

Généralités sur les néoplasies myéloprolifératives

A. Définition des néoplasies myéloprolifératives

Tout d'abord nous devons distinguer la leucémie myéloïde chronique avec chromosome de Philadelphie des autres néoplasies sans chromosome Philadelphie. Parmi les NMP Phi - nous identifions par ordre de fréquence la TE, la PV, la MFP et d'autres entités plus rares comprenant la leucémie à polynucléaires neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles et les NMP inclassables.

Le terme de NMP regroupe un ensemble de pathologies caractérisées par une prolifération excessive de précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse et par une production excessive de cellules sanguines matures.

B. Physiopathologie

1. Physiopathologie commune

En 2005, l'identification de la mutation JAK2 a fourni une base moléculaire commune à ces différentes maladies. Elles sont toutes caractérisées par l'acquisition d'une mutation au sein d'une cellule souche multipotente hématopoïétique ce qui aboutit à une prolifération clonale anormalement élevée de cellules myéloïdes. Les mutations acquises confèrent alors aux cellules mutées une indépendance et une hypersensibilité des progéniteurs vis à vis des cytokines. Trois mutations principales sont impliquées dans la physiopathologie de ces NMP : il s'agit des mutations du gène de la Janus kinase 2 (JAK2), du gène de la calréticuline (CALR), et du gène de la « myeloproliferative leukemia » (MPL). La principale mutation retrouvée en terme de fréquence est la mutation JAK2 V617F. La mutation au niveau de l'exon 12 JAK2 est retrouvée dans 2% des PV. 10 à 15% des TE et 5 à 10% des MFP ne présentent aucune de ces anomalies moléculaires et sont dits triples négatifs. (Figure 1)

