

COMPTABILITE

PERSONNEL

SCOLARITE

TROISIEME CYCLE LONG

M. RANDRIANARISOA Rija Hanitra
M. RATSIMBAZAFIARISON Nivoson Espérant
Mme. RAKOTOARIVELO Liva Harinivo Vonimbola
Mme. SOLOFOSAONA R. Sahondranirina
Mme. RANIRISOA Voahanginirina

VII. IN MEMORIAM

- Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson
Pr. RAJAONERA Frédéric
Pr. ANDRIAMASOMANANA Veloson
Pr. RAKOTOSON Lucette
Pr. ANDRIANJATOVO RARISOA Jeannette
Dr. RAMAROKOTQ Razafindramboa
Pr. RAKOTOBE Alfred
Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide
Dr. RAKOTONANAHARY
Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin
Pr. RAMANANIRINA Clarisse
Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder
Pr. RANIVOALISON Denys
Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana
Pr. RAVELOJAONA Hubert
Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel
Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme
Pr. RAKOTONIAINA Patrice
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert
Pr. RANDRIANARISOLO Raymond
Dr. RABEDASY Henri
Pr. MAHAZOASY Ernest
Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard
Pr. RAZAFINTSALAMA Charles
Pr. FIDISON Augustin
- Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme
Pr. RASOLONJATOVO Andriananja Pierre
Pr. MANAMBELONA Justin
Pr. RAZAKASOA Armand Emile
Pr. RAMIALIHARISOA Angeline
Pr. RAKOTOBE Pascal
Pr. RANAIVOZANANY Andrianady
Pr. RANDRIANARIVO
Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland
Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa
Pr. RAHAROLAHY Dhels
Pr. ANDRIANJATOVO Jean José
Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand
Pr. RANDRIAMBOLOLONA
RASOAZANANY Aimée
Pr. RATOVO Fortunat
Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel
Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé
Dr. RAZAKAMANIRAKA Joseph
Pr. ANDRIANJATOVO Joseph
Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie
Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné
Pr. KAPISY Jules Flaubert
Pr. ANDRIAMBAO Damasy Seth
Pr. RAKOT RATSIMAMANGA S.U
Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery
Honoré Blaise

DEDICACES

JE DEDIE CE MEMOIRE

A DIEU TOUT PUISSANT :

« Après avoir été élevé à la perfection, il est devenu pour tous ceux qui lui obéissent l'auteur d'un salut éternel »

Hébreux 5 :9

A la mémoire de tous ceux qui m'ont été chers

A ma femme,

Pour son amour et son soutien, ma réussite est aussi ta réussite

A ma petite princesse Oseane,

Qui est ma raison de vivre

A mes parents

Pour leur soutien moral, leur amour, et surtout leur sacrifice tout au long de ma vie et de mes études, qu'ils trouvent ici le fruit de leur patience.

A mes frères,

Pour les joies et les peines partagées,
Soyez assurées de mon éternelle reconnaissance

A mes beaux-parents,

En signe de reconnaissance pour leur gentillesse à mon égard

A mes neveux et mes nièces,

A mes belles sœurs

Avec toute ma sympathie

A toute la famille, A ma belle-famille, A tous mes amis.

A NOTRE MAITRE PRESIDENT DE MEMOIRE

Monsieur le Docteur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Immunologie à la
Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Ancien Ministre de la Santé Publique de Madagascar

La spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez accueilli et accepté notre
requête de présider cette thèse nous vont droit au cœur.

Veillez croire à notre profonde et notre plus grande estime.

A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES

Madame le Docteur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Hématologie Biologique à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Responsable de Mention Médecine Humaine à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Directeur d'Etablissement de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo

Chef de Service de l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie à l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo.

Monsieur le Docteur RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Réanimation Médicale à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Responsable de Mention Sciences Paramédicales à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Chef de Service de l'Accueil Triage Urgence et Réanimation à l'Hôpital Joseph Raseta Befelatanana Antananarivo.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres du jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus haute considération et nos plus vifs remerciements.

**A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
D'ANTANANARIVO**

Monsieur le Professeur SAMISON Luc Hervé

En témoignage de notre profond respect.

**A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
D'ANTANANARIVO**

Veillez accepter toute notre reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez prodigué.

A TOUS LES MEDECINS ET ENCADREURS DE STAGES

Nos vifs remerciements.

**A TOUT LE PERSONNEL ADMINISTRATIF ET TECHNIQUE DE LA
FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO**

Toutes nos reconnaissances.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

| | Pages |
|--|--------------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| I. La leucémie myéloïde chronique | 1 |
| I.2. Génétique de la leucémie myéloïde chronique | 2 |
| I.3. Aspect clinique de la leucémie myéloïde chronique | 5 |
| I.4. Traitements de la leucémie myéloïde chronique | 8 |
| II. Les syndromes myéloprolifératifs non leucémie myéloïde chronique | 12 |
| II.1. La mutation JAK2 V617F et ses conséquences..... | 13 |
| II.2. Description de la mutation JAK2 V617F | 13 |
| II.3. Incidence de la mutation JAK2 V617F..... | 15 |
| II.4. Diagnostic des PV, TE et MP | 16 |
| II.5. Traitement des PV, TE et MP | 18 |
| MATERIEL ET METHODE..... | 19 |
| I. Présentation de l'étude | 19 |
| I.1. Objectifs..... | 19 |
| I.2. Lieu de l'étude | 19 |
| I.3. Population d'étude | 19 |
| I.4. Population sélectionnée | 19 |
| II. Moyens diagnostiques | 20 |
| II.1. Examen cytologique | 20 |
| II.2. Critères diagnostiques..... | 20 |
| III. Paramètres étudiés..... | 21 |
| IV. Recueil de données..... | 22 |
| V. Analyses Statistiques..... | 22 |
| RESULTATS..... | 23 |
| I. Description de la population d'étude sélectionnée..... | 23 |
| II. Caractéristiques clinico-biologiques de la LMC..... | 25 |
| II.6. Description des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ... | 25 |
| II.7. Stade de la leucémie myéloïde chronique..... | 26 |
| II.8. Description clinique au cours de la LMC | 27 |

| | |
|--|-----------|
| II.9. Signes biologiques au cours de la LMC | 28 |
| III. Caractéristiques clinico-biologiques de la PV | 33 |
| III.1. Description des patients atteints de polyglobulie de Vaquez | 34 |
| III.2. Description clinique de la PV | 34 |
| III.3. Signes biologiques au cours de la PV | 34 |
| IV. Caractéristiques clinico-biologiques de la TE..... | 37 |
| IV.1. Description des patients atteints de Thrombocytémie essentielle | 37 |
| IV.2. Description clinique de la thrombocytémie essentielle | 38 |
| IV.3. Signes biologiques au cours de la TE..... | 38 |
| V. Caractéristiques clinico-biologiques de la MFP | 40 |
| V.1. Description des patients atteints de splénomégalie myéloïde | 40 |
| V.2. Description clinique de la splénomégalie myéloïde | 40 |
| V.3. Signes biologiques au cours de la MFP..... | 41 |
| DISCUSSION | 42 |
| I. Limite de l'étude | 22 |
| I.5. Diagnostic des syndromes myéloprolifératifs à Madagascar | 22 |
| I.6. Biais de sélection | 23 |
| II. La leucémie myéloïde chronique | 42 |
| II.1. Description socio-démographique des patients atteints de LMC | 42 |
| II.2. Description clinique de la leucémie myéloïde chronique..... | 42 |
| II.3. Signes biologiques au cours de la leucémie myéloïde chronique..... | 43 |
| III. La polyglobulie de Vaquez | 45 |
| III.1. Description socio-démographique des patients atteints de PV | 45 |
| III.2. Description clinique de la polyglobulie de Vaquez..... | 45 |
| III.3. Signes biologiques au cours de la polyglobulie de Vaquez | 45 |
| IV. La thrombocytémie essentielle..... | 47 |
| V.1. Description socio-démographique des patients atteints de MFP..... | 49 |
| V.2. Description clinico-biologique de la splénomégalie myéloïde | 49 |
| CONCLUSION..... | 51 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------|---|
| BOM | : biopsie ostéomédullaire |
| CGP | : cyba geigy product |
| CHU-JRA | : centre hospitalier universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona |
| EDTA | : éthylène diamine tétra-acétique |
| FISH | : fluorescence in situ hybridization |
| Gène MDR: | gène de résistance multiple aux drogues (multidrug resistance) |
| GVL | : greffon versus leucémie |
| JAK2 | : janus kinase 2 |
| LLC | : leucémie myéloïde chronique |
| LMC | : Leucémie myéloïde chronique |
| m-BCR | : minor break cluster region |
| M-BCR | : Major break cluster region |
| MFP | : myélofibrose primitive |
| MGG | : May-Grünwald-Giemsa |
| NFS | : numération formule sanguine |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| PDGF | : platelet-derived growth factor |
| PV | : Polyglobulie de Vaquez |
| RCC | : réponse cytogénétique complète |
| RCH | : Réponse complète hématologique |
| RCm | : réponse cytogénétique minime ou mineure |
| RT-PCR | : reverse transcriptase polymerase chain reaction |
| RTQ-PCR | : reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction |
| SCF | : stem cell factor |
| SMP | : syndrome myéloprolifératif |
| TE | : Thrombocytémie essentielle |
| UPFR | : unité paraclinique de formation et de recherche |
| μ-BCR | : micro- break cluster region |

LISTE DES TABLEAUX

| | Pages |
|--|--------------|
| Tableau I : Incidence de la mutation JAK2 V617F | 15 |
| Tableau II : Critères diagnostiques d'une PV | 17 |
| Tableau III : Description de la population: le genre | 23 |
| Tableau IV : Répartition selon l'âge | 24 |
| Tableau V : Genre des patients atteints de LMC | 25 |
| Tableau VI : Age des patients atteint de LMC | 25 |
| Tableau VII : Stade de la LMC | 26 |
| Tableau VIII : Signes cliniques rencontrés au cours de la LMC | 27 |
| Tableau IX : Numération des globules rouges | 28 |
| Tableau X : Numération des leucocytes | 29 |
| Tableau XI : Myélémie | 29 |
| Tableau XII : Numération des plaquettes | 30 |
| Tableau XIII : Etude de la richesse médullaire | 31 |
| Tableau XIV : Etude de la richesse médullaire en mégaryocytes | 32 |
| Tableau XV : Etude cytogénétique et/ou moléculaire | 33 |
| Tableau XVI : Age des patients atteint de polyglobulie de Vaquez | 34 |
| Tableau XVII : Numération des leucocytes | 35 |
| Tableau XVIII : Numération des plaquettes | 36 |
| Tableau XIX : Genre des patients atteints de TE | 37 |
| Tableau XX : Age des patients atteint de TE | 37 |
| Tableau XXI : Numération des globules rouges | 38 |
| Tableau XXII : Etude de la richesse médullaire | 39 |
| Tableau XXIII : Age et genre des patients atteints de MFP | 40 |
| Tableau XXIV : Résultat de l'hémogramme des patients atteints de MFP | 41 |
| Tableau XXV : Résultat de la cytologie médullaire | 41 |

LISTE DES FIGURES

| | Pages |
|--|--------------|
| Figure 1 : Chromosomes 9 et 22, gènes BCR, ABL et BCR-ABL..... | 3 |
| Figure 2 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure..... | 4 |
| Figure 3 : Séquences nucléotidiques et protéiques caractérisant la mutation V617F..... | 14 |
| Figure 4 : Représentation schématique des protéines JAK2 sauvages et mutées | 15 |
| Figure 5 : Frottis sanguin au cours d'une leucémie myéloïde chronique | 44 |
| Figure 6 : Ilot érythroblastique au cours de la polyglobulie de Vaquez | 46 |
| Figure 7 : Plaquettes en amas au cours d'une thrombocytémie essentielle. | 48 |
| Figure 8 : Mégacaryocytes au cours d'une thrombocytémie essentielle..... | 49 |
| Figure 9 : Aspect en larme (dacryocytes) | 50 |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP) sont des maladies chroniques caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes (précurseurs des lignées granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires) avec une conservation de leur capacité de différenciation. L'anomalie moléculaire somatique à l'origine des SMP touche une cellule souche myéloïde avec des conséquences plus ou moins spécifiques sur les lignées érythroïdes (polyglobulie de Vaquez), granulocytaires (leucémie myéloïde chronique) et mégacaryocytaires (thrombocytémie essentielle)

Nous documentons, par ce travail, la prévalence des syndromes myéloprolifératifs chroniques à Madagascar par une description de l'épidémiologie des cas diagnostiqués dans notre unité. Par ailleurs, nous voulons également décrire les moyens et les techniques que nous avons utilisé pour établir le diagnostic de ces pathologies.

