

**UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI-  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

*ANNEE: 2012*

*THESE N°: 76*

**NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES  
BCR-ABL NÉGATIF : AVANCÉES ACTUELLES**

*Thèse*

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. LACHHAB Amal**  
*Née le 30 Aout 1987 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie*

**MOTS CLES** : Néoplasie myéloproliférative - Classification - bcr-abl - JAK2

**JURY**

**Mr. A.BELMEKKI**

Professeur d'hématologie

**Mr. A.MASRAR**

Professeur d'hématologie biologique

**Mme. N.MESSAOUDI**

Professeur agrégé d'hématologie biologique

**Mr. A.DAMI**

Professeur agrégé de biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général: Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 11. Pr. ABROUQ Ali\*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek \*
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENS Aid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain \*
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor\*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

44.	Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46.	Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrique
56.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60.	Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

63.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
71.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
83.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

84.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
87.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss\*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi\*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed\*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed\*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie

137. Pr. HANINE Ahmed\*  
 138. Pr. JALIL Abdelouahed  
 139. Pr. LAKHDAR Amina  
 140. Pr. MOUANE Nezha

Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

**Mars 1995**

141. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 142. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 144. Pr. BARGACH Samir  
 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*  
 146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha  
 147. Pr. CHAARI Jilali\*  
 148. Pr. DIMOU M'barek\*  
 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 152. Pr. FERHATI Driss  
 153. Pr. HASSOUNI Fadil  
 154. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 157. Pr. MANSOURI Aziz  
 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 159. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

162. Pr. AMIL Touriya\*  
 163. Pr. BELKACEM Rachid  
 164. Pr. BELMAHI Amin  
 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 168. Pr. GAOUZI Ahmed  
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 172. Pr. MOULINE Soumaya  
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-ptisiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

**Novembre 1997**

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 179. Pr. BIROUK Nazha  
 180. Pr. BOULAICH Mohamed  
 181. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 182. Pr. DERRAZ Said  
 183. Pr. ERREIMI Naima  
 184. Pr. FELLAT Nadia

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.RL.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie

185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 186. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 187. Pr. KANOUNI NAWAL  
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 191. Pr. NAZI M'barek\*  
 192. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 193. Pr. SAFI Lahcen\*  
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA  
 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 198. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 199. Pr. BENOMAR ALI  
 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 201. Pr. ER RIHANI Hassan  
 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 203. Pr. KABBAJ Najat  
 204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid\*  
 206. Pr. KHATOURI ALI\*  
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
 Cardiologie  
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed\*  
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 213. Pr. CHAOUI Zineb  
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 218. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 219. Pr. GHANNAM Rachid  
 220. Pr. HAMMANI Lahcen  
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 222. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 225. Pr. TACHINANTE Rajae  
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie



228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 230. Pr. BENAMR Said  
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabihha  
 232. Pr. CHERTI Mohammed  
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 234. Pr. EL HASSANI Amine  
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 236. Pr. EL KHADER Khalid  
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 239. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 240. Pr. LACHKAR Azzouz  
 241. Pr. LAHLOU Abdou  
 242. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 243. Pr. MAHASSINI Najat  
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 245. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

### Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil  
 248. Pr. AOUAD Aicha  
 249. Pr. BALKHI Hicham\*  
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 252. Pr. BENAMAR Loubna  
 253. Pr. BENAMOR Jouda  
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 255. Pr. BENNANI Rajae  
 256. Pr. BENOUCACHANE Thami  
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 258. Pr. BERRADA Rachid  
 259. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 263. Pr. CHAT Latifa  
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 265. Pr. DAALI Mustapha\*  
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 270. Pr. EL MADHI Tarik  
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 274. Pr. ETTAIR Said  
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 276. Pr. GOURINDA Hassan  
 277. Pr. HRORA Abdelmalek

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale

278. Pr. KABBAJ Saad  
 279. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 281. Pr. LEKEHAL Brahim  
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 283. Pr. MEDARHRI Jalil  
 284. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 285. Pr. MOHSINE Raouf  
 286. Pr. NABIL Samira  
 287. Pr. NOUINI Yassine  
 288. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 289. Pr. SABBAAH Farid  
 290. Pr. SEFIANI Yasser  
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

### Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
 295. Pr. AMRI Rachida  
 296. Pr. AOURARH Aziz\*  
 297. Pr. BAMOU Youssef \*  
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 300. Pr. BENZEKRI Laila  
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 313. Pr. HADDOUR Leila  
 314. Pr. HAJJI Zakia  
 315. Pr. IKEN Ali  
 316. Pr. ISMAEL Farid  
 317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
 318. Pr. KRIOULE Yamina  
 319. Pr. LAGHMARI Mina  
 320. Pr. MABROUK Hfid\*  
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 326. Pr. RACHID Khalid \*  
 327. Pr. RAISS Mohamed  
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 329. Pr. RHOU Hakima

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie

330. Pr. SIAH Samir \*  
 331. Pr. THIMOU Amal  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2004**

334. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 335. Pr. AMRANI Mariam  
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 340. Pr. BOULAADAS Malik  
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 342. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 343. Pr. CHERRADI Nadia  
 344. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 348. Pr. HACHI Hafid  
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 351. Pr. KHABOUZE Samira  
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 353. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 354. Pr. MOUGHIL Said  
 355. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 356. Pr. SAADI Nozha  
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 358. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 359. Pr. TIJAMI Fouad  
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

**Janvier 2005**

361. Pr. ABBASSI Abdellah  
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 364. Pr. ALLALI Fadoua  
 365. Pr. AMAR Yamama  
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 367. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 368. Pr. BAHIRI Rachid  
 369. Pr. BARKAT Amina  
 370. Pr. BENHALIMA Hanane  
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 372. Pr. BENYASS Aatif  
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 374. Pr. BOUKLATA Salwa  
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie

376. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 378. Pr. HAJJI Leila  
 379. Pr. HESSISEN Leila  
 380. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 381. Pr. KARIM Abdelouahed  
 382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed\*  
 383. Pr. LAAROOUSSI Mohamed  
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 385. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 386. Pr. RAGALA Abdelhak  
 387. Pr. SBIHI Souad  
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtissam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie

457. Pr. TELLAL Saida\*  
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI Housseini Leila  
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
463. Pr. TOUATI Zakia  
464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
466. Pr. SELKANE Chakir\*  
467. Pr. EL BEKKALI Yousef \*  
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
469. Pr. EL ABSI Mohamed  
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
473. Pr. GHARIB Nouredine  
474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
475. Pr. ISMAILI Nadia  
476. Pr. MASRAR Azlarab  
477. Pr. RABHI Moncef \*  
478. Pr. MRABET Mustapha \*  
479. Pr. SEKHSOKH Yassine \*  
480. Pr. SEFFAR Myriame  
481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
482. Pr. MRANI Saad \*  
483. Pr. GANA Rachid  
484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
485. Pr. TACHFOUTI Samira  
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
487. Pr. MELLAL Zakaria  
488. Pr. AMMAR Haddou \*  
489. Pr. AOUI Sarra  
490. Pr. TLIGUI Houssain  
491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
492. Pr. ACHACHI Leila  
493. Pr. MARC Karima  
494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
496. Pr. EL OMARI Fatima  
497. Pr. MAHI Mohamed \*  
498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
499. Pr. KEBDANI Tayeb  
500. Pr. SIFAT Hassan \*  
501. Pr. HADADI Khalid \*  
502. Pr. ABIDI Khalid  
503. Pr. MADANI Naoufel  
504. Pr. TANANE Mansour \*  
505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique  
Anesthésie réanimation  
Anesthésier réanimation  
Anesthésie réanimation  
Anesthésie réanimation  
Cardiologie  
Biochimie  
Biochimie  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie plastique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Dermatologie  
Hématologie biologique  
Médecine interne  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Virologie  
Neuro chirurgie  
Oncologie médicale  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
ORL  
Parasitologie  
Parasitologie  
Parasitologie  
Pneumo phtisiologie  
Pneumo phtisiologie  
Pharmacie clinique  
Pharmacie galénique  
Psychiatrie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Réanimation médicale  
Réanimation médicale  
Traumatologie orthopédie  
Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
Pr. AZENDOUR Hicham \*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAIR Said\*  
Pr. L'kassimi Hachemi\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie  
Cardiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Gynécologie obstétrique  
Hématologie biologique  
Hématologie biologique  
Hématologie clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. KANOUNI Lamya  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiothérapie  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

### ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

#### PROFESSEUR

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# *Dédicaces*







*A toute la famille LACHHAB*

*A ma chère mère*

*Au mémoire de mon père*


*A mes frères*

*A mes sœurs*

*A mes beaux frères et mes belles  
soeurs*



*A mes neveux*



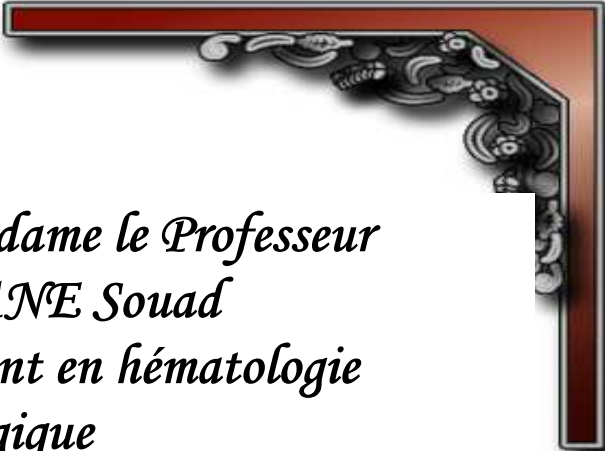
*A mes meilleurs amis  
Aicha, Amal, Dounia, Hanane,  
Hind, Ilham, Zhor,  
Fatimazahra*

*A Zakaria LOUZA*

*A tous les amis pharmaciens de  
la promotion 2008/2009 de la  
faculté de Médecine et de  
Pharmacie de Rabat*




*Et à tous mes professeurs*



*À notre maitre Madame le Professeur  
BENKIRANE Souad  
Professeur Assistant en hématologie  
biologique*

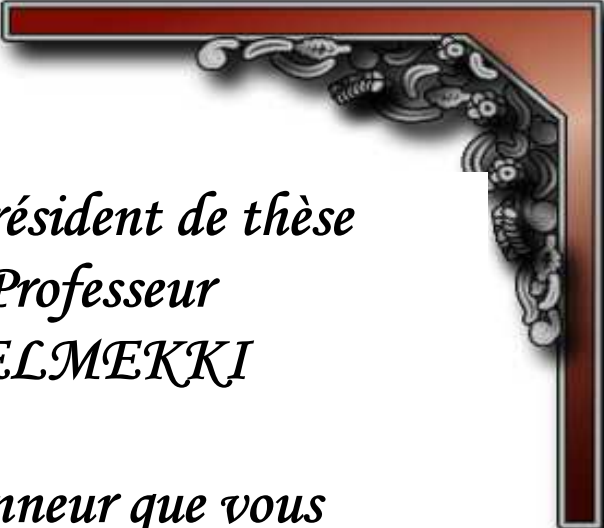
*Je vous exprime mes plus vifs  
remerciements pour votre  
temps et votre gentillesse.*

*Je vous prie de trouver, ici,  
le témoignage de ma  
reconnaissance*



# *Remerciements*






*À notre maitre et président de thèse  
Monsieur le Professeur  
Abdelkader BELMEKKI*

*C'est un grand honneur que vous  
nous faites en acceptant de présider  
le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maitre de vous  
témoigner ici notre profonde  
gratitude et notre respect.*

*Veillez accepter cher Maitre nos  
vifs remerciements pour la présence  
et la sympathie dont vous avez fait  
preuve.*






*À Notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Monsieur le Professeur  
Azlarab MASRAR*

*C'est un grand honneur que vous nous  
avez fait en acceptant d'être le  
rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce  
travail et vous avez su nous guider avec  
simplicité et gentillesse jusqu'à sa  
réalisation.*

*Votre bonté et votre rigueur de travail  
resteront pour le meilleur exemple.*





*Veillez accepter cher maître nos vifs  
remerciements pour l'aide de la  
compréhension que vous nous avez  
apporté durant l'élaboration de ce travail.*



*À notre maitre et juge de thèse  
Madame le Professeur  
Nezha MESSAOUDI*

*Votre assistance parmi les membres du  
jury de thèse nous honore beaucoup.  
Votre qualité d'enseignement nous a  
énormément imprégné, votre  
sympathie et votre gentillesse nous  
encouragent et nous incite d'avantage  
à vouloir puiser de votre savoir.  
Permettez-nous chère professeur de  
vous exprimer nos remerciements les  
plus sincères.*






*À notre maître et juge de thèse  
Monsieur le Professeur  
Abdellah DAMI*

*Votre assistance parmi les membres  
de notre jury de thèse nous honore.*

*Croyez cher professeur en notre  
sincère gratitude et pour l'estime  
qu'on vous porte.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs  
remerciements et nous vous prions  
de trouver, ici, le témoignage de  
notre reconnaissance et notre  
profond respect.*





*Liste des figures,  
tableaux et  
abréviations*



## Listes des figures

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	<b>Anomalies cytologiques des hématies visibles dans la MFP</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Phénomène de disomie uniparentale</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Rôle physiologique de JAK2 dans la transduction du signal de l'EPO</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>Mutations touchant l'exon 12 de <i>JAK2</i></b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Aspect caractéristique de la moelle sur la BOM de patients porteurs de mutations de l'exon</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Rôle de LNK dans la régulation de la signalisation JAK-STAT</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Réaction enzymatique catalysée par TET2</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>Démarche thérapeutique dans la Polyglobulie de Vaquez hors grossesse</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Démarche thérapeutique dans la Thrombocytémie Essentielle hors grossesse</b>	<b>50</b>
<b>10</b>	<b>Formules structurales des principales molécules chimiques utilisées comme cytoréducteur dans la PV ou dans la TE</b>	<b>51</b>
<b>11</b>	<b>Algorithme de prise en charge de MFP</b>	<b>54</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	<b>Critères de l’OMS pour le diagnostic de polyglobulie de Vaquez</b>	<b>18</b>
<b>II</b>	<b>Critères de l’OMS pour le diagnostic de myélofibrose primitive</b>	<b>19</b>
<b>III</b>	<b>Critères de l’OMS pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle</b>	<b>21</b>
<b>IV</b>	<b>Principales anomalies chromosomiques communément retrouvées dans la PV, MFP, et la TE</b>	<b>25</b>
<b>V</b>	<b>Facteurs pronostiques selon le DIPSS-plus</b>	<b>53</b>

# Liste des abréviations

- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AIT** : Accident Ischémique Transitoire
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASA**: Acide acétylsalicylique
- ASXL1**: Additional sex comb-like 1
- ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation
- BCR-ABL**: Break Cluster Region-Abelson
- BOM**: Biopsie ostéomédullaire
- EI**: Erythrocytose idiopathique
- ELN**: European Leukemia Net
- EPO**: Erythropoïétine
- EZH**: Enhancer of Zeste homolog
- G-CSF**: Granulocyte Colony Stimulating Factor
- HRM**: Hight Resolution Melting
- HS**: Hémorragie sévère
- IDH** : Isocitrate Déshydrogénase
- JAK2**: Just an another kinase, Janus kinase
- JH2** : JAK Homology 2
- LDH** : Lactate déshydrogénase
- LNK** : Lymphocyte specific adaptor protein
- LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique
- MAPK**: Mitogen Activated Protein Kinas
- MFP**: MyéloFibrose Primitive
- MPL**: MyeloProliferative Leukemia
- NF1** : Neurofibromatosis 1
- NMP (Ph-)** : Néoplasmes myéloprolifératifs (Philadelphie négatif)
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR:** Polymerase Chain Reaction  
**PI3K :** Phosphatidylinositol 3-Kinase  
**PV :** Polyglobulie de Vaquez  
**PVSG:** Polycythemia Vera Study Group  
**SMD:** Syndrome Myéloprolifératif  
**SMP :** Syndrome myéloprolifératif Philadelphie négatif  
**STAT:** Signal transducer and activator of transcription  
**TAE:** Tris Acétate EDTA  
**Taq :** *Thermus aquaticus* polymérase  
**TE :** Thrombocytémie essentielle  
**TET 2 :** Ten Eleven Translocation 2  
**TPO :** Thrombopoïétine