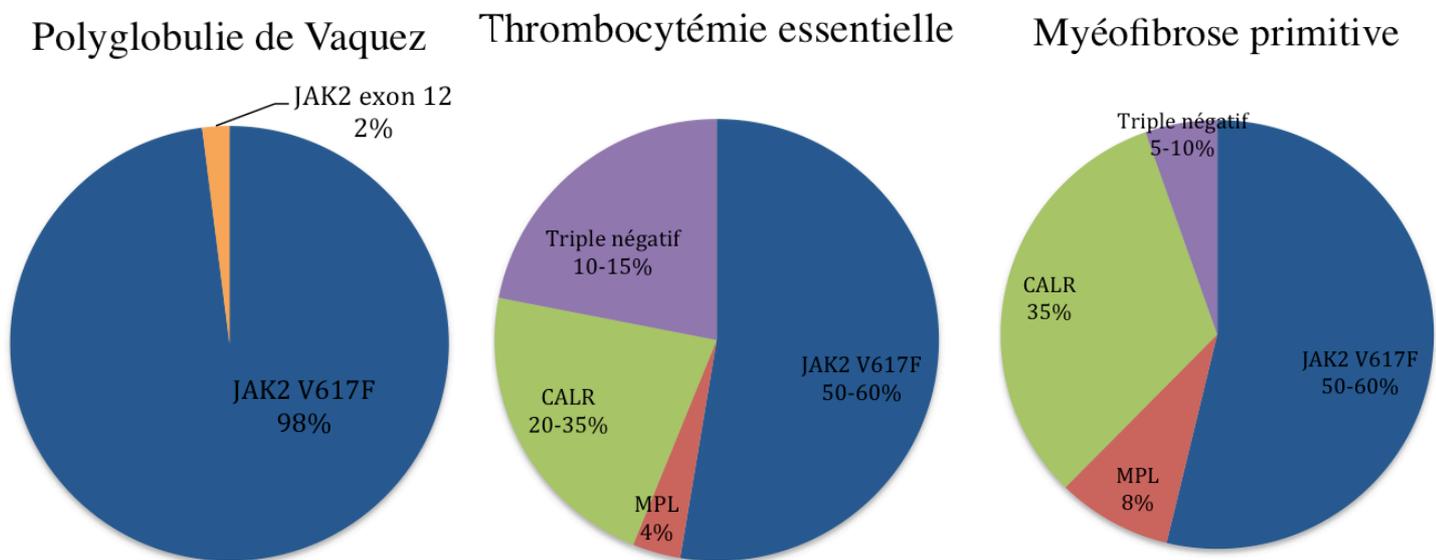


Figure 1 : Répartition des principales mutations retrouvées dans les NMP Ph1-

a. Rappel physiologique : le gène JAK2 et le rôle de la voie JAK/STAT

La myéloprolifération est contrôlée par l'axe cytokines/ récepteurs aux cytokines au niveau de la voie JAK/STAT. La protéine JAK2 est une protéine à activité tyrosine kinase de la famille JAK (Janus activated kinase) indispensable à la signalisation cellulaire des cytokines et aux facteurs de croissance comme l'EPO, responsable de la survie et de la prolifération cellulaire. Elle est constituée d'un domaine JH1 (JAK Homology domain 1) et d'un domaine JH2 (JAK Homology domain 2), JH2 étant le régulateur négatif de l'activité kinase de JH1. Le rôle de la protéine JAK2 est de permettre la stabilisation et l'ancrage à la surface cellulaire de trois récepteurs : EPO-R, MPL et G-CSF-R. La fixation des trois cytokines (EPO, TPO et G-CSF) à leurs récepteurs va entraîner l'activation de JAK2 par autophosphorylation et le recrutement de molécules de signalisation impliquées dans les voies STAT, MAPK et PI3K (1). Les voies STAT et MAPK sont impliquées dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. La voie PI3K, quant à elle, joue un rôle dans la survie et le contrôle du stress cellulaire. La régulation négative du signal s'effectue par auto-

inhibition de JAK2 par le domaine appelé pseudo kinase, conduisant à la terminaison du signal et l'internalisation du récepteur. Ainsi toutes ces voies de signalisation sont susceptibles d'être impliquées dans la physiopathologie des NMP.

b. La mutation JAK2 V617F

Cette mutation acquise au niveau d'une cellule souche hématopoïétique résulte d'un changement d'une guanine en thymidine, entraînant la substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 dans le domaine pseudokinase JH2 de la protéine JAK2. Il en résulte une activation constitutive de la protéine JAK2, indépendamment de la liaison du facteur de croissance au récepteur (2). La mutation JAK2 V617F induit en l'absence de cytokine une activation des voies de signalisation en aval STAT5/3/1, MAPK et PI3K (3) (Figure 2).