Il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur 56 dossiers de patients diagnostiqués à l'unité paraclinique de formation et de recherche en hématologie du CHU-JRA.

Après avoir rappelés caractéristiques des différents syndromes myéloprolifératifs, nous parlerons de notre étude et de nos résultats, puis nous discuterons du diagnostic des syndromes prolifératifs avant de conclure.

I. La leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif affectant les cellules souches hématopoïétiques et prédominant sur la lignée granuleuse. L'anomalie cytogénétique spécifique, la translocation (9;22) donne naissance au chromosome Philadelphie [1]. La LMC est caractérisée par la présence de l'oncogène de fusion bcr-abl, résultant de la translocation, dans toutes les cellules leucémiques [2]. Dans la phase chronique de la maladie, la tyrosine kinase constitutivement active, produite par le gène de fusion bcr-abl, stimule une hyperprolifération de cellules myéloïdes qui gardent leur capacité de se différencier et de fonctionner normalement. En l'absence du traitement, et après quelques années d'évolution chronique (de trois à quatre ans), la LMC progresse, via une phase accélérée intermédiaire caractérisée par l'apparition des cellules

immatures dans le sang et une réponse moins favorable au traitement, en une leucémie aiguë rapidement mortelle connue sous le nom de crise blastique. La LMC en phase blastique peut affecter les lignées myéloïdes ou lymphoïdes [3]. Les patients en crise blastique possèdent des anomalies chromosomiques supplémentaires, en particulier, la duplication du chromosome Philadelphie, une trisomie 8 et des mutations ou délétions de gènes suppresseurs de tumeurs tel que p53 ou p16 [4]. Le traitement de la LMC qui repose actuellement sur l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib, représente le premier exemple de thérapies ciblées pour les maladies malignes. L'imatinib a révolutionné le traitement de la LMC en le transformant d'une maladie toujours mortelle à une maladie chronique mais gérable.

VI.1. Épidémiologie

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte, avec environ dix nouveaux cas par an pour un million d'habitants, soit 600 nouveaux cas par an en France. Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio proche de 2. Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés. L'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 50 ans. L'absence de registre national rend cependant l'évaluation de son incidence approximative [5].

VI.2. Génétique de la leucémie myéloïde chronique

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région, qui correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, qui correspond aux cinq exons impliqués (exons 12 = b1, exon 13 = b2..., exon 16 = b5). La coupure au sein de cette région se produit préférentiellement [6] entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 (Figure 1). Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes.

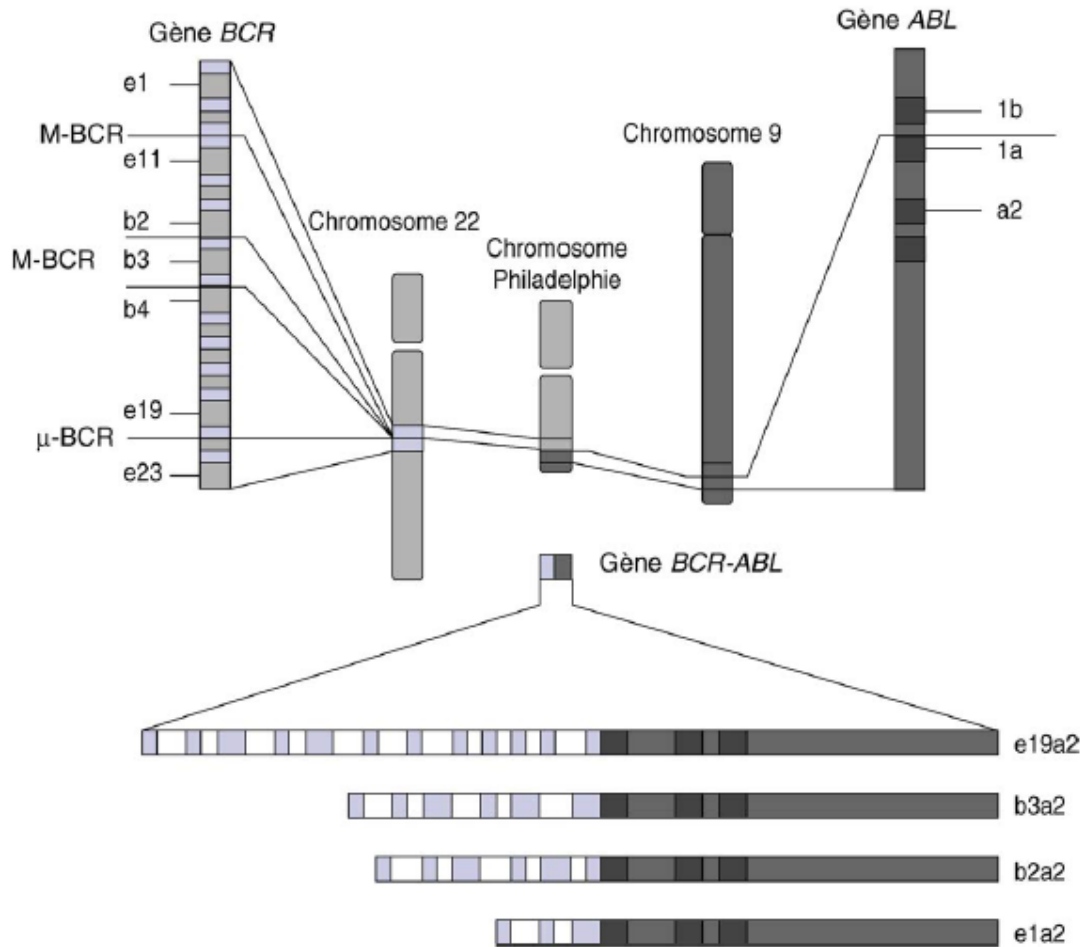


Figure 1: Chromosomes 9 et 22, gènes BCR, ABL et BCR-ABL avec les différents sous-types d'acide ribonucléique (ARN) transcrits en fonction des points de cassure. Description schématique des différents points de cassure dans les exons des gènes BCR-ABL, expliquant les différents sous-types d'ARN messagers transcrits [5].

Il existe d'autres variants de la translocation t(9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (minor BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de BCR. Elle produit une protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène BCR interrompu dans la μ -BCR (micro-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une

hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose [7] (Figure 2).

La protéine Bcr-Abl de 210 kDa comprend les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'Abl. Du côté Bcr, le motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de Bcr conduit à la dimérisation de la protéine Bcr-Abl et à son autoactivation par transphosphorylation. De plus, la perte de la partie N-terminale d'Abl supprime son auto-inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de Bcr-Abl.

La protéine tyrosine kinase Abl physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Sa fusion à Bcr modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase.

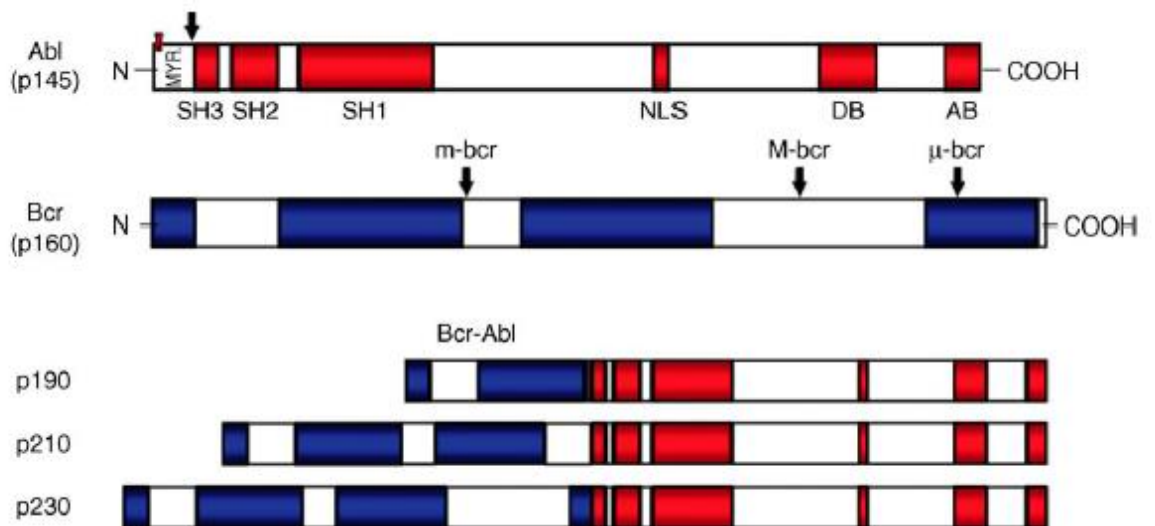


Figure 2: Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène BCR conduisent à la synthèse de trois variants protéiques différents [5].

La responsabilité directe de Bcr-Abl n'est pas entièrement démontrée. Cependant, une activité mutationnelle plus intense a été récemment démontrée lors d'apparition de résistances à l'imatinib mésylate dues à des mutations dans le domaine tyrosine kinase. Enfin, de nombreuses protéines oncogéniques peuvent coopérer avec Bcr-Abl et participer à la progression de la maladie, par exemple les Src kinases, qui semblent jouer un rôle important dans les transformations lymphoblastiques [8]. Autre exemple, le gène Evi-1 a été retrouvé dans des crises blastiques, avec une dysmégacaryopoïèse.

De même, de rares mutations du gène Ras ont été rapportées, corrélées avec les transformations blastiques et l'apparition d'atteintes extramédullaires [9,10]. L'amplification du gène c-myc ou du gène BCR-ABL lui-même, est aussi, parfois, retrouvée dans les phases avancées de la maladie [11].

La translocation t (9;22) entraîne la synthèse d'une protéine à activité tyrosine kinase accrue, induit une augmentation de la survie cellulaire par inhibition de l'apoptose et une prolifération cellulaire avec maintien de la différenciation. Cependant, l'instabilité génomique observée, probablement responsable de l'apparition d'anomalies cytogénétiques surajoutées et de l'activation de divers gènes dont la coopération avec Bcr-Abl est indispensable, explique le passage de la maladie vers une phase plus avancée (accélération ou crise blastique).

Récemment, une équipe, en étudiant les voies intracellulaires responsables de l'autorenouvellement cellulaire, a montré que les progéniteurs de patients en phase blastique pouvaient s'autorenouveler, propriété qui normalement concerne exclusivement la cellule souche [12].

VI.3. Aspects cliniques de la leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique comprend trois phases évolutives : une première phase dite « chronique », paucisymptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, appelée « transformation aiguë », prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient. Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones). Cette évolution est partiellement expliquée par la physiopathologie de la maladie précédemment décrite. La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique.

I.3.1. Phase chronique [5]

Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques

au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs ;
- un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;
- des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels.

I.3.2. Phase accélérée [5]

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas).

I.3.3. Phase d'acutisation ou crise blastique [5]

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses. Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique. La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Avec des chimiothérapies intensives, elle est de 20 à 30 % pour les transformations myéloblastiques, avec une durée médiane de deuxième phase chronique de 2 à 3 mois, et 60 à 80 % pour les transformations lymphoblastiques, avec une médiane de 6 à 9 mois.

I.3.4. Diagnostic

A. Anomalies hématologiques orientant le diagnostic

a) Hémogramme

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

L'hyperleucocytose est franche, supérieure à $20 \cdot 10^9/l$, majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie. La myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, et la blastose est faible lors de la phase chronique ($< 5\%$).

L'anémie (normocytaire et normochrome) est peu courante et modérée.

La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à $500 \cdot 10^3/mm^3$. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée.

b) Myélogramme

Il montre une moelle dont la richesse cellulaire est augmentée, avec une hyperplasie granuleuse marquée et une blastose médullaire inférieure à 10% en phase chronique. On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Inutile pour le diagnostic de LMC, le myélogramme permet cependant de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial.

c) Biopsie ostéomédullaire

Inutile au diagnostic de LMC, elle affirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses. Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie.

B. Examens nécessaires au diagnostic

Le critère fondamental du diagnostic est la présence du gène de fusion BCR-ABL détecté par biologie moléculaire.

a) La reverse transcriptase polymerase chain reaction

Elle met en évidence le transcrit de fusion Bcr-Abl dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin. Elle permet de définir le sous-type moléculaire produit. Cet examen est aujourd'hui indispensable au diagnostic de LMC. L'examen peut être techniqué à partir d'un prélèvement sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), et même après 36 heures à température ambiante.

b) Le caryotype

Il réalisé sur échantillon médullaire, met en évidence dans 95 % des cas la présence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules. Indispensable au diagnostic, il permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées et donc de préciser la phase de la maladie. C'est pour cette raison qu'il doit être effectué à partir de cellules de la moelle osseuse.

c) L'hybridation in situ ou FISH

Elle visualise directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas. L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype. Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostique péjoratif [13].