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Première partie : Physiopathologie des néoplasies myéloprolifératives classiques hors LMC.....</b>	<b>4</b>
I. Les néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif.....	5
1. La polyglobulie de Vaquez .....	5
2. La thrombocytémie essentielle .....	6
3. La myélofibrose primitive .....	7
II. Les complications des néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif.....	11
1. Les complications thrombotiques.....	11
2. Les complications hémorragiques.....	12
3. Les complications hématologiques.....	13
<b>Deuxième partie : Critères diagnostiques selon la classification OMS 2008.....</b>	<b>15</b>
1. Diagnostic de la polyglobulie de Vaquez.....	16
2. Diagnostic de la myélofibrose primitive.....	16
3. Diagnostic de la thrombocytémie essentielle.....	17
<b>Troisième partie : Les anomalies clonales et mutations dans les néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif dites classiques .....</b>	<b>23</b>
I. La cytogénétique conventionnelle.....	24
II. Les mutations retrouvées dans les néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif dites classiques.....	26
1. Les mutations touchant la voie de signalisation JAK-STAT.....	26
1.1. La révolution <i>JAK2V617F</i> .....	26

1.2. Les anomalies de l'exon 12 de <i>JAK2</i> .....	32
1.3. Les mutations de <i>MPL</i> .....	37
1.4. Les mutations de <i>LNK</i> .....	39
2. Les mutations touchant des régulateurs potentiels de la transcription épigénétique.....	40
2.1. Les mutations de <i>TET2</i> .....	40
2.2. Les mutations <i>EZH2</i> .....	42
<b>Quatrième partie : Les scores pronostiques et la prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>43</b>
I. Traitement de la PV et de la TE.....	44
1. Traitement antiagrégant plaquettaire.....	44
2. Prise en charge selon les risques.....	45
3. Cas particuliers des érythermalgies et de prurit.....	48
II. Traitement de la MFP .....	52
1. Les traitements conventionnels.....	55
1.1. Le traitement de l'anémie (ou des cytopénies) .....	55
1.2. Le traitement de la splénomégalie/myéloprolifération .....	57
2. L'allogreffe .....	58
3. Les traitements récents ou investigationnels .....	59
3.1. Le pomalidomide .....	59
3.2. Les inhibiteurs de JAK .....	59
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>

## **Résumé**

## **Références**

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white inner background. The word "Introduction" is centered in a black, italicized serif font. The bottom right corner of the frame is adorned with a complex, swirling pattern of red, white, and black lines that extends slightly outside the frame's boundary.

# *Introduction*



Les néoplasies myéloprolifératives chroniques (NMP), connues sous le terme de syndromes myéloprolifératifs (SMP), ont été décrites pour la première fois en 1951 par William Dameshek [1]. Elles sont caractérisées par une prolifération clonale et dérégulée de cellules souches hématopoïétiques, sans blocage de maturation, ni dysplasie.

D'après la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé publiée en 2008 [2], les néoplasies myéloprolifératives chroniques regroupent plusieurs hémopathies telles que la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP) mais également la mastocytose systémique, la leucémie chronique à éosinophiles non caractérisée, la leucémie à polynucléaires neutrophiles et les néoplasies myéloprolifératives inclassables.

La leucémie myéloïde chronique est caractérisée dans la plupart du temps par la présence du chromosome Philadelphie, produit de la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t (9 ; 22) (q34 ; q11)]. Cette fusion des gènes, *bcr* et *abl* aboutit à la synthèse d'une protéine chimère à activité tyrosine kinase constitutive. La LMC est une entité clinicobiologique homogène dont le pronostic a été radicalement amélioré grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Les autres SMP représentent un ensemble hétérogène de syndromes, regroupés sous le terme récent de néoplasies myéloprolifératives *bcr-abl* négatif.

En 2005, la découverte de la mutation *JAK2 V617F* par différents groupes indépendants a largement modifié le diagnostic et la stratification des NMP *bcr-abl* négatif. En effet, la mutation est retrouvée dans plus de 90% des polyglobulies de Vaquez, dans 50% des thrombocytémies essentielles et dans

50% des myélofibroses primitives [3-6]. Dans ce contexte, les critères diagnostiques des NMP bcr-abl négatif, ont été revus par l’OMS tenant compte de la prévalence de la mutation *V617F* de JAK2 et d’autres anomalies moléculaires (*MPL*, *JAK2* exon12...). En particulier, la place des cultures de progéniteurs érythroïdes et mégacaryocytaires a du être révisée.

L’objectif de notre travail est de rapporter les aspects récents physiopathologiques, moléculaires, cytogénétiques, diagnostics et thérapeutiques des NMP bcr-abl négatif, formes classiques, soit la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE), la myélofibrose primitive (MFP) en soulignant l’apport de la classification OMS 2008.

*Première partie :  
Physiopathologie des  
néoplasies  
myéloprolifératives  
classiques hors LMC*

## **I. Les néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif :**

### **1. La polyglobulie de Vaquez :**

La maladie de Vaquez ou « polycythemia vera » chez les Anglo-Saxons résulte de l'expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire. Son incidence est faible, de l'ordre de 0.02 à 2.8 cas pour 100 000 habitants/an [7, 8] avec une prévalence estimée selon les études entre 22 et 30 cas pour 100 000 habitants [9, 10]. Le sex ratio reste controversé. Une égalité homme/femme a été décrite [8, 11]. Alors que certaines études montrent une prédominance féminine de la pathologie [12, 13]. D'autres encore rapportent une prépondérance masculine [14-16].

La polyglobulie de Vaquez peut survenir à tout âge [16], cependant elle touche en priorité l'adulte avec une moyenne d'âge au diagnostic estimée à 60 ans [17]. 20% des patients sont toutefois diagnostiqués avant l'âge de 50 ans [18].

Le plus souvent, la découverte de la maladie est fortuite, liée à une augmentation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite sur l'hémogramme. Une hyperleucocytose et une thrombocytose dues à une amplification concomitante des lignées granuleuse et plaquettaire sont souvent observées [19]. Dans certaines formes plus trompeuses, seule une thrombocytose marquée est initialement visible à l'hémogramme, la polyglobulie étant masquée par une carence martiale ou un saignement [20]. Une splénomégalie modérée est présente dans 50 à 75% des cas. Une érythrose cutanéomuqueuse peut

apparaître progressivement surtout visible au niveau du visage et des mains. Un prurit aquagénique est évocateur d'une PV mais inconstant et non spécifique [21]. De plus, il peut précéder l'hémopathie de plusieurs années [22]. De la même manière, cette NMP peut être diagnostiquée secondairement à une crise d'érythémélalgie. Ces crises atteignent souvent les pieds et sont marquées par des accès douloureux de type brûlures pulsatiles, rougeur et chaleur des extrémités. Des signes fonctionnels traduisant l'hyperviscosité sanguine peuvent également conduire au diagnostic.

Les patients peuvent se plaindre de céphalées, de vertiges, de troubles visuels ou de paresthésies. Une complication thrombotique, veineuse ou artérielle, peut également être évocatrice. Dans ces circonstances (ex : thromboses veineuses splanchniques, splénomégalies...), l'hémogramme notamment lié à l'hémodilution peut ne pas révéler de polyglobulie [23-25]. La polyglobulie primitive est une maladie qui évolue lentement, avec toutefois une espérance de vie diminuée par rapport à la population générale [26, 27].

## 2. La thrombocytémie essentielle :

La thrombocytémie essentielle est une maladie clonale caractérisée par une prolifération préférentielle de la lignée mégacaryocytaire entraînant une thrombocytose. L'incidence est d'environ 1.55 cas pour 100000 habitants chaque année [13]. Cependant, une étude française rapporte une incidence plus élevée, proche de 3 cas pour 100000 habitants [8]. Cette augmentation semble

plutôt découler de la modification des critères diagnostiques notamment avec l'abaissement du taux plaquettaire de 600G/l à 450G/l [28, 29], et de l'apport de la mutation *JAK2V617F*. Cette fréquence annuelle reste faible et contraste avec la forte prévalence de l'ordre de 30 pour 100000 habitants [7]. Ce décalage entre l'incidence et la prévalence s'explique par le fait que la TE ne modifie pas significativement l'espérance de vie des patients [27]. Par contre, une étude a montré l'impact négatif sur la qualité de vie des patients atteints de TE [30].

La TE est deux fois plus fréquente chez la femme [7, 13]. Bien que l'âge médian au diagnostic soit d'environ 60 ans, le début de la maladie serait plus précoce chez la jeune femme avec un pic vers 30 ans [31]. La TE est par contre rare chez l'adolescent et l'enfant avec peu de mutations clonales classiquement acquises (ex : *JAK2V617F* ...) [32].

Comme pour la polyglobulie de Vaquez, le diagnostic peut être révélé de manière fortuite ou à la suite de la découverte d'une splénomégalie, ou de signes cliniques traduisant l'occlusion vasculaire de la microcirculation : douleurs des extrémités, acroparesthésies, érythromélgie... Ces troubles de la microcirculation peuvent atteindre le système nerveux central (cécité transitoire, accidents ischémiques transitoires). Des complications thrombotiques artérielles ou veineuses peuvent également survenir.

### 3. La myélofibrose primitive :

La myélofibrose primitive (MFP) est également anciennement appelée «myélofibrose idiopathique chronique» ou « splénomégalie myéloïde » ou encore « métaplasie myéloïde avec myélofibrose ». Le terme myélofibrose

primitive permet de la distinguer des myélofibroses secondaires, notamment post-PV et post-TE [33]. L'incidence de la pathologie est faible de 0.21 à 0.5 cas pour 100 000 habitants par an [34-36]. L'âge médian au diagnostic se situe entre 60 et 65 ans [37]. Le sex ratio montre une prédominance masculine plus ou moins marquée selon les études [8, 34, 38]. Cette néoplasie myéloproliférative est caractérisée par la prolifération d'une cellule souche hématopoïétique clonale se différenciant en cellules hématopoïétiques myéloïdes notamment mégacaryocytaires. Le relargage de cytokines lié à la prolifération clonale notamment mégacaryocytaire [39] entraîne une néoangiogenèse et une ostéogenèse [40] ainsi qu'une prolifération de cellules stromales non clonales à l'origine de l'apparition d'une fibrose médullaire [41]. La fibrose réactionnelle altère l'environnement des cellules de la moelle et perturbe l'hématopoïèse médullaire. Les cytokines et chimiokines libérées participent également à la mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques des niches médullaires vers les niches spléniques, conduisant à l'hématopoïèse splénique [42].

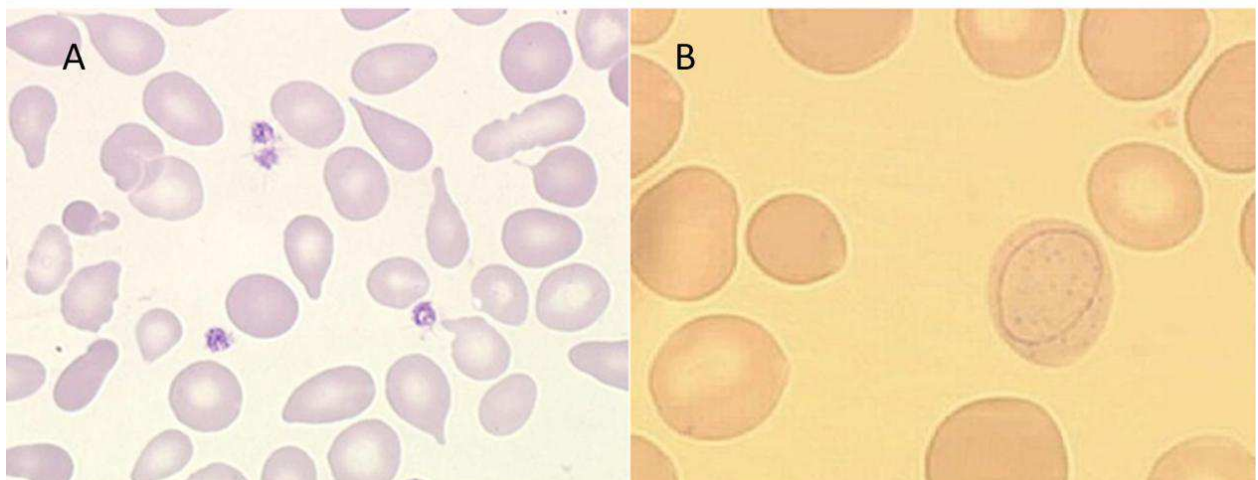
La clinique observée chez les patients découle de la physiopathologie. Le tableau clinique révélateur est variable, souvent d'apparition insidieuse. Le diagnostic de MFP repose sur la découverte d'une splénomégalie et/ou d'anomalies de l'hémogramme. Des signes généraux à type d'asthénie, d'amaigrissement, des sueurs nocturnes significatives peuvent être à l'origine du diagnostic [30]. La splénomégalie est quasi constante, de taille variable au diagnostic.

L'hémogramme montre fréquemment une anémie d'origine mixte, centrale et par hémodilution, souvent associée à une érythromyélocytose. Une morphologie globulaire peut montrer des anomalies érythrocytaires non spécifiques telles que

des dacryocytes, des anneaux de Cabot (Figure 1). La myélofibrose primitive a une évolution plus péjorative que la PV ou la TE avec une médiane de survie estimée de 40 à 60 mois [34]. Les complications sont multiples dans la MFP. Certaines complications leucémiques et thromboemboliques sont communes aux NMP bcr-abl négatif (cf partie II ). D'autres sont propres à la MFP et participent à ce mauvais pronostic. L'anémie est pratiquement inéluctable et requiert souvent des transfusions de concentrés de globules rouges à l'origine de complications secondaires possibles comme l'hémochromatose. D'autres complications touchent ces patients telles que l'hypertension portale, la cachexie, l'insuffisance médullaire elle-même à l'origine d'éventuelles complications infectieuses ou hémorragiques.

La myélofibrose au stade préfibrotique (pré-MF) correspond à un stade précoce de la maladie, et se manifeste par une thrombocytose isolée. Ce stade a été décrit par plusieurs études [43, 44] et intégré dans les critères diagnostiques de l'OMS 2008 [2]. Toutefois, le diagnostic différentiel avec la TE, qui repose sur l'analyse de la biopsie ostéoméduleuse (BOM), reste controversé en pratique courante car il nécessite un observateur entraîné et semble soumis à d'importantes variabilités inter-observateurs [45, 46]. Cependant, il semble intéressant en terme de pronostic de différencier la pré-MF et la TE. D'après des études multicentriques, la médiane de survie diffère entre les 2 pathologies [47] ainsi que l'évolution à 10 ans en leucémie aiguë (5.8% vs 0.7% respectivement pour pré-MFP et TE) ou en myélofibrose (12.3% vs 0.8% respectivement pour pré-MFP et TE ) [48].





**Figure 1** : Anomalies cytologiques des hématies visibles dans la MFP  
(coloration MGG x100).

A : Dacrocytes ou hématies en larme. B : Anneau de Cabot.

## II . Complications des néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif :

Les complications impactent de manière significative le pronostic et la qualité de vie des patients. On distingue les complications à court terme, thrombotiques ou hémorragiques, et des complications hématologiques qui apparaissent à plus long terme.

### 1. Les complications thrombotiques :

Les thromboses sont des complications fréquentes de la PV et de la TE qu'elles soient révélatrices du diagnostic ou qu'elles surviennent lors du suivi du patient. Leur incidence varie selon les études de 22 à 38.6% et de 9.7 à 29.4% respectivement pour la PV et la TE [49]. Elles affectent surtout les patients âgés ou ayant présentés des antécédents thrombotiques [50, 51]. Concernant la MFP, 13.2% des cas ont eu un événement vaso-occlusif au diagnostic ou précédemment [52].

Le risque thrombotique est artériel ou veineux, avec des sites parfois inhabituels. En effet, les syndromes myéloprolifératifs sont des facteurs de risques associés au développement de thromboses veineuses en particulier splanchniques [53] ou cérébrales [24]. 50% (de 45% à 58% selon les études) des patients atteints de syndromes de Budd Chiari sont affectés par une NMP bcr-abl négatif [53-56]. Dans ces thromboses de sites peu communs, les NMP bcr-abl négatif occultes ou latentes sont souvent diagnostiquées par la mutation *JAK2V617F* et/ou la culture des progéniteurs sans anomalie de l'hémogramme

[24, 25, 57]. Les troubles de la microcirculation de type érythromélgie sont également fréquents notamment dans les TE [58].