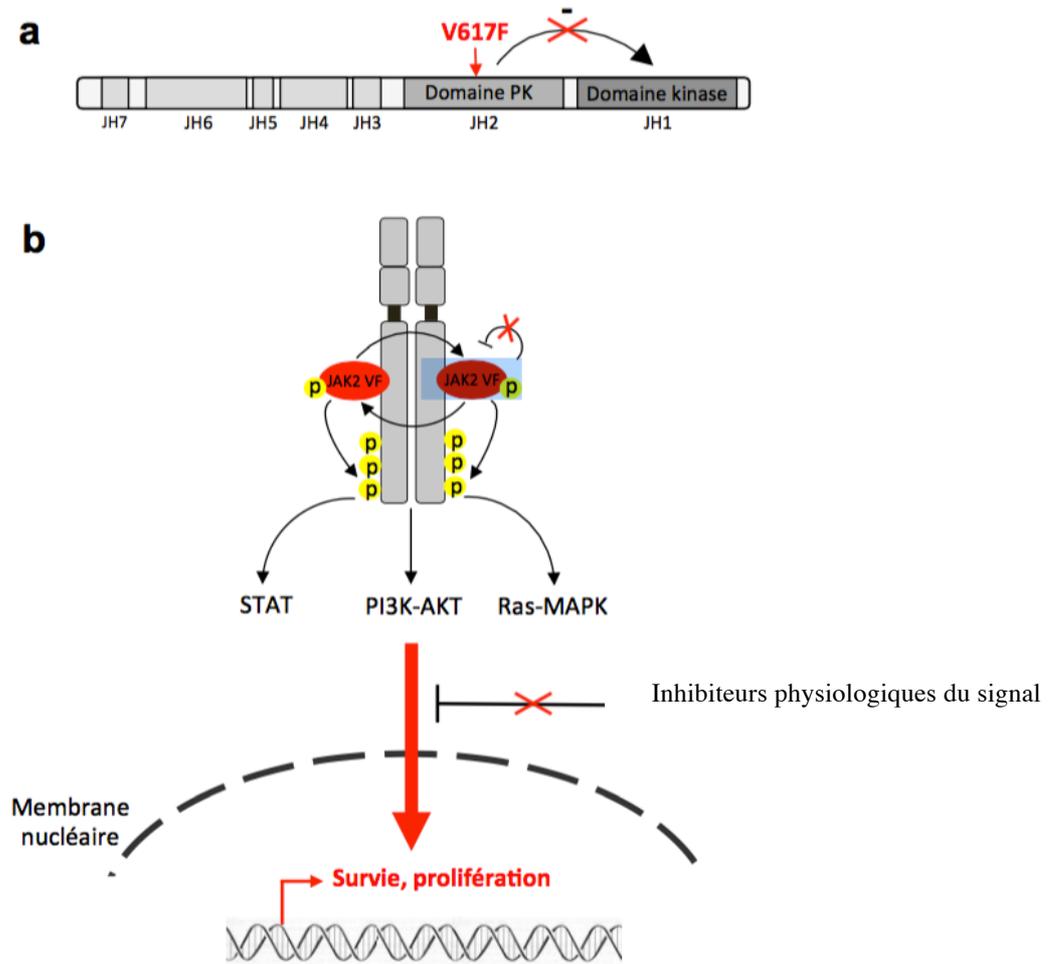


Figure 2. Mutation JAK2 V617F

- a) Perte de l'auto-inhibition de l'activité kinase de JAK2 exercée par le domaine pseudo-kinase.
 b) La mutation JAK2 V617F provoque une activation constitutive des voies STAT, PI3K, MAPK en l'absence de cytokine induisant une prolifération et une survie anormale.
 Pasquier, 2015 (4).

L'expression de JAK2 V617F dans les modèles murins a permis de prouver que la mutation JAK2 est suffisante pour induire un syndrome myéloprolifératif chez la souris et qu'elle a un caractère oncogénique. Certains auteurs ont démontré chez la souris que lorsque JAK2 V617F est exprimé à l'état homozygote, il existe un phénotype de type PV et à l'état hétérozygote un phénotype de type TE (5).

C. Evolution et pronostic

Ce sont des cancers rares car leurs incidences sont inférieures à 6 pour 100 000 personnes par an. Une récente étude (6) fournit les estimations d'incidences suivantes : PV de 0,4 à 2,8, TE de 0,38 à 1,7 et MFP de 0,1 à 1,0 pour 100 000 personnes par an. L'âge médian au diagnostic de la PV est de 65 ans, de 68 ans pour la TE et de 70 ans pour la MFP.

Chez les patients non traités, la morbidité et la mortalité de la PV et de la TE sont principalement liées aux complications thrombotiques. Chez les patients traités, l'augmentation du risque de décès est liée au risque évolutif : transformation en myélofibrose secondaire, transformation en syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM). Dans la PV, le risque de progression en MF secondaire a été reporté dans 9 à 21% des patients et la progression en LAM chez 3 à 10% des patients (7) (8). Les facteurs de risque de transformation incluent l'âge avancé et la leucocytose (9) (10). L'effet de la charge allélique JAK2 V617F sur l'évolution de la maladie n'est pas clairement établi (11).

Dans la TE, la transformation en MF secondaire est plus faible de l'ordre de 3 à 4% des patients (12).

La médiane de survie pour les PV et les TE non compliquées est estimée à 14 ans et 20 ans respectivement. Elle est plus faible pour la MFP, estimée à 6 ans (8) (Figure 3). Plusieurs scores pronostiques ont été développés afin de stratifier les patients atteints de MFP et d'adapter leur prise en charge thérapeutique : l'IPSS (international scoring system) (13) puis le DIPPS (dynamic international prognostic scoring system) (14) et enfin le DIPPS-plus (15). Ce dernier prend en compte huit facteurs : l'âge supérieur à 65 ans, un taux d'hémoglobine < 100 g/L, une hyperleucocytose > 20 G/L, un taux de blastes supérieur à 1%, la présence de signes généraux, des anomalies de mauvais pronostic au caryotype, une dépendance transfusionnelle et un taux de plaquettes < 100 G/L. Récemment le GPSS (16) (genetic-based prognostic scoring system) associe aux facteurs cliniques, hématologiques et cytogénétiques, des critères moléculaires notamment la mutation CALR et ASXL1.