VI.4. Traitement de la leucémie myéloïde chronique [5]

Le traitement de la LMC a, durant de nombreuses années, évolué au gré des améliorations de la prise en charge des patients et des découvertes thérapeutiques. Il faut, tout d'abord, définir les critères de réponse hématologique et cytogénétique. En effet, tous les traitements ont pu être comparés selon ces critères et la présence d'un

marqueur moléculaire a rendu cette évaluation plus facile. En dehors de la greffe de moelle allogénique, dont l'indication reste assez limitée, la LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique. Cependant, les années 1980 ont vu émerger de nouveaux traitements, comme l'INF- α , permettant une amélioration de la survie globale des malades. La découverte récente des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'imatinib mésylate a bouleversé la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

I.4.1. Critères de réponse

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie et surtout le marqueur, c'est-à-dire le chromosome Ph et son équivalent moléculaire, permettent de définir les différents critères de réponse au traitement.

A. Réponse complète hématologique (RCH)

Elle se définit comme la normalisation de la NFS, c'est-à-dire une leucocytose inférieure à 9 000/mm³ avec une formule leucocytaire normale (absence de blastes, de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes), associée à un taux de plaquettes inférieur à 450 000/mm³ et à une disparition de tous les symptômes et signes cliniques de la maladie, en particulier de la splénomégalie. Une réponse partielle (RPH) a été définie comme une diminution de plus de 50 % des leucocytes jusqu'à une leucocytose inférieure à 20 000/mm³ ou bien une normalisation de la formule sanguine avec persistance d'une splénomégalie ou d'éléments myéloïdes immatures circulants ou d'une thrombocytose supérieure à 450 000/mm³.

B. Réponse cytogénétique

Elle a été séparée en quatre sous-groupes selon la proportion de cellules portant le chromosome Philadelphie lors de l'analyse du caryotype médullaire comprenant au moins 25 métaphases : 0 % de chromosome Philadelphie pour la réponse cytogénétique complète (RCC), entre 1 et 35 % pour la réponse cytogénétique partielle (RCP), entre 35 et 95 % pour la réponse cytogénétique minimale ou mineure (RCm) et l'absence de réponse cytogénétique quand 100 % des métaphases analysées présentent le chromosome Philadelphie. Vient s'ajouter à ces quatre groupes une définition

importante, celle de la réponse cytogénétique majeure (RCM), qui regroupe tous les patients ayant moins de 35 % de cellules Philadelphie positives, c'est-à-dire la somme des réponses complètes et partielles avec plus de deux tiers de métaphases normales. Avec les progrès de la biologie moléculaire, c'est-à-dire la RT-PCR quantitative (RTQ-PCR), on s'efforce actuellement de définir des critères de réponse moléculaire. La technique étant très sensible (10^{-5} à 10^{-6}), on parle de réponse moléculaire majeure (RMM) lorsque le ratio BCR-ABL/ABL diminue d'au moins 3 logarithmes décimaux sur une période donnée ; c'est la raison pour laquelle il faut plusieurs points de suivi dans le temps. La réponse moléculaire complète est définie comme l'absence de détection du transcrit BCR-ABL par RTQ-PCR avec une sensibilité de 10^{-5} à 10^{-6} . Ainsi, en moins de 20 ans, nous sommes passés de la réponse hématologique, où toutes les cellules circulantes sont encore leucémiques, à la réponse moléculaire où seule une cellule sur 100 000 est détectée comme tumorale. Ceci témoigne de l'extraordinaire avancée thérapeutique accomplie durant cette période.

I.4.2. Hydroxyurée et busulfan

Si le traitement initial, empirique et palliatif de la LMC consistait en la splénectomie, la première molécule utilisée fut le busulfan, à la dose de 0,1 mg/kg/j. Le busulfan a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas [14], mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5 %). Cette thérapeutique est connue pour ces propriétés myélosuppressives tardives. Ce médicament peut aussi provoquer des aplasies médullaires, des fibroses pulmonaires, un taux important de stérilité, une pigmentation cutanée et des cataractes.

Aussi, le busulfan fut-il rapidement abandonné lors de la découverte, dans les années 1970, de l'hydroxyurée. Prescrite à la posologie de 40 mg/kg/j, elle permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas. C'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, diminuant la synthèse d'ADN. Les effets indésirables sont moins sévères et se caractérisent par une macrocytose, une atrophie cutanée responsable d'ulcères, une aphtose et une photosensibilisation.

I.4.3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Seul traitement curatif, elle permet, grâce au conditionnement (par cyclophosphamide et busulfan) et à l'effet greffon versus leucémie (GVL), l'élimination des cellules leucémiques et la reconstitution d'une hématopoïèse normale. Aujourd'hui, on recherche l'effet immunologique GVL car il est particulièrement marqué dans cette maladie. C'est pourquoi des recherches sont en cours pour évaluer l'efficacité des greffes à conditionnement atténué, qui permettent de maintenir l'effet GVL tout en diminuant la toxicité du conditionnement prégreffe

I.4.4. Allogreffe géno-identique

Les résultats de ces allogreffes réalisées en phase chronique, dans l'année du diagnostic, montrent un taux de survie sans récurrence à 5 ans d'un peu plus de 50 %. Les séries les plus récentes, monocentriques, provenant de centres expérimentés, rapportent jusqu'à 60 % de survie sans récurrence à 5 ans (sélection différente des patients, meilleure prise en charge de la greffe).

En conclusion, on peut dire que l'allogreffe géno-identique constitue le traitement de choix pour les patients jeunes. En effet, les résultats du groupe européen montrent une survie sans maladie à 3 ans de 75 % pour les greffes géno-identiques en première phase chronique. Malheureusement, les patients jeunes disposant d'un donneur intrafamilial compatible représentent moins de 20 % des patients.

I.4.5. Greffe à conditionnement atténué

L'âge moyen des malades au diagnostic est supérieur à 50 ans. Des alternatives à la greffe classique, selon des procédures expérimentales, peuvent être proposées chez les sujets âgés, dans le but de diminuer la mortalité liée à la greffe tout en conservant l'effet immunologique antileucémique (GVL). C'est la raison pour laquelle de très nombreuses équipes proposent la greffe à conditionnement atténué, dont les résultats sont prometteurs.

I.4.6. Interféron- α

l'INF- α est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. L'INF « interfère » dans le système immunitaire mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu.

I.4.7. Imatinib mésylate

L'imatinib appartient à une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de tyrosine kinase [15,16]. Les groupements chimiques phénylaminopyrimidines ont servi de base à la synthèse de très nombreux dérivés capables d'inhiber les protéines-kinases. Parmi les différents dérivés, le CGP57148 B (cyba geigy product) a démontré une capacité d'inhibition importante sur l'activité tyrosine kinase d'Abl et sur celle des récepteurs au platelet-derived growth factor (PDGF) et au stem cell factor (SCF) [17].

Remarques : résistance à l'imatinib

À partir de lignées leucémiques, des cellules résistantes à l'imatinib ont été générées in vitro [18]. En utilisant ces clones résistants, des mécanismes de résistance multiples tels que l'amplification du gène BCR-ABL lui-même ou encore du gène MDR (gène de résistance multiple aux drogues) ont été mis en évidence [19]. Ces mécanismes de résistance à l'imatinib sont différents selon qu'il s'agit de lignées cellulaires ou de cellules provenant de patients. En effet, en analysant des cellules provenant de patients, il a été montré que des résistances à l'imatinib acquises pouvaient être aussi dues à une mutation ponctuelle de l'acide aminé 315 situé dans le domaine tyrosine kinase d'ABL [20].

II. Syndromes myéloprolifératifs non leucémie myéloïde chronique [21]

Il s'agit de la polyglobulie de Vaquez, de la thrombocytémie essentielle et de la splénomégalie myéloïde.

La polyglobulie de Vaquez (PV) ou polyglobulie primitive est une affection clonale caractérisée par une augmentation de la masse érythrocytaire totale et de l'hémoglobine sans stimulation excessive par l'érythropoïétine. Cette maladie a une incidence de 3–5 pour 100 000 habitants et survient plus fréquemment à partir de 50 ans.

La thrombocytémie essentielle (TE) est un SMP dont l'incidence est estimée à 1,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Elle est le plus souvent observée chez l'adulte après 40 ans. La TE est caractérisée par une hyperplaquettose isolée ou associée à une polynucléose neutrophile.

Enfin, la myélofibrose primitive (MP) ou myélofibrose chronique idiopathique ou splénomégalie myéloïde est une maladie rare (0,5–1,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants). Elle est caractérisée par une augmentation importante de la taille de la rate et une fibrose de la moelle osseuse, mais ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation de la production de cellules myéloïdes.

II.1. Mutation JAK2 V617F et ses conséquences

Si la LMC a pu bénéficier très tôt d'un marqueur cytogénétique, puis moléculaire, aucune anomalie cytogénétique récurrente n'avait été mise en évidence jusqu'au début des années 2000 dans les PV, TE et MP. Dans la LMC comme dans d'autres SMP ou syndromes apparentés aux SMP, nous avons vu que des protéines à fonction tyrosine kinase étaient dérégulées (ABL dans la LMC, PDGFR alpha dans les syndromes hyperéosinophiliques, le récepteur c-Kit dans les mastocytoses systémiques). Les PV, TE et MP sont caractérisées par une hypersensibilité, voire une indépendance des progéniteurs hématopoïétiques aux facteurs de croissance. Cette propriété est utilisée comme un marqueur du caractère néoplasique de ces affections par rapport aux autres causes de polyglobulie ou d'hyperplaquettose [22]. Aucune mutation n'avait cependant été détectée dans la séquence des récepteurs de cytokines. Par conséquent, et pour tenir compte de toutes les données disponibles avant 2005, l'hypothèse la plus probable était la présence d'une anomalie moléculaire type mutation ponctuelle (non visible au caryotype) dans une protéine à fonction tyrosine kinase impliquée dans la signalisation en aval des récepteurs de cytokine.

II.2. Description de la mutation JAK2 V617F

En 2005, plusieurs équipes ont décrit une mutation unique de la protéine JAK2 présente chez la majorité des patients atteints de PV [23,24]. Cette mutation ponctuelle est localisée dans l'exon 14 du gène JAK2 ; elle aboutit à la transversion G→T au niveau du nucléotide 1849 (figure 3). Cette anomalie entraîne, au niveau protéique, la

substitution de la valine en position 617 par une phénylalanine (d'où le nom de la mutation V617F).

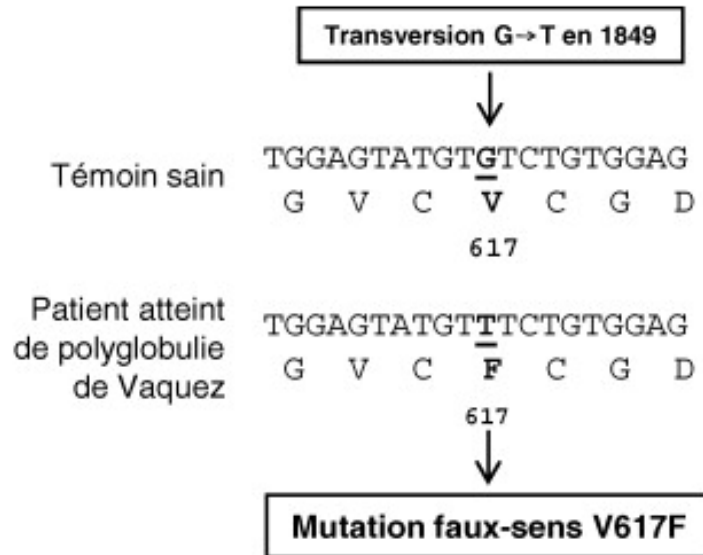


Figure 3: Séquences nucléotidiques et protéiques caractérisant la mutation V617F [21].

La protéine JAK2 est impliquée dans plusieurs voies de signalisation responsables notamment de la survie et de la prolifération cellulaire [25]. JAK2 peut se fixer à des récepteurs de facteurs de croissance homodimériques comme le récepteur à l'érythropoïétine (EPO-R), le récepteur à la thrombopoïétine (TPO-R ou MPL), le récepteur du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF-R) ou hétérodimériques comme le récepteur à l'interleukine 3 (IL3-R) [26]. La protéine JAK2 comporte plusieurs domaines fonctionnels essentiels à son activité ; le domaine kinase (ou JH1), le domaine pseudo-kinase (ou JH2) et le domaine de fixation aux récepteurs (FERM pour band 4.1(f)-ezrin-radixin-moesin) [27] (figure 4) .