La physiopathologie du risque thrombotique dans ces hémopathies est multifactorielle. L'augmentation de l'hématocrite dans la PV [59], la leucocytose [60, 61], l'activation plaquettaire [58] ou leucocytaire jouent un rôle très probable dans les mécanismes prothrombotiques. Le rôle de la présence de la mutation *JAK2V617F* et de la quantité d'allèles mutés serait établi dans les TE mais reste contradictoire [49, 62].

## 2. Les complications hémorragiques :

Curieusement, une hyperplaquettose majeure entraîne plus volontiers des complications hémorragiques que thrombotiques. Les complications hémorragiques au diagnostic sont de 1.7% à 20% dans les PV, et de 3.6 % à 37% dans les TE [63]. Elles surviennent spontanément ou après chirurgie. Ces manifestations hémorragiques telles que des gingivorragies, des épistaxis sont les plus souvent mineures. Les hémorragies plus sévères (gastrointestinales, cérébro-méningées...) sont également plus rares. Elles s'apparentent à une maladie de Willebrand acquise. En effet, dans les TE fortement thrombocytémiques (>1000G/l), les plaquettes activées entraînent la consommation des multimères de haut poids moléculaire du facteur de Willebrand notamment par la formation de microthrombi [64].

### 3. Les complications hématologiques

La tendance montre qu'avec la réduction, ces 10 dernières années, du nombre de décès dus à des événements thromboemboliques et cardiaques, les complications onco-hématologiques représentent maintenant les premières causes de décès chez les patients atteints de PV et de TE [65].

Une proportion des patients atteints de PV et TE peut évoluer secondairement vers une myélofibrose. On parle alors de myélofibrose post-PV et de myélofibrose post-TE [33]. Comme la myélofibrose primitive, la médiane de survie de ces myélofibroses secondaires est d'environ 5 ans [66]. La mutation *JAK2V617F* est présente chez environ 50% des MF post-TE et chez la quasi totalité des MF post-PV [67]. La fréquence de progression en myélofibrose augmente avec la durée de la NMP. Ainsi, 10 ans après le diagnostic, des études rétrospectives sur des sujets atteints de TE ont montré une évolution en MF post-TE allant de 3 à 10% et de 15% après 15 ans [68-70]. Concernant la PV, le risque augmente également avec la progression de la maladie. Il est de 2% à 15% selon les traitements prescrits et la période de suivi [16, 71]. La transformation en myélofibrose secondaire serait favorisée par le traitement des PV par saignées [72]. Une proportion des patients atteints de PV, TE et MFP évolue vers la transformation en leucémies aiguës. Les acutisations observées sont majoritairement myéloblastiques avec un pronostic sévère (médiane de survie < 6mois) [73, 74]. Dans la MFP, la transformation blastique est d'environ 15 % avec un délai très variable. Chez les patients en dépendance transfusionnelle, la probabilité d'acutisation à 2 ans est de 6.9% [75]. Pour la PV, elle est décrite à 15% chez le sujet jeune, 20 ans après le diagnostic [16].

Leur fréquence est rapportée dans la TE de 1 à 2.5% les 10 premières années, et de 5 à 8%, 20 ans après le diagnostic [68, 69]. Cependant, ces études ont inclus des patients traités par des cytoréducteurs notamment les agents alkylants dont le rôle leucémogène a été prouvé [76]. De plus, un risque cumulatif de survenue de leucémie aiguë a également été démontré [77]. Le rôle leucémogène de l'hydroxyurée utilisée seule est controversé [78-80]. L'expérience au long court chez les patients drépanocytaires paraît sans risque leucémogène [81]. Cependant, il est recommandé d'adopter un principe de précaution et de limiter la prescription d'hydroxyurée chez les patients jeunes ou ayant eu d'autre traitement potentiellement leucémogène [82].

Curieusement, les leucémies aiguës secondaires aux NMP bcr-abl négatif ne portent bien souvent pas la mutation *JAK2V617F* même si elles dérivent d'une NMP *JAK2V617F* positif [83].

*Deuxième partie :*  
*Critères diagnostiques*  
*selon la classification*  
*OMS 2008*

## 1. Diagnostic de la polyglobulie de Vaquez :

Les critères diagnostiques de l’OMS 2008 [29] sont présentés dans le Tableau I. Le diagnostic de PV exige la présence de deux critères majeurs et d’un critère mineur ou la présence du premier critère majeur associé à deux critères mineurs. On remarque qu’aucune hiérarchie de valeur entre l’hémoglobine, l’hématocrite ou le volume globulaire isotopique n’est indiquée et que seules les formations spontanée érythroïdes font partie des critères diagnostiques de la PV. De plus, les critères de l’OMS 2008 ne tiennent pas compte des circonstances de découvertes. Lorsque le tableau initial se manifeste par exemple sous la forme d’une thrombose veineuse splanchnique ou d’une splénomégalie, l’hémogramme peut ne pas révéler de polyglobulie du fait de la présence notamment d’une hémodilution [23-25].

## 2. Diagnostic de la myélofibrose primitive :

Les critères diagnostiques de l’OMS 2008 [29] sont présentés dans le Tableau II. Le diagnostic de MFP exige la présence de trois critères majeurs et de deux critères mineurs. On remarque que la myélofibrose au stade préfibrotique a été intégrée à ces critères diagnostiques (1<sup>er</sup> critère majeur). Elle correspond à une phase cellulaire, identifiée par des anomalies morphologiques de la mégacaryopoïèse considérées comme spécifiques associées à une hyperplasie de la lignée granuleuse et à une diminution de l’érythropoïèse. Le diagnostic de

MFP ne nécessite donc plus la présence caractéristique de fibrose collagène ou même de densification de la trame réticulinique pour être évoqué. Le 2<sup>ème</sup> critère majeur nécessite la réalisation de nombreux examens afin d'exclure d'autres hémopathies, notamment une ferritine, la recherche d'un transcrit de fusion bcr-abl, un myélogramme. Il est précisé que les critères mineurs peuvent être justes au-dessus de la normale, nécessitant une bonne sensibilité des analyses biologiques.

### 3. Diagnostic de la thrombocytémie essentielle :

Les critères diagnostiques de l'OMS 2008 [29] sont présentés dans le Tableau III. Le diagnostic de TE exige la présence des quatre critères cités. Le diagnostic reste difficile en raison de l'absence d'anomalies moléculaires spécifiques. Ainsi, un large panel d'examens doit être effectué pour affirmer le caractère primitif et clonal de la pathologie et exclure les autres hémopathies. Il est précisé que l'existence d'une cause de thrombocytose réactionnelle n'exclut pas l'existence d'une TE associée si les trois premiers critères sont présents.



## Tableau I : Critères de l’OMS pour le diagnostic de polyglobulie de Vaquez

Critères majeurs :

1. Hémoglobine >185g/l chez l’homme, et >165g/l chez la femme ou toute autre preuve de l’augmentation de la masse globulaire érythrocytaire\*
2. Présence de *JAK2V617F* ou d’autres mutations fonctionnellement similaires (par exemple mutation de *JAK2* exon 12)

Critères mineurs :

1. Biopsie médullaire montrant, en fonction de l’âge, une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaire , granulocytaire, mégacaryocytaire (panmyélose)
2. Taux d’érythropoïétine sérique au-dessous des valeurs normales de référence
3. Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires *in vitro*

\*Hémoglobine ou hématocrite >99ème percentile des valeurs spécifiques de référence en fonction de l’âge, du sexe, de l’altitude de résidence

**ou** Hémoglobine >170 g/l chez l’homme, 150 g/l chez la femme associée à la preuve d’une augmentation d’au moins 20 g/l par rapport aux valeurs antérieures (mais sans atteindre les valeurs seuils citées plus haut) et ne pouvant s’expliquer par la correction d’une carence martiale **ou** Masse globulaire érythrocytaire >25% de la valeur normale calculée.

## Tableau II : Critères de l’OMS pour le diagnostic de myélofibrose primitive

Critères majeurs :

1. Présence d’une prolifération mégacaryocytaire 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 mégacaryocytaires doivent être accompagnées par une augmentation de la cellularité médullaire caractérisée par une prolifération granuleuse et souvent une érythropoïèse diminuée (c’est à dire phase cellulaire ou préfibrotique de la maladie)

2. Absence de critères retenus par l’OMS en faveur du diagnostic de : PV(a), LMC(b), SMD(c) ou d’une autre maladie de la lignée myéloïde

3. Démonstration de la mutation *JAK2V617F* ou d’un autre marqueur de clonalité (*MPLW515L/K*)

Ou, en l’absence de marqueur de clonalité, démonstration de l’absence d’argument en faveur d’une myélofibrose secondaire à une infection, à une maladie autoimmune ou à une condition inflammatoire chronique, leucémie à tricholeucocytes ou autres néoplasmes lymphoïdes, affection néoplasique, myélopathies (toxiques) chroniques (d)

Critères mineurs :

1. Leuco-érythroblastose sanguine (e)
2. Augmentation des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH) (e)
3. Anémie (e)
4. Splénomégalie palpable (e)

\* Éléments regroupés en amas denses, de taille variant de petite à grande, dont le rapport nucléo-cytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux.

(a) : En présence d'une ferritinémie basse, l'exclusion d'une PV repose sur l'absence d'augmentation, après traitement martial, de l'hématocrite ou de l'hémoglobine au-dessus des valeurs définissant le phénotype polyglobulie. L'exclusion de la PV est basée sur les taux Hb et d'hématocrite, la mesure du volume isotopique n'est pas requise.

(b) : Requiert l'absence de bcr-abl

(c) : Requiert l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.

(d) : Les patients présentant des conditions de myélofibrose réactive ne sont pas exclus de myélofibrose primitive et le diagnostic doit être considéré si les autres critères sont remplis.

(e) : Le degré de ces anomalies varie entre des valeurs juste au-dessus de la normale jusqu'à des anomalies importantes.

**Tableau III : Critères de l’OMS pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle**

1. Augmentation persistante du nombre de plaquettes  $\geq 450$  G/l (a)
  2. Prolifération, en biopsie médullaire, prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d’une majorité d’éléments mûrs et de grande taille. Pas d’augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l’érythropoïèse et pas d’excès d’éléments immatures dans ces deux lignées
  3. Absence des critères retenus par l’OMS en faveur du diagnostic de PV(b), MFP(c), LMC(d), SMD(e) ou d’une autre maladie maligne de la lignée myéloïde
  4. Démonstration de la mutation *JAK2V617F* ou d’un autre marqueur de clonalité ou en l’absence de marqueur de clonalité : absence d’argument en faveur d’une thrombocytose réactionnelle (f)
- (a) : Durant la période d’évaluation.
- (b) : L’exclusion de la PV requiert, en présence d’une ferritinémie basse, l’absence, après traitement martial, d’augmentation de l’hématocrite ou de l’hémoglobine au-dessus des valeurs définissant le phénotype polyglobulie. L’exclusion de la PV est basée sur les taux d’hémoglobine et d’hématocrite au-dessus des valeurs définissant le phénotype polyglobulie. La mesure de la masse globulaire n’est pas nécessaire.
- (c) : Requiert l’absence de fibrose réticulinique significative et de toute fibrose collagène ; l’absence

d'érythromyélie sanguine ; l'absence d'hypercellularité médullaire manifeste (fonction de l'âge), accompagnée d'un aspect des mégacaryocytes typique de myélofibrose primitive (éléments regroupés en amas denses, de taille variant de petite à grande, dont le rapport nucléocytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux.)

(d) : Requiert l'absence de bcr-abl.

(e) : Requiert l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.

(f) : Les causes de thrombocytose réactionnelles incluent la présence d'une carence martiale, d'un antécédent de splénectomie, d'une intervention chirurgicale récente, d'infection, d'inflammation, de « collagénose », de cancer métastatique, de syndrome lymphoprolifératif. Cependant, si les trois premiers critères sont présents, l'existence d'une des causes précédentes de thrombocytose réactionnelle, n'exclut pas l'existence d'une TE associée.

*Troisième partie : Les anomalies  
clonales et mutations dans les  
néoplasies myéloprolifératives  
bcr-abl négatif dites classiques*

### *I. La cytogénétique conventionnelle :*

La mise en évidence d'une population clonale peut être révélée par l'étude du caryotype. A l'inverse de la leucémie myéloïde chronique, aucune anomalie chromosomique spécifique n'est associée aux NMP bcr-abl négatif. Des anomalies caryotypiques récurrentes sont décelées chez approximativement un tiers à 50% des patients atteints de myélofibrose primitive [84], 11 à 33% des PV [85, 86] et 5 à 7% des TE [87]. Leurs fréquences augmentent avec l'âge et l'évolution de la maladie. Les anomalies sont retrouvées quel que soit le type de NMP bcr-abl négatif. Les plus fréquemment retrouvées sont des délétions (del(20q), del(13q)...), des trisomies (trisomie 8, 9, 1q...) (Tableau IV). Certaines anomalies sont également présentes dans les syndromes myélodysplasiques comme la délétion 20 q, les anomalies des chromosomes 5 et 7 et moins fréquemment la délétion 13q.

**Tableau IV : Principales anomalies chromosomiques communément retrouvées dans la PV, MFP, et la TE. [86, 88, 89]. \*70-80% dans MF post-PV.**

Chromosomes	Caryotype	Pourcentage		
		PV	MFP	TE
<b>1</b>	Trisomie 1q, translocations...	3-10*	≈3-10	<1
<b>5</b>	Délétion 5q, Monosomie 5...	3	<b>51.5</b>	<1
<b>7</b>	Délétion 7q, Monosomie 7...	≈1-3.6	4	<1
<b>8</b>	Trisomie 8 totale ou partielle...	5-27	5-8	≈1
<b>9</b>	Trisomie 9 totale ou partielle...	≈10	8	1-7
<b>13</b>	13 Délétion 13 q, duplications	3-7	6-8	1-4
<b>20</b>	20 Délétion 20q...	≈10%	7 -28	0.2-7
Caryotype anormal (à l'exclusion de -Y)		11-33	33-40	5-7



## II . Les mutations retrouvées dans les néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif dites classiques :

Les mutations présentes dans les néoplasmes myéloprolifératifs sont nombreuses. Pour la plupart, elles ne sont pas spécifiques et constituent probablement des événements secondaires apparaissant de manière imprévisible. Dans cette revue de la bibliographie, nous nous sommes intéressés aux mutations retrouvées plus souvent en phase chronique (*JAK2V617F*, mutations de l'exon 12 de *JAK2*, *MPL*, *TET2*, *LNK*, *EZH2*...). Les mutations souvent retrouvées dans la phase blastique telles que *NF1*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *Ikaros* [90] n'ont pas été développées dans cette étude bien que la frontière entre ces 2 groupes de mutations ne soit pas si nette [91].

