



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



MOYENS DIAGNOSTIQUES DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur ASSYA KHERMACH
Née le 15/07/1984 à Jérada

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ANALYSES BIOLOGIQUES MÉDICALES

Sous la direction de :
Professeur AMRANI HASSANI MONCEF

Session Juin 2016

SOMMAIRE

Introduction	2
Epidémiologie.....	4
Physiopathologie	7
1- Mutation JAK2	8
2- Mutation CALR	13
3- Mutation MPL	15
Diagnostic de la TE.....	21
1- Circonstance de découverte.....	22
2- Confirmer une thrombocytose	23
3- Reconnaître une thrombocytose secondaire ou réactionnelle.....	26
4- Reconnaître un syndrome myélodysplasique (SMD)	29
5- Reconnaître une leucémie myéloïde chronique(LMC)	30
6- Reconnaître une TE.....	31
Evolution.	36
A- Espoir de vie	37
B- complication vasculaire	37
C- Complications dues à la progression clonale.....	39
D- La stratification pronostic de la TE.....	40
Traitement.....	41
A- But.....	42
B - les moyens thérapeutiques	42
C- Les indications	44
D- Evaluation de la réponse: Critères de l'ELN: réponse hématologique TE.....	45
E- Modulation de la surveillance.....	46
Conclusion	48
Bibliographie	50

INTRODUCTION

La thrombocytémie essentielle (TE) est classée parmi les syndromes myéloprolifératifs (SMP) Philadelphie-négatifs [1].

C'est une maladie de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par une prolifération du tissu hématopoïétique médullaire intéressant essentiellement la lignée mégacaryocytaire. Elle se caractérise par une augmentation durable du chiffre plaquettaire qui peut être compliquée par l'apparition des accidents thrombotiques et/ou hémorragiques [2, 3].

La découverte en 2005 de l'association de la mutation ponctuelle (Val617Phe) dans le gène codant pour la tyrosine kinase Janus Kinase 2 (JAK2 V617F), chez presque la moitié des TE, a représenté un pas décisif du point de vue diagnostique [2,4].

D'autres mutations ont été également décrites chez les patients avec TE, en particulier celle du récepteur de la thrombopoïétine (MPL W515 L/K) en 2006 qui a permis, à côté de la mutation JAK2 de faire le diagnostic positif des TE dans presque 60 à 70% des cas [4, 5]. Ainsi, 30 à 40 % des cas de TE restaient sans diagnostic moléculaire jusqu'à l'identification récente, en décembre 2013, par deux équipes européennes, de nombreuses mutations au niveau de l'exon 9 du gène codant la calréticuline (CALR) et qui sont fréquemment présentes chez les patients atteints de TE et non mutés pour JAK2 ou MPL [4].

EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de la thrombocytémie essentielle (TE) varie dans la littérature entre 0,1 et 2,4 cas pour 10^5 personnes par an. Les valeurs qui paraissent les plus fiables sont celles qui concernent une population bien déterminée géographiquement, comme celle de l'étude suédoise portant sur la ville de Göteborg. Il y est fait état d'une fréquence annuelle, rapportée à la population standard européenne, de 1,55 pour 10^5 habitants [6]. Cette étude a été menée au cours de deux périodes successives (1983-1992 et 1992-1999), ce qui permet d'évaluer la variation dans le temps. Celle-ci va dans le sens d'une augmentation de la fréquence, significative seulement dans la population masculine. La comparaison avec les deux autres SMP Philadelphie (Ph) négatifs, dans cette étude, indique une fréquence légèrement supérieure des polyglobulies primitives ($1,97/10^5$ rapportée à la population standard européenne) et très nettement plus faible de la myélofibrose idiopathique, ou splénomégalie myéloïde ($/10^5$). Malgré l'expérience commune, chez les individus jeunes, d'une plus grande fréquence de la maladie dans la population féminine, l'âge médian de découverte est plus élevé chez la femme que chez l'homme (72 ans contre 67ans). En revanche, la fourchette des ages est plus large chez la femme : de 20 à 96 ans contre 44 à 92 chez l'homme. La fréquence de la maladie reste très faible chez l'enfant, avec des fréquences publiées de 0,09 (intervalle de confiance à 95% [IC 95] : 0,00-0,23). La prédominance féminine de la maladie est habituellement signalée et très bien illustrée également par l'étude suédoise (rapport homme/femmes : 47/106, soit 0,45). D'autres approches épidémiologiques, basées sur des enquêtes de population, aboutissent à des estimations de la prévalence de la maladie sensiblement supérieures ($4/10000$ habitants, IC 95 : 1,09-10,2/ 10000). Une enquête menée en France en 2001 auprès de 90 centres prenant en charge des malades hématologiques a révélé qu'au moins

2000 patients étaient suivis pour une TE dans l'ensemble de ces centres et que le nombre annuel de nouveaux cas était estimé à 500 ou 600 [2,6]

PHYSIOPATHOLOGIE

La découverte physiopathologique essentielle de la TE a été la mise en évidence de trois principales mutations : V617F de JAK2, mutation de l'exon 9 de la CALR et MPL W515.

1. Mutation JAK2

La découverte en 2005 de la mutation *JAK2V617F* par plusieurs équipes indépendantes a considérablement amélioré la connaissance de la physiopathologie de la thrombocytemie essentielle [7]. La protéine JAK2 ou Janus kinase 2 est une tyrosine kinase cytosolique dont le gène est localisé en 9p24. Elle se fixe côté intracellulaire à certains récepteurs de cytokines telles que l'EPO, la TPO ou le G-CSF et a un rôle dans la transduction de leur message [2]. La Figure 1 explique le rôle physiologique de la protéine JAK2 avec l'exemple du récepteur à l'EPO. Après fixation d'un ligand au niveau du récepteur, un changement de conformation de celui-ci induit la phosphorylation de la protéine JAK2. Celle-ci, devenue active, phosphoryle soit directement des protéines de signalisation (ex :STAT5...), soit indirectement par l'intermédiaire des résidus tyrosine du domaine cytosolique du récepteur, ceux-ci devenant des sites d'ancrage pour la phosphorylation en cascade d'autres protéines de signalisations (PI3K, RAS...). STAT5 phosphorylé se dimérise et est transloqué vers le noyau afin d'agir sur la transcription. JAK2 est donc un médiateur de la signalisation cellulaire des facteurs de croissance hématopoïétiques régulant la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire.

La mutation *JAK2V617F* est une mutation ponctuelle de l'exon 14, qui génère une modification de l'acide aminé encodé au niveau du codon 617 suite à la substitution d'une guanine en thymidine au nucléotide 1849. La valine (V) est

remplacée par la phénylalanine (F) donnant le nom à la mutation *JAK2V617F* acquise par les cellules souches hématopoïétiques. Cette mutation située dans le domaine pseudo-kinase JH2, régulateur de l'activité kinase, conduit à une perte de la fonction inhibitrice [8]. L'activation de JAK2 et des voies de signalisations en aval devient constitutive et indépendante de l'EPO. Ainsi le clone affecté par la mutation se trouve doté d'un avantage de croissance et de survie tout en utilisant une voie de signalisation normale. Le résultat conduit donc à une surproduction de cellules sanguines morphologiquement normales.

Certaines données suggèrent que le taux de JAK2 muté pourrait être à l'origine des différents phénotypes. En effet, chez 90% des PV *JAK2V617F* +, une disomie uniparentale au niveau du locus 9p24 entraîne une homozygotie pour *JAK2V617F* (Figure 2), alors qu'elle est rarement retrouvée dans la TE [9]. De plus, des études ont montré que la thrombocytose et le pourcentage d'allèle muté étaient inversement proportionnels [10].