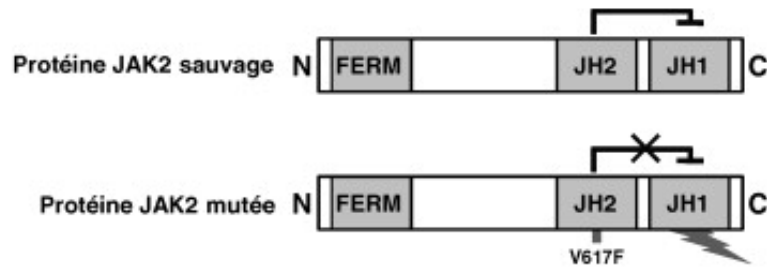


Figure 4: Représentation schématique des protéines JAK2 sauvages et mutées [21].

II.3. Incidence de la mutation JAK2 V617F

La mutation JAK2 V617F a été détectée chez plus de 90 % des patients atteints de PV, mais aussi chez plus de 50 % des patients atteints de TE et chez environ la moitié des patients atteints de MP (Tableau I) [28]. Cette mutation a également été mise en évidence dans quelques cas de SMP atypiques, de myélodysplasies, de LMC, de thromboses... La mutation V617F est une mutation somatique acquise dans le compartiment hématopoïétique. Elle est retrouvée dans les cellules myéloïdes, rarement dans les cellules lymphoïdes et elle est absente des cellules non hématopoïétiques (tumeurs solides) [29]. L'étude de prélèvements issus de patients a montré que la mutation V617F était présente dans les cellules souches hématopoïétiques et les progéniteurs plus matures [30].

Tableau I: Incidence de la mutation JAK2 V617F dans les syndromes myéloprolifératifs [21]

| Maladie | Incidence de la mutation JAK2 V617F (%) |
|-----------------------------------|---|
| Polyglobulie de Vaquez | 81–99 |
| Thrombocytémie essentielle | 41–72 |
| Myélofibrose primitive | 39–57 |

II.4. Diagnostic des PV, TE et MP en 2008

II.4.1. Critères diagnostiques (OMS 2008)

La découverte de la mutation JAK2 V617F a simplifié le diagnostic de la PV (critères diagnostiques OMS 2008) [31]. Le diagnostic repose désormais sur l'association de deux critères majeurs (taux d'hémoglobine ou hématocrite ou masse sanguine et analyse des mutations JAK2) et d'un critère mineur (par exemple le taux d'érythropoïétine). Ainsi, dans la plupart des cas, pour établir un diagnostic de PV, on peut se passer d'une biopsie ostéomédullaire (BOM) et d'une étude des progéniteurs hématopoïétiques in vitro (Tableau II). Cependant, en ce qui concerne les TE et MP, la présence d'une mutation JAK2 (ou mutation similaire) n'est qu'un critère parmi d'autres et la BOM demeure indispensable au diagnostic.

Tableau II: Critères diagnostiques d'une polyglobulie de Vaquez (OMS 2008)

| | | Critères diagnostic OMS 2008 | | | | |
|------------------|---|---|----------------------------|---|---|---|
| | | Polyglobulie de Vaquez | Thrombocytémie essentielle | Splénomégalie myéloïde | | |
| Critères majeurs | 1 | Hémoglobine > 185 g/L chez l'homme, et > 165 g/L chez la femme ou toute autre preuve de l'augmentation de la masse globulaire érythrocytaire. | 1 | Augmentation persistante du nombre de plaquettes \geq 450 g/L. | 1 | Présence d'une prolifération megacaryocytaire et d'atypies morphologiques habituellement accompagnées par la présence de fibrose réticulinique ou collagène, ou en l'absence de fibrose réticulinique significative, les anomalies morphologiques megacaryocytaires doivent être accompagnées par une augmentation de la cellularité médullaire caractérisée par une prolifération granuleuse et souvent une érythropoïèse diminuée (= phase préfibrotique) |
| | 2 | Présence de JAK2V617F ou d'autres mutations fonctionnellement similaires (exon 12 de JAK2). | 2 | Prolifération sur la biopsie ostéomédullaire prédominant sur la lignée megacaryocytaire et faite d'une majorité d'éléments matures de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse, ni de l'érythropoïèse et pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées. | 2 | Absence de critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de: PV, LMC, SMD, ou d'une autre maladie de la lignée myéloïde. |
| | | | 3 | Absence des critères OMS en faveur du diagnostic de PV, MFP, LMC, SMD ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde. | 3 | Présence de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité (MPLW515L/K). |
| | | | 4 | Présence de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité, ou en l'absence de marqueurs de clonalité : absence d'arguments en faveur d'une thrombocytose réactionnelle. | 4 | OU, en l'absence de marqueur de clonalité, démonstration de l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire à une infection, une maladie auto-immune, une inflammation chronique, une leucémie a tricholeucocytes ou autres néoplasies lymphoïdes, affections néoplasiques, myélopathies toxiques chroniques. |
| Critères mineurs | 1 | Biopsie ostéomédullaire montrant une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaires, granulocytaires et megacaryocytaires. | | | 1 | Erythromyélemie sanguine. |
| | 2 | Taux d'érythropoïétine sérique au-dessous des valeurs normales. | | | 2 | Augmentation des taux sériques de lactate déshydrogénase. |
| | 3 | Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires in vitro. | | | 3 | Anémie. |
| | | | | | 4 | Splénomégalie palpable. |

Pour la polyglobulie de Vaquez:

Le diagnostic repose sur l'association des deux critères majeurs et d'un critère mineur, ou du premier critère majeur et de deux critères mineurs en l'absence de mutation de JAK2.

Pour la thrombocytémie essentielle:

Le diagnostic repose sur l'association des quatre critères.

Pour la splénomégalie myéloïde:

Le diagnostic nécessite la présence de trois critères majeurs et de deux critères mineurs.

II.5. Traitement des PV, TE et MP

Les cliniciens traitant la PV, la TE et la MP sont actuellement confrontés à un véritable désert thérapeutique. Un traitement cytoréducteur (comme l'hydroxyurée) peut être utilisé dans les trois maladies. L'interféron-alpha a montré une efficacité dans certains cas de PV et TE. Les saignées et l'aspirine peuvent être utilisées dans les PV et les antiagrégants plaquettaires dans les TE. La mise en évidence de la mutation V617F de JAK2 a permis d'orienter la recherche thérapeutique vers des molécules inhibitrices de l'activité JAK2 [32]. Il s'agit de substances non sélectives de JAK2 (inhibiteurs de kinases aurora ou de la kinase FLT3) ou sélectives de JAK2. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'inhibiteurs des protéines JAK2 sauvages et mutées ou uniquement des protéines JAK2 mutées. Plusieurs essais cliniques de phase I et II sont actuellement en cours ; ils concernent essentiellement la MP.

MATERIELS ET METHODES

MATERIELS ET METHODES

I. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective transversale, unicentrique sur une période de 5 ans entre Janvier 2011 et Juin 2016.

VI.1. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont :

- de décrire les méthodes utilisées pour le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs à Madagascar,
- de décrire l'épidémiologie des syndromes myéloprolifératifs chroniques diagnostiqués au laboratoire d'hématologie du CHU-JRA,

VI.2. Lieu de l'étude

L'étude a été réalisée au sein de l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianaivalona Antananarivo. Cette unité assure les examens biologiques de routine en hématologie des patients hospitalisés et des patients externes mais également la prise en charge des patients drépanocytaires et hémophiles à Madagascar. Elle assure également des consultations spécialisées en hématologie et des séances de saignées pour les patients présentant une polyglobulie.

VI.3. Population d'étude

Notre population d'étude concerne tous les patients qui ont effectué un myélogramme au cours de cette période.

VI.4. Population sélectionnée

Les dossiers des patients qui ont présenté une cytologie sanguine et médullaire en faveur d'un syndrome myéloprolifératif ont été étudiés.

A. Critère d'inclusion

Une cytologie en faveur d'un syndrome myéloprolifératif constitue notre unique critère d'inclusion.

B. Critère d'exclusion

Les patients dont le dossier a été mal rempli ou incomplet ont été exclus.

II. Moyens diagnostiques

II.1. Examens cytologiques

A. Hémogramme

Il se fait sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube EDTA. Il est réalisé par un automate d'hémogramme et complété par un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG).

B. Myélogramme

La ponction de moelle osseuse est effectuée au niveau du manubrium sternal ou des épines iliaques si le prélèvement au niveau du sternum est contre indiqué. Le prélèvement est étalé sur lames (frottis médullaire), coloré au May-Grünwald Giemsa puis observé au microscope.

II.2. Critères diagnostiques

- Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique a été posé devant une hyperleucocytose importante avec une hyperplasie granulocytaire, un aspect de maturation normale et un discret excès de forme initiale c'est-à-dire une hyperleucocytose avec myélémie équilibrée. Pour les patients qui ont pu bénéficier de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, la présence du chromosome Philadelphie Ph1 t(9,22) et de son transcrite BCR-ABL1 a été retenue.
- Le diagnostic de polyglobulie de Vaquez a été posé devant une hémoglobine > 185 g/L chez l'homme, et > 165 g/L chez la femme ou une augmentation de la masse globulaire érythrocytaire, hématocrite supérieur à 0,540 chez l'homme et 0,470 chez la femme associée à une hyperplasie érythrocytaire au

myélogramme. La mise en évidence de JAK2V617F quand elle a été possible a confirmé la myéloprolifération.

- Le diagnostic de thrombocytémie essentielle a été retenu sur l’association de l’augmentation persistante du nombre de plaquettes ≥ 450 G/l avec une prolifération sur le myélogramme de la lignée (figure 6). Pas d’augmentation significative de la granulopoïèse, ni de l’érythropoïèse et pas d’excès d’éléments immatures dans ces deux lignées. A cela s’ajoutent l’absence de critères en faveur du diagnostic de polyglobulie de Vaquez, myélofibrose primitive, leucémie myéloïde chronique et l’absence d’arguments en faveur d’une thrombocytose réactionnelle. La mise en évidence de JAK2V617F quand elle a été possible a confirmé la myéloprolifération.
- Le diagnostic de splénomégalie myéloïde a été posé devant l’absence de critères de polyglobulie de Vaquez, de leucémie myéloïde chronique, de syndrome myélodysplasique, ou d’une autre maladie de la lignée myéloïde et l’absence d’argument en faveur d’une myélofibrose secondaire (après une infection, une maladie auto-immune, une inflammation chronique,...) associée à une érythromyélemie sanguine avec des dacryocytes (figure 10) et une splénomégalie palpable.

III. Paramètres étudiés

- Données socio-démographiques: âge, genre
- Données cliniques (signes cliniques)
- Données biologiques
 - Données de l’hémogramme et du frottis sanguin (hématies, leucocytes et plaquettes)
 - Données du myélogramme (richesse médullaire, richesse en mégacaryocytes, lignée blanche et lignée rouge)

IV. Recueil de données

Les données ont été collectées à partir des fiches de demande de myélogramme déjà archivés des quatre dernières années (Janvier 2011 à Décembre 2015) et des fiches myélogrammes réalisés cette année.

Le recueil de données comprend plusieurs variables regroupées de la manière suivante :

– Description de la population d'étude avec les variables :

- Age, genre, profession, origine géographique, antécédents personnels (notamment hématologique),

- Le motif de demande du myélogramme,
- Les résultats de l'hémogramme et du frottis sanguin,
- Le taux de réticulocytes,
- Les résultats du myélogramme,

V. Analyses Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel epi info version 7.0.

VI. Limites de l'étude

VI.1. Diagnostic des syndromes myéloprolifératifs à Madagascar

Malheureusement, à Madagascar, comme dans beaucoup d'autres pays en voie de développement, on continue à utiliser dans les recommandations anciennes en matière de diagnostic des hémopathies malignes. La description morphologique des cellules sanguines et médullaires, après coloration des frottis de sang et de moelle par la méthode de May-Grünwald Giemsa, complétée le plus souvent par des examens cytochimiques restent encore les seuls moyens diagnostics accessibles aux laboratoires hospitaliers. Cette approche reste toujours la base du diagnostic des hémopathies malignes en application clinique malgré ses limites. Les nouvelles techniques, la cytogénétique et la biologie moléculaires, effectués dans des laboratoires privés, n'ont été réalisés que par certains patients et sont à la charge de ces derniers.

