

Hématologie: Syndromes myéloprolifératifs – une kinase après l'autre

Jean-François Lambert, Michel A. Duchosal

Service d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont caractérisés par une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique favorisant la prolifération médullaire, tout en conservant une différenciation préférentielle particulière à chaque syndrome [1]. Il en ressort qu'en plus de la lignée cellulaire prédominante, l'atteinte clonale peut se retrouver sur toutes les lignées cellulaires (myéloïde, érythroïde, mégacaryocytaire et lymphoïde).

Ces syndromes sont représentés principalement par la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polycythémie vraie (PV), la thrombocytose essentielle (TE), et la myélofibrose idiopathique (MF). Bien que de présentations diverses, on note une prolifération médullaire avec possibilité de transformation en leucémie aiguë après une période de latence.

Malgré de nombreux progrès diagnostiques, il n'existe actuellement pas de traitement curatif des SMP hormis la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement myéloablatif.

Rôles des tyrosines kinases dans les syndromes myéloprolifératifs

Le chromosome de Philadelphie (translocation 9;22) à été découvert en 1960 en association avec la LMC et certaines leucémies lymphoblastiques aiguës. La fusion des gènes BCR et ABL entraîne une activité constitutionnellement augmentée de la tyrosine kinase ABL. Cette enzyme catalyse la phosphorylation de nombreuses molécules effectrices, qui signalent notamment la croissance cellulaire. Il en résulte une activation de la division cellulaire, une répression de l'apoptose et une perte d'adhésion au stroma médullaire entraînant notamment la circulation de précurseurs des neutrophiles dans le sang périphérique.

Depuis 1996, un inhibiteur spécifique de BCR-ABL est disponible en traitement oral (imatinib) et a démontré sa très grande efficacité dans le contrôle de la LMC. Son effet est dose-dépendant et malheureusement réversible à l'arrêt du traitement.

Nouvelle tyrosine kinase impliquée dans les SMP, notamment la PV

Quatre groupes de recherche ont découvert par des approches différentes que la tyrosine kinase JAK2 (Janus kinase 2) portait une mutation de la valine en phénylalanine en position 617 (V617F dans les SMP). Cette mutation confère une augmentation de l'activité JAK2, et peut induire à elle seule un phénotype de PV [2-5]. Historiquement, les évidences d'une atteinte clonale dans la PV, la TE et la MF faisaient suspecter une altération moléculaire associée. Cette observation, conjuguée à la découverte d'une perte d'hétérozygotie du chromosome 9 (9p24) dans 1/3 des PV ont orienté la recherche de Kralovics et al. qui ont retrouvé la mutation V617F chez ces patients [2]. Baxter et al. ont séquencé le gène de JAK2 chez des patients avec PV et démontré la mutation V617F [3]. Levine et al. ont cloné 85 tyrosines kinases candidates chez un grand nombre de patient avec SMP. Ils ont mis en évidence la mutation JAK2 uniquement chez les patient avec PV, TE et MF et prouvé que cette mutation était acquise [4]. Enfin, James et al. ont utilisé des siRNA inhibiteurs de JAK2 pour montrer le lien direct avec la croissance érythropoïétine (EPO)-indépendante de progéniteurs de patients avec PV [5].

Le mécanisme moléculaire de l'activation des récepteur de l'EPO et de la thrombopoïétine (TPO) est directement lié à l'activité de JAK2 qui transmet le signal d'activation de transcription dans le noyau cellulaire via un groupe de messagers appelés STAT («signal transducer and activator of transcription»). La mutation de JAK2 se situe au niveau du domaine régulateur négatif et entraîne une activation prolongée de la voie de signalisation des récepteurs EPO et TPO, même en l'absence de ligand (fig. 1) [6].

