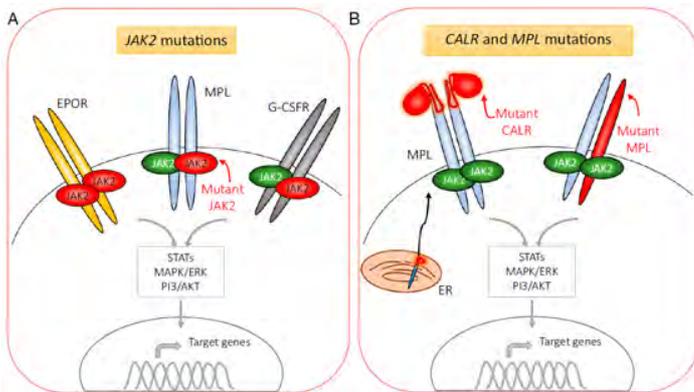


## Les néoplasies myéloprolifératives « Philadelphie-négatives »

Th. von Känel, P.-Y. Lovey, C. Mengis, S. Arcioni, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

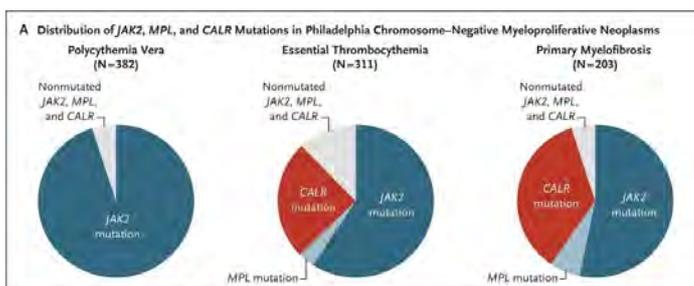
Les néoplasies myéloprolifératives (NM) sont des maladies clonales hématopoïétiques caractérisées, dans leur phase chronique, par un excès de production de cellules hématopoïétiques différenciées. Les NM Philadelphie-négatives, incluent 3 hémopathies principales : la polycythémie vraie (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primaire (MFP). Elles surviennent principalement chez l'adulte avec un pic d'incidence entre les 5<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> décades de vie. L'incidence annuelle de tous les sous-types combinés est de 6 cas pour une population de 100'000 personnes.



**Figure 1 :** Les mutations dans *JAK2*, *MPL* et *CALR* entraînent une myéloprolifération excessive via une signalisation constitutivement active en aval de *JAK2* [1]. *Erythropoietin receptor (EPOR)*, *thrombopoietin receptor (MPL)*, *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor receptor (G-CSFR)*, *MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases)*, *PI3/AKT (phosphoinositide 3-kinase/serine/threonine kinase Akt)*, *STAT (signal transducer and activator of transcription)*

Durant la dernière décennie, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension des bases moléculaires et cellulaires de la myéloprolifération excessive. Des mutations cardinales et mutuellement exclusives dans les NM, surviennent dans les gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, chez plus de 90 % des patients avec NM. Ces mutations activent constitutivement les voies physiologiques de transduction du signal *STAT*, *MAPK* et *PI3K*, responsables de l'hématopoïèse (figure 1). Elles sont référées comme des « phénotypes drivers » en raison de leur rôle à induire le phénotype myéloprolifératif.

Ainsi, la présence d'une mutation dans les gènes *JAK2*, *CALR* et *MPL* est devenue un critère majeur pour le diagnostic des NM selon l'OMS 2016 [2]. En effet, on retrouve dans >95% de cas de PV la mutation V617F située dans l'exon 14 du gène *JAK2* ; de plus, dans 3% des cas de PV, différentes mutations ont été retrouvées dans l'exon 12 de *JAK2*. Pour la TE et la MFP, la mutation *JAK2* V617F est présente dans 50-60% des cas et dans 30% des cas on peut détecter une mutation décalant le cadre de lecture dans l'exon 9 du gène *CALR*. Finalement, on retrouve dans 3% des TE et 8% des MFP des mutations dans l'exon 10 du gène *MPL*, les mutations W515L et W515K étant les plus fréquentes (figure 2).