VI.2. Biais de sélection

Comme il s'agit d'une étude unicentrique, notre échantillon d'étude n'est pas représentatif la population générale. La taille de l'échantillon, bien que statistiquement significatif, n'a pas permis d'établir une prévalence exacte des syndromes myéloprolifératifs. Notre échantillon d'étude avait représenté les patients qui ont été diagnostiqués dans notre service bien que dans certains cas les patients sont référés par les autres centres hospitaliers ou par des médecins de ville. Par ailleurs, l'UPFR hématologie est le laboratoire de référence de diagnostic hématologique, on peut quand même considérer que les résultats reflètent les cas de tout le pays. Par ailleurs, il faut noter que l'accès aux soins médicaux reste encore difficilement accessible dans certaines régions et pour certaines couches sociales.

De plus, les us, coutumes et croyances font que pour certains, les maladies sont associées à une malédiction ou un sort, ce qui conduit les patients à consulter les « dadarabe » ou les prêtres au lieu de rejoindre les formations hospitalières.

RESULTATS

RESULTATS

Les résultats sont exposés sous la forme d'une analyse descriptive.

Entre 2011 et 2016, 1231 myélogrammes ont été réalisés, 195 (15,8%) cas d'hémopathies malignes ont été diagnostiqués. Parmi ces hémopathies malignes, 123 (63,1%) étaient des leucémies aiguës, 56 (28,7%) entraient dans le cadre de syndrome myéloprolifératif chronique, 10 (5,1%) cas de myélome multiple et 6 (3,1%) cas de leucémie lymphoïde chronique.

VII. Description de la population d'étude sélectionnée

D'après les tableaux III et IV, la majorité des sujets de notre population d'étude étaient des hommes (67,9%), l'âge des patients était compris entre 13 et 85 ans, avec un âge moyen de 45,7 ans. La majorité des patients était âgé de 20 à 65 ans.

Tableau III: description de la population: le genre

| Genre | Nombre (n = 56) | Pourcentage (100%) |
|--------------|----------------------------|-------------------------------|
| Femme | 18 | 32,1% |
| Homme | 38 | 67,9% |

Tableau IV: répartition selon l'âge

| Age (ans) | Nombre (n = 56) | Pourcentage (100%) |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Inférieur ou égal à 20 | 1 | 1,8% |
| Entre 20 – 35 | 13 | 23,2% |
| Entre 35 – 50 | 21 | 37,5% |
| Entre 50 – 65 | 16 | 28,6% |
| Entre 65 – 75 | 4 | 7,1% |
| Plus de 75 | 1 | 1,8% |

VIII. Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de leucémie myéloïde chronique

Parmi les patients présentant un syndrome myéloprolifératif, 45 (80,4%) avaient présenté une leucémie myéloïde chronique.

II.1. Description des patients atteints de leucémie myéloïde chronique

D'après les tableaux V et VI, la majorité des sujets atteints de leucémie myéloïde chronique étaient des hommes (64,4%), l'âge des patients était compris entre 13 et 71 ans, avec un âge moyen de 43,6 ans. La majorité des patients était âgé de 20 à 65 ans.

Tableau V: genre des patients atteints de leucémie myéloïde chronique

| Genre | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|--------------|----------------------------|-------------------------------|
| Femme | 16 | 35,6% |
| Homme | 29 | 64,4% |

Tableau VI: âge des patients atteint de leucémie myéloïde chronique

| Age (ans) | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Inférieur ou égal à 20 | 1 | 2,2% |
| Entre 20 - 35 | 11 | 24,4% |
| Entre 35 - 50 | 20 | 44,4% |
| Entre 50 - 65 | 10 | 22,2% |
| Entre 65 - 75 | 3 | 6,7% |

II.2. Stade de la leucémie myéloïde chronique

Le tableau VII décrit le stade de la maladie au moment du diagnostic. Dans la majorité des cas, les patients étaient à la phase chronique de la maladie, 2 (4,4%) étaient à la phase accélérée et un seul à la phase aiguë.

Tableau VII: stade de la leucémie myéloïde chronique

| Stade de la maladie | Fréquence (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Phase chronique | 42 | 93,3% |
| Phase accélérée | 2 | 4,4% |
| Phase d'acutisation | 1 | 2,2% |

II.3. Description clinique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique

Quatre-vingt-quatre pour cent des patients présentaient des signes cliniques.

La splénomégalie était presque toujours présente chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Elle a été retrouvée chez 31 patients (62,2%). D'autres signes tels qu'une asthénie (17,8%), une hépatomégalie (11,1%) ou des adénopathies associées ou non à la splénomégalie étaient également retrouvés (Tableau VIII).

Tableau VIII: signes cliniques rencontrés au cours de la leucémie myéloïde chronique

| Signes cliniques | Nombre (fréquence) n = 45 (100%) |
|-------------------------|---|
| Splénomégalie | 28 (62,2%) |
| Asthénie | 8 (17,8%) |
| Hépatomégalie | 5 (11,1%) |
| Adénopathies | 4 (8,9%) |

II.4. Signes biologiques présentés par les patients atteints de leucémie myéloïde chronique

II.4.1. Cytologie sanguine au cours des leucémies myéloïdes chroniques

A. Etude des globules rouges

Dans la majorité des cas, une anémie a été retrouvée (n=32 soit 71,1%) avec un taux moyen d'hémoglobine égal à 102 g/L (Tableau IX). Cette anémie est parfois sévère avec un taux d'hémoglobine égal à 54 g/L.

Tableau IX: numération des globules rouges

| Numération des hématies | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Anémie | 32 | 71,1% |
| Polyglobulie | 1 | 2,2% |
| Normale | 12 | 26,7% |

B. Etude des globules blancs

Une hyperleucocytose avec une polynucléose neutrophile et une myélémie était quasi-constante. Le nombre moyen de globules blanc était de 251,5 G/L mais ce nombre pouvait aller jusqu'à 1046 G/L (Tableau X). La myélémie était présente dans 95,6 % des cas avec une proportion moyenne des précurseurs médullaires granuleux égale à 35,3% (Tableau XI).

Tableau X: numération des leucocytes

| Numération des leucocytes | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Hyperleucocytose | 42 | 93,3% |
| Leucocytose | 2 | 4,4% |
| Normale | 1 | 2,2% |

Tableau XI: myélémie

| Myélémie | Nombre | Pourcentage |
|------------|--------|-------------|
| Non | 2 | 4,4% |
| Oui | 43 | 95,6% |

C. Etude des plaquettes

Une thrombocytose a été retrouvée dans 35,5% des cas pouvant aller jusqu'à 2300 G/L mais dans la majorité des cas le nombre de plaquettes était normal (Tableau XII).

Tableau XII: numération des plaquettes

| Numération des plaquettes | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Thrombocytose | 16 | 35,6% |
| Thrombopénie | 4 | 8,9% |
| Normale | 25 | 55,6% |

II.4.2. Cytologie médullaire au cours des leucémies myéloïdes chroniques

A. Etude de la richesse médullaire

Une augmentation de la richesse médullaire a été retrouvée dans 93,4% (Tableau XIII).

Tableau XIII: étude de la richesse médullaire

| Richesse médullaire | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Augmentée | 42 | 93,4% |
| Normale | 3 | 6,3% |

B. Etude du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse

Les mégacaryocytes étaient nombreux dans la majorité des cas (Tableau XIV).

Tableau XIV: étude de la richesse médullaire en mégaryocytes

| Mégacaryocytes | Nombre (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|------------------|--------------------|-----------------------|
| Nombreux | 43 | 95,6% |
| Absents ou rares | 2 | 4,4% |

C. Répartition des lignées cellulaires médullaire

Une déviation au profit de la granulopoïèse était retrouvée. Cette hyperplasie de la lignée granuleuse avait une proportion moyenne de 89,2%. La lignée blanche pouvait parfois représentée 100% des cellules de la moelle osseuse.

La proportion moyenne représentée par la lignée érythrocytaire était de 6,9% des cellules médullaire.

II.4.3. Etudes cytogénétique et moléculaire de la leucémie myéloïde chronique

Pour la plupart des patients, l'étude cytogénétique n'a pu être réalisée (tableau XV). La présence du chromosome Philadelphie ph1 et de son transcrit, le gène de fusion BCR-ABL1 était mise en évidence chez tous les patients qui ont pu réaliser une étude cytogénétique et/ou moléculaire.

Tableau XV: étude cytogénétique et/ou moléculaire

| Cytogénétique et/ou biologie moléculaire | Fréquence (n = 45) | Pourcentage (100%) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Réalisé | 13 | 28,9% |
| Non fait | 32 | 71,1% |

La recherche du chromosome philadelphie et ou du gène de fusion BCR-ABL était positive pour les patients qui ont pu réaliser ces examens.

IX. Caractéristiques clinico-biologiques des patients qui ont une polyglobulie de Vaquez

Parmi les patients présentant un syndrome myéloprolifératif, 3 (5,4%) avaient présenté une polyglobulie de Vaquez.

III.1. Description des patients atteints de polyglobulie de Vaquez

Le tableau XVI montre l'âge des patients atteints de polyglobulie de Vaquez.

Tableau XVI: âge des patients atteint de polyglobulie de Vaquez

| Patient | Age (ans) |
|------------------|------------------|
| Patient 1 | 28 |
| Patient 2 | 65 |
| Patient 3 | 85 |

III.2. Description clinique des patients atteints de polyglobulie de Vaquez

Un patient sur 3 présentait une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

III.3. Signes biologiques présentés par les patients atteints de polyglobulie de Vaquez

III.3.1. Cytologie sanguine au cours de la polyglobulie de Vaquez

A. Etude des globules rouges

La polyglobulie a été retrouvée à la numération sanguine de tous les patients. Le taux moyen d'hémoglobine était de 192 g/L et l'hématocrite moyen était de 0.650.

B. Etude des globules blancs

Une leucocytose avec une polynucléose neutrophile était retrouvée chez 2 patients. Le nombre moyen de globules blanc était de 13,7 G/ (Tableau XVII).

Tableau XVII: numération des leucocytes

| Numération des leucocytes | Nombre (n = 3) | Pourcentage (100%) |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Leucocytose | 2 | 66,6% |
| Normale | 1 | 33,4% |

C. Etude des plaquettes

Un patient avait présenté une thrombocytose (Tableau XVIII).

Tableau XVIII: numération des plaquettes

| Numération des plaquettes | Nombre (n = 3) | Pourcentage (100%) |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Thrombocytose | 1 | 33,4% |
| Normale | 2 | 66,6% |

III.3.2. Cytologie médullaire au cours de la polyglobulie de Vaquez

A. Etude de la richesse médullaire

Une augmentation de la richesse médullaire a été retrouvée chez tous les patients.

B. Etude du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse

Les mégacaryocytes étaient nombreux sur tous les frottis médullaires.

C. Répartition des lignées cellulaires médullaire

Tous les patients avaient présenté une hyperplasie érythroblastique avec une proportion moyenne de 50% de cellules de la lignée rouge sur la totalité des cellules médullaires.

III.3.3. Recherche de mutation JAK2V617F

Un seul patient a pu effectuer une étude moléculaire qui a révélé la présence d'une mutation du gène du JAK2.

IV. Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de thrombocyémie essentielle

Parmi les patients présentant un syndrome myéloprolifératif, 6 (10,7%) avaient présenté une Thrombocyémie essentielle.

IV.1. Description des patients atteints de Thrombocyémie essentielle

D'après les tableaux XIX et XX, la majorité des sujets atteints de Thrombocyémie essentielle étaient des hommes (83,3%), l'âge des patients était compris entre 41 et 67 ans. La plupart avaient entre 50 et 65 ans et l'âge moyen était de 56,3 ans.

Tableau XIX: genre des patients atteints de Thrombocyémie essentielle

| Genre | Nombre (n = 6) | Pourcentage (100%) |
|--------------|---------------------------|-------------------------------|
| Femme | 1 | 16,7% |
| Homme | 5 | 83,3% |

Tableau XX: âge des patients atteint de thrombocyémie essentielle

| Age (ans) | Nombre | Pourcentage |
|-----------------------|---------------|--------------------|
| Inférieur à 35 | 0 | 0% |
| Entre 35 – 50 | 1 | 16,7% |
| Entre 50 – 65 | 4 | 66,7% |
| Entre 65 – 75 | 1 | 16,7% |
| Plus de 75 | 0 | 0% |

IV.2. Description clinique de la thrombocytémie essentielle

Un patient avait présenté une hépatomégalie.

IV.3. Signes biologiques présentés par les patients atteints de Thrombocytémie essentielle

IV.4. Cytologie sanguine au cours de la thrombocytémie essentielle

A. Etude des globules rouges

Deux patients avaient présenté une anémie (Tableau XXI). Le taux moyen d'hémoglobine était de 115,8 g/L.