Différentes études ont montré que la prévalence de la mutation JAK2 V617F était proche de 100% dans les PV, et de l'ordre de 50% dans les TE et MF. Le tableau 1 résume ces observations en

Abréviations

EPO	érythropoïétine
JAK2	Janus kinase 2
LMC	leucémie myéloïde chronique
MF	myélofibrose idiopathique
PV	polycythémie vraie
SMP	syndromes myéloprolifératifs
TE	thrombocytose essentielle
TPO	thrombopoïétine

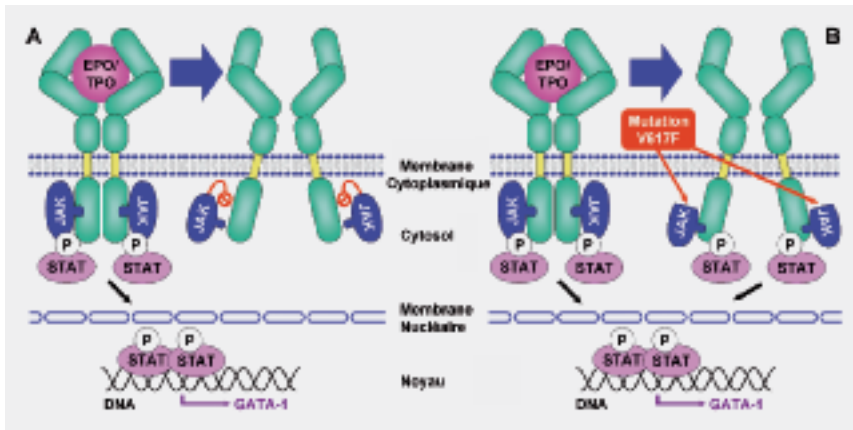


Figure 1

Voie de signalisation des récepteurs EPO et TPO et mutation V617F de JAK2.

Les récepteurs EPO/TPO sont des homodimères dont la partie cytoplasmique est phosphorylée par la protéine JAK2 en présence du ligand. Cette activation entraîne la phosphorylation de STAT qui va transmettre le signal de prolifération au noyau.

A) JAK2 possède constitutivement un domaine inhibiteur capable d'interrompre la réaction une fois le ligand détaché.

B) La mutation V617F inactive ce domaine inhibiteur, et il est proposé qu'elle permette une auto-activation de JAK2 sans ligand et une transmission prolongée du signal intracellulaire de prolifération.

soulignant l'importance d'une méthode sensible pour la détection précoce des patients. Les études d'homozygotie dans la PV ont montré qu'il existe des clones cellulaires contenant la mutation sur un seul allèle et aussi sur les deux allèles. Cette dernière homozygotie est acquise par recombinaison mitotique. Par contre, ce phénomène d'homozygotie n'est pas retrouvé dans la TE ou la MF, ce qui pourrait indiquer un effet délétère de l'état homozygote dans ces affections. La possibilité d'un clone hétérozygote pour la mutation explique pourquoi la méthode de détection de mutation par séquençage seul est moins sensible que la PCR allèle spécifique.

Démarche diagnostique et traitement

La recherche de la mutation JAK2 V617F dans les neutrophiles du sang périphérique rend cette analyse accessible aux médecins pour préciser la cause d'une érythrocytose ou d'une thrombocytose; elle est notamment disponible dans tous les hôpitaux universitaires suisses. Cette découverte va profondément modifier les critères nécessaires minimums diagnostiques pour ces affections, qui devront être ensuite validés d'une manière prospective. Nous aimerions résumer ici les conditions actuelles principales qui peuvent motiver la demande de cette analyse.

Suspicion de PV

Lors d'une hémoglobine >17 G/L (femmes) ou >18,5 G/L (hommes) sans hypoxie artérielle ou atteinte cardiopulmonaire. La suspicion clinique est renforcée en présence d'une neutrophilie, d'une thrombocytose ou d'une splénomégalie. A

Tableau 1. Prévalence de la mutation JAK2 V617F dans les SMP (d'après Skoda et al. [7], avec la permission d'Elsevier).