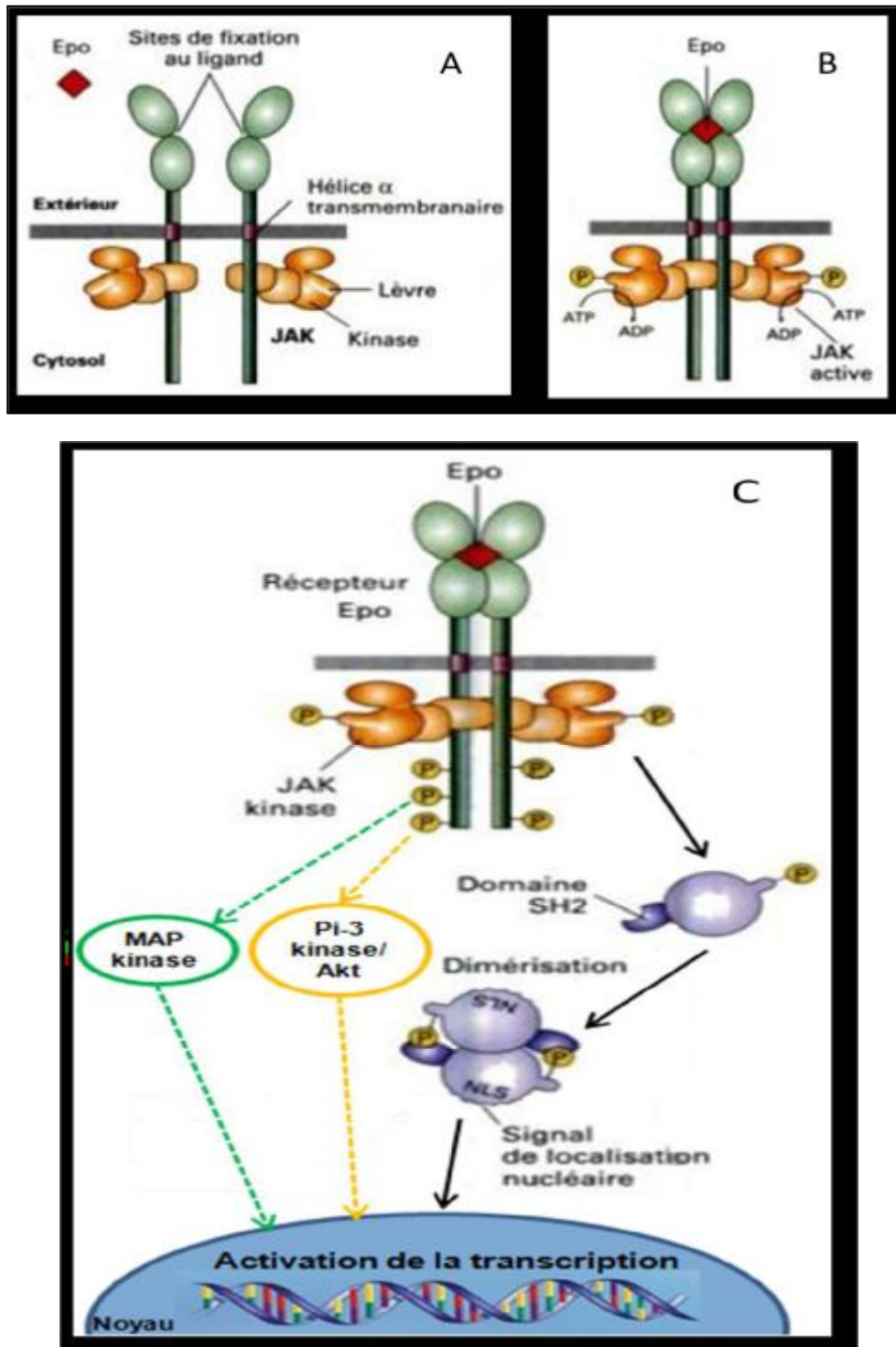


Figure 1 : Rôle physiologique de JAK2 dans la transduction du signal de l'EPO d'après [12]. A : Récepteur de l'EPO sous forme inactivée B : Fixation de l'EPO, autophosphorylation de JAK2 C : Transduction du signal par les voies de signalisation JAK-STAT, MAP kinase, PI3 kinase/Akt.

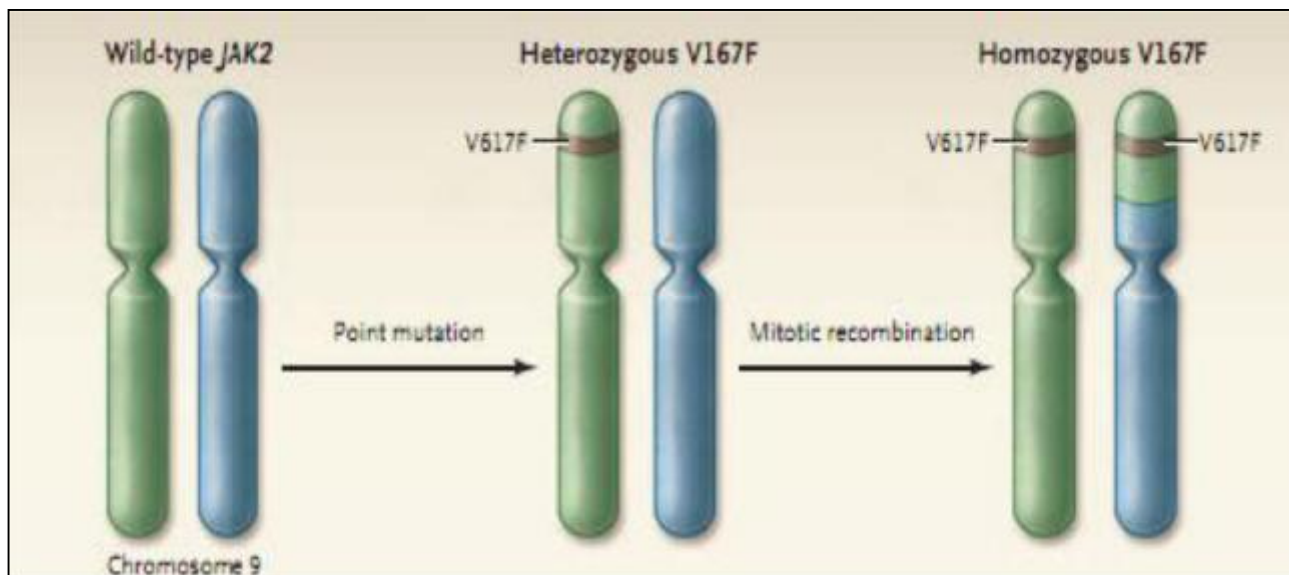


Figure 2 : Phénomène de disomie uniparentale aboutissant en 2 étapes à l'homozygotie pour la mutation *JAK2*V617F d'après [11]

La fréquence de la mutation varie considérablement selon les études dans les NMP Ph- allant de 65-97% dans les PV, 23 à 57% dans les TE, et 30-57% dans les MFP [7]. Ces différences peuvent s'expliquer par la différence de sensibilité des techniques de dépistage de la mutation ou par des diagnostics initiaux insuffisamment documentés, ou encore un traitement de certains patients notamment par l'interféron α [11]. La proportion de *JAK2V617F* considérée par la majorité de la communauté médicale est de 95%, 50% et 50% respectivement pour la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytemie essentielle et la myélofibrose primitive [10, 11]. On note que l'OMS n'impose pas de techniques de détection de la mutation pourtant différentes quant à leur sensibilité (séquençage, ou PCR allèle spécifique...), ni de recommandations préanalytiques (*JAK2V617F* réalisé sur sang total ou sur la population granuleuse). Le séquençage moins sensible a l'avantage de pouvoir détecter d'autres mutations rares de l'exon 14 (L611V, D620E...).

Dans plusieurs études, la mutation *JAK2V617F* a été détectée chez 0.2% à 10% des individus *a priori* sains sans anomalie de l'hémogramme ou d'événement thrombotique. Une première étude réalisée sur 52 patients sains montrait 5 (9.6%) patients avec des faibles taux de mutation *JAK2V617F* confirmés sur 2 prélèvements et par séquençage [12]. Dans une équipe danoise, la mutation a été retrouvée chez 18 sujets sains au moment du diagnostic sur les 10 507 participants (soit 0.2%). Quatre n'ont pas développé de cancers hématologiques mais tous les sujets sont décédés durant le suivi [12]. Chez des patients chinois, une PCR qualitative a été positive chez 36 patients sur 3935 (0.9%) sans anomalie de l'hémogramme cependant les seuils plaquettaires acceptés n'étaient pas ceux de l'OMS et certains patients avaient présentés des manifestations thrombotiques [13]. Martinaud et ses collègues ont détecté par PCR quantitative chez 2.5% de volontaires sains un faible

pourcentage de *JAK2V617F* muté mais inférieur au cut-off défini à 1%. Cependant, dans toutes ces études, on ne peut que regretter l'absence de dosage de la ferritine et/ou de mesure du volume globulaire isotopique afin d'écarter des éventuelles polyglobulies masquées. Ces données suggèrent cependant que, dans certains cas, la présence de la mutation peut précéder le diagnostic clinique.

La mutation *JAK2V617F* n'est pas spécifique des NMP Ph- classiques. La mutation peut être très rarement retrouvée dans les leucémies aiguës. Elle a également été décrite dans 3 à 9% des LMMC dans 2% des leucémies à éosinophiles [14]. Elle est présente dans 4% des mastocytoses systémique, dans 11% à 20% des néoplasmes myéloprolifératifs inclassables [14]. Environ 5% des syndromes myélodysplasiques sont *JAK2* mutés. L'entité provisoire décrite par l'OMS 2008, appelée anémie réfractaire avec excès de sidéroblastes en couronne et thrombocytose marquée (RARS-T) est classé dans les NMP/SMD [14]. La fréquence de la mutation *JAK2V617F* dans cette entité est d'environ 60% des cas [15]

2. Mutation CALR

Contrairement aux protéines *JAK2* et *MPL*, la calréticuline (*CALR*) n'est pas impliquée directement dans la signalisation des récepteurs aux cytokines. Il s'agit d'une protéine multifonctionnelle du réticulum endoplasmique, qui présente 2 grandes fonctions. D'une part en liant les glycoprotéines en formation, elle participe au système de contrôle de qualité des glycoprotéines sécrétées. D'autre part, son domaine C-terminal lui permet de lier le calcium avec une forte capacité, et ainsi de réguler l'homéostasie calcique. D'autres fonctions ont aussi été décrites

pour CALR, notamment un rôle dans l'immunité anti-cancéreuse, l'adhésion cellulaire, ou la réparation des tissus.