Tableau XXI: numération des globules rouges

| Numération des hématies | Nombre (n = 6) | Pourcentage (100%) |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Anémie | 2 | 33,3% |
| Normale | 4 | 66,7% |

B. Etude des globules blancs

Une augmentation des leucocytes a été retrouvée chez tous les patients. Le nombre moyen de globules blanc était de 28,5 G/L.

C. Etude des plaquettes

Tous les patients avaient présenté une thrombocytose avec un nombre moyen de plaquette égal à 1442 G/l.

IV.3.1. Cytologie médullaire au cours de la Thrombocytémie essentielle

A. Etude de la richesse médullaire

Une augmentation de la richesse médullaire a été retrouvée chez 4 patients (66,7%) (Tableau XXII).

Tableau XXII: étude de la richesse médullaire

| Richesse médullaire | Nombre (n = 6) | Pourcentage (100%) |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Augmentée | 4 | 66,7% |
| Normale | 2 | 33,3% |

B. Etude du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse

Les mégacaryocytes étaient nombreux sur tous les frottis médullaires.

C. Répartition des lignées cellulaires médullaire

Une formule médullaire normale était retrouvée chez tous les patients.

V. Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de splénomégalie myéloïde

Parmi les patients présentant un syndrome myéloprolifératif, 2 (3,6%) avaient présenté une splénomégalie myéloïde.

V.1. Description démographique des patients atteints de splénomégalie myéloïde

Le tableau XXIII montre l'âge et le sexe des patients atteints de splénomégalie myéloïde.

Tableau XXIII: Age et genre des patients atteints de splénomégalie myéloïde

| | Age (ans) | Genre |
|--------------|------------------|--------------|
| Cas 1 | 30 | Femme |
| Cas 2 | 54 | Homme |

V.2. Description clinique de la splénomégalie myéloïde

La splénomégalie était présente chez les patients.

V.3. Signes biologiques présentés par les patients atteints de splénomégalie myéloïde

V.3.1. Cytologie sanguine au cours de la splénomégalie myéloïde

Le tableau XXIV le résultat de la numération formule sanguine des patients atteints de splénomégalie myéloïde.

Tableau XXIV: Résultat de l'hémogramme des patients atteints de splénomégalie myéloïde

| | Hématies | Leucocytes | Plaquettes |
|-------|----------|------------------|--------------|
| Cas 1 | Anémie | Hyperleucocytose | Thrombopénie |
| Cas 2 | Anémie | Leucopénie | Thrombopénie |

V.3.2. Cytologie médullaire au cours de la splénomégalie myéloïde

Le tableau XXV le résultat de la cytologie médullaire des patients atteints de splénomégalie myéloïde.

Tableau XXV: Résultat de la cytologie médullaire

| | Richesse | Mégacaryocytes | formule |
|-------|-----------|----------------|---------|
| Cas 1 | Augmentée | Rares | Normale |
| Cas 2 | Diminuée | Rares | Normale |

DISCUSSION

DISCUSSION

L'incidence à Madagascar des différentes hémopathies reste difficile à estimer en raison du nombre insuffisant de structures spécialisées et de l'étendue du pays. Actuellement, bien que de nombreux centres hospitaliers se soient développés au niveau du territoire national, avec l'ouverture de nouvelles structures de santé, la prise en charge diagnostic et thérapeutique est encore problématique notamment pour les patients affectés par les pathologies cancéreuses.

Au cours de la période de l'étude, 1231 myélogrammes ont été réalisés, 295 (23,9%) cas d'hémopathies malignes ont été diagnostiqués. Parmi ces hémopathies malignes, 75,6% (n = 223) étaient des leucémies aiguës, 17,6% (n = 52) entraient dans le cadre de syndrome myéloprolifératif, 14 (4,8%) cas de myélome multiple et 6 (2,0%) cas de leucémie lymphoïde chronique.

Notre étude avait pour objectif de décrire le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs et d'informer sur la prévalence de ces pathologies à Madagascar. En effet, cette étude permettra par la suite un meilleur accès des patients au diagnostic et au traitement et par la même une meilleure connaissance épidémiologique.

VI. La leucémie myéloïde chronique

II.1. Description socio-démographique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique était plus fréquente chez les hommes avec un sexe ratio égal à 1,8 ce qui correspond à ce qui est mentionné dans la littérature. Elle était plus fréquente chez les adultes âgés entre 35 et 65 ans avec un âge médian de 43,6 ans ce qui correspond à l'âge moyen de diagnostic [5]. Elle est statiquement plus fréquente que la LLC à Madagascar.

II.2. Description clinique de la leucémie myéloïde chronique

Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique.

La première description de la maladie remonte à la première moitié du XIXe siècle sous le terme d' « hypertrophie de la rate et du foie, conduisant au décès par suppuration du sang » [33]. En effet, certaines études rapportent que le syndrome tumoral est quasi présent dans la leucémie myéloïde chronique et la splénomégalie est retrouvée dans 50% des cas contre 62,2% dans notre série [5]. Par ailleurs, sa majoration entre les critères d'accélération de la maladie [34, 35].

II.3. Signes biologiques au cours de la leucémie myéloïde chronique

II.3.1. Hémogramme

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

L'hyperleucocytose était présente dans 93,3% des cas avec un nombre moyen de globules blancs égal à 251,5 G/l. Les études rapportent que le nombre de globules blancs est supérieur à 100 G/l dans 50% des cas et peut atteindre 500 G/l [36].

Cette hyperleucocytose était associée à une myélémie dans 95,6% des cas. Certaines études rapportent que la myélémie est présente dans 30 à 60% des cas [37,38].

Une anémie était présente dans 71,1% [32] des cas avec un taux d'hémoglobine moyen égal à 102 g/l. est peu courante et modérée. Dans la littérature, l'anémie est modérée et peu courante, mais certains auteurs décrivent la présence d'une anémie dans 50% des cas [1].

Les études rapportent que la thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à 500 G/l et parfois très élevée, elle est présente dans la moitié des cas [1]. Dans notre série, le taux de plaquettes était normal dans plus de la moitié des cas et la thrombocytose était retrouvée dans 35,5% des cas. Il faut noter que dans certains cas la thrombocytose est au premier plan posant parfois un problème diagnostique [38].

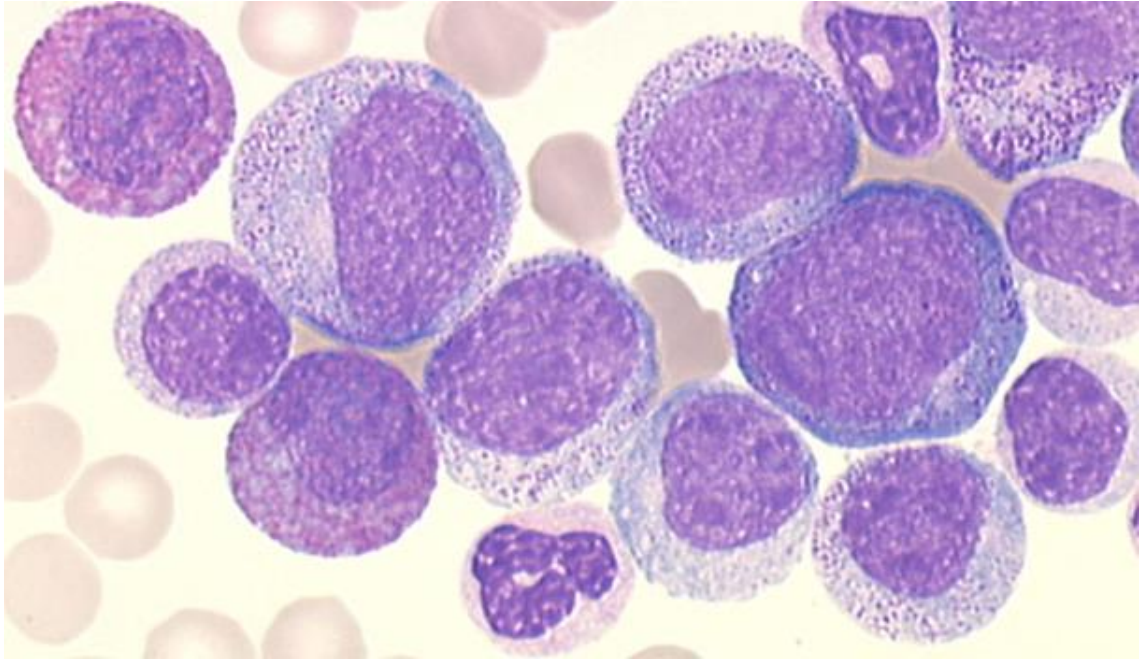


Figure 5 : frottis sanguin au cours d'une leucémie myéloïde chronique avec myélémie équilibrée [source Laboratoire d'hématologie de l'HU-JRA].

II.3.2. Myélogramme

L'étude de la moelle a montré une richesse augmentée dans 93,4% [39] avec une hyperplasie granuleuse marquée, les myélocytes et métamyélocytes pouvaient représenter jusqu'à 89,2% des cellules médullaires en moyenne.

Les frottis étaient riches en mégacaryocytes dans 95,6% des cas. En effet, les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Bien que considéré inutile pour le diagnostic de leucémie myéloïde chronique par certains auteurs, le myélogramme reste le principal moyen de diagnostic dans nos laboratoires et permet de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial [1].

II.3.3. Cytogénétique et biologie moléculaire

Une étude cytogénétique n'était réalisée que par 13 patients (28,9%). La présence du chromosome philadelphie ph1 et de son transcrit, le gène de fusion BCR-ABL1 était mise en évidence chez tous les patients qui ont pu réaliser une étude cytogénétique et/ou moléculaire. En effet, la découverte du chromosome Philadelphie a été importante dans la compréhension de la pathogenèse, de la biologie de la leucémie myéloïde chronique.

Plusieurs études ont démontré le rôle clé' de l'oncogène bcr-abl dans différents modèles biologiques et notamment dans la leucémie myéloïde chronique [24].

VII. La polyglobulie de Vaquez

III.1. Description socio-démographique des patients atteints de polyglobulie de Vaquez

Seul 3 patients étaient diagnostiqués comme polyglobulie de Vaquez. En effet, c'est une pathologie relativement rare avec une incidence moyenne en Europe de 0,4 à 2,6 pour 100 000 habitants [40]. Dans notre série, la maladie de Vaquez était à la 3^{ème} place des syndromes myéloprolifératifs en ce qui concerne la fréquence, après la leucémie myéloïde chronique et la thrombocytémie essentielle. Une étude réalisée au Burkina Faso place cette pathologie en 2^{ème} position après la leucémie myéloïde chronique [39] Une grande partie des cas de polyglobulie de Vaquez n'avait pas nécessité de médullogramme et ne figure pas dans ces résultats.

III.2. Description clinique de la polyglobulie de Vaquez

Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont ceux liés à l'hyperviscosité sanguine [41]. La thrombose veineuse est souvent associée à cette pathologie[42]. Dans notre étude, un seul patient était symptomatique et avait présenté une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Il faut noter que la thrombose peut avoir diverses localisation au cours de la maladie de Vaquez [40].

III.3. Signes biologiques au cours de la polyglobulie de Vaquez

III.3.1. Hémogramme

Le diagnostic de polyglobulie est très souvent évoqué devant le résultat d'un hémogramme systématique ou au cours d'une autre pathologie intercurrente.

Tous les patients avaient présenté un taux élevé de l'hémoglobine (en moyenne 192 g/l) et de l'hématocrite (hématocrite moyen = 0,650). Il faut noter que ces deux paramètres retrouvés à l'hémogramme constituent un des critères majeur pour le diagnostic de la maladie de Vaquez selon la classification OMS de 2008 [31].

Deux patients avaient présenté une leucocytose et un patient une thrombocytose. En effet, une maladie de Vaquez peut être suspectée devant une leucocytose et/ou une thrombocytose inexpliquée [41].

III.3.2. Myélogramme

Le myélogramme a retrouvé une moelle riche chez tous les patients avec une hyperplasie érythrocytaire qui est un critère mineur de la maladie selon la classification OMS 2008 [31].