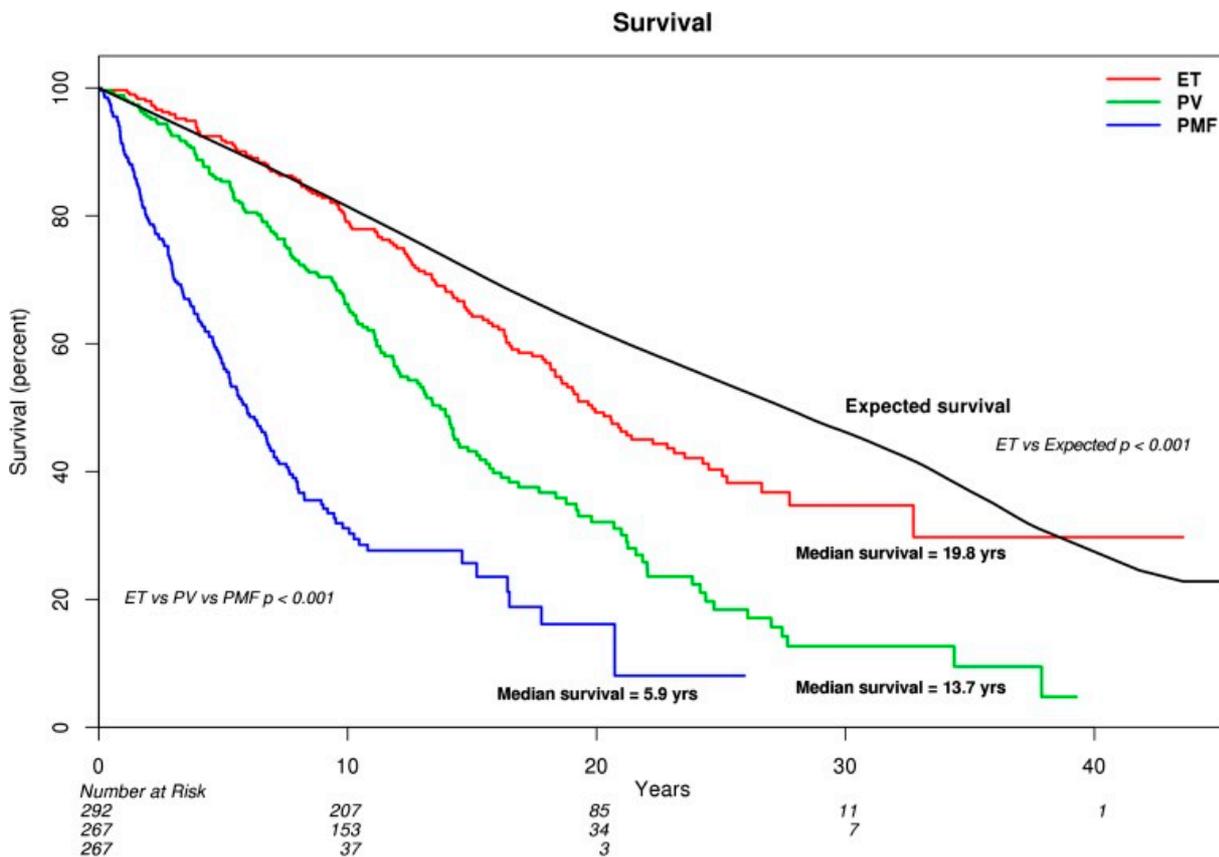


Figure 3 : Courbes de survie des patients atteints de TE (rouge), de PV(vert) et de MFP (bleu). Tefferi 2014 (16)

D. Tableau clinique et biologique

1. La polyglobulie de Vaquez

La PV touche essentiellement la lignée érythroïde. Les patients sont souvent diagnostiqués de manière fortuite sur des anomalies de l'hémogramme. L'examen clinique retrouve l'existence de signes généraux dans 80% des cas (17) (asthénie, impact sur la qualité de vie, insomnies), des signes d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles visuels, acouphènes), des signes microvasculaires (migraines, paresthésies, érythromélgies), une érythrose cutanéomuqueuse d'apparition progressive touchant principalement le visage et les mains, un prurit à l'eau (aquagénique), une splénomégalie. Dans certains cas le diagnostic est évoqué devant des complications majeures comprenant la thrombose et les signes d'évolution en myélofibrose.

La principale anomalie biologique retrouvée est la polyglobulie. L'augmentation de l'hémoglobine (>165 g/L chez l'homme et > 160 g/L chez la femme) et/ ou de l'hématocrite (>49% chez l'homme et > 48% chez la femme) doit faire évoquer le diagnostic après

élimination des autres causes de polyglobulies secondaires que nous ne détaillerons pas. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une thrombocytose modérée peuvent être associées à la polyglobulie. Le taux d'érythropoïétine (EPO) circulant est normal ou bas en principe.