	PV	TE	MF
Par séquençage	422/557 (76%)	80/160 (50%)	114/391 (29%)
Par PCR allèle-spécifique	71/73 (97%)	8/16 (50%)	29/51 (57%)

noter que le dosage de l'EPO reste important pour identifier les érythrocythémies secondaires à EPO élevée (par exemple hypoxie chronique, polykystose ou hypernéphrome, hémoglobine hyper-affine, ou hypersensibilité à l'hypoxie sur mutation du gène von Hippel-Lindau). D'autre part, la recherche d'un syndrome myéloprolifératif débutant, notamment de type PV, est indiquée en cas de thrombose porte ou de syndrome de Budd-Chiari. Une étude récente montre que la mutation V617F est retrouvée dans ~60% des syndromes de Budd-Chiari n'ayant aucun signe hématologique [8].

Suspicion de TE

Lors d'une thrombocytose >600 G/L persistante pendant plus que deux mois, il s'agit d'abord d'exclure une maladie inflammatoire chronique ou un état ferriprive. La prévalence de mutation de JAK2 dans la TE étant d'environ 50% rend ce test peu sensible, mais spécifique lors d'une clinique évocatrice. Une aspiration-biopsie médullaire permettra de confirmer l'abondance des mégacaryocytes matures classiquement en l'absence de dysplasie ou de fibrose. Enfin une translocation BCR-ABL devrait toujours être exclue.

Suspicion de MF

Lors de coexistence d'une thrombocytose (>400 G/L), d'une splénomégalie (>11 cm de distance cranio-caudale) et de cellules médullaires circulantes dans le sang périphérique (myélocytes, érythroblastes, plaquettes géantes), une biopsie médullaire est indiquée pour confirmer la fibrose tissulaire.

Base du traitement

Le traitement de la PV reste basé sur la prophylaxie des thromboses par antiagrégation plaquettaire (aspirine), les saignées en l'absence de thrombocytose et l'hydroxyurée avec pour cible un hémocrite entre 42 et 45%.

Le traitement de la TE doit être adapté en fonction du risque thrombotique. La prévention des risques cardiovasculaires est de mise de même que la prescription d'aspirine à petite dose. La carence martiale qui stimule la production plaquettaire doit être évitée. Chez les patients à risque moyen ou élevé, il faut discuter l'ajout d'hydroxyurée dans le but de diminuer la prolifération mégacaryocytaire et le compte plaquettaire. L'anagrélide [9] ou l'interféron alpha seront évalués en deuxième intention.

Chez les patients jeunes, la diminution des thrombocytes prévient l'évolution en myélofibrose.

Pour la MF, malheureusement aucun traitement symptomatique simple et efficace n'est actuellement disponible. C'est le SMP ayant le plus mauvais pronostic et dans cette optique, la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétique doit être discutée précocement chez les patients sans comorbidités.

Développements futurs

La mutation V617F de JAK2 ouvre de nombreuses questions par rapport à son rôle pathogéni-

que dans les SMP. En effet, il faut admettre que chaque type particulier de SMP peut se présenter avec ou sans cette mutation, et que cette mutation est associée à des SMP avec expressions biologiques et cliniques diverses. Il reste que dans un proche avenir, la classification des SMP et leur approche diagnostique devront prendre en compte la présence de JAK2 V617F.

Comme nous pouvons l'observer dans la LMC avec le succès des thérapies ciblées (imatinib, nilotinib, et dasatinib) inhibant l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL, il existe un espoir de voir arriver des inhibiteurs spécifiques de JAK2 ou de sa voie de signalisation pour le traitement des SMP avec mutation V617F.

Références

- 1 Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6:372-5.
- 2 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;352:1779-90.
- 3 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;365:1054-61.
- 4 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;7:387-97.
- 5 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 polycythemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-8.
- 6 Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2006;107:4214-22.
- 7 Skoda R, Prchal JT. Chronic myeloproliferative disorders-introduction. *Semin Hematol*. 2005;42:181-3.
- 8 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;130:2031-8.
- 9 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;353:33-45.

Correspondance:

Prof. Dr. med. Michel A. Duchosal
Service d'hématologie
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois BH10-517
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1011 Lausanne
michel.duchosal@chuv.ch