### 1. Les mutations touchant la voie de signalisation JAK-STAT :

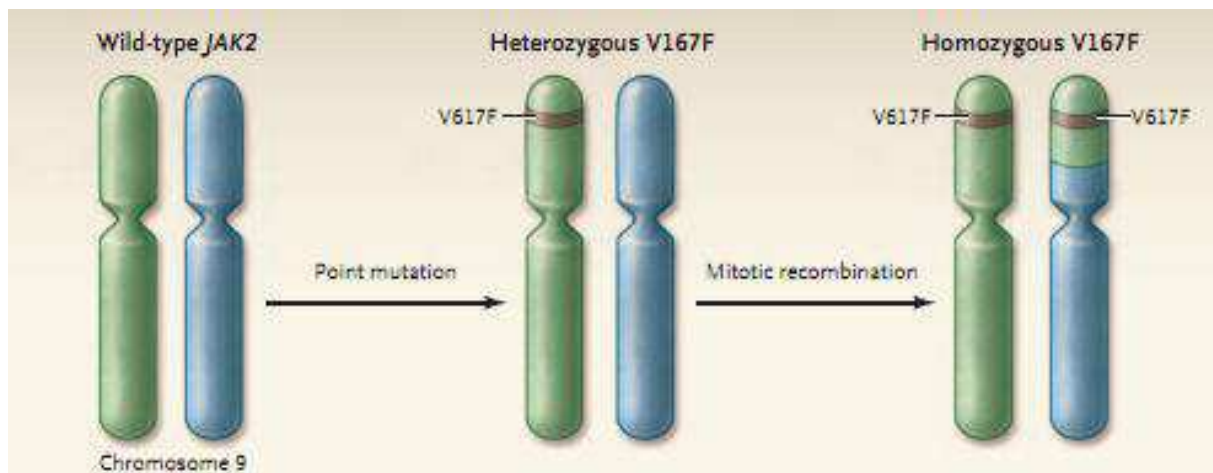
#### 1.1. La révolution *JAK2V617F* :

La découverte en 2005 de la mutation *JAK2V617F* par plusieurs équipes indépendantes a considérablement amélioré la connaissance de la physiopathologie des néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif [92-95]. 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

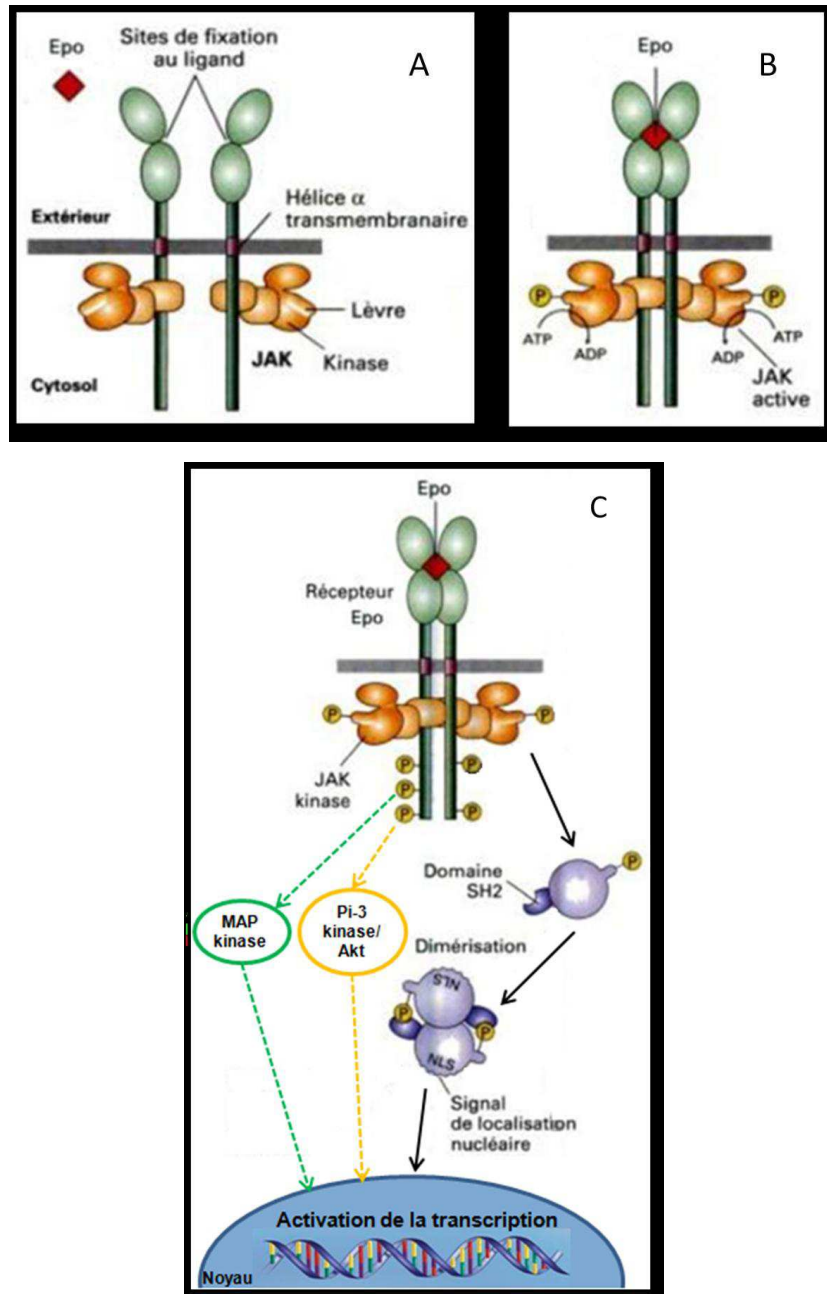
de leur message [96]. La Figure 3 explique le rôle physiologique de la protéine JAK2 avec l'exemple du récepteur à l'EPO.

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 [97]. 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* positif, une disomie uniparentale au niveau du locus 9p24 entraîne une homozygotie pour *JAK2V617F* (Figure 2), alors qu'elle est rarement retrouvée dans la TE [98]. De plus, des études ont montré que la thrombocytose et le pourcentage d'allèle muté étaient inversement proportionnels [62, 99].



**Figure 2 :** Phénomène de disomie uniparentale aboutissant en 2 étapes à l'homozygotie pour la mutation *JAK2V617F* [100]



**Figure 3 :** Rôle physiologique de JAK2 dans la transduction du signal de l'EPO [101]. 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 KAJ-STAT, MAP kinase, PI3 kinase/Akt

La fréquence de la mutation varie considérablement selon les études dans les NMP bcr-abl négatif allant de 65-97% dans les PV, 23 à 57% dans les TE, et 30-57% dans les MFP [92, 95, 102]. 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  $\alpha$  [103].

La proportion de *JAK2V617F* considérée par la majorité de la communauté médicale est de 95% pour la polyglobulie de Vaquez et 50% pour la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive [95, 104]. 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...) [105, 106].

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 [107]. Dans une équipe danoise, la mutation a été retrouvée chez 18 sujets sains au moment du diagnostic sur les 10507 participants (soit 0.2%). Quatre n'ont pas développé de cancers hématologiques mais tous les sujets sont décédés durant le suivi [108]. 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 [109]. Martinaud et ses collègues [110] 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'écartier 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 bcr-abl négatif classiques. La mutation peut être très rarement retrouvée dans les leucémies aiguës [111, 112]. Elle a également été décrite dans 3 à 9% des LMMC [113, 114], dans 2% des leucémies à éosinophiles [6]. Elle est présente dans 4% des mastocytoses systémiques [115], dans 11% à 20% des néoplasies myéloprolifératives inclassables [6, 114]. Environ 5% des syndromes myélodysplasiques sont *JAK2* mutés [113, 116]. L'entité provisoire décrite par l'OMS 2008, appelée anémie réfractaire avec excès de sidéroblastes en couronne et thrombocytose marquée (RARS-T) [29] est classé dans les NMP/SMD. La fréquence de la mutation *JAK2V617F* dans cette entité est d'environ 60% des cas [114, 117-119].

## 1.2. Les anomalies de l'exon 12 de *JAK2*

D'autres mutations activatrices de *JAK2* ont été découvertes dans l'exon 12 dans 1% à 5% des PV [120, 121]. A ce jour, 37 mutations de l'exon 12 ont été

décrites (Figure 4) [122-124]. Ces mutations aboutissent à une activation constitutive de JAK2 comparable à la mutation *JAK2V617F*. Contrairement à *JAK2V617F*, elles sont spécifiques de la PV et ne sont pas retrouvées dans la TE ou la MFP. Elles sont toutefois présentes dans les formes compliquées telles que LAM post-PV [125] ou MF post-PV [126]. Chez certains patients, les 2 mutations *JAKV617F* et *JAK2* exon 12 peuvent coexister [127].

La majorité des patients (91%) ont un taux d'érythropoïétine bas (<5UI/ml), 8% ont un taux normal et 1% ont un taux élevé (>45UI/ml) [123]. 83% montrent une hypercellularité médullaire. Une étude histopathologique des PV exon 12 + montre une moelle hypercellulaire avec une hyperplasie érythroïde [128]. Les mégacaryocytes sont dystrophiques, avec une distribution anormale de la chromatine et une lobulation nucléaire atypique (Figure 5). Ils sont rarement regroupés en clusters. Ces caractéristiques ne sont pas celles habituellement observées dans les PV, ni celles définies dans l'OMS 2008. Ainsi, ces patients porteurs d'une mutation dans l'exon 12 de *JAK2* montrent une érythrocytose isolée et sont souvent classés en érythrocytose idiopathique (EI) [129]. En effet, les EI regroupent des érythrocytoses pour lesquelles aucune cause étiologique primitive ou secondaire n'est identifiée.

Le phénotype des patients porteurs de mutation de l'exon 12 montre un taux d'hémoglobine significativement plus élevé, tandis que les plaquettes et les globules blancs observés sont plus bas par rapport aux patients porteurs de la mutation *JAK2V617F*. Aucune différence significative n'a été observée concernant les complications à court ou long terme dans les 2 groupes [129].



## SUBSTITUTIONS

wildtype

**F533IK539L**  
**F537IK539L**  
**H538QK539L**  
**H538DK539LI540S**  
**K539L**  
**K539LL545V**  
**I540T**  
**D544G**  
**L545S**  
**F547L**  
**F547V**

(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MFH*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THM~~*I*QMV~~FH~~*L*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MV~~I~~*H*LIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*Q*LIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*DL*SIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*LIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*LIRNEDVIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*T*RNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNEGLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNEDSIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNEDLIL  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNEDLIV

## DELETIONS

wildtype

**F537-K539delinsK**  
**F537-K539del**  
**F537-K539delinsL**  
**H538del**  
**H538-K539del**  
**H538-K539delinsF**  
**H538-K539delinsI**  
**H538-K539delinsL**  
**I540-N542delinsS**  
**I540-N542delinsK**  
**I540-E543delinsKK**  
**I540-E543delinsMK**  
**I540-D544delinsMK**  
**I540S,R541-E543delinsK**  
**R541-E543delinsK**  
**R541-D544del**  
**N542-E543del**  
**N542-D544delinsN**  
**E543-D544del**  
**D544-L545del**

(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MFH*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MV~~I~~*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MV~~I~~IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MV~~I~~*L*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*KIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*IIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*LIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*S*EDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*K*EDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*K*DLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*M*KDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*M*LIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*S*KDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*I*KDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*KIRNEIF

## DUPLICATIONS

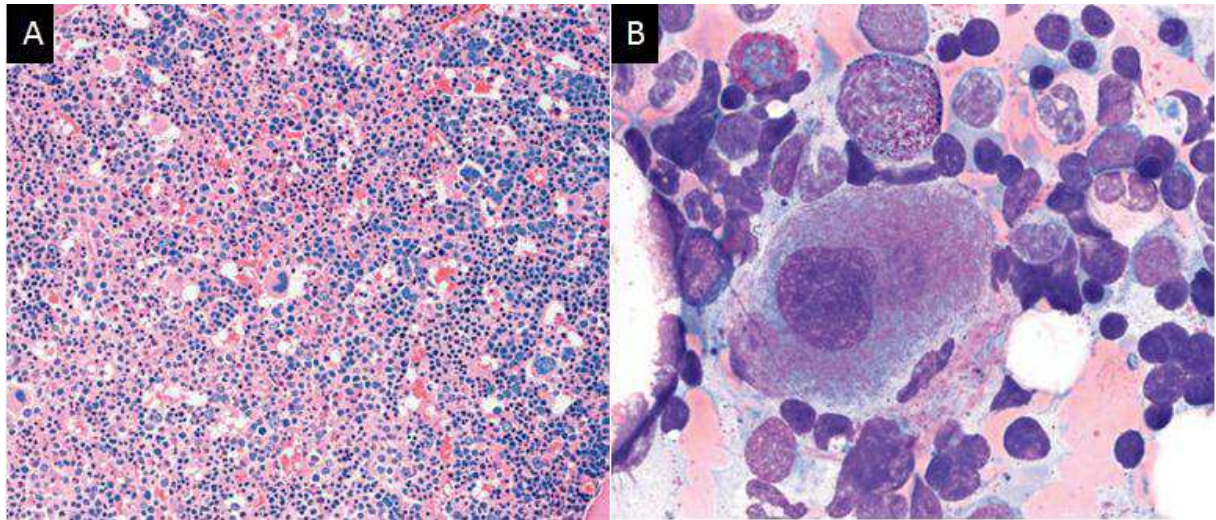
wildtype

**V536-I546dup11**  
**V536-F547dup12**  
**V536F, F37-I546dup10**  
**F537-F547dup11**  
**F537-I546dup10,F547L**  
**F547L, I540-F547dup8**

(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MFH*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*I*RNEDLIVFHKIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*H*~~K~~*I*RNEDLIVFHKIRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*~~H~~*K*IRNEDLIFH*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*~~H~~*K*IRNEDLIF~~F~~H*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*~~H~~*K*IRNEDLILFH*K*IRNEDLIF  
(D) KSNLLVFRTNGVSDVPTSPTLQRP~~THMNQ~~MF~~V~~*F*~~H~~*K*IRNEDLIFLIRNEDLIF

Figure 4 : Mutations touchant l'exon 12 de JAK2[123] del : délétion ; ins : insertion.

La technique de dépistage par HRM (High Resolution Melting) apparaît comme une technique sensible, détectant toutes les mutations, bien adaptée à un usage en routine [130]. Brièvement, après amplification de l'ADN par PCR, un fluorochrome intercalant est ajouté. L'augmentation de température programmée et progressive entraîne une dénaturation de certains fragments du brin d'ADN (domaines de fusion), provoquant l'élimination du fluorochrome puis l'extinction totale de fluorescence lorsque la dénaturation est complète. A une séquence d'ADN donnée correspond donc une courbe de fusion, représentation de la fluorescence émise en fonction de la température. Si la séquence d'ADN analysée comporte des variants, des mutations, des délétions, un profil de fusion différent permet de révéler l'anomalie. A la différence du séquençage, la technique HRM ne permet pas d'identifier le type de mutations. Cependant, aucune différence phénotypique ou pronostique n'a été observée entre les différentes mutations de l'exon 12 de *JAK2* [129].

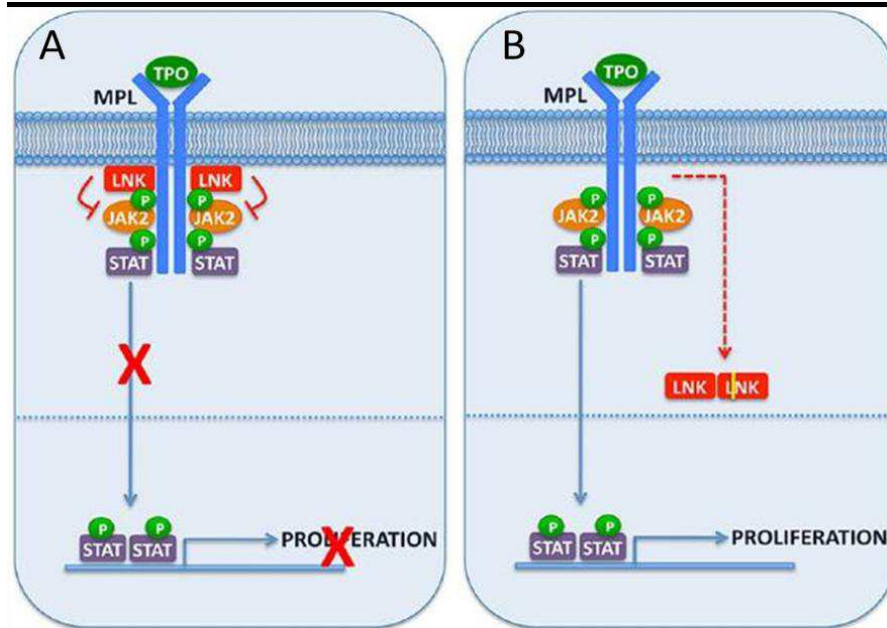


**Figure 5** : Aspect caractéristique de la moelle sur la BOM de patients porteurs de mutations de l'exon 12 de *JAK2* . A : Hypercellularité de la moelle avec hyperplasie érythroïde. B : Mégacaryocytes avec lobulation nucléaire atypique [128].

### 1.3. Les mutations de *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 [131] 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) [132, 133]. La conformation cytosolique de MPL est modifiée et entraîne une activation spontanée du récepteur [134]. La mutation *MPLS505N* est également décrite dans les thrombocytoses familiales [133] 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 [135] et 3% des TE [136], la plupart du temps sans association avec *JAK2V617F* [137]. La mutation a également été rarement rapportée dans des cas de RARS-T [119]. Les TE *MPL positif* touchent préférentiellement les femmes âgées, avec un taux plaquettaire élevé et un taux d'hémoglobine bas [138].