2. La thrombocytémie essentielle

La TE touche essentiellement la lignée mégacaryocytaire. Les patients sont en général asymptomatiques au diagnostic, l'examen clinique révèle une splénomégalie dans un tiers des cas. Le diagnostic peut également être évoqué devant des complications hémorragiques et des thromboses.

La principale anomalie biologique retrouvée est une thrombocytose. L'augmentation du taux de plaquettes > 450 G/L doit faire évoquer le diagnostic après élimination des autres causes de thrombocytoses secondaires que nous détaillerons pas. La mutation JAK2 est retrouvée dans 50 à 60% des cas de TE (18) (Figure 1).

3. La myélofibrose primitive

La MFP est la forme la plus sévère des trois maladies. Elle est caractérisée par une prolifération anormale de lignées myéloïdes et par des anomalies de différenciation des mégacaryocytes responsables de la fibrose médullaire. Les patients sont rarement asymptomatiques et présentent des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, altération de la qualité de vie). Il existe une splénomégalie dans 90% des cas environ. La fibrose médullaire provoque en partie l'apparition de cytopénies se traduisant par un syndrome anémique, hémorragique ou infectieux.

Les anomalies biologiques retrouvées sont multiples : anémie normocytaire, normochrome, arégénérative, taux de leucocytes et de plaquettes variables. L'analyse du frottis peut mettre en évidence 5-15% de myélémie, quelques blastes circulants (2 à 3%), des érythroblastes circulants (2 à 20%), des dacryocytes et des anomalies de la lignée mégacaryocytaire (micromégacaryocytes, macrothrombocytes dégranulés).

La mutation JAK2 est retrouvée dans 50 à 60% des cas (18) (Figure 1).

4. Critères diagnostiques

La classification OMS des NMP a été revue en 2016 (Tableau 1). Les mutations JAK2, CALR et MPL font partie des critères diagnostiques majeurs des TE et des MFP. Le diagnostic de PV repose sur l'association des 3 critères majeurs ou des 2 critères majeurs et du critère mineur en l'absence de mutation JAK2. Le diagnostic de TE requiert les 4 critères majeurs ou les 3 premiers critères majeurs et le critère mineur. Pour la MFP, le diagnostic requiert 3 critères majeurs et au moins un critère mineur.

Type de NMP	Polyglobulie de Vaquez	Thrombocytémie essentielle	Myélofibrose primitive
Critères majeurs	1) Hémoglobine > 165 g/L chez l'homme ou hématocrite > 49% Hémoglobine > 160 g/L chez la femme ou hématocrite > 48% 2) Biopsie médullaire : Hypercellularité touchant les 3 lignées 3) Présence de la mutation JAK2 V617F ou JAK2 exon 12	1) Plaquettes > 450 G/L 2) Biopsie médullaire avec prolifération de la lignée mégacaryocytaire avec une augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative des lignées granuleuse et érythroblastique et très rarement augmentation minimale de la fibrose réticulinique (grade 1). 3) Absence des critères diagnostiques de LMC, PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde 4) Mutation de JAK2, CALR ou MPL	1) Présence d'une prolifération mégacaryocytaire avec atypies cellulaires, accompagnée d'une fibrose réticulinique et/ou collagène de grade 2 ou 3 2) Pas de critères OMS de PV, TE, LMC, SMD ou autre hémopathie myéloïde 3) Présence d'une mutation de JAK2, CALR or MPL ou si absence, présence d'un autre marqueur clonal*, ou absence de cause de fibrose médullaire secondaire**
Critères mineurs	Taux sanguin d'EPO subnormal	Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle	Présence d'au moins un des trois critères suivants, confirmé par 2 déterminations : a. Anémie sans autre étiologie b. Leucocytose > 11 G/L c. Splénomégalie palpable d. LDH > normale e. Erythro-myélocémie

Tableau 1 : Critères OMS diagnostiques 2016 des néoplasies myéloprolifératives

* En cas de MFP « triple négative », la recherche d'un autre marqueur clonal doit être réalisée (mutations les plus fréquentes: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1. ** Eliminer une fibrose médullaire secondaire (infection, maladie auto-immune, maladie inflammatoire chronique, une hémopathie lymphoïde, cancer avec métastases, toxicité)