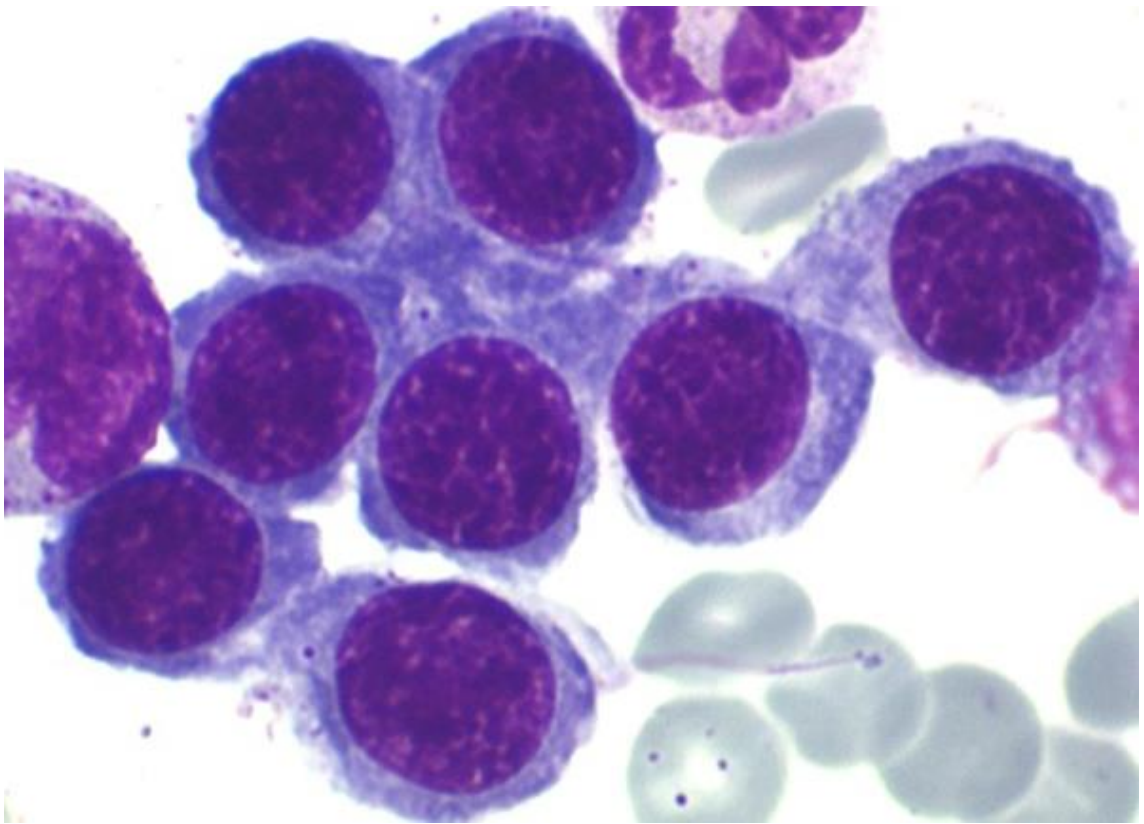


Figure 6 : îlot érythroblastique au cours de la polyglobulie de Vaquez [source Laboratoire d'hématologie de l'HU-JRA]

III.3.3. Recherche de mutation JAK2V617F

Une étude moléculaire n'était réalisée que pour un patient. La mutation du gène de JAK2 était retrouvée chez ce dernier. La présence de cette mutation peut confirmer le

diagnostic [21]. En effet, cette mutation est présente chez 81 à 99% pour la polyglobulie de Vaquez.

VIII. La thrombocytémie essentielle

IV.1. Description socio-démographique des patients atteints de thrombocytémie essentielle

Six patients étaient diagnostiqués comme thrombocytémie essentielle. Elle était plus fréquente chez l'homme avec un sex ratio égal à 5. Certaines études mentionnent une fréquence égale pour les deux sexes [43] mais pour certains auteurs, les hommes sont plus affectés [44] et pour d'autres, il y a une prédominance féminine [45,46]. L'âge des patients était compris entre 41 et 67 ans soit une moyenne d'âge de 56,3 ans ce qui correspond à l'âge moyen de diagnostic [47,43].

IV.2. Description clinique de la thrombocytémie essentielle

Un seul patient avait présenté une hépatomégalie, il faut noter que dans plus de la moitié des cas, la maladie est asymptomatique [43].

IV.3. Signes biologiques au cours de la thrombocytémie essentielle

IV.3.1. Hémogramme

La thrombocytose était retrouvée chez tous les patients avec un nombre de plaquette pouvant atteindre 1442 G/l. la thrombocytose était associée à une hyperleucocytose chez tous les patients. Elle est présente chez 50% des patients selon certaines études [43]. Deux patients avaient présenté une anémie. L'anémie peut parfois être présente, liée à des hémorragies répétées [43].

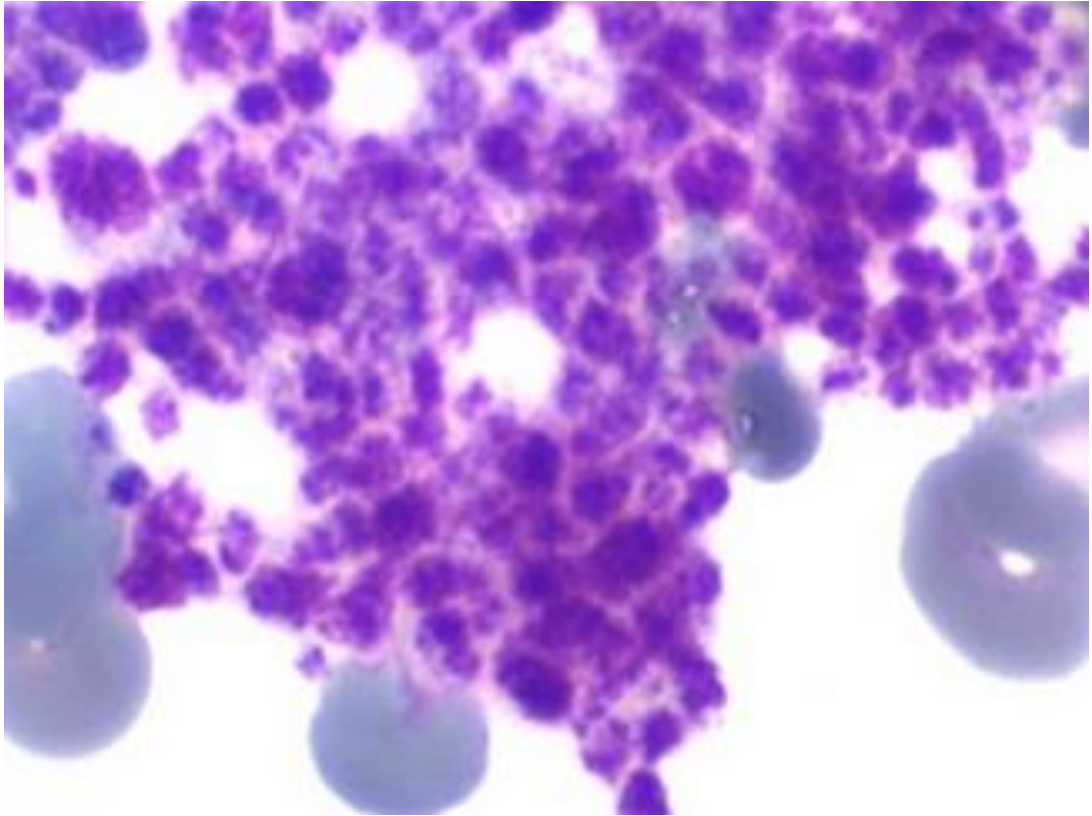


Figure 7 : plaquettes en amas au cours d'une thrombocytémie essentielle [source Laboratoire d'hématologie de l'HU-JRA].

IV.3.2. Myélogramme

Le myélogramme a retrouvé une richesse médullaire augmentée sur 4 frottis et un nombre augmenté de mégacaryocytes sans anomalies quantitatives ou qualitatives des lignées granulocytaire et érythrocytaire. Il faut noter que le myélogramme permet surtout la réalisation du caryotype et d'éliminer les autres diagnostics [43].

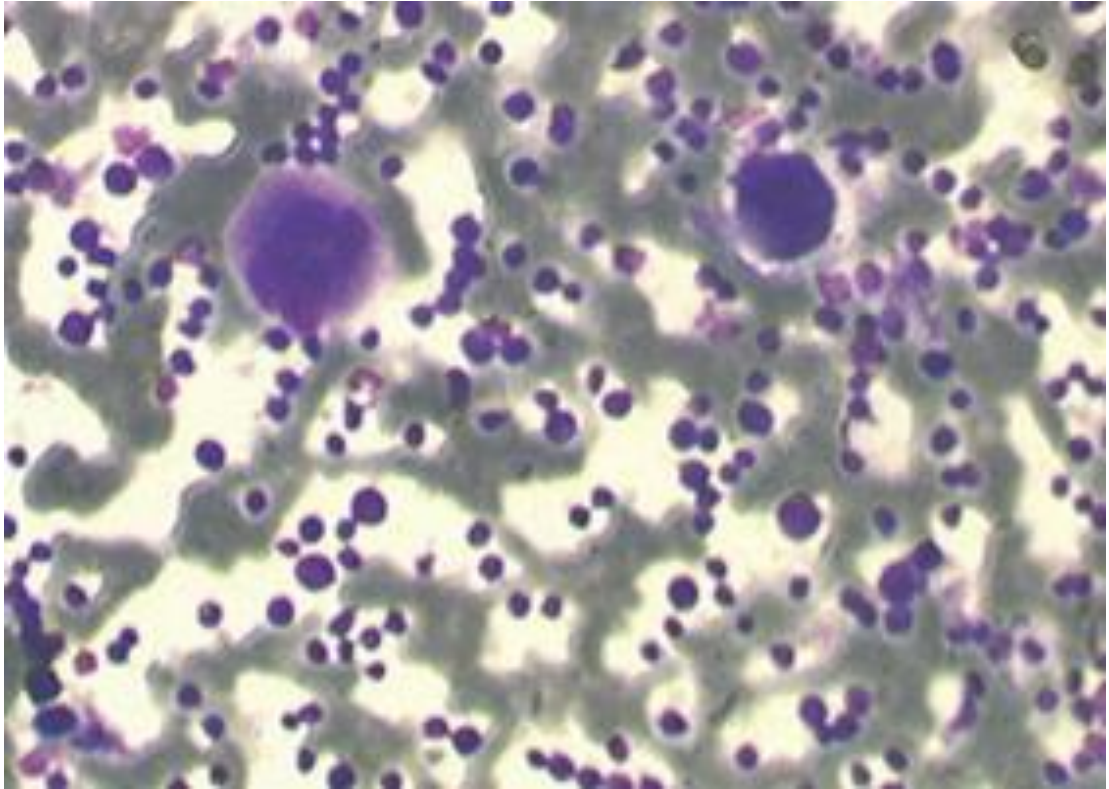


Figure 8 : mégacaryocytes au cours d'une thrombocytémie essentielle [source Laboratoire d'hématologie de l'HU-JRA].

IX. La myélofibrose primitive

V.1. Description socio-démographique des patients atteints de splénomégalie myéloïde

Deux patients avaient présenté une splénomégalie myéloïde, ces chiffres sont corroborés par la littérature [48]. L'âge moyen des patients était de 42 ans, en effet, l'un patient était âgé de 31 ans et l'autre de 53 ans. Certaines études retrouvent des données similaires en ce qui concerne l'âge de survenue de la maladie [49].

V.2. Description clinico-biologique de la splénomégalie myéloïde

Les patients avaient présenté, tous les deux une splénomégalie qui caractérise la maladie avec l'anémie et la thrombopénie [49]. Il faut noter que les patients de notre série avaient présenté tous deux une anémie modérée avec des dacryocytes au frottis sanguin, et une thrombopénie modérée avec un nombre moyen de plaquettes égal à 89 G/l.