**Figure 6 :** Rôle de LNK dans la régulation de la signalisation JAK-STAT [139]  
 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.

#### 1.4. 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 [140]. 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 6) [139, 141]. Une quinzaine de mutations non sens, faux-sens ou délétions, ont été décrites à ce jour [142]. 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 [142]. 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 [143].

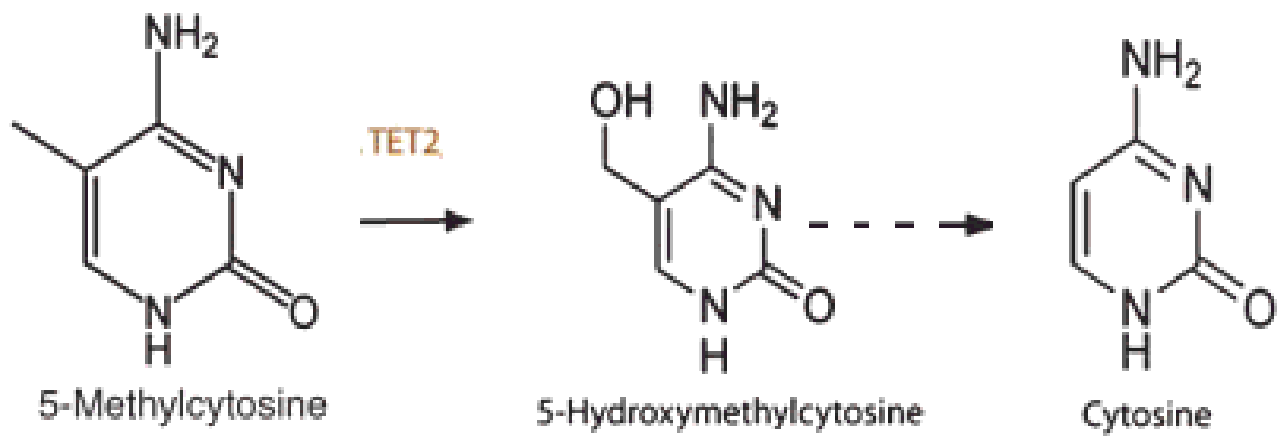


## 2. Les mutations touchant des régulateurs potentiels de la transcription Épigénétique :

### 2.1. 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 7). La modification en 5'hydroxyméthylcytosine entrainerait une déméthylation de l'ADN [144, 145]. 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 [146]. 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% [147]. Elles sont associées ou non à la mutation *JAK2V617F* et peuvent coexister avec *MPLW515L* [148]. 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 bcr-abl négatif. Elles ont été découvertes dans d'autres pathologies myéloïdes notamment des syndromes myélodysplasiques, des cas de LMMC, de LAM [149, 150] ainsi que d'autres NMP peu classiques comme la mastocytose systémique [151], ou les NMP inclassables. On note la fréquence de ces mutations dans 20 à 30% des LAM secondaires à un NMP [152].



**Figure 7** : Réaction enzymatique catalysée par TET2 [146, 145]



## 2.2. Les mutations *EZH2* :

Le gène *EZH2* est localisé en 7q36.1. La protéine EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) est une histone méthyltransférase. Dans les pathologies myéloïdes, les mutations retrouvées dans les exons 10, 18, 20 inactivent probablement l'enzyme [153]. Ces mutations sont retrouvées dans approximativement 3% des PV, dans 7 à 13% des myélofibroses primitives ou secondaires à une PV ou une TE [153, 154] mais pas dans la TE [155].

*Quatrième partie : Les  
scores pronostiques et  
la prise en charge  
thérapeutique*

La prise en charge thérapeutique des NMP bcr-abl négatif a pour but de diminuer le risque thrombotique sans exposer les patients à une augmentation du risque de transformation leucémique. La plupart du temps, en dehors de certains jeunes patients greffés, le traitement n'est pas curatif. Parallèlement, les facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie, et obésité) sont recherchés et traités de manière adaptée. Les indications présentées dans cet ouvrage sont approuvées chez l'adulte par des experts internationaux [156-158]. Cependant, les recommandations ne sont pas toujours basées sur des résultats d'études cliniques.

## I. Traitement de la PV et de la TE :

### 1. Traitement antiagrégant plaquettaire :

Il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose chez tous les patients atteints de PV, quel que soit leur âge, à l'exception des éventuelles contre-indications thérapeutiques rares à cette posologie [159]. En effet, l'étude collaborative ECLAP a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires fatals ou non, sans augmentation du risque hémorragique dans la PV. Concernant la TE, bien que seules des études rétrospectives aient démontrées son efficacité et soient controversées [160], l'aspirine à faible dose est également recommandée quel que soit le risque associé [156, 158]. L'hypersensibilité, les ulcères gastrointestinaux en évolution constituent des

contre-indications. Pour les taux plaquettaires  $>1000\text{G/l}$ , il semble nécessaire de contrôler l'activité cofacteur de la ristocétine.

Un résultat  $<30\%$  contre-indique la prise d'aspirine [158]. Les autres antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel ont été peu étudiés dans cette indication, il est suggéré de les utiliser en cas d'intolérance à l'aspirine [156].

## 2. Prise en charge selon les risques :

Les recommandations internationales pour la prise en charge des patients atteints de PV et de TE sont présentées dans la Figure 8 et Figure 9. Pour déterminer l'indication de cytoréducteurs, les patients sont stratifiés selon 3 groupes : faible risque, risque intermédiaire, et risque élevé.

Le faible risque correspond aux patients âgés de moins de 60 ans. Le risque élevé rassemble des patients âgés de plus de 60 ans ou/et ayant des antécédents de thromboses. Le risque intermédiaire s'applique aux patients de moins de 60 ans présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Dans les PV, un traitement cytoréducteur est également considéré si les saignées sont mal tolérées ou en cas d'évolution de la pathologie (splénomégalie symptomatique, leucocytose...) [65, 82]. Dans la PV ou la TE, les fortes hyperplaquetoses ne sont pas considérées, en dehors des complications hémorragiques sévères, comme critère de haut risque et ne conditionnent pas la mise en place d'un traitement cytoréducteur [58, 158].

Toutefois, en pratique courante, certains cliniciens traitent les patients dont les plaquettes sont  $>1500\text{G/l}$  [156]. Une thérapie cytoréductrice est recommandée chez les patients appartenant au groupe « risque élevé » [65, 156].

Les patients de risque intermédiaire sont traités au cas par cas, notamment selon l'existence ou non de facteurs de risque associés(ex : diabète, hypertension...) [63, 65, 82]. Un arrêt du tabac doit être fortement incité. Une abstention thérapeutique est recommandée chez les patients à faible risque thrombotique. Quels que soient les risques, la phlébotomie peut être utilisée en support thérapeutique, en urgence ou non. L'hématocrite cible n'est pas véritablement défini et est de <55% [161] ou de <48% [160] ou encore  $\leq 45\%$  chez l'homme et  $\leq 42\%$  chez la femme [162].

L'hydroxyurée est recommandée en première intention chez le sujet âgé (Figure 10). La molécule est plutôt bien tolérée avec une toxicité principalement cutanéomuqueuse. Agissant sur les 3 lignées, des neutropénies, des thrombopénies et des anémies macrocytaires peuvent s'observer et justifient une surveillance biologique. Son risque leucémogène est controversé et serait de 6.6% au bout d'une dizaine d'années [76, 163-166]. Par principe de précaution, l'interféron  $\alpha$  recombinant pégylé, non leucémogène, est préférablement utilisé chez le sujet jeune et chez la femme enceinte nécessitant un traitement cytoréducteur. Il peut également être utilisé en seconde intention après un échec de l'hydroxyurée. Il inhibe la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques, a un effet inhibiteur direct sur les fibroblastes médullaires et empêche l'action de facteurs de croissance (TGF- $\beta$ ..) et autres cytokines probablement impliqués dans le développement de la myélofibrose [167]. L'efficacité de l'interféron  $\alpha$  pégylé a montré une rémission hématologique ainsi qu'une réduction (voire une disparition) des taux de *JAK2V617F* mutés [168, 169]. Bien que cette forme offre l'avantage d'une seule injection sous cutanée par semaine et d'une meilleure tolérance par rapport à l'interféron non pégylé [168], les effets

indésirables conduisent à un arrêt du traitement chez 10% des patients (syndrome pseudo grippal, fatigue, dépression, développement ou exacerbation d'une maladie auto-immune sous jacente notamment dysthyroïdie...) [169]. Malgré les recommandations internationales, l'interféron  $\alpha$  pégylé n'a pas d'AMM en France pour les NMP bcr-abl négatif. Dans les différentes études, les doses administrées varient de 90 $\mu$ g/semaine à 180 $\mu$ g/semaine selon la réponse au traitement [168, 169].

Plusieurs traitements peuvent être prescrits en deuxième intention notamment en cas d'intolérance ou de résistance à l'hydroxyurée. Des définitions de ces états ont par ailleurs été proposées par l'ELN [170, 171].

Le pipobroman est un agent alkylant, efficace et bien toléré (Figure 10). Il constitue un traitement alternatif des NMP bcr-abl négatif notamment la PV pour laquelle il possède l'AMM. Le risque leucémogène après plusieurs années de d'exposition est *a priori* non négligeable [76, 165]. Comme l'hydroxyurée, sa prescription doit être limitée chez les sujets jeunes.

En Europe, l'anagrélide (Figure 10) possède l'AMM en deuxième intention après échec ou intolérance à l'hydroxyurée dans la TE. Elle réduit le taux plaquettaire par inhibition de la maturation mégacaryocytaire [172]. Chez les patients à haut risque, son efficacité semble moindre sur l'apparition d'événements vasculaires par rapport à l'hydroxyurée [173]. Son activité paraît toutefois supérieure sur les thromboses veineuses. En outre, un risque plus élevé d'hémorragies sérieuses est observé dans l'étude PT1 évoquant une probable potentialisation de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine en présence

d'anagrélide. De même, plus de transformations en myélofibrose sont observées dans cette étude. Les effets indésirables touchent un tiers des patients. Il s'agit de céphalées, palpitations, rétention hydrique, diarrhées, arythmies...[174] Il est recommandé d'évaluer la fonction myocardique avant prescription notamment chez les personnes âgées et de vérifier l'absence de troubles du rythme.

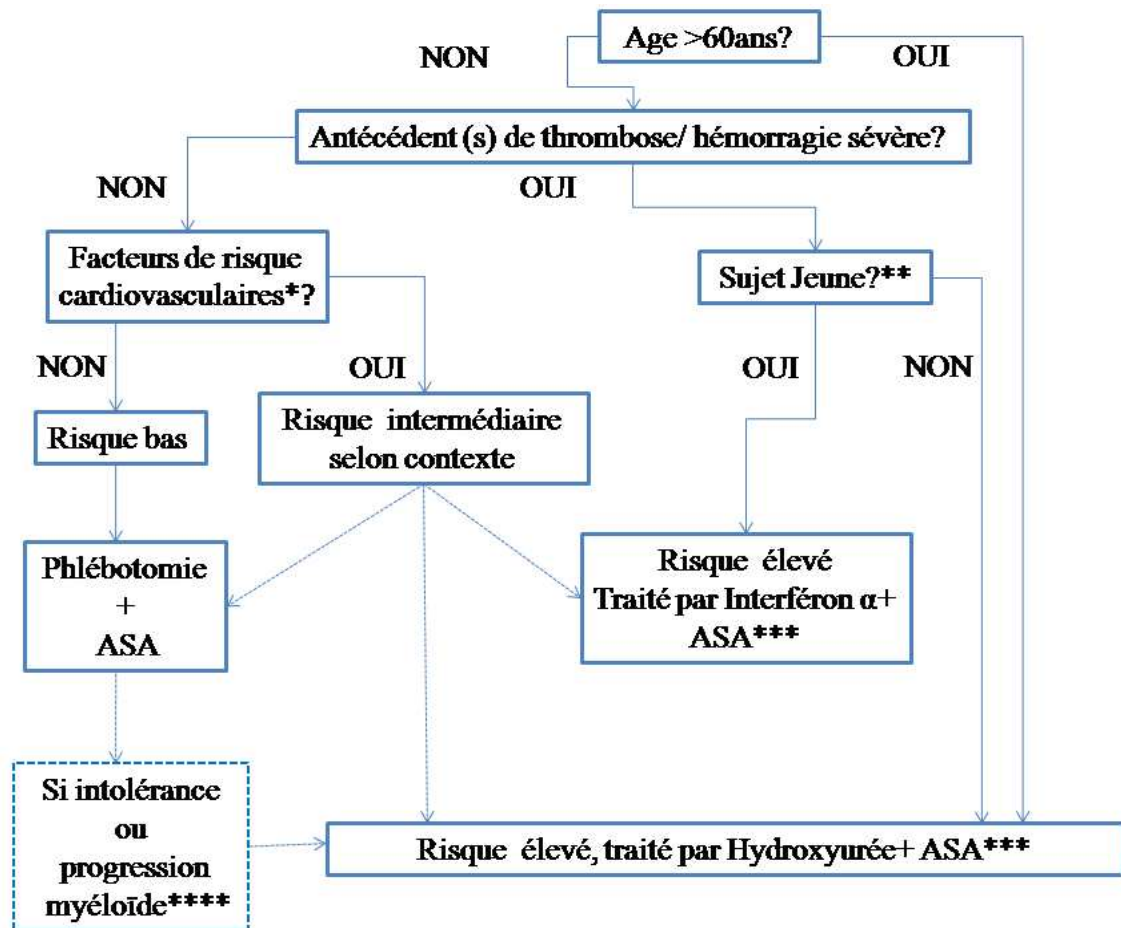
Le busulfan est un agent alkylant, parfois utilisé chez les personnes âgées en courtes cures (Figure 10). Il appartient au groupe 1 des produits carcinogènes défini par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) depuis juin 2011.

### 3. Cas particuliers des érythermalgies et de prurit :

Les patients souffrant de complications microvasculaires type érythermalgie sont généralement traités par antiagrégant plaquettaire seul en dehors de tout autre critère de risque [175]. Un traitement cytoréducteur n'est administré que dans les cas résistants. Le prurit est une manifestation clinique qui affecte la qualité de vie de certains patients atteints de PV. Les recommandations préconisent dans un premier temps, chez les patients à faible risque, des mesures préventives (contrôle de la température de l'eau du bain...) [158].

En cas de persistance des symptômes, les antihistaminiques peuvent être prescrits mais ils exercent une efficacité variable selon les patients [176]. D'autres options existent telles que la paroxétine [177], habituellement utilisée

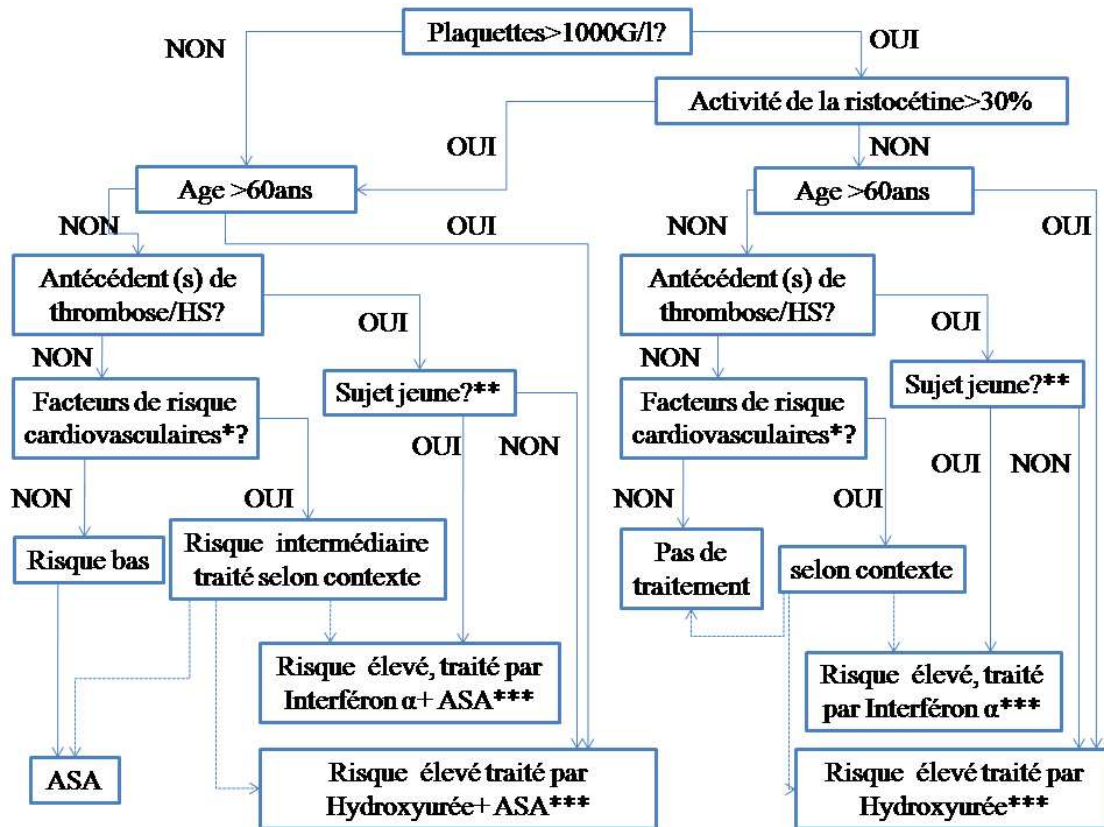
comme antidépresseur, la photothérapie [178]...L'interféron  $\alpha$  [179] ainsi que les nouveaux inhibiteurs de JAK [180] se sont également montrés efficaces.