Les mutations de CALR ont été découvertes en Décembre 2013. Elles sont essentiellement observées au cours des syndromes myéloprolifératifs (SMP) BCR-ABL négatifs, et plus particulièrement au cours de la thrombocytemie essentielle (TE) et de myélofibrose primitive (MFP), où elles sont détectées dans 25-30% et 20-30% des cas, respectivement. Elles ont également été mises en évidence à des fréquences beaucoup plus faibles au cours des syndromes myélodysplasiques (0-3,4%), des anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (1%), des leucémies myélomonocytaires chroniques (0-3%) ainsi que chez 2 patients présentant une PV JAK2V617F négative. Leur existence dans les thromboses splanchniques semble plus rare que les mutations JAK2V617F.

Les mutations de CALR dans les SMP surviennent exclusivement au niveau de l'exon 9. Il s'agit d'insertions et/ou délétions à l'origine d'un décalage du cadre de lecture d'une paire de base. Ceci conduit à la modification du domaine C-terminale de la protéine qui devient alors basique, et à la perte du motif KDEL (permettant la rétention de la protéine dans les RE). A ce jour, plus de 50 mutations différentes sont décrites dans la littérature. Les 2 mutations les plus fréquentes (c.1092-1143del, p.L 367fs*46, désignée comme mutation de type 1, et c. 1154-1155insTTGTC, p.K385fs*47, désignée comme type 2) représentent 80-85% des cas. La fréquence des autres mutations ne dépasse pas 2%.

Comme les mutations JAK2V617F et MPLW515, les mutations de CALR facilitent la croissance cellulaire en réponse aux cytokines et semblent être associées à une activation de STAT5. Par ailleurs, elles apparaissent précocement dans la maladie,

suggérant un rôle important dans l'oncogenèse des SMP sans mutation de JAK2V617F, puisqu'elles sont généralement exclusives des mutations JAK2V617F et MPLW515. L'association des mutations de CALR avec les mutations JAK2V617F et MPLW515 ont cependant été décrites dans des cas exceptionnels, sans que la preuve puisse être faite que les mutations soient présentes dans le même clone cellulaire. Les mutations de CALR sont généralement retrouvées à l'état hétérozygote, mais l'homozygotie est possible au moins pour les mutations de type 2.

Que ce soit dans la TE ou la MFP, les mutations de CALR sont associées à une présentation clinico-biologique distincte et un pronostic favorable par rapport à la mutation JAK2V617F. Globalement, les patients porteurs de mutation de CALR sont plus jeunes au diagnostic et présentent une prolifération intéressant plus spécifiquement la lignée mégacaryocytaire : ils présentent habituellement une thrombocytose plus importante et des anomalies moindres des autres lignées. Par ailleurs, les patients CALR+ thrombosent moins en cas de TE et survient plus longtemps en cas de MFP [16].

3. Mutation MPL

Le produit du gène *MPL* (*MyeloProliferative Leukemia*) correspond au récepteur de la thrombopoïétine. La protéine JAK2 intervient également comme transducteur du signal de la thrombopoïétine suite à sa fixation sur MPL. La mutation germinale Baltimore *K39N* au niveau de l'exon 2 [17] retrouvée dans la population afro-américaine a participé à la découverte des mutations acquises de *MPL*. Parmi les mutations acquises de l'exon 10, on retrouve majoritairement une substitution du tryptophane (W) en position 515 par la leucine (L) ou la lysine (K) ou l'asparagine (R)

ou l'alanine (A). La conformation cytosolique de MPL est modifiée et entraîne une activation spontanée du récepteur [18]. La mutation *MPLS505N* est également décrite dans les thrombocytoses familiales et conduit également à une activation de la voie de signalisation de la tyrosine kinase JAK2.

Les mutations de *MPL* touchent approximativement 10% des MFP et 3% des TE, la plupart du temps sans association avec *JAK2V617F*. La mutation a également été rarement rapportée dans des cas de RARS-T. Les TE *MPL+* touchent préférentiellement les femmes âgées, avec un taux plaquettaire élevé et un taux d'hémoglobine bas [18].

Le tableau 1 montre la fréquence de ces trois mutations dans différentes études [4,19-24]

Tableau 1 : fréquence des mutations JAK2, CALR, MPL dans la TE selon les études.

SERIES	JAK2	CALR	MPL	TRIPLE NEGATIF
Ben said et al[4] N= 40	57,5%	30%	0%	12,5%
Kim SY et al[25] N= 79	63,3%	17,7%	2,5%	16,5%
Patients japonais [26] N=110	53,6%	19%	7,27%	20%
Mercado et al [27] N= 14	36%	28%	7,1%	28,9
Tefferi et al[28] N=299	53%	32%	3%	12%
Lin Y et al [29] N= 428	58,4%	22,7%	1,2%	17,7%
Nunes et al [30] N=23	52%	13%	4%	31%

N=nombre de cas de la TE

Les anomalies de JAK2, CALR, MPL ne sont pas les seules à évoquer dans la TE ; d'autres mutations sont décrites dans la TE : LNK ; SOCS1, 2, 3 ; TET2 ; ASXL1 [2, 25].

4. Les mutations de *LNK* :

LNK « lymphocyte specific adaptor protein » est une protéine adaptatrice dont la fonction est d'inhiber la phosphorylation de JAK2 (sauvage ou muté) après activation par les récepteurs à l'EPO ou à la TPO [26]. Elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la voie de signalisation JAK-STAT. Les mutations inhibitrices de *LNK* conduisent à une perte de fonction et entraînent une activation non régulée de la voie de signalisation JAK-STAT (Figure 3) [27]. Une quinzaine de mutations non sens, faux-sens ou délétions, ont été décrites à ce jour [28]. La majorité des mutations identifiées touchent soit le domaine d'homologie à la plekstrine soit le domaine SH2 (Src homology 2) dont les rôles respectifs sont la localisation à la membrane cellulaire et la liaison simultanée au récepteur activé et à JAK2. Les mutations *LNK* sont rares (<10% des NMP) retrouvées dans de rares cas de PV *JAK2V617F* négatif. Cependant, une étude plus récente a montré que la région C terminale pouvait être mutée chez des patients également *JAK2V617F* positif [28]. On retrouve également les mutations de *LNK* dans 3 à 6% des TE ou des myélofibroses, qu'elles soient primitives ou post-PV ou post-TE. Elles sont par contre fréquentes dans les phases blastiques ($\approx 10\%$) des NMP [29].

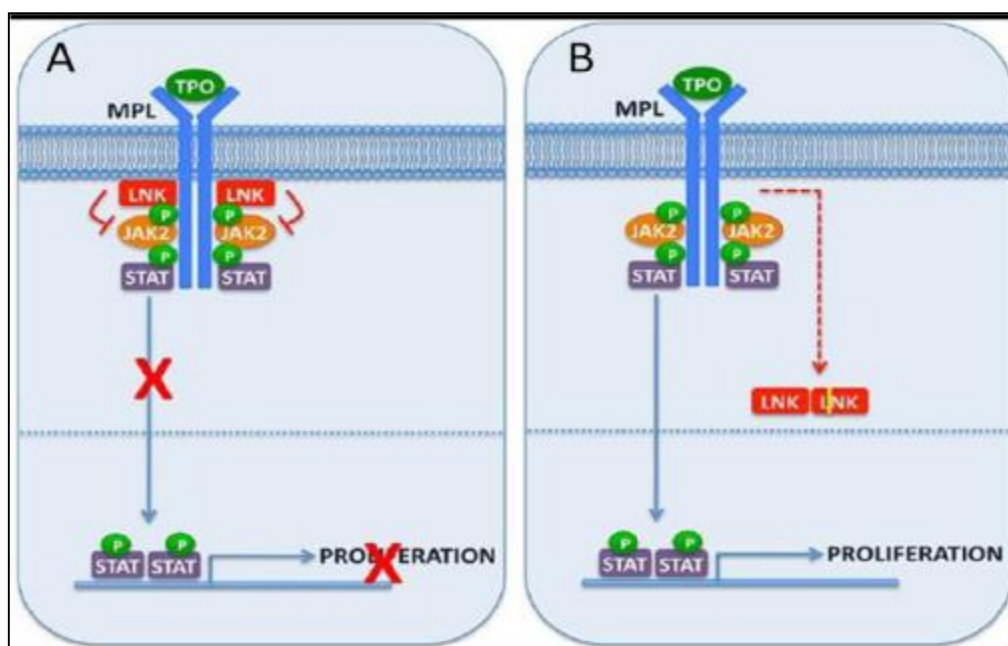


Figure 3 : Rôle de LNK dans la régulation de la signalisation JAK-STAT d'après [27] A : Rôle physiologique de LNK, inhibiteur de JAK2. B : Hypothèse du dysfonctionnement lors de mutations touchant le domaine PH de LNK à l'origine d'une anomalie de localisation.