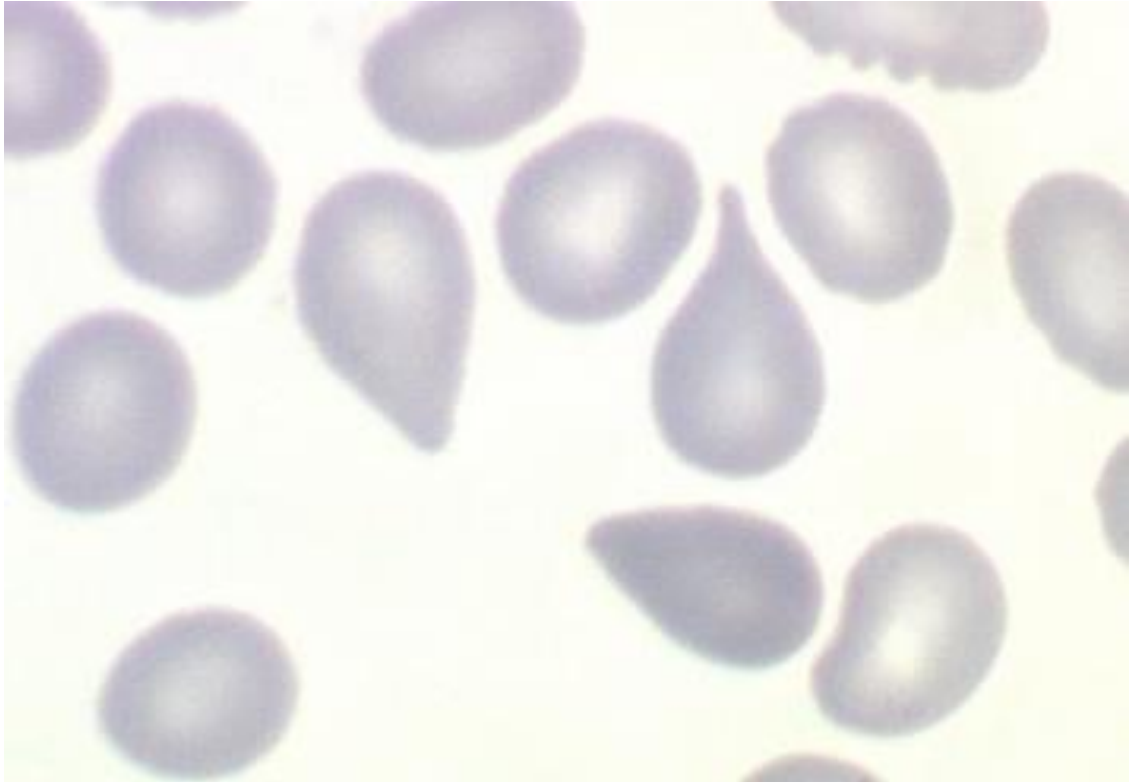


Figure 9 : aspect en larme (dacryocytes) des globules rouges au cours de la myélofibrose primitive [source Laboratoire d'hématologie de l'HU-JRA].

Les mégacaryocytes étaient rares pour les deux au myélogramme, la moelle était riche pour l'un et pauvre pour l'autre. Il faut noter que le myélogramme n'a d'intérêt que pour l'étude cytogénétique et moléculaire.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies chroniques caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes.

Notre objectif dans ce travail était de décrire la prévalence de syndromes myéloprolifératifs à Madagascar afin d'évaluer les différentes fréquences. La leucémie myéloïde chronique est la plus fréquente des syndromes myéloprolifératifs chroniques suivi de la thrombocytémie essentielle, de la polyglobulie de Vaquez et la splénomégalie myéloïde est rare.

Par cette étude, nous démontrons également le manque de moyen à disposition des laboratoires d'hématologies des hôpitaux publiques, indispensable pour une bonne prise en charge des patients atteints par les hémopathies malignes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pignon J-M. Leucémie myéloïde chronique: données récentes. *Rev Fr Lab.* 1997 Oct 1;1997(296):17–20.
2. Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. *Pathol Biol.* 2012 Aug;60(4):239–45.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;34(3):167–72.
4. Radich JP. The Biology of CML blast crisis. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;384–91.
5. Leguay T, Mahon F-X. Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie.* 2005 Sep;2(3):187–205.
6. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood.* 1996 Oct 1;88(7):2375–84.
7. Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood.* 1996 Oct 1;88(7):2410–4.
8. Hu Y, Liu Y, Pelletier S, Buchdunger E, Warmuth M, Fabbro D, et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2004 May;36(5):453–61.
9. LeMaistre A, Lee MS, Talpaz M, Kantarjian HM, Freireich EJ, Deisseroth AB, et al. Ras oncogene mutations are rare late stage events in chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1989 Mar;73(4):889–91.

10. Tanaka K, Takauchi K, Takechi M, Kyo T, Dohy H, Kamada N. High frequency of RAS oncogene mutation in chronic myeloid leukemia patients with myeloblastoma. *Leuk Lymphoma*. 1994 Apr;13(3-4):317–22.
11. Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Iwama H, Hayashi S, Shay JW, Toyama K. Telomerase activity and cytogenetic changes in chronic myeloid leukemia with disease progression. *Leukemia*. 1997 Feb;11(2):190–4.
12. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):657–67.
13. Huntly BJP, Bench A, Green AR. Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2003 Aug 15;102(4):1160–8.
14. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995 Aug 1;86(3):906–16.
15. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990 Mar 2;247(4946):1079–82.
16. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990 Feb 16;247(4944):824–30.
17. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res*. 1996 Jan 1;56(1):100–4.

18. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood*. 2000 Aug 1;96(3):1070–9.
19. Le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, Barni R, Mologni L, Cabrita G, et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood*. 2000 Mar 1;95(5):1758–66.
20. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*. 2001 Aug 3;293(5531):876–80.
21. Chomel J-C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan AG. Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2009 Apr;24(2):69–85.
22. Prchal JF, Axelrad AA. Bone-marrow responses in polycythemia vera. *New Engl J Med*. 1974;290:1382.
23. Heisterkamp N, Jenster G, ten Hoeve J, Zovich D, Pattengale PK, Groffen J. Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature*. 1990 Mar 15;344(6263):251–3.
24. Groffen J, Voncken JW, Kaartinen V, Morris C, Heisterkamp N. Ph-positive leukemia: a transgenic mouse model. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(1):19–24.
25. Schindler CW. Series introduction. JAK-STAT signaling in human disease. *J Clin Invest*. 2002 May;109(9):1133–7.
26. Parganas E, Wang D, Stravopodis D, Topham DJ, Marine JC, Teglund S, et al. Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell*. 1998 May 1;93(3):385–95.

27. Lucet IS, Fantino E, Styles M, Bamert R, Patel O, Broughton SE, et al. The structural basis of Janus kinase 2 inhibition by a potent and specific pan-Janus kinase inhibitor. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):176–83.
28. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007 Sep;7(9):673–83.
29. Scott LM, Campbell PJ, Baxter EJ, Todd T, Stephens P, Edkins S, et al. The V617F JAK2 mutation is uncommon in cancers and in myeloid malignancies other than the classic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2920–1.
30. Jamieson CHM, Gotlib J, Durocher JA, Chao MP, Mariappan MR, Lay M, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Apr 18;103(16):6224–9.
31. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008 Jan;22(1):14–22.
32. Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia*. 2008 Jan;22(1):23–30.
33. Bennett J. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburg Med Surg J*. 1845;64:413.
34. Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, McGlave PB, et al. Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet*. 1984;1:665–8.

35. Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016th ed.
36. Hernandez-Boluda JC et al. Prognostic factors in CML. *Best Pr Res Clin Haematol*. 2009;22:343–53.
37. Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour E. Mutant BCR-ABL clones in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011 Mar 1;96(3):347–9.
38. Roos-Weil D, Imbert M. Un piège diagnostique à éviter : à propos d'un cas d'hyperplaquettose de découverte fortuite. *Rev Francoph Lab*. 2009 Sep;2009(415):85–8.
39. Koulidiati J. Hémopathies malignes de l'adulte à Ouagadougou. *Rev CAMES Sci Santé [Internet]*. 2016 [cited 2016 Aug 5];3(2). Available from: <http://publication.lecames.org/index.php/sante/article/view/89>
40. Dieval C, Dussouil P, Dussouil D, Phelippeau C, Denis G. Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) révélée par une thrombose veineuse rénale gauche, un cas exceptionnel. *Rev Médecine Interne*. 2014 Jun;35, Supplement 1:A172.
41. Tulliez M. Polyglobulie de Vaquez. *Rev Fr Lab*. 1997 Oct 1;1997(296):21–6.
42. Salort A, Seinturier C, Molina L, Lévêque P, Imbert B, Pernod G. Thromboses veineuses à répétition et syndrome myéloprolifératif : positivité secondaire d'une mutation JAK2 cinq ans après l'événement initial. *J Mal Vasc*. 2014 May;39(3):207–11.
43. Pignon J-M. Thrombocytémie essentielle. *Rev Fr Lab*. 1997 Oct 1;1997(296):27–31.

44. Kutti J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol.* 2001 Jan 1;49(2):164–6.
45. Conri C, Turpault J-P. Chapitre 24 - Conséquences Vasculaires des Syndromes Myéloprolifératifs A2 - vasculaire, Société française de médecine. In: vasculaire C des enseignants de médecine, vasculaire C français de pathologie, editors. *Traité de médecine vasculaire* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2011 [cited 2016 Aug 6]. p. 485–92.
46. Cartigny G, Faivre V, Stamboul K, Aulagne J, Cottin Y. Diagnostic d'une thrombocytémie essentielle après infarctus du myocarde compliqué d'arrêt cardio-circulatoire : un cas clinique. *Ann Cardiol Angéiologie.* 2015 Sep;64(4):292–5.
47. Serratrice J, Granel B, Alessi MC, Vey N, Pache X, Swiader L, et al. XLVe Congrès de la Société Nationale Française Thrombocytémies essentielles. Étude rétrospective de 33 cas : utilité de la mesure de l'agrégation plaquettaire. *Rev Médecine Interne.* 2001 Dec 1;22:460s.
48. Roche-Lestienne C, Andrieux J. Cytogénétique et génétique moléculaire dans la myélofibrose avec métaplasie myéloïde et dans la polyglobulie de Vaquez. *Pathol Biol.* 2007 Feb;55(1):49–55.
49. Djordjevic V, Dencic-Fekete M, Jovanovic J, Bizic S, Jankovic G, Bogdanovic A, et al. Cytogenetics of agnogenic myeloid metaplasia: a study of 61 patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Feb;173(1):57–62.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de mémoire :

Signé : Professeur **RASAMINDRAKOTROKA Andry**

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur **SAMISON Luc Hervé**

Name and first name : HARIOLY NIRINA Marie Osé Michael
Memory title : EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSIS OF CHRONIC
MYELOPROLIFERATIF SYNDROM IN
HAEMATOLOGY LABORATORY OF JRA
UNIVERSITY HOSPITAL

Category : HAEMATOLOGY

Number of pages : 51

Number of tables : 25

Number of figures : 09

Number of annexes : 00

Number of references: 49

Number of webography: 06

ABSTRACT

Myeloproliferative disorders are chronic diseases characterized by clonal proliferation of myeloid cells (precursors of granulocyte lineages, erythroid and megakaryocytic) with capacity of differentiation.

Our objective was to show the prevalence of myeloproliferative disorders in Madagascar to assess their frequency. This is a descriptive study of 56 cases of patients diagnosed in hematology laboratory of JRA hospital between January 2011 and June 2016.

During this period, there were 45 (80.4%) cases of chronic myeloid leukemia, 3 (5.4%) cases of polycythemia vera, 6 (10.7%) cases of essential thrombocythemia and 2 (3, 6%) cases of agnogenic myeloid metaplasia. These diseases mainly affect adults and are more common in men.

Cytology is the main tool used for the diagnosis in our labs; cytogenetics and molecular biology, essential for the diagnosis, prognosis and therapeutic management of patients are not yet available.

Keywords: myeloproliferative disease - chronic myelogenous leukemia - essential thrombocythemia - polycythemia vera - agnogenic myeloid metaplasia

Memory President : Professor Andry RASAMINDRAKOTROKA

Author's address : Lot IIB52 Ambohibao Iavoloha Bongatsara

Noms et prénoms : HARIOLY NIRINA Marie Osé Michaël
Titre du mémoire : EPIDEMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES
MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES AU
LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE HU-JRA

Rubrique : HEMATOLOGIE

| | | | |
|------------------------------|------|-------------------------------|------|
| Nombre de pages | : 51 | Nombre de tableaux | : 25 |
| Nombres de figures | : 09 | Nombre d'annexes | : 00 |
| Nombres de références | : 49 | Nombre de webographies | : 06 |

RESUME

Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP) sont des maladies chroniques caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes (précurseurs des lignées granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires) avec une conservation de leur capacité de différenciation.

Nous documentons, par ce travail, la prévalence des syndromes myéloprolifératifs à Madagascar afin d'évaluer les différences fréquences. Il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur 56 dossiers de patients diagnostiqués à l'unité paraclinique de formation et de recherche en hématologie du CHU-JRA entre Janvier 2011 et Juin 2016. Au cours de cette période, il y avait 45 (80,4%) cas de leucémie myéloïde chronique, 3 (5,4%) cas de polyglobulie de Vaquez, 6 (10,7%) cas de thrombocytémie essentielle et 2 (3,6%) cas de myélofibrose primitive. Ces pathologies touchent surtout l'adulte et sont plus fréquentes chez les hommes.

La cytologie est le principal moyen diagnostique utilisé par nos laboratoires, la cytogénétique et la biologie moléculaire, indispensable pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge thérapeutique des patients ne sont pas encore disponibles.

Mots clés : syndrome myéloprolifératif – leucémie myéloïde chronique – thrombocytémie essentielle – polyglobulie de Vaquez – myélofibrose primitive

Président de mémoire : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Adresse de l'auteur : Lot IIB52 Ambohibao Iavoloha Bongatsara