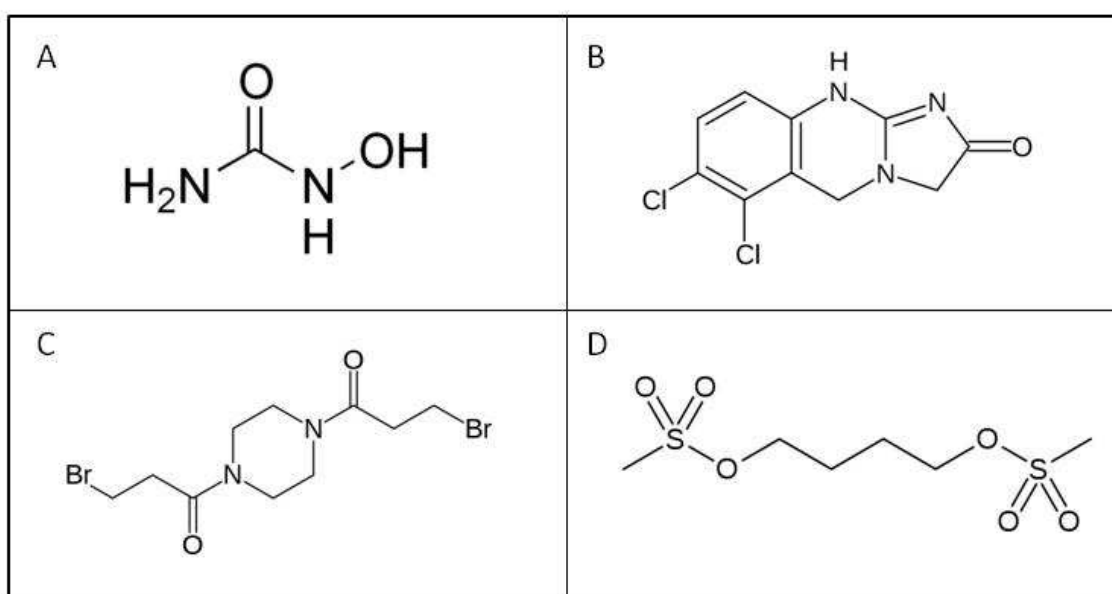
**Figure 8** : Démarche thérapeutique dans la Polyglobulie de Vaquez hors grossesse. [58, 158] ASA : Acide acétylsalicylique. \* hypercholestérolémie, hypertension, tabagisme, diabète, obésité \*\* <40ans [158], 50 ans [181] ou 60



ans [182] selon les études\*\*\*en première intention\*\*\*progression de la splénomégalie, leucocytose, thrombocytose.



**Figure 9:** Démarche thérapeutique dans la Thrombocythémie Essentielle hors grossesse [58, 158] ASA : Acide acétylsalicylique. HS : Hémorragie sévère \* hypercholestérolémie, hypertension, tabagisme, diabète, obésité \*\*<40ans [158]; <50ans [181] ou <60 ans [182] selon les études\*\*\*en première intention.



**Figure 10:** Formules structurales des principales molécules chimiques utilisées comme cytoréducteur dans la PV ou dans la TE. A : Hydroxyurée (Hydrea®) B : Anagrélide (Xagrid®) ; C : Pipobroman (Vercyte®) D :Busulfan (Myleran®).

## II . Traitement de la MFP

Le traitement n'est habituellement pas curatif. La greffe est le seul traitement potentiellement curateur mais les résultats et l'âge médian des patients au diagnostic limitent les indications.

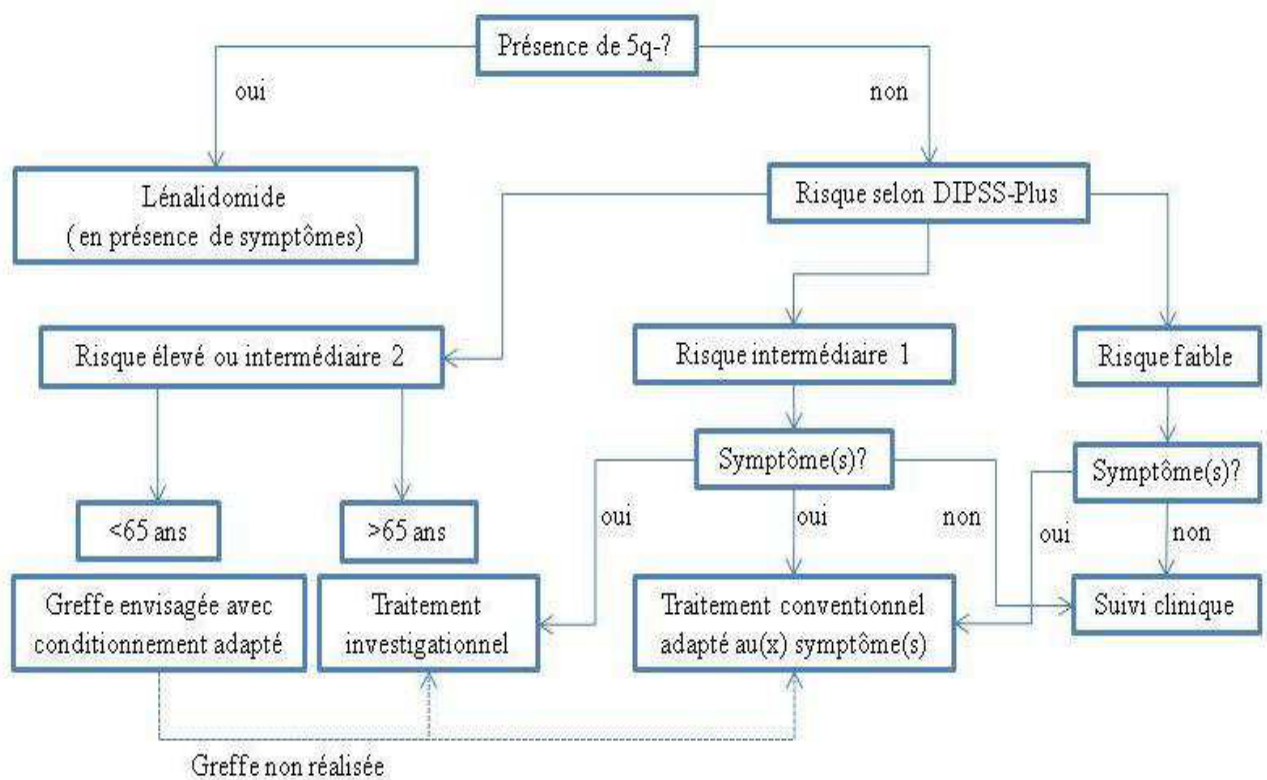
La prise en charge doit être adaptée à chaque patient. Selon le risque encouru, certains sont simplement suivis sans traitement, d'autres sont traités par chimiothérapie conventionnelle, ou d'investigation (inhibiteurs de JAK2, pomalidomide...), ou sont greffés. Les patients sont donc stratifiés selon un système dynamique DIPSS-plus (Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus) comportant 8 facteurs (Tableau V) [183-185]. D'autres scores pronostiques existent notamment le score de Lille, souvent utilisé en France. Selon le nombre de facteurs présents, le patient est classé dans l'un des 4 groupes suivants, risque bas (pas de facteurs de risque), risque intermédiaire 1 (1 facteur de risque), risque intermédiaire 2 (2 ou 3 facteurs de risque), risque élevé ( $\geq 4$  facteurs de risque). Les moyennes de survie sont respectivement du risque bas au risque élevé de 15.4, 6.5, 2.9 et 1.3 ans [184]. Des nombreuses études affinent de jour en jour la stratification des patients et ces recommandations devraient évoluer [186, 187].

Selon les risques, le traitement recommandé suit l'algorithme présenté en Figure 11. Seules les formes symptomatiques (ex : thrombocytose avec antécédents de thrombose, splénomégalie gênante...) doivent être traitées avec comme objectif l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les formes

asymptomatiques sont à surveiller. La présence d'une délétion 5q oriente vers un traitement conventionnel à base de lénalidomide avec de rares rémissions cytogénétiques décrites [188, 189].

**Tableau V:** Facteurs pronostiques selon le DIPSS-plus [184]

<b>Age &gt; 65 ans</b>
<b>Hémoglobine &lt; 100g/l</b>
<b>Leucocytes &gt; 25G/l</b>
<b>Blastes circulants <math>\geq</math> 1%</b>
<b>Symptômes suivants : perte de poids &gt; 10% du poids par rapport à l'année précédente le diagnostic, ou fièvre inexpliquée ou sueurs nocturnes persistantes plus d'un mois</b>
<b>Besoins transfusionnels en concentrés érythrocytaires</b>
<b>Plaquettes &lt; 100G/l</b>
<b>Caryotype défavorable (complexe ou au moins une anomalie suivante +8, inv(3), -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p- ou réarrangement 11q23)</b>



**Figure 11:** Algorithme de prise en charge de MFP [190].

## 1. Les traitements conventionnels :

Plusieurs types de traitements peuvent être prescrits chez le patient symptomatique atteint de MFP. Cet arsenal thérapeutique permet de proposer des alternatives en cas d'inefficacité ou de contre-indications. Certains traitements vont plutôt corriger les cytopénies, d'autres vont limiter la myéloprolifération. Certaines molécules auront une action mixte.

### 1.1. Le traitement de l'anémie (ou des cytopénies) :

Tefferi [190] recommande, en l'absence de splénomégalie associée, l'usage d'érythropoïétine recombinante en cas d'hémoglobine inférieure à 100g/l chez les patients aux besoins transfusionnels faibles voire nuls. En effet, l'EPO recombinante fonctionnerait chez 60% des patients durant la première année. Toutefois, trois critères sont prédictifs d'un résultat médiocre. Une splénomégalie avec un débord de plus de 5 cm du rebord costal semble exacerbée par l'injection d'EPO recombinante. Celle-ci est inefficace en cas d'EPO endogène  $>125$  UI/l [191] et chez les patients ayant des besoins transfusionnels fréquents [192]. Le cas échéant, plusieurs traitements sont potentiellement utilisables (corticothérapie, androgènes, thalidomide, lénalidomide...).

La corticothérapie est rapidement efficace sur les cytopénies (dans 1/3 des cas) mais s'accompagne souvent d'une cortico-dépendance nécessitant le maintien de petites doses. Elle doit être évitée notamment en cas de diabète, d'ostéoporose... Les androgènes dont le danazol est le plus utilisé, peuvent améliorer les cytopénies (anémie dans 1/3 des cas, thrombopénie dans la moitié des cas). La toxicité du danazol notamment hépatique est réduite et réversible.

Le thalidomide est délivré sous ATU nominative en France dans la myélofibrose primitive après échec des traitements contre les cytopénies et/ou la splénomégalie. Agissant comme inhibiteur de l'angiogenèse, son efficacité a été démontrée dans environ 40% des anémies et 20% des splénomégalies [193]. Puissant agent tératogène, les femmes susceptibles de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace. Le thalidomide provoque le plus souvent des neuropathies périphériques survenant dans 20 à 50 % des cas chez les patients traités depuis plus de 6 mois. Le risque est augmenté chez les patients ayant une neuropathie préexistante [194]. Le risque thromboembolique lié au thalidomide est potentialisé chez les patients recevant une association avec une corticothérapie. Son association avec l'EPO recombinante, décrite dans les SMD, augmenterait également l'incidence des thromboses [195]. Ce risque thrombotique est également retrouvé avec le lénalidomide, dérivé du thalidomide. Une prophylaxie semble préférable chez les patients traités par ses molécules. Le lénalidomide engendre de sévères myélosuppressions ce qui restreint son utilisation [196]. Au mois de mai 2011, l'AFSSAPS a publié un communiqué visant à restreindre l'utilisation du lénalidomide, suspecté de provoquer une augmentation de l'incidence des seconds cancers primitifs chez les patients l'utilisant dans le traitement du myélome multiple [197].

Lorsque l'anémie est importante ou ne répond pas à ces thérapeutiques, il est nécessaire de recourir à des transfusions sanguines phénotypées. Lorsque la splénomégalie est volumineuse, il faut tenir compte du facteur d'hémodilution dans l'appréciation du besoin transfusionnel et de l'efficacité de la transfusion [198].

## 1.2. Le traitement de la splénomégalie/myéloprolifération :

L'hydroxyurée à doses limitées est utilisée en première intention dans les formes proliférantes. Elle réduit dans environ 50 % des cas la splénomégalie. L'anagrélide traite plus spécifiquement la thrombocytose prédominante. Le pipoproman est une alternative peu employée. Le thalidomide et le lénalidomide peuvent être prescrits dans cette indication. La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies ou d'hypertension portale et après échec des traitements médicaux [199]. Il s'agit d'un acte délicat permettant une amélioration des résultats (besoins transfusionnels, hypertension portale, thrombopénie...) [200, 201] mais sans réel impact sur la survie du patient. Les complications post-opératoires sont fréquentes (30% en moyenne) et fatales dans 7% des cas [199]. Elle requiert une équipe chirurgicale entraînée ainsi qu'une collaboration entre l'ensemble des médecins (chirurgiens, hématologistes...) pour gérer les complications post-opératoires souvent prévisibles (infectieuses, thrombotiques, hémorragiques...). L'intérêt de la splénectomie avant greffe reste controversé [202, 203].



## 2. L'allogreffe :

L'allogreffe est le seul traitement potentiellement curateur. Seuls les patients relativement jeunes, sans co-morbidité importante avec une espérance de survie brève en raison de la MFP vont pouvoir être proposés à la greffe. La survie globale est d'environ 45% à 5 ans [202-204].

Les complications de la greffe sont fréquentes, souvent liées à la toxicité [202]. Les rechutes sont moins courantes. Les conditionnements atténués utilisant un greffon apparenté semblent réduire la mortalité [203]. Mais ce fait n'est pas confirmé dans toutes les études [205].

Toutefois, étant donné l'âge médian de la MFP, les conditionnements atténués semblent offrir la possibilité de greffer des sujets plus âgés. La nature du greffon ne semble pas influencer la survie [205]. Le suivi quantitatif du taux de *JAK2V617F* est utilisé dans certaines études dans la prédiction de la rechute [206].

### 3. Les traitements récents ou investigationnels :

#### 3.1. Le pomalidomide :

Cette molécule appartient à la même famille d'immunomodulateur que le thalidomide et le lénalidomide. Les études de phase 2 montrent que le pomalidomide agit sur l'anémie uniquement chez 25% des patients porteurs de la mutation *JAK2V617F* [207]. Il est efficace chez 60% des patients thrombopéniques. Cependant, il n'a pas d'activité sur la réduction de la splénomégalie. Il a l'avantage d'avoir des effets indésirables bien moindres que ses analogues.

