



## Un test décisif pour le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs: La recherche de la mutation V617F de la JAK2

D.-E. Robert, M. Stalder, P.-Y. Lovey, P. Hutter, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) constituent un groupe de pathologies hématologiques caractérisées par la prolifération clonale affectant une ou plusieurs lignées hématopoïétiques. Contrairement aux leucémies aiguës, la maturation cellulaire se poursuit normalement dans les SMP, résultant en un tableau hématologique caractérisé par un excès cellulaire d'éléments d'aspect normal. La prédominance de telle ou telle lignée cellulaire permet de distinguer différentes entités :

- *Polycythemia vera* (PV) ou *Maladie de Vaquez*, avec une polyglobulie
- *Thrombocythémie essentielle* (TE), avec une thrombocytose
- *Myélofibrose primaire* (MP), avec une prolifération mégacaryocytaire accompagnée de la sécrétion inadéquate de diverses cytokines provoquant une fibrose médullaire
- *Leucémie chronique à éosinophiles* (LCE) et *Syndrome hyperéosinophile*, avec une éosinophilie
- *Leucémie chronique à neutrophiles* (LCN), avec une neutrophilie

Ces entités cliniques sont fréquemment associées à une altération du gène de la kinase JAK2, en particulier sa mutation V617F. La *leucémie myéloïde chronique* (BCR-ABL positif), consécutive à une perte de régulation de la kinase Abelson (réarrangement BCR-ABL), est désormais considérée comme une entité distincte des SMP susmentionnés, qui sont tous BCR-ABL négatifs [1].

### Janus, sous toutes ses faces

Les Janus kinases, sont un groupe d'enzymes caractérisées par deux domaines phosphorylants très semblables : particularité qui a inspiré leur nom. Plus spécifiquement, la kinase JAK2 est une enzyme cytoplasmique, associée à divers récepteurs membranaires. Lorsque le ligand spécifique (EPO, TPO [thrombopoïétine], Il-3, ...) de ces récepteurs se fixe sur ces derniers, la JAK2 est activée et exerce ses deux activités kinasiques distinctes :

- une activité dirigée sur elle-même, qui, par autophosphorylation, permet son association à ses substrats tels les facteurs de transcription STAT.
- une activité, qui permet à son substrat STAT de migrer en homodimère vers le noyau, pour réguler le cycle cellulaire et d'interagir en particulier avec des protéines antiapoptotiques telles le Bcl-X<sub>L</sub> (voir Figure adaptée de [1]).

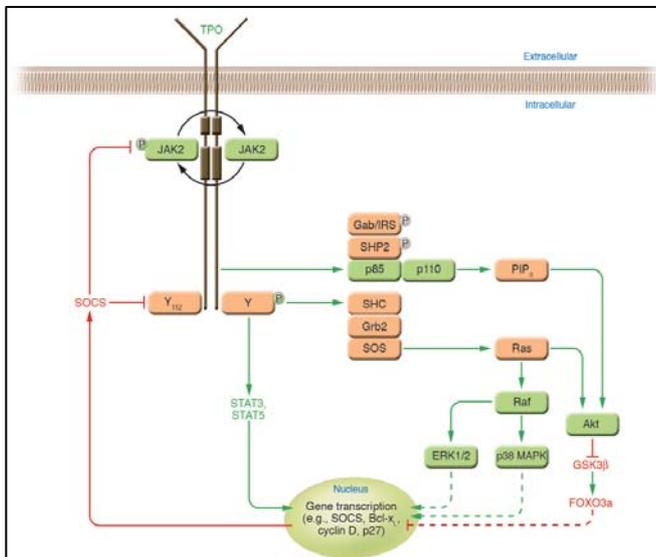


Figure : La JAK2 occupe une position régulatrice stratégique entre le récepteur transmembranaire et de multiples facteurs régulant le cycle cellulaire.

La mutation du gène (c.1849G>T) codant pour la protéine JAK2 (p.V617F) substituant une phénylalanine à une valine, induit une activation constitutive de la kinase, qui devient indépendante de l'association du récepteur transmembranaire à sa cytokine spécifique. Cette perte de répression de la voie de signalisation JAK-STAT a pour conséquence une prolifération cellulaire incontrôlée.

### Prévalence de la mutation V617F du gène JAK2 et indication à sa détection

La mutation V617F est différemment représentée au sein des SMP les plus fréquents:

	Prévalence de la mutation	Etat de la mutation
PV	>95%	Homozygote (généralement)
TE	50%	Hétérozygote (généralement)
MP	53%	Homozygote (généralement)

Ces prévalences conditionnent l'interprétation du test de dépistage de cette mutation : la valeur prédictive négative est mauvaise pour la TE et la MP, mais excellente pour la PV. La valeur prédictive positive est dans tous les cas excellente. L'identification d'autres mutations permettra d'améliorer le diagnostic des SMP.

Le spectre des indications pour la recherche de la V617F s'est singulièrement étendu, comprenant :

- Les tableaux de **PV, TE, MP, LCE, LCN**
- Les **anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose**, qui se sont aussi avérées être positives pour la V617F dans 50% des cas [2]
- Des situations occasionnelles de thromboses inexplicables : certains **accidents vasculaires cérébraux, thromboses portes** ou encore des **fausses-couches** [3].

### La charge allélique, un paramètre à suivre

La détection et le dosage de la mutation V617F sont basés sur l'amplification par PCR du segment du gène considéré, à partir d'ADN génomique extrait d'un échantillon de sang périphérique. Le rapport M/W entre le nombre d'allèles mutés [M] et sauvages [W, wild-type, non-mutés] au sein des cellules sanguines, permet d'inférer l'état homozygote/hétérozygote de la mutation. Par ailleurs, ce même rapport quantitatif constitue un paramètre du suivi thérapeutique des SMP positifs pour la mutation V617F:

- le suivi post-allogreffe médullaire, en particulier pour des SMP de type MP, a déjà validé une telle approche [4]
- l'usage d'inhibiteurs spécifiques de la kinase JAK2 ouvre de nouvelles perspectives de suivi thérapeutique, sur la base d'une quantification de la mutation V617F, analogue à celle pratiquée pour les LMC traitées par imatinib (quantification du réarrangement BCR-ABL).

### Matériel et Tarif

2 X 7.5 ml de sang K-EDTA.

Position LA : 8820.00 + 8821.00 + 8811.01 + 8824.00 : 350 points.

### Références

- [1] A Tefferi et JW Vardiman. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2007; Sep 20 1-9.
- [2] K Kaushansky. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3339-47.
- [3] E Mercier & al. JAK2 V617F mutation in unexplained loss of first pregnancy. *NEJM*. 2007;357(19):1984-5
- [4] N Kröger & 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;109:1316-21.

### Personnes de contact

Dr Michèle Stalder  
Dr Pierre-Yves Lovey  
Dr Pierre Hutter

michele.stalder@ichv.ch  
pyves.lovey@ichv.ch  
pierre.hutter@ichv.ch