5. Les mutations de TET2

Le gène *Ten Eleven Translocation 2* (*TET2*) est localisé sur le chromosome 4q24. Il encode pour une méthylcytosine dioxygénase, qui oxyde le groupement méthoxyle de la 5'méthylcytosine en 5'hydroxyméthylcytosine (Figure 4) [30]. La modification en 5'hydroxyméthylcytosine entraînerait une déméthylation de l'ADN. La protéine TET2 agit donc dans la régulation épigénétique de la transcription des cellules souches hématopoïétiques. *TET2* se comporte comme un gène suppresseur de tumeur dont l'inactivation par mutation joue un rôle oncogénique. Les mutations de *TET2* ont été trouvées dans toutes les régions codantes des pathologies myéloïdes et peuvent être des mutations non sens, faux sens ou décalantes [26]. Elles sont détectées par séquençage notamment haut-débit. Les mutations touchant TET2 ont été décrites chez des patients atteints de PV, TE ou MFP avec des fréquences respectives de 16%, 5% et 17% [29]. Elles sont associées ou non à la mutation *JAK2V617F* et peuvent coexister avec *MPLW515L*. L'acquisition des mutations somatiques *TET2* associées à *JAK2V617F* augmenterait l'agressivité de la PV.

Comme la mutation *JAK2V617F*, les mutations *TET2* ne sont pas spécifiques des NMP Ph-. Elles ont été découvertes dans d'autres pathologies myéloïdes notamment des syndromes myélodysplasiques, des cas de LMMC, de LAM ainsi que d'autres NMP peu classiques comme la mastocytose systémique, ou les NMP inclassables. On note la fréquence de ces mutations dans 20 à 30% des LAM secondaires à un NMP [26].

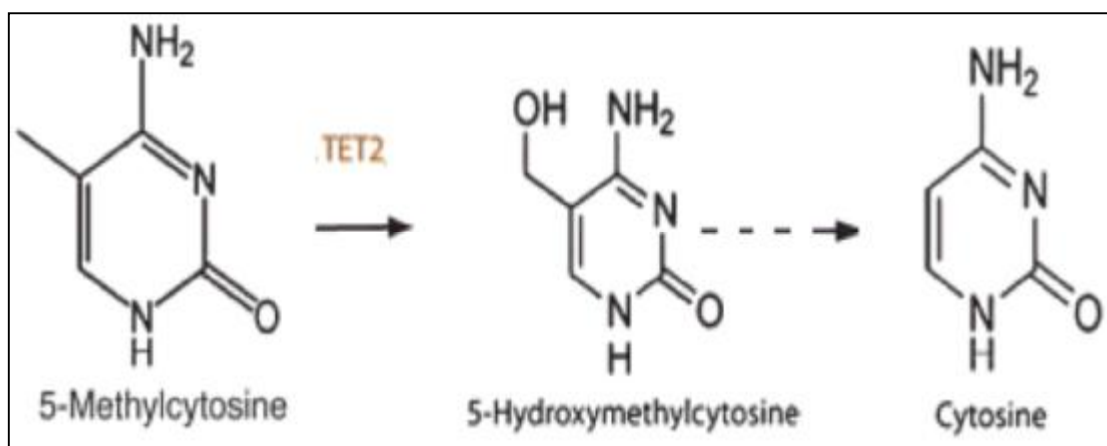


Figure 4 : Réaction enzymatique catalysée par TET2 d'après [30]

DIAGNOSTIC DE LA TE

Le bilan initial suit 4 objectifs principaux.

- ü Eliminer une thrombocytose réactionnelle
- ü Eliminer une dysmyélopoïèse
- ü Apporter des arguments en faveur du diagnostic de syndromes myéloprolifératif
- ü mettre le point sur un syndrome myéloprolifératif spécifique.

1 - Circonstance de découverte

La découverte de la maladie peut être fortuite dans deux tiers des cas, à l'occasion d'un hémogramme fait systématiquement ou pour des manifestations cliniques sans rapport avec l'hyperplaquettose. . Dans 20% des cas, l'affection peut être révélée par une thrombose initiale artérielle : accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, angine de poitrine, occlusion de l'artère rétinienne, thromboses artérielles périphériques. Ou par des thromboses veineuses : thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, thromboses portales ou des veines hépatiques. Ces thromboses révèlent la maladie dans 84% des cas. ou plus rarement par une manifestation hémorragique sans trouble de la coagulation : hémorragies cutanéomuqueuses récidivantes, rarement sévères : hématémèse ou méléna, larges hématomes, cérébroméningée.. .

La TE peut se manifester par des signes traduisant l'occlusion vasculaire de la microcirculation : érythromélgie, ulcère de la jambe, ischémie et nécrose des extrémités. Dans 30% des cas, une splénomégalie généralement modérée est retrouvée à l'examen clinique associé dans moins de 10% des cas à une HMG [31].

2- Confirmer une thrombocytose

Le biologiste doit tout d'abord s'assurer de l'exactitude de ses résultats en éliminant une fausse thrombocytose. En effet, la présence de schizocytes, de débris cellulaires ou d'une microcytose importante (volume globulaire moyen < 60 fl), peut surestimer la numération plaquettaire. Dans ce cas, la courbe de distribution des plaquettes est anormale et ne revient pas à la ligne de base, ce qui déclenche une alarme de l'automate et doit amener le technicien ou le biologiste à rendre un décompte plaquettaire non pas par impédance (taille/structure) mais par mode optique (fluorescence) si l'automate de cytologie le permet. En effet, ce mode de mesure permet une séparation formelle des schizocytes et des plaquettes.

L'hémogramme automatisé peut également être perturbé par la présence d'une cryoglobuline, qui selon les cas est plus ou moins visible sur frottis. La présence de précipités à froid peut, en fonction de leur taille, perturber la numération plaquettaire (pseudothrombocytose), voire la numération des leucocytes. Il faut alors incuber le tube pendant 1 à 2 heures au bain marie à 37°C pour dissoudre la cryoglobuline, puis analyser rapidement l'échantillon pour contourner la difficulté.

La lecture du frottis au microscope peut également permettre au biologiste d'appréhender ces différentes causes d'erreurs possibles [32].

La TE reste un diagnostic d'exclusion exigeant l'élimination, d'une part, des causes de thrombocytose réactionnelle, et d'autre part, des syndromes myélodysplasiques ou syndromes myéloprolifératifs autres [33,34]. Voir tableau 2

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle OMS 2008 [33,34]

1	Taux de plaquettes $\geq 450 \times 10^9/L^a$
2	BOM montrant une prolifération de mégacaryocytes ayant une grande taille et une morphologie mature, absence ou discrète prolifération érythroïde et granuleuse
3	Absence de critères OMS pour une PV ^b , MFP ^c , LMC ^d , SMD ^e ou autre pathologie myéloïde
4	Présence de la mutation de JAK2V617F ou autre marqueur de clonalité ou pas d'évidence pour une thrombocytose réactionnelle ^f

Le diagnostic de TE requiert la présence des 4 critères.

- a. Mesuré à plusieurs reprises.
- b. Nécessite l'échec d'un traitement par fer pour augmenter le taux d'hémoglobine aux valeurs de la PV en cas de baisse de la ferritine. L'exclusion de la maladie de Vaquez est basée sur les taux d'hémoglobine et d'hématocrite, la mesure de la masse sanguine n'étant pas requise.
- c. Nécessite l'absence significative de fibrose réticulinique, de fibrose collagénique,
- d. et de leucoérythroblastes dans le sang périphérique. La BOM ne doit pas montrer
- e. d'hypercellularité marquée (en tenant compte aussi de l'âge) et la morphologie des

- f. mégacaryocytes ne doit pas évoquer une myélofibrose primitive (mélange de
- g. mégacaryocytes petits et grands avec un rapport nucléocytoplasmique aberrant
- h. mégacaryocytes regroupés en clusters avec des noyaux hyperchromatiques, en bulbe
- i. ou irréguliers).
- j. Nécessite l'absence de BCR-ABL.
- k. Nécessite l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.
- l. Les étiologies des thrombocytoses secondaires incluent la carence martiale, la splénectomie, un syndrome inflammatoire dans le cadre d'une infection, d'une maladie systémique, d'un cancer ou d'une lymphoprolifération. Cependant, la présence d'une pathologie associée à une thrombocytose réactionnelle n'exclut pas formellement le diagnostic de TE si les 3 premiers critères sont présentes.

3-Reconnaitre une thrombocytose secondaire ou réactionnelle :[35]

C'est la situation clinique la plus fréquente puisqu'elles représentent au moins 85% des cas.

3-1- Les hyperplaquettoses transitoires

Les thrombocytoses d'entraînement (le plus souvent 600-800G/L) sont toujours asymptomatiques. Elles sont observées après un accouchement prolongé et en règle général après tout acte chirurgical important (grandes chirurgies abdominales, cardiovasculaires, orthopédiques, thoraciques,etc.) Les thrombocytoses de rebond à la suite par exemple du traitement d'une thrombopénie périphérique ou d'une stimulation médullaire franche (hémorragies abondantes, anémie hémolytique aigüe ou chronique, facteurs de croissance) ou après sevrage de l'alcool chez un éthylique.