**Figure 2 :** Distribution des mutations de *JAK2*, *MPL* et *CALR* dans la PV, TE et MP (NEJM 2013;369:2379)

Jusqu'à présent, ces mutations ont été recherchées avec différentes méthodes, y compris la PCR en temps réel pour les mutations *JAK2* V617F et *MPL* W515L/K, et le séquençage Sanger pour les mutations *CALR* exon 9 et *JAK2* exon 12. Ces méthodes présentant plusieurs désavantages – notamment la faible sensibilité du séquençage Sanger et le fait que la PCR en temps réel ne peut pas dépister des mutations rares dans les exons ciblés –, le service de génétique médicale a développé un nouveau test permettant de détecter tous ces types de mutations avec une excellente sensibilité. Le test est basé sur le séquençage à haut-débit (aussi connu comme next generation sequencing ou NGS) (Figure 3) et séquence toutes les régions d'intérêt en une seule réaction, indépendamment de la question clinique. L'interprétation des données NGS débute avec l'analyse de la mutation *JAK2* V617F. Si cette mutation est présente, un rapport positif est rendu. En l'absence de cette mutation, l'interprétation cible ensuite l'exon 12 de *JAK2* (en cas de suspicion de PV) ou l'exon 9 de *CALR* et l'exon 10 de *MPL* (en cas de suspicion de TE et de MFP).



**Figure 3 :** 1. DNA Extraction : isolation de l'ADN à partir de sang complet ; 2. Library Preparation : préparation des séquences à cibler dans les gènes d'intérêt et ajout des barcodes servant à identifier les échantillons ; 3. NGS Sequencing : passage sur la plateforme de séquençage à haut-débit ; 4. Bioinformatics Analysis : analyse des données obtenues par alignement des séquences avec une référence génomique, et génération d'un fichier de résultats par échantillon.

Ce test NGS a l'avantage d'associer une excellente sensibilité (0.5% pour la mutation *JAK2* V617F, 1.5% pour les mutations *MPL* W515L/K, et au minimum 10% pour toutes les autres mutations) et la faculté de pouvoir dépister les mutations normalement non recherchées (notamment celles situées hors du codon 515 de l'exon 10 de *MPL*). De plus, il est plus rapide en comparaison avec les anciennes méthodes, et aussi moins coûteux : la recherche de la mutation *JAK2* V617F est facturée à 215 PT (point tarifaire) ; la recherche de mutations additionnelles est facturée à 100 PT pour les cas PV (*JAK2* exon 12) et 315 PT pour les cas TE et MFP (*CALR* exon 9 et *MPL* exon 10). Ce nouveau test peut être effectué sur un tube EDTA de sang périphérique.

Ainsi, ces nouveaux tests font partie des critères diagnostiques de l'OMS pour les NM. Ils ont aussi un rôle pronostique. Par exemple, le risque thrombotique dans la TE est fortement lié à la mutation *JAK2*, alors que la mutation *CALR* est associée à une meilleure survie dans la MFP. La réalisation de l'examen médullaire avec analyse cytogénétique au diagnostic puis durant le suivi en présence de signes de progression, reste fortement recommandée. Elle permet de distinguer les différents sous-types et notamment la TE de la MFP au stade pré-fibrotique ou la TE *JAK2* mutée de la PV, ce qui est relevant du point de vue du pronostic et de la survie [3].

### Références

- 1) Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Blood* 2017;130(23):2475-2483
- 2) Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405
- 3) Barbui T et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal* 2018;8:15

### Personnes de contact

Dr Thomas von Känel  
Dr Pierre-Yves Lovey  
Dr Catherine Mengis

thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch  
pyves.lovey@hopitalvs.ch  
catherine.mengis@hopitalvs.ch