#### 3.2. Les inhibiteurs de JAK :

La prise de charge des LMC est un modèle de la réussite des traitements ciblés. Devant la fréquence de la mutation *JAK2V617F* dans les NMP bcr-abl négatif, de nouveaux traitements ciblant la voie de signalisation JAK-STAT ont été développés et sont en cours d'évaluation. A ce jour, aucune molécule inhibitrice de JAK n'est capable d'induire une rémission complète ou partielle. L'activité et les effets indésirables sont différents selon les molécules qui inhibent parfois d'autres kinases telles que *FLT3*, *FGFR1*...Curieusement, la

réponse aux traitements anti-JAK est indépendante du statut mutationnel *JAK2V617F* [208]. Bien que de nombreuses molécules aient vu le jour, nous avons choisi de ne décrire que les effets de la molécule INC018424 ou le Ruxolitinib. En effet, cet inhibiteur de JAK 1 et 2, est disponible sous ATU nominative en France. Les études de phase 1 et 2 réalisées chez des patients atteints de MF (MFP, MF post-PV ou TE) ont montré une réduction de plus de 50% de la taille de la rate à la palpation chez 44% des patients [208]. De plus, une amélioration de la qualité de vie notamment de la fatigue, des sueurs nocturnes, du prurit et un gain de poids est observée chez la majorité des patients. Par ailleurs, 14% des patients en dépendance transfusionnelle sont devenus indépendants. Les effets indésirables potentiellement graves décrits sont principalement une myélosuppression dépendante de la dose (thrombopénies, anémies...) [190, 209]. En cas d'arrêt du traitement non lié à une thrombopénie ou une neutropénie, une réduction progressive de la dose doit être envisagée du fait du risque de voir se majorer les signes généraux (sueurs nocturnes, fièvre, splénomégalie ...). Pour éviter un effet rebond des cytokines, l'utilisation des corticoïdes a été proposée lors des essais cliniques. D'autres effets indésirables d'intensité légère à modérée ont été observés (diarrhée : 5,9% ; nausées : 2,0% ; céphalées : 3,3% ; vertiges : 2,6%...). Tout comme les inhibiteurs de tyrosine kinases, des mutations pourraient rapidement diminuer l'efficacité de ces nouveaux traitements [210].

# *Conclusion*



La découverte de la mutation JAK2V617F dans une majorité de néoplasies myéloprolifératives, en particulier bcr-abl négatif, a totalement modifié la prise en charge des patients qui en sont atteints ou sont suspectés de l'être. L'apport diagnostique est incontestable et a très rapidement conduit les experts de l'OMS à réviser leurs critères diagnostiques. La caractérisation précise des NMP JAK2V617F, en particulier l'appréciation de la charge mutationnelle pourrait avoir un retentissement pronostique. Enfin, comme ce fut le cas pour la LMC, on peut envisager, pour les NMP bcr-abl négatif, de développer des thérapies ciblées sur cette anomalie moléculaire (nombreux essais *in vitro*, début des essais cliniques) qui nécessiteront probablement un suivi moléculaire, à l'instar du suivi de la charge bcr-abl des LMC. A l'inverse, le lien entre l'anomalie moléculaire et le phénotype ne semble pas aussi simple que dans la LMC et la question d'une anomalie préexistante, au moins chez certains patients, reste irrésolue.

# *Résumé*



## Résumé

**Titre : Néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif : Avancées actuelles.**

**Auteur : LACHHAB Amal**

**Mots clés : Néoplasies myéloprolifératives-Classification-bcr-abl-JAK2.**

Les néoplasies myéloprolifératives bcr-abl négatif (NMP bcr-abl négatif) sont des hémopathies clonales de la cellule souche hématopoïétique, caractérisées par la prolifération autonome d'une ou plusieurs lignées myéloïdes sans blocage de maturation ni signe de myélodysplasie. Les NMP bcr-abl négatif comptent principalement 3 entités clinicobiologiques : la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP) qui se caractérisent respectivement par une augmentation significative de la masse sanguine, des plaquettes ou de la fibrose médullaire.

En 2005, la découverte de la mutation *JAK2 V617F* a largement bouleversé le diagnostic et la stratification des NMP bcr-abl négatif.

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects récents physiopathologiques, moléculaires, cytogénétiques, diagnostics et thérapeutiques de ces hémopathies en soulignant l'apport de la classification OMS 2008.

## Abstract

**Title: Myeloproliferative neoplasms bcr-abl negative: Advanced current**

**Author: Amal Lachhab**

**Keywords: Myeloproliferative neoplasms, Classification, bcr-abl, JAK2**

Myeloproliferative neoplasms bcr-abl negative (NMP bcr-abl negative) malignancies are clonal hematopoietic stem cell, characterized by the proliferation of one or more independent myeloid lineages (grainy, erythroid or megakaryocytic) without blocking or signs of maturation myelodysplasia. The NMP-bcr-abl negative rely primarily clinico 3 entities: polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and myelofibrosis (MFP) that are characterized by: a significant increase in blood volume, platelets or bone marrow fibrosis, respectively.

In 2005, the discovery of the *JAK2 V617F* mutation by various independent groups has greatly changed the diagnosis and stratification of NMP bcr-abl negative.

The objective of our work is to provide recent pathophysiological aspects, molecular and cytogenetic diagnostic and therapeutic approaches to these malignancies by highlighting the contributions of the WHO classification 2008.



## ملخص

العنوان: أورام التكاثر النقوي BCR-ABL سلبي: دراسة لآخر المعطيات

الكاتبة: لشهب امال

كلمات البحث: أورام التكاثر النقوي-التصنيف-bcr-abl- JAK2

اضطرابات التكاثر النقوي BCR-ABL سلبي، هي عبارة عن أورام خبيثة على مستوى الخلايا الجذعية المكونة للدم، و تتميز بانتشار مستقل لنوع واحد أو أكثر من الخلايا النخاعية (المحبة، الحمراء أو النواءات) دون عرقلة للنضج أو علامة على أي خلل بالتنسج النخاعي.

وتعتمد هذه الاضطرابات في المقام الأول، بيولوجيا و سريريا، ثلاث أمراض : كثرة الحمر الحقيقية ، كثرة الصفيحات الأساسية، وتليف النقوي، و التي تتميز، تواليا، بزيادة كبيرة في : كمية الدم، الصفائح الدموية، و تليف النخاع.

في عام 2005، تم اكتشاف الطفرة *JAK2 V617F* من طرف عدة مجموعات علمية مستقلة، الشيء الذي أحدث تغييرا كبيرا في طرق معاينة و تشخيص هذه الأمراض.

نهدف من خلال هذا العمل إلى الإتيان بكل جديد متعلق بالفيزيوباثيا، المميّزة لاختلال الكروموزومات، و كذا آليات التشخيص، و طرق علاج هذه الأمراض الدموية، مع التأكيد على جديد تصنيف المنظمة العالمية للصحة سنة 2008.



*Références*

## **Références:**

- [1]. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951 Apr;6(4):372-5.
- [2]. 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.
- [3]. Vizmanos JL, Ormazabal C, Larrayoz MJ, Cross NC, Calasanz MJ. JAK2 V617F mutation in classic chronic myeloproliferative diseases: a report on a series of 349 patients. *Leukemia*. 2006 Mar;20(3):534-5.
- [4]. Smith CA, Fan G. The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic and therapeutic prospects, and revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Hum Pathol*. 2008 Jun;39(6):795-810.
- [5]. Moliterno AR, Williams DM, Rogers O, Spivak JL. Molecular mimicry in the chronic myeloproliferative disorders: reciprocity between quantitative JAK2 V617F and Mpl expression. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3913-5.
- [6]. 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.
- [7]. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32(3):171-3.
- [8]. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica*. 2009 Jun;94(6):865-9.

- [9]. Ma X, Vanasse G, Cartmel B, Wang Y, Selinger HA. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2008 May;83(5):359-62.
- [10]. Ruggeri M, Toso A, Frezzato M, Rodeghiero F. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 16;139(6):470-5.
- [11]. SFH. Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez. *Hématologie*. 2007 Sep-Oct;13(5):331-4.
- [12]. Stein BL, Williams DM, Wang NY, Rogers O, Isaacs MA, Pemmaraju N, et al. Sex differences in the JAK2 V617F allele burden in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1090-7.
- [13]. Johansson P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, Vilen L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med*. 2004 Aug;256(2):161-5.
- [14]. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol*. 1997 Nov;15(4):173-89.
- [15]. Najean Y, Rain JD, Billotey C. Epidemiological data in polycythaemia vera: a study of 842 cases. *Hematol Cell Ther*. 1998 Aug;40(4):159-65.
- [16]. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Barate C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica*. 2003 Jan;88(1):13-8.
- [17]. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol*. 1975 Oct;12(4):339-51.

- [18]. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 1;123(9):656-64.
- [19]. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001.
- [20]. Afaure, S, Oliver, M L, Baptiste, N. Thrombocytémie, carence martiale sans anémie : le concept d'une polyglobulie primitive masquée. *La revue de gériatrie.* 1999 May;24(5):355-60.
- [21]. Bénéton N, Saiag P. Stratégie diagnostique devant un prurit. *Médecine thérapeutique.* 2000 Mar;6(3):222-30.
- [22]. Gerlini G, Prignano F, Pimpinelli N. Acute leucocytoclastic vasculitis and aquagenic pruritus long preceding polycythemia rubra vera. *Eur J Dermatol.* 2002 May-Jun;12(3):270-1.
- [23]. Lamy T, Devillers A, Bernard M, Moisan A, Grulois I, Drenou B, et al. Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis. *Am J Med.* 1997 Jan;102(1):14-20.
- [24]. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):708-14.
- [25]. Boissinot M, Lippert E, Girodon F, Dobo I, Fouassier M, Masliah C, et al. Latent

myeloproliferative disorder revealed by the JAK2-V617F mutation and endogenous megakaryocytic

colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3223-4.

[26]. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004 Nov 15;117(10):755-61.

[27]. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*. 2008 May;22(5):905-14.

[28]. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Hoche D, Queisser W, Jahn-Eder M, et al. Should a platelet limit of  $600 \times 10^9/l$  be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol*. 1998 Jan;100(1):15-23.

[29]. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51.

[30]. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):68-76.

[31]. 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.

- [32]. Teofili L, Foa R, Giona F, Larocca LM. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008 Feb;93(2):169-72.
- [33]. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leuk Res*. 2007 Jun;31(6):737-40.
- [34]. Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twentyfive years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):55-61.
- [35]. Woodliff HJ, Dougan L. Myelofibrosis in Western Australia: an epidemiological study of 29 cases. *Med J Aust*. 1976 Apr 10;1(15):523-5.
- [36]. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001- 2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):45-52.
- [37]. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999 May;61(1):10-5.

- [38]. Ridell B, Carneskog J, Wedel H, Vilen L, Hogh Dufva I, Mellqvist UH, et al. Incidence of chronic myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden 1983-1992. *Eur J Haematol*. 2000 Oct;65(4):267-71.
- [39]. Ciurea SO, Merchant D, Mahmud N, Ishii T, Zhao Y, Hu W, et al. Pivotal contributions of megakaryocytes to the biology of idiopathic myelofibrosis. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):986-93.
- [40]. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8520-30.
- [41]. Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. *Blood*. 1978 Feb;51(2):189-94.
- [42]. Le Bousse-Kerdiles M, Praloran V, Martyre M. La splénomégalie myéloïde : De données récentes à un modèle physiopathologique. *Hématologie*. 2002 May-Jun;8:187-96.
- [43]. Florena AM, Tripodo C, Iannitto E, Porcasi R, Ingrao S, Franco V. Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2004 Aug;89(8):911-9.
- [44]. Gianelli U, Vener C, Raviele PR, Moro A, Savi F, Annaloro C, et al. Essential thrombocythemia or chronic idiopathic myelofibrosis? A single-center study based on hematopoietic bone marrow histology. *Leuk Lymphoma*. 2006 Sep;47(9):1774-81.
- [45]. Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, Buck G, Wheatley K, East CL, et al. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):60-70.
- [46]. Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles MP, Boyer F, Hunault M, Rousselet MC. Practical application and clinical impact of the WHO



histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology*. 2010 May;56(6):758-67.

[47]. Thiele J, Kvasnicka HM, Mullauer L, Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*. 2011 May 26;117(21):5710-8.

[48]. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3179-84.

[49]. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008 Nov;22(11):2020-8.

[50]. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2224-32.

[51]. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 1990 Mar;8(3):556-62.

[52]. Elliott MA, Pardanani A, Lasho TL, Schwager SM, Tefferi A. Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. *Haematologica*. 2010 Oct;95(10):1788-91.

[53]. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of

splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4922-9.

[54]. Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008 Aug;28(3):259-69.

[55]. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):2031-8.

[56]. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1528-34.

[57]. Goulding C, Uttenthal B, Foroni L, Duke V, Traore A, Kottaridis P, et al. The JAK2(V617F) tyrosine kinase mutation identifies clinically latent myeloproliferative disorders in patients presenting with hepatic or portal vein thrombosis. *Int J Lab Hematol*. 2008 Oct;30(5):415-9.

[58]. Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:409-15.

[59]. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978 Dec 9;2(8102):1219-22.

[60]. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2446-52.

[61]. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2732-6.

- [62]. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):840-6.
- [63]. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(3):275-90.
- [64]. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet HH. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Sep;32(6):589-604.
- [65]. Vannucchi AM. Diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematol J*. 2011 Jun;5(1):255-63.
- [66]. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, Lynn A, Pierce S, Zhou L, et al. Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5587-93.
- [67]. Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:115-21.
- [68]. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. 2008 Nov;93(11):1645-51.
- [69]. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term

complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006 Feb;81(2):159-66.

[70]. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talam C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002 Sep;118(3):786-90.

[71]. Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol.* 2010 Jul;89(7):691-9.

[72]. Sébahoun G. *Hématologie clinique et biologique.* Rueil-Malmaison: Arnette, 2005.

[73]. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):761-70.

[74]. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Elena C, Castagnola C, Zappasodi P, et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study. *Am J Hematol.* 2009 Oct;84(10):641-4.

[75]. Passamonti F, Rumi E, Elena C, Arcaini L, Merli M, Pascutto C, et al. Incidence of leukaemia in patients with primary myelofibrosis and RBC-transfusion-dependence. *Br J Haematol.* 2010 Sep;150(6):719-21.

[76]. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005 Apr 1;105(7):2664-70.

- [77]. Randi ML, Fabris F, Girolami A. Leukemia and myelodysplasia effect of multiple cytotoxic therapy in essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*. 2000 Apr;37(3-4):379-85.
- [78]. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3749.
- [79]. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*. 1998 Jan 15;91(2):616-22.
- [80]. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol*. 2003 Sep;74(1):26-31.
- [81]. de Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica*. 2006 Jan;91(1):125-8.
- [82]. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5104-11.
- [83]. Beer PA, Delhommeau F, LeCouedic JP, Dawson MA, Chen E, Bareford D, et al. Two routes to leukemic transformation after a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2010 Apr 8;115(14):2891-900.
- [84]. Hussein K, Van Dyke DL, Tefferi A. Conventional cytogenetics in myelofibrosis: literature review and discussion. *Eur J Haematol*. 2009 May;82(5):329-38.

- [85]. Gangat N, Strand J, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Pardanani A, et al. Cytogenetic studies at diagnosis in polycythemia vera: clinical and JAK2V617F allele burden correlates. *Eur J Haematol*. 2008 Mar;80(3):197-200.
- [86]. Bench AJ, Cross NC, Huntly BJ, Nacheva EP, Green AR. Myeloproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001 Sep;14(3):531-51.
- [87]. Gangat N, Tefferi A, Thanarajasingam G, Patnaik M, Schwager S, Ketterling R, et al. Cytogenetic abnormalities in essential thrombocythemia: prevalence and prognostic significance. *Eur J Haematol*. 2009 Jul;83(1):17-21.
- [88]. Reilly JT. Pathogenetic insight and prognostic information from standard and molecular cytogenetic studies in the BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Leukemia*. 2008 Oct;22(10):1818-27.
- [89]. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov;6(11):627-37.
- [90]. Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget*. 2011 Jun;2(6):485-90.
- [91]. Ricci C, Spinelli O, Salmoiraghi S, Finazzi G, Carobbio A, Rambaldi A. ASXL1 mutations in primary and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2011 Sep 19:Available on line.
- [92]. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1779-90.
- [93]. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential

thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005 Apr;7(4):387-97.

[94]. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005 Apr 28;434(7037):1144-8.

[95]. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005 Mar 19- 25;365(9464):1054-61.