Les thrombocytoses induites par certains médicaments. Les alcaloïdes de la pervenche (vincristine) qui sont proposés dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) : les plaquettes altérées par le médicament seraient non reconnues par le système de régulation de la thrombopoïétine (TPO) ce qui en retour stimulerait la production de TPO et en conséquence la réplication des mégacaryocytes. Citons également les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les cas publiés concernant surtout l'énoxaparine. L'hyperplaquettose peut alors révéler un SMP sous-jacent ou une carence martiale. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette thrombocytose sous HBPM : consommation initiale des plaquettes par la maladie sous-jacente, inhibition du facteur plaquettaire 4 qui est un inhibiteur

de la mégacaryocytopoïèse, ou accélération de la liaison de l'IL-6 sur les mégacaryocytes par l'héparine. Enfin, les agonistes du récepteur à la TPO récemment commercialisés ont pour but d'augmenter le taux de plaquettes des patients PTI et peuvent entrainer parfois des fluctuations importantes du taux de plaquettes atteignant des valeurs supérieures à 1000G/L.

Les thrombocytoses survenant dans les suites d'une splénectomie, qu'elle qu'en soit l'étiologie : augmentation rapide en quelques jours, dépassant parfois 1000G/L après une à trois semaines avec un retour à la normale en quelques semaines à deux mois. La 'bouffée' hyperplaquettaire peut être plus importante (jusqu'à 1500G/L) chez le petit enfant.

3-2- Les hyperplaquettoses persistantes

Les thrombocytoses liées à une carence en fer : elles sont modérées, rarement supérieures à 800G/L, mais on peut observer lors d'une anémie ferriprive sévère des chiffres de plaquettes supérieurs à 1000G/L. Il faut alors rechercher des saignements chroniques (gynécologiques ou digestifs chez l'adulte). Il y a en principe sur l'hémogramme une anémie microcytaire et hypochrome. Lorsque la carence martiale est majeure, la numération plaquettaire est normale, voire basse.

Les thrombocytoses liées aux pathologies inflammatoires chroniques : 400-1000G/L (exceptionnellement au-delà). Elles sont observés surtout au cours de la polyarthrite rhumatoïde, des connectivites, des entérocolopathies, des suppurations et autres infections prolongées. L'hyperplaquettose est souvent corrélée avec le degré de l'état inflammatoire. L'augmentation du taux de plaquettes est liée en partie à la sécrétion d'IL-6 qui stimule la mégacaryopoïèse.

Les thrombocytoses des cancers : différents contextes néoplasiques sont combinés à une thrombocytose. Une fois la thrombocytose est confirmée, il faut en premier lieu rechercher une thrombocytose réactionnelle qui occupent 80% des cas de thrombocytose [36, 6]. En effet, Griesshammer et al [37] ont mené une étude chez 732 patients hospitalisés ayant une thrombocytose $\geq 500 \text{ G/L}$. Cette thrombocytose était d'origine réactionnelle dans 88% des cas. Les infections ou les maladies inflammatoires chroniques, une maladie néoplasique sont en général reconnues grâce au contexte clinique et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique recherché systématiquement (vitesse de sédimentation associée à un dosage de la protéine c réactive). La diminution du taux de la ferritinémie permet d'identifier les thrombocytoses dues à une carence en fer. La thrombocytose peut être transitoire, comme par exemple dans les suites chirurgicales [34]. Le tableau 2 résume les principales étiologies et fréquences de thrombocytoses secondaires.

Tableau 3 : fréquence des principales étiologies de thrombocytoses secondaires selon Griesshammer et al.[37]

Toutes les suites de grandes chirurgies (abdominales, cardiovasculaires, orthopédiques et thoraciques)	42%
Infections	24%
Cancers	13%
Maladies inflammatoires chroniques	10%
Causes multiples	2%
Atteintes rénales	2%
Post-splénectomie	1,9%
Divers (saignements, carences martiales, anémies hémolytiques auto-immunes, médicaments)	1,2%
Origine indéterminée	4%

4-Reconnaitre un syndrome myélodysplasique (SMD) [35,32]

Une hyperplaquettose sanguine peut être observée au cours des SMD. Peu fréquents, il s'agit principalement de l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne associée à une thrombocytose (ARS-T) et du syndrome 5q-. Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne associée à une thrombocytose :

L'ARS est définie par une anémie (normocytaire ou typiquement macrocytaire) et une dysérythropoïèse isolée avec plus de 15% de sidéroblastes en couronne sans excès de blastes médullaires (moins de 5%). Dans certains cas, le diagnostic différentiel peut être difficile, d'autant que la mutation JAK2 V617F peut être présente dans certains SMD. Celle-ci a en effet été notamment décrite dans plus de 50% des cas d'ARS-T. En effet, l'ARS-T est une entité qui appartient provisoirement au groupe 'syndromes frontières myélodysplasiques' selon la classification OMS 2008 puisqu'elle présente des caractéristiques à la fois de SMD et de SMP (thrombocytose >450 G/l) et dysmégacaryopoïèse semblable à celle observée dans certains SMP non bcr-abl.

Syndrome myélodysplasique avec délétion isolée 5q :

Le SMD avec délétion isolée 5q, déjà identifié dans la classification OMS 2001 sous le terme de syndrome 5q-, est un SMD défini par une anémie (habituellement macrocytaire et souvent sévère), parfois une thrombocytose (une thrombopénie étant moins fréquente), une dysmégacaryopoïèse évocatrice avec des mégacaryocytes au noyau hypolobé et une délétion 5q isolée de bon pronostic. Certains patients peuvent également présenter une mutation JAK2 V617F et, en l'absence de données suffisantes, l'OMS recommande de classer ces patients dans le

groupe des SMD avec délétion 5q isolée, et non pas dans le groupe des 'syndromes frontières myélodysplasiques/ myéloprolifératifs'.

5-Reconnaitre une leucémie myéloïde chronique (LMC) [36]

L'étude de la LMC a permis pour la première fois de comprendre les mécanismes génétiques et moléculaires à l'origine d'un syndrome myéloprolifératif. C'est une maladie de la cellule souche hématopoïétique, caractérisée par la présence du chromosome Philadelphie qui correspond à une translocation entre les chromosomes 9 et 22, t(9 ;22) (q34 ;q11).

Cette translocation aboutit à la juxtaposition du gène ABL situé sur le chromosome 9 et du gène BCR sur le chromosome 22, résultant en un gène de fusion BCR-ABL qui code pour une protéine de fusion BCR-ABL à l'activité tyrosine kinase inhabituellement élevée.

Le diagnostic est souvent évoqué fortuitement devant un hémogramme montrant une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, non expliquée par un état infectieux. Des chiffres très modérés de polynucléose neutrophile, à peine supérieure à 8G/L, peuvent révéler une LMC. Il peut s'y associer une thrombocytose de valeur variable, parfois celle-ci est au premier plan (forme de LMC à début thrombocytémique), posant principalement le problème du diagnostic différentiel d'une thrombocytémie essentielle.

La formule leucocytaire réalisée au microscope est alors très utile permettant de constater d'une myélémie plus ou moins associée à un excès de basophiles, très en faveur du diagnostic de LMC. Ce point avait été souligné dès 1988 par certains

auteurs qui, en reprenant les frottis sanguins de six cas de thrombocytose 'isolée' Philadelphie positive, avaient retrouvé une basophilie à quatre reprises.

Le diagnostic positif sera alors assuré par la mise en évidence du transcrit BCR-ABL sur un prélèvement sanguin. La large disponibilité de cet examen rapide permet des diagnostics de LMC de plus en plus précoces. Une thérapeutique ciblée par inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase BCR-ABL, rapidement efficace sur l'hyperleucocytose et la thrombocytose, peut ainsi être débutée. Il existe maintenant deux générations d'inhibiteurs spécifiques : imatinib (Glivec®), puis Nilotinib (Tasigna®) et Dasatinib (Sprycel®).

6 - Reconnaitre une TE

La TE est associée dans 80% à des anomalies génétiques qui permettent de réconforter le diagnostic notamment les mutations JAK2, CALR, MPL. En effet, depuis 2005, la mutation JAK2 est retrouvée dans 50 à 60% des TE, et depuis 2006, MPL a permis de rattraper 5 à 10% des cas. La découverte récente, en décembre 2013 de la mutation CALR a anticipé dans le diagnostic de la TE dans 25% des cas. Seulement 10% des cas restaient dépourvus de diagnostic moléculaire [4]. Ces mutations ont permis une évolution importante des critères diagnostiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008. Ces critères, au nombre de quatre, doivent tous être présents. Voir tableau 3

Ainsi, d'un point de vue diagnostique, un patient ayant une thrombocytose et porteur d'une des mutations JAK2, CALR, MPL est atteint avec certitude d'un SMP autre que la LMC. Le diagnostic de thrombocytose secondaire est alors éliminé avec

certitude. Néanmoins, la PV, la MFP et sa forme pré-fibrotique peuvent porter le masque d'une TE et se présenter comme une thrombocytose isolée.

6-1-Eliminer une PV [16,35]

Comme tous les autres SMP, la PV peut être associée à une thrombocytose dans 50% des cas. Pour éliminer une polyglobulie vraie qui oriente vers le diagnostic, il faut traiter une carence martiale qui peut masquer une polyglobulie et ne pas hésiter à effectuer une mesure isotopique de la masse sanguine en cas d'hémoglobine supérieure à 18,5g/dl chez l'homme et 16,5g/dl chez la femme (hématocrite supérieur à 50% et 48% respectivement). L'analyse de la mutation V617F de JAK2 (présente dans 95% des PV) ne permet pas de discriminer les SMP entre eux. Dans la PV, la prévalence d'érythrocytes porteurs d'une homozygotie pour la mutation de JAK2 augmente avec l'évolution de la maladie. A l'inverse, l'homozygotie est un évènement rare dans la TE. Quantitativement, un ratio supérieur à 50% devrait donc pouvoir éliminer une TE. Quelques patients supplémentaires (1à2%) sont porteurs d'une mutation de l'exon 12 de JAK2, qui n'a pas été retrouvée dans la TE.

6-2-Eliminer une MFP et sa forme préfibrotique

La MFP peut être généralement exclue par l'absence d'une splénomégalie significative, l'absence d'une anémie inexpliquée, et sur le frottis sanguin par l'absence de dacryocytes ou d'érythroblastes circulants [6,36]. Néanmoins, si une MFP est suspectée, il est nécessaire de pratiquer une analyse médullaire pour faire la différence entre les deux pathologies. Dans la TE, il ya une prolifération accentuée de mégacaryocytes géants à noyaux hyperlobés ayant tendance au groupement en amas au contact de sinus souvent dilatés et/ou des trabécules osseux [35] (Figure 5). L'érythropoïèse et la granulopoïèse sont normales [36] ; au contraire dans la MFP,

il ya une hypercellularité avec augmentation de la granulopoïèse, une diminution de l'érythropoïèse et une dysmégacaryopoïèse avec la présence d'une fibrose de collagène [33].

La forme préfibrotique de la myélofibrose primitive constitue le principal diagnostic différentiel avec la TE d'après thiele et al [38,39]. L'intérêt de distinguer cette pathologie de la TE réside dans le pronostic qui est très différent selon que l'on s'adresse à une TE vraie, qui est de bon pronostic, ou à la forme préfibrotique de la myélofibrose, qui est de mauvais pronostic [40]. La forme préfibrotique est caractérisée sur le plan médullaire par une hypercellularité, une prolifération neutrophilique, une densification réticulinique minime et parfois absente, et une augmentation de la mégacaryocytopoïèse associée à une dysplasie mégacaryocytaire. Elle est considérée comme spécifique des stades précoces de MFP. Ce qui distingue cette forme avec la TE vraie est la fréquence et l'intensité de la progression de la fibrose qui est associée par la suite à l'apparition des signes cliniques de MFP [1,35]. En effet, d'après thiele et al, 50% des formes pré-fibrotiques sont transformées en myélofibrose primitive après un délai de 38 ± 30 mois [38, 39].

La figure 6 montre un algorithme diagnostique devant une thrombocytose

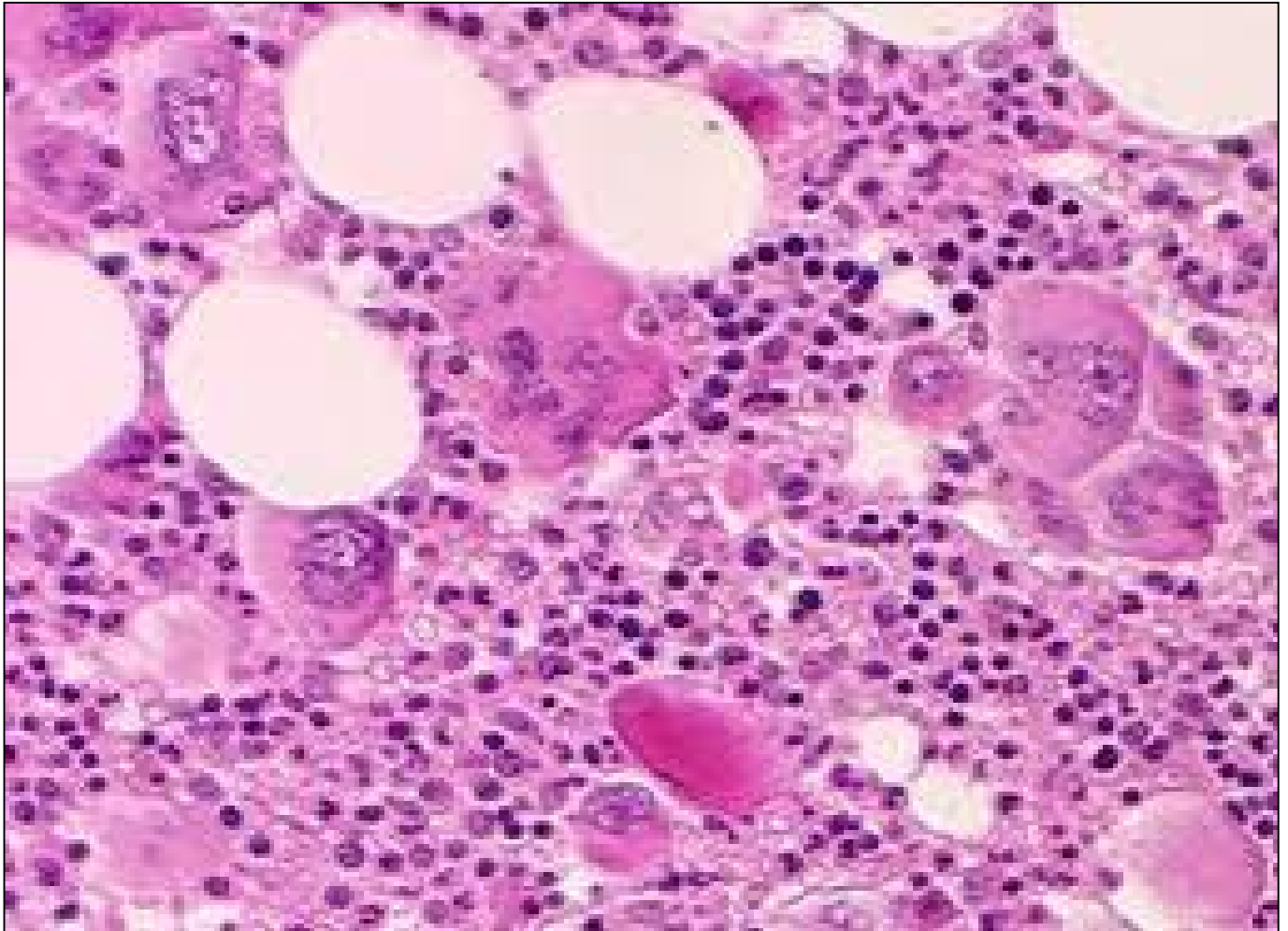


Figure 5 :BOM d'une TE colorée à l'Hemalun-Eosine-Safran (HES)