[96]. Staerk J, Kallin A, Royer Y, Diaconu CC, Dusa A, Demoulin JB, et al. JAK2, the JAK2 V617F mutant and cytokine receptors. *Pathol Biol (Paris)*. 2007 Mar;55(2):88-91.

[97]. Ihle JN, Gilliland DG. Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2007 Feb;17(1):8-14.

[98]. 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.

[99]. Dupont S, Masse A, James C, Teyssandier I, Lecluse Y, Larbret F, et al. The JAK2 617V>F mutation triggers erythropoietin hypersensitivity and terminal erythroid amplification in primary cells from patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):1013-21.

[100]. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66.

[101]. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA. *Biologie moléculaire de la cellule*: De Boeck, 2005.

[102]. Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, Schwager SM, Li CY, Dingli D, et al. Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression

analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia. *Br J Haematol.* 2005 Oct;131(2):166-71.

[103]. Verstovsek S, Silver RT, Cross NC, Tefferi A. JAK2V617F mutational frequency in polycythemia vera: 100%, >90%, less? *Leukemia.* 2006 Nov;20(11):2067.

[104]. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010 Jun;24(6):1128-38.

[105]. Cleyrat C, Jelinek J, Girodon F, Boissinot M, Ponge T, Harousseau JL, et al. JAK2 mutation and disease phenotype: a double L611V/V617F in cis mutation of JAK2 is associated with isolated erythrocytosis and increased activation of AKT and ERK1/2 rather than STAT5. *Leukemia.* 2010 May;24(5):1069-73.

[106]. Grunebach F, Bross-Bach U, Kanz L, Brossart P. Detection of a new JAK2 D620E mutation in addition to V617F in a patient with polycythemia vera. *Leukemia.* 2006 Dec;20(12):2210-1.

[107]. Sidon P, El Housni H, Dessars B, Heimann P. The JAK2V617F mutation is detectable at very low level in peripheral blood of healthy donors. *Leukemia.* 2006 Sep;20(9):1622.

[108]. Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, Kjaer L, Bojesen SE. The JAK2 V617F somatic mutation, mortality and cancer risk in the general population. *Haematologica.* 2011 Mar;96(3):450-3.

[109]. 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.



- [110]. Martinaud C, Brisou P, Mozziconacci MJ. Is the JAK2(V617F) mutation detectable in healthy volunteers? *Am J Hematol*. 2010 Apr;85(4):287-8.
- [111]. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3377-9.
- [112]. Frohling S, Lipka DB, Kayser S, Scholl C, Schlenk RF, Dohner H, et al. Rare occurrence of the JAK2 V617F mutation in AML subtypes M5, M6, and M7. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):1242-3.
- [113]. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1207-9.
- [114]. 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.
- [115]. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5727-36.
- [116]. Hellstrom-Lindberg E, Cazzola M. The role of JAK2 mutations in RARS and other MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:52-9.
- [117]. Remacha AF, Nomdedeu JF, Puget G, Estivill C, Sarda MP, Canals C, et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the WHO provisional entity: myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable-refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis.

Haematologica. 2006 May;91(5):719-20.

[118]. Ceesay MM, Lea NC, Ingram W, Westwood NB, Gaken J, Mohamedali A, et al. The JAK2 V617F mutation is rare in RARS but common in RARS-T. *Leukemia*. 2006 Nov;20(11):2060-1.

[119]. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, Schaub F, Haxelmans S, Kirn A, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):34-40.

[120]. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):459-68.

[121]. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep;24(9):1574-9.

[122]. Percy MJ, Beer PA, Campbell G, Dekker AW, Green AR, Oscier D, et al. Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood*. 2008 Jun 1;111(11):5400-2.

[123]. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: A comprehensive review. *Am J Hematol*. 2011 Aug;86(8):668-76.

[124]. Ormazabal C, Hurtado C, Aranaz P, Erquiaga I, Garcia-Delgado M, Calasanz MJ, et al. Low frequency of JAK2 exon 12 mutations in classic and atypical CMPDs. *Leuk Res*. 2008 Sep;32(9):1485-7.

[125]. Butcher CM, Hahn U, To LB, Gecz J, Wilkins EJ, Scott HS, et al. Two novel JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythaemia vera patients. *Leukemia*. 2008 Apr;22(4):870-3.

- [126]. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1960-3.
- [127]. Li S, Kralovics R, De Libero G, Theocharides A, Gisslinger H, Skoda RC. Clonal heterogeneity in polycythemia vera patients with JAK2 exon12 and JAK2-V617F mutations. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3863-6.
- [128]. Lakey MA, Pardanani A, Hoyer JD, Nguyen PL, Lasho TL, Tefferi A, et al. Bone marrow morphologic features in polycythemia vera with JAK2 exon 12 mutations. *Am J Clin Pathol*. 2010 Jun;133(6):942-8.
- [129]. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2813-6.
- [130]. Ugo V, Tondeur S, Menot ML, Bonnin N, Le Gac G, Tonetti C, et al. Interlaboratory development and validation of a HRM method applied to the detection of JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera patients. *PLoS One*. 2010 Jan;5(1):e8893.
- [131]. 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.
- [132]. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006 Jul;3(7):e270.
- [133]. 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.

[134]. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1864-71.

[135]. Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, Pancrazzi A, Finke CM, Vannucchi AM, et al. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia.* 2011 Jun 21; ([published online ahead of print June 21,2011]):doi:10.1038/leu.2011.161.

[136]. Ruan GR, Jiang B, Li LD, Niu JH, Li JL, Xie M, et al. MPL W515L/K mutations in 343 Chinese adults with JAK2V617F mutation-negative chronic myeloproliferative disorders detected by a newly developed RQ-PCR based on TaqMan MGB probes. *Hematol Oncol.* 2010 Mar;28(1):33-9.

[137]. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood.* 2006 Nov 15;108(10):3472-6.

[138]. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood.* 2008 Jul 1;112(1):141-9.

[139]. 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.

- [140]. 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.
- [141]. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1189-90.
- [142]. Ha JS, Jeon DS. Possible new LNK mutations in myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2011 Oct;86(10):866-8.
- [143]. 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.
- [144]. Guo JU, Su Y, Zhong C, Ming GL, Song H. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell.* 2011 Apr 29;145(3):423-34.
- [145]. Guo JU, Su Y, Zhong C, Ming GL, Song H. Emerging roles of TET proteins and 5-hydroxymethylcytosines in active DNA demethylation and beyond. *Cell Cycle.* 2011 Aug 15;10(16):2662-8.
- [146]. Abdel-Wahab O. Genetics of the myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol.* 2011 Mar;18(2):117-23.
- [147]. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia.* 2009 May;23(5):905-11.
- [148]. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Masse A, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med.* 2009 May 28;360(22):2289-301.

- [149]. Tefferi A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, Patnaik MM, et al. Detection of mutant TET2 in myeloid malignancies other than myeloproliferative neoplasms: CMML, MDS, MDS/MPN and AML. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1343-5.
- [150]. Langemeijer SM, Jansen JH, Hooijer J, van Hoogen P, Stevens-Linders E, Massop M, et al. TET2 mutations in childhood leukemia. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):189-92.
- [151]. Tefferi A, Levine RL, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR $\alpha$  correlates. *Leukemia*. 2009 May;23(5):900-4.
- [152]. Abdel-Wahab O, Manshour T, Patel J, Harris K, Yao J, Hedvat C, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res*. 2010 Jan 15;70(2):447-52.
- [153]. Ernst T, Chase AJ, Score J, Hidalgo-Curtis CE, Bryant C, Jones AV, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):722-6.
- [154]. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, Heguy A, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blastphase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2010 Jul;25(7):1200-2.
- [155]. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011 Jun 7;118(7).
- [156]. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1472-82.

- [157]. Vannucchi AM. Diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology Education: Annual congress of the European Hematology Association*. 2011;5(1):255-63.
- [158]. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, riskstratification, and management. *Am J Hematol*. 2011 Mar;86(3):292-301.
- [159]. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114-24.
- [160]. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez- Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1205-10; quiz 387.
- [161]. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):249-59.
- [162]. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4272-90.
- [163]. Tatarsky I, Sharon R. Management of polycythemia vera with hydroxyurea. *Semin Hematol*. 1997 Jan;34(1):24-8.

- [164]. West WO. Hydroxyurea in the treatment of polycythemia vera: a prospective study of 100 patients over a 20-year period. *South Med J*. 1987 Mar;80(3):323-7.
- [165]. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3907-13.
- [166]. Spivak JL. An inconvenient truth. *Blood*. 2010 Apr 8;115(14):2727-8.
- [167]. Martyre MC. Critical review of pathogenetic mechanisms in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Curr Hematol Rep*. 2003 May;2(3):257-63.
- [168]. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5418-24.
- [169]. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3065-72.
- [170]. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(6):961-3.
- [171]. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and



polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4829-33.

[172]. Solberg LA, Jr., Tefferi A, Oles KJ, Tarach JS, Pettitt RM, Forstrom LA, et al. The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol*. 1997 Oct;99(1):174-80.

[173]. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):33-45.

[174]. Vidal Le dictionnaire du Vidal ed. Paris, 2011.

[175]. Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, van Vliet HH. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*. 1996 Sep;22 Suppl 1:47-56.

[176]. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(3):619-21.

[177]. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2627.

[178]. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol*. 2002 Nov;147(5):979-81.

[179]. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2000 Mar;79(3):103-9.

[180]. Pardanani A, Tefferi A. Targeting myeloproliferative neoplasms with JAK inhibitors. *Curr Opin Hematol*. 2011 Mar;18(2):105-10.

[181]. Guilhot F. Les syndromes myéloprolifératifs. Paris: John Libbey Eurotext, 2008.

- [182]. Harrison C. Rethinking disease definitions and therapeutic strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:129-34.
- [183]. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vaidya R, Siragusa S, Van Dyke DL, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):82-8.
- [184]. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392-7.
- [185]. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
- [186]. Tefferi A, Jimma T, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Hanson CA, et al. Predictors of greater than 80% two-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically-annotated patients. *Blood*. 2011 Aug 31.
- [187]. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1356-63.
- [188]. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007 Aug;21(8):1827-8.

- [189]. Santana-Davila R, Tefferi A, Holtan SG, Ketterling RP, Dewald GW, Knudson RA, et al. Primary myelofibrosis is the most frequent myeloproliferative neoplasm associated with del(5q): clinicopathologic comparison of del(5q)-positive and -negative cases. *Leuk Res.* 2008 Dec;32(12):1927-30.
- [190]. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2011 Mar 31;117(13):3494-504.
- [191]. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Torreadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol.* 2004 Nov;127(4):399-403.
- [192]. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol.* 2009 Aug;83(2):154-5.
- [193]. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica.* 2008 Jul;93(7):1100-1.
- [194]. Durupt F, Coutet J, Salles B, Penaud J, Durupt S. Thalidomide en 2005 : mise au point et utilisation pratique. *Journal de pharmacie clinique.* 2005 juillet-août-septembre; 24(3):145-57.
- [195]. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gastl G. Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoietin-alpha. *Br J Haematol.* 2003 Apr;121(1):101-3.
- [196]. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Pajetta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood.* 2010 Nov 25;116(22):4436-8.

- [197]. Site internet <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-desante/Revlimid-R-lenalidomide-et-risque-potentiel-de-seconds-cancers-primitifs-Lettre-aux-professionnels-de-sante> Consulté oct 2011.
- [198]. Rochant H, Barosi G, Benbassat I, Brière J, Demory JL, Dupriez B, et al. Myélofibrose primitive. *Hématologie*. 1997 May-Jun;3(3):270-80.
- [199]. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5394-400.
- [200]. Barugola G, Cavallini A, Lipari G, Armatura G, Mantovani W, Baggio E. The role of splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Minerva Chir*. 2010 Dec;65(6):619-25.
- [201]. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):361-70.
- [202]. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay JO, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol*. 2011 Feb;152(3):331-9.
- [203]. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Mar;16(3):358-67.
- [204]. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, Pozzi S, Geroldi S, Van Lint MT, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Mar;45(3):458- 63.

- [205]. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, Isola M, Soldano F, Bruno B, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 2008 Oct;93(10):1514-22.
- [206]. Kroger N, Badbaran A, Holler E, Hahn J, Kobbe G, Bornhauser M, et al. Monitoring of the JAK2-V617F mutation by highly sensitive quantitative real-time PCR after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):1316-21.
- [207]. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, Hogan WJ, Litzow MR, McClure RF, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):301-4.
- [208]. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.
- [209]. Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, Cervantes F, Barbui T, Tefferi A. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):218- 25.
- [210]. Deshpande A, Reddy MM, Schade GO, Ray A, Chowdary TK, Griffin JD, et al. Kinase domain mutations confer resistance to novel inhibitors targeting JAK2V617F in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011 Sep 16:Available online.

## *Serment de Galien*

*« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :*


*-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*-D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*-D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*-De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.. de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*-Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais d'engagements . »*

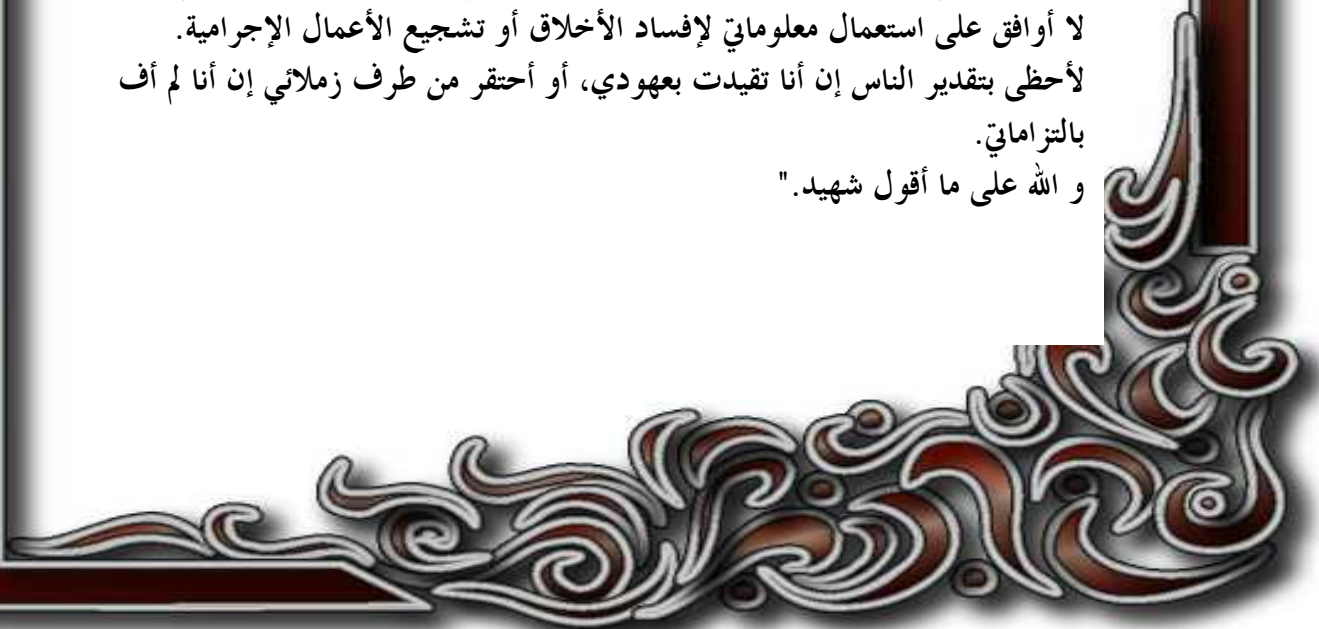


جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب و الصيدلة  
-الرباط-

## قسم الصيدلي

"بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

-أن أراقب الله في مهنتي.  
-أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و أعترف لهم بالجميل و أبقى  
دوما و فية لتعاليمهم.  
-أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا  
في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.  
-أن ألتزم أثناء مزاويتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، و  
كذا بالاستقامة و الترفع.  
-أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، و أن  
لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.  
لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف  
بالتزاماتي.  
و الله على ما أقول شهيد."



جامعة محمد الخامس - السويسي -

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 76

سنة : 2012

# أورام التكاثر النقوي BCR-ABL سليبي: دراسة لآخر المعطيات

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

### من طرف

**الآنسة : امال لشهب**

المردادة في: 30 غشت 1987 بالرباط

من كلية الطب و الصيدلة - الرباط

## لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أورام التكاثر النقوي-التصنيف-bcr-abl- JAK2

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ مبرز في علم الكيمياء الإحيائية