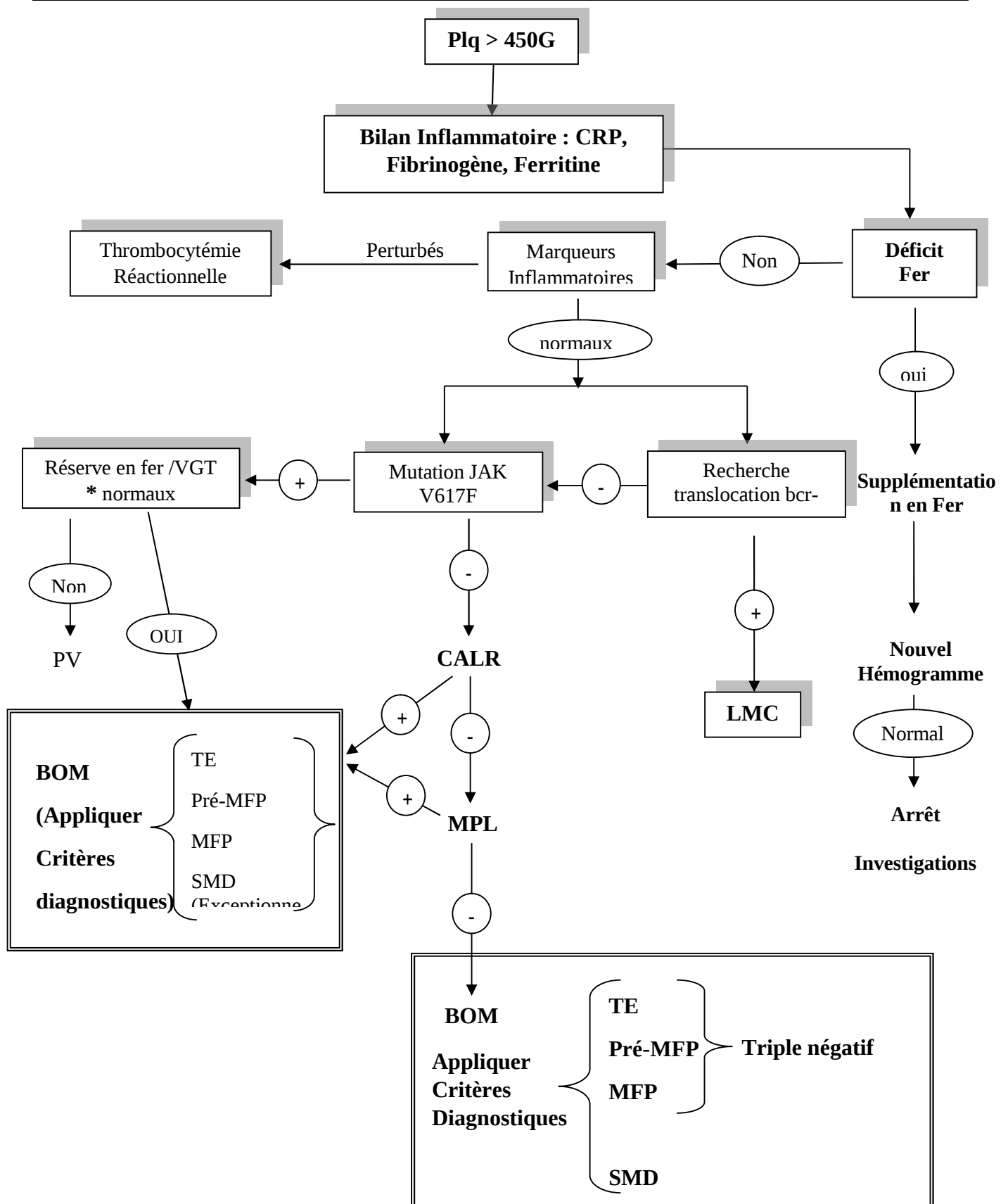


Figure 6 : Démarche diagnostique devant une thrombocytose [8, 9, 21]

VGT * : volume globulaire totale

EVOLUTION

A- Espoir de vie [1,2,3]:

- ü profil évolutif relativement stable : survie de 70 % à 7 ans.
- ü diminution significative de survie chez les patients de moins de 55 ans
- ü Une proposition de stratification a été proposée par Gangat et al. :

1-Variables pronostiques :

- § Age > 60ans ;
- § Hémoglobine <12g/dl chez les femmes et <13.5g/dl chez l'homme ;
- § Leucocytose >15.000x10⁶/L.

2- Modèle pronostique :

- Low risk: aucun facteur de risque médiane 23 ans ;
- Intermediate risk: 1 des 3 facteurs de risque médiane 16ans ;
- High risk: ≥ 2 facteurs de risque médiane 9.25ans.

B- complication vasculaire :

1- Accident thrombotique macrovasculaire [6]

- la fréquence est évaluée à 6,6 pour 100 patients /an (1,2 témoins)
- Les facteurs de risques :
 - o Age : <40: 1.3, 40-60: 6.3, >60: 15.1*
 - o Antécédents de thrombose : Non: 3.4 Oui:31.4
 - o Traitement : 1,5 / 100 traités 7,4 /100 non traités.
 - o La présence de facteurs de risque cardiovasculaire
 - o Le sexe masculin.
 - o Présence d'anomalie de la coagulation.

- o plaquettes $>1\ 500\ 10^9/l$ et l'hyperleucocytose.
- o autres : PSPM, clonalité de l'hématopoïèse, PRV-1, ↓ de l'EPO ou PSPE, l'expression de c-Mpl.

2- le risque hémorragique [1,2]

- La fréquence estimée à 0,33 pour 100 patients/années
- Les facteurs de risques :
 - 1- Nombre de plaquettes à partir de $1\ 000\ 000/mm^3$ à $1\ 500\ 000$.
 - 2- fortes doses d'anti-agrégant plaquettaire (aspirine + + +).

3- les manifestations ischémiques de la microcirculation [1,2]:

- Considéré comme le risque le plus fréquent (1/3 des cas).
- Leur récurrence n'est pas évaluée.
- Dues à une activation des plaquettes, dès que leur nombre dépasse $400\ 10^9/l$
- Souvent comptabilisé avec le risque thrombotique.

C- Complications dues à la progression clonale [1,2]

1-Progression vers la polyglobulie

- 5 à 6,5 % des cas, après 29 mois.
- témoignent d'un chevauchement entre ces deux SMP Ph-négatifs.
- patients porteurs de la mutation V617F de JAK2 + + +.
- D'autres paramètres pvt prédire cette évolution : PSPE, d'une diminution d'EPO de l'expression de PRV-1.

2-Progression vers la myélofibrose

- phénomène tardif dont la fréquence semble augmenter avec le temps.
- La fréquence estimée : entre 5 et 10% après 8ans
- 50% des IMF-0 et IMF-1 devenues de vraies SM après un délai de 3 ans.

3-Transformation en leucémie aiguë ou en myélodysplasie [6]

- Evénement le plus grave
- La fréquence varie entre 0,6 et 6,1 %.
- phénomène tardif, délai compris entre 6,7 et 9,7 ans
- Myéloblastiques+ + + + lymphoblastiques: exceptionnel.
- Les facteurs de risque : anomalies cytogénétiques, myélofibrose, l'utilisation d'un traitement cytotoxique.
- stratification pronostic :
 - ▼ Variable pronostiques:
 - Hémoglobine <12g/dl ♀ <13.5g/dl ♂.
 - Plaquettes $\geq 1000 \times 10^9/L$.
 - ▼ Modèle pronostique :
 - Low risk: aucun des facteurs de risque 0.4%

- Intermediate risk: 1 facteur de risque 4.8%
- High risk: les 2 facteurs de risque : 6.5%

D- La stratification pronostic de la TE:

1- Patients à haut risque

- Age: le risque augmente de façon significative après 60 ans
- Antécédents de thrombose : observée au moment du diagnostic ou auparavant.
- Un nombre de plaquettes $> 1500 \times 10^9 / L$

2- Patients à risque intermédiaire

- Un âge compris entre 40 et 60 ans.
- Des facteurs de risque cardiovasculaire bien établis (hypertension, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, obésité).
- proposé aussi quand le chiffre de plaquettes est compris entre 1000 et $1500 \times 10^9 / L$

3- Patients à faible risque

- Patients âgés de moins de 40 ans
- Patients affectés par aucun des critères de haut risque
- Patient sans facteur de risque cardiovasculaire ni thrombophilie

TRAITEMENT

A-But : [16,31]

- Avant tout de réduire le chiffre de plaquettes dans le but de réduire le risque d'accidents thrombotiques, principale cause de mortalité et de morbidité ;
- Amélioration de la qualité de vie, symptômes de troubles microcirculatoires et l'espérance de vie ;
- Traitement ajusté en fonction de la stratification par facteur de risque en tenant compte des toxicités à court et long terme.

B-les moyens thérapeutiques

1- Abstention + surveillance

2- Les médicaments cytoréducteurs :

a- hydroxyurée :

- traitement de référence
- Avantages : 91 % de RC ou RP, excellente tolérance et faible toxicité hématologique à court terme sont solidement établies.
- N'a pas de pouvoir mutagène en théorie.
- Effets secondaires: La toxicité cutanéomuqueuse, pancytopenie.

b- pipobroman :

- Avantages: 95 % de RC ou RP , bonne tolérance et sa faible toxicité hématologique à court terme sont bien établies
- le risque cumulatif de thrombose est estimé à 7 %, 14 % et 18 % respectivement à 5, 10 et 15 ans.
- risque leucémogène cumulé à 0 %, 3 % et 6 % respectivement à 5, 10 et 15 ans.

c- l'interféron :

- Efficacité : Le taux de réponse global est supérieur à 80 %.
- La toxicité et le coût sont les obstacles majeurs.
- La seule indication consacrée par l'usage est la TE chez la femme enceinte.

d- L'anagrélide :

- effet cytoréducteur exclusivement sur les plaquettes
- L'efficacité : 94 % de réponse , peut être très précoce ;
- Aucune transformation leucémique imputable au produit n'a été signalée ;
- Effet Ilaires: céphalées (14 %), palpitations (9 %), rétention hydrosodée (6 %) et diarrhée (5 %), rarement des problèmes cardiovasculaires plus sérieux (myocardiopathies réversibles).

e- Busulfan :

- Utilisé surtout chez les individus très âgés,

3- Les antiagrégants plaquettaires :

- prévention des complications vasculaires.
- Aspirine à faible dose + + + + , ticlopidine
- Autres : clopidogrel et l'abciximab : on manque de données
- contre-indications :
 - les antécédents d'hémorragie digestive ;
 - plaquettes > à 1 500 10⁹/l ;
 - La maladie de Willebrand acquise ;
 - La préparation à un acte chirurgical

C- Les indications :[1,2,16,31]

Qui traité ?

- Les recommandations établies par la conférence de consensus italienne sont les plus utilisées et proposent :
- L'abstention de traitement s'est en peu à peu imposée chez les patients considérés comme à faible risque thrombotique ou hémorragique du fait de l'ensemble des facteurs négatifs déjà cités :
 - ü âge inférieur à 60 ans,
 - ü nombre de plaquettes inférieur à 1 500 10⁹/l
 - ü et absence de signe clinique thrombotique ou hémorragique
- Pour les autres formes le traitement est indiqué.

Quels traitements ? selon ELN

1- patients à haut risque :

- la thérapeutique de référence pour la réduction du risque vasculaire est l'hydroxyurée,
- 2ème ligne : l'anagrélide et l'interféron pipobroman.

2- Alternatives thérapeutiques chez les sujets jeunes avec risque intermédiaire :

- médicaments cytoréducteurs dépourvus d'effet leucémogène (interféron alpha et anagrélide).
- L'interféron, est consacré actuellement au traitement des femmes enceintes avec un haut risque.

3- indications des traitements par les antiagrégants

- La présence de manifestations ischémiques + + +
- Autres :
 - * au cours de la grossesse,
 - * pour la prévention secondaire des thromboses artérielles.

D- Evaluation de la réponse: Critères de l'ELN: réponse hématologique TE

Response grade	Definition
Complete Response	1. Platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, AND 2. No disease related symptoms* , AND 3. Normal spleen size on imaging, AND 4. White blood cell count $\leq 10 \times 10^9/L$
Partial Response	In patients who do not fulfil the criteria for complete response: 1. Platelet count $\leq 600 \times 10^9/L$ or decrease greater than 50% from baseline
No Response	Any response that does not satisfy partial response

E- Modulation de la surveillance Axer sur

- S'assurer de l'efficacité du traitement, l'absence de résistance et d'effets secondaires.
- Dépister et tenter de prédire la survenue d'événements cliniques ou anomalies biologiques qui imposeraient une thérapies ciblées (thrombose).
- Préciser et tenter de prédire l'évolution vers un autres syndromes myéloprolifératifs ou vers une leucémie.

nouvelles molécules :

- ü Inhibiteurs de JAK
- ü HDAC
- ü Immunomodulateurs
- ü mTOR
- ü Bcl-XI

Inhibiteurs Jak2 :

- ü Plusieurs molécules en cours de développement clinique
- ü Caractéristiques communes
 - Voie orale
 - Inhibiteurs non spécifiques de la mutation V617F
 - Non spécifiques de JAK2 (tous ont une certaine activité contre les autres kinases de la famille JAK)
 - Bonne tolérance à court terme
 - Effet « anti-inflammatoire » rapide
- ü INC424 (Incyte / Novartis)
 - Premier anti-JAK2 en cours d'essai randomisé (MF)

- Essai de phase 2 dans les PV et TE résistantes à l'HU, multicentrique (USA et Italie)
- Objectifs : efficacité, tolérance, évolution %V617F, qualité de vie

CONCLUSION

La TE a bénéficié de la découverte des mutations JAK2, CALR et MLP qui correspondent presque à 90% des cas et qui font parti actuellement des critères diagnostiques. Ces mutations ont changé la démarche diagnostique des syndromes myéloproliférative. Cependant, la BOM garde une place prépondérante dans le diagnostic de la TE, notamment pour la distinguer avec la forme préfibrotique de la MFP qui évoluait vers la myélofibrose à la différence d'une TE pure.

REFERENCES

- 1-Viallard JF, Parrens M. Avancées récentes dans la thrombocytemie essentielle.mt.2009;15(1):35-46
- 2- Costello R, Sanchez C, Farnault L, Mercier C, Bergoin V, Le Treut T et al. Thrombocytemie essentielle. EMC-Hématologie.2013;8(2):1-11[Article 13-020-B-05]
- 3-Andrieux J, Baranger L, Nabera CB, Eclache V, Mozziconacci MJ. Groupe français de cytogénétique hématologique(GFCH). Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des syndromes myéloprolifératifs autres que la leucémie myéloïde chronique établies par le Groupe français de cytogénétique hématologique(GFCH). Pathol Biol.2004;52(5):241-4.
- 4-Ben Said M, Gandrille S, Fischer AM, Darnige L. Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec thrombocytemie essentielle en fonction de leur statut mutationnel JAK2 ou CALR : étude monocentrique de 40 patients et revue de la littérature. Pathol Biol(Paris) (2015).
- 5-Brière J, Belluci S, Abgrall JF, Baumelou E, Brière JF, Bryon PA et al. Thrombocytemie essentielle: nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques. Hématologie.2006;12(5):315-29.
- 6-Brière.J. Thrombocytemie essentielle. Critères du diagnostic. Stratification pronostique. Ebauche de stratégie thérapeutique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie 2006 ;13-020-B-05
- 7-Lachhab A.Néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatif : Avancées actuelles.Thèse n°76/2012.
- 8- Ihle JN, Gilliland DG. Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders. Curr Opin.Genet Dev. 2007 Feb;17(1):8-14.

- 9- Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2435-7.
- 10- Jensen MK, de Nully Brown P, Nielsen OJ, Hasselbalch HC. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol*. 2000 Aug;65(2):132-9.
- 11- Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
- 12- Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA. *Biologie moléculaire de la cellule*: De Boeck, 2005.
- 13- Xu X, Zhang Q, Luo J, Xing S, Li Q, Krantz SB, et al. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):339-42.
- 14- Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, Aboudola S, Hsi ED, Theil KS, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2173-81.
- 15- Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005 Sep 15;106(6):2162-8.
- 16- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015; 90(2):162-73.
- 17- Moliterno AR, Williams DM, Gutierrez-Alamillo LI, Salvatori R, Ingersoll RG, Spivak JL. Mpl Baltimore: a thrombopoietin receptor polymorphism associated with thrombocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 3;101(31):11444-7.

- 18- Boyd EM, Bench AJ, Goday-Fernandez A, Anand S, Vaghela KJ, Beer P, et al. Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2010 Apr;149(2):250-7.
- 19-Kim SY, Im K, Park SN, Kwo J, Kim JA, Lee DS. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol.*2015;143:635-44.
- 20- Letters to the editor. JAK, CALR, and MPL mutation spectrum in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Haematologia.*2015;100:e46-8.
- 21-Mercado NL, Becerra SJ, Eisele JG, Pedraza PC, Olivera VG, Nunez VR. The mutation profile of JAK2, MPL and CALR in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.*2015 8(1): 16-21.
- 22-Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL, Finke C, Belachew AA, Ketterling RP et al. Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia.*2014 ; 28:2300-3
- 23-Lin Y, Liu E, Sun Q, Ma J, Li QH, Cao Z et al. The prevalence of JAK2, MPL, and CALR mutations in Chinese patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol.*2015;144(1):165-71.
- 24-Nunes DPT, de Lima LT, Chauffaille ML, Neto MM, Santos MTD, Cliquet MG, Shinohara EMG. CALR mutations screening in wild type JAK2V617F and MPLW515K/L Brazilian myeloproliferative neoplasm patients. *Blood Cells, Mol Dis.*2015;55(3):236-40.

- 25- Besancenot R, Pasquier F, Giraudier S. Actualités 2011 sur la physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs classiques hors LMC (polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle et myélofibrose primaire). RFL.2011;433:41-6.
- 26- Gery S, Cao Q, Gueller S, Xing H, Tefferi A, Koeffler HP. Lnk inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2 mutant, JAK2V617F. J Leukoc Biol. 2009 Jun;85(6):957-65.
- 27- Oh ST, Simonds EF, Jones C, Hale MB, Goltsev Y, Gibbs KD, Jr., et al. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms. Blood. 2010 Aug 12;116(6):988-92.
- 28- Ha JS, Jeon DS. Possible new LNK mutations in myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2011 Oct;86(10):866-8.
- 29- Pardanani A, Lasho T, Finke C, Oh ST, Gotlib J, Tefferi A. LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. Leukemia. 2010 Oct;24(10):1713-8.
- 30- Abdel-Wahab O. Genetics of the myeloproliferative neoplasms. Curr Opin Hematol. 2011 Mar;18(2):117-23.
- 31- Brière J. Essential thrombocythemia. Orphanet J Rare Dis.2007; 2(3):1-17.
- 32- J. Bruge-Debreu, A. Charpentier. Thrombocytose : conduite à tenir au laboratoire. EMC-Biologie médicale.2013;8(2):1-8
- 33- Cheminant M, Delarue R. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient porteur d'une thrombocytose. Rev Med Int.2013;34:465-71.
- 34- Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. Blood 2011;117(5):1472-82.
- 35- Viaillard J-F. Conduite à tenir devant une thrombocytose. Rev Med Int.2010; 333-8.

- 36-Roos-Weil.D, Imbert.M. Un piège diagnostique à éviter: à propos d'un cas d'hyperplaquettose de découverte fortuite. RFL.2009;415:85-8.
- 37-Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J Intern Med.1999; 245(3): 295-300.
- 38-Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. Ann Hematol.2001;80:160-5.
- 39- Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic differentiation of essential thrombocythemia from thrombocythemias associated with chronic idiopathic myelofibrosis by discriminate analysis of bone marrow features –a clinicopathological study on 272 patients.Histol Histopathol.2003;18(1):93-102.
- 40-Rage O, Parrens M, Brière J, Lippert E, Milpied N, Pellegrin JL, Viallard JF. Intérêt de la biopsie ostéomédullaire dans la thrombocytémie essentielle. Presse