

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 8 mars 2011

Hôpital cantonal de Genève

Nouveautés dans les néoplasies myéloprolifératives

Dr S. Mach Pascual

Ça commence avec Vaquez en 1892 qui décrit la maladie qui porte son nom...



Riss Vaquez

Puis en 1951, ça continue avec la description des maladies myéloprolifératives, soit la polycythemia vera (PV), la thrombocythémie essentielle (TE), la myélofibrose idiopathique (MF) et la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Du point de vue de la pathogénèse et du traitement, la LMC fait école...

En 1960, on découvre un chromosome anormal dans les cellules LMC

En 1970, il est identifié comme étant un chromosome mutant dit «de Philadelphie» résultant d'une translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22. soit t(9,22).

En 1980, on identifie le résultat de cette translocation, soit la juxtaposition de 2 gènes bcr-abl, (gène de fusion) avec une activité tyrosine kinase c'est à dire une sur-stimulation de plusieurs fonctions cellulaires (comme un interrupteur on/off qui resterait bloqué sur le «on»).

En 1999, on découvre un inhibiteur de la protéine kinase, l'Imatinib ou le Glivec®, qui empêche la fixation de l'ATP sur le récepteur de la tyrosine kinase, et bloque ainsi le «signal».

En 2000 les 1ers essais sont entrepris chez les patients avec LMC et montrent une grande efficacité avec une survie de plus de 85% à 8 ans.

La nouveauté, dont on parle aujourd'hui, c'est une autre mutation présente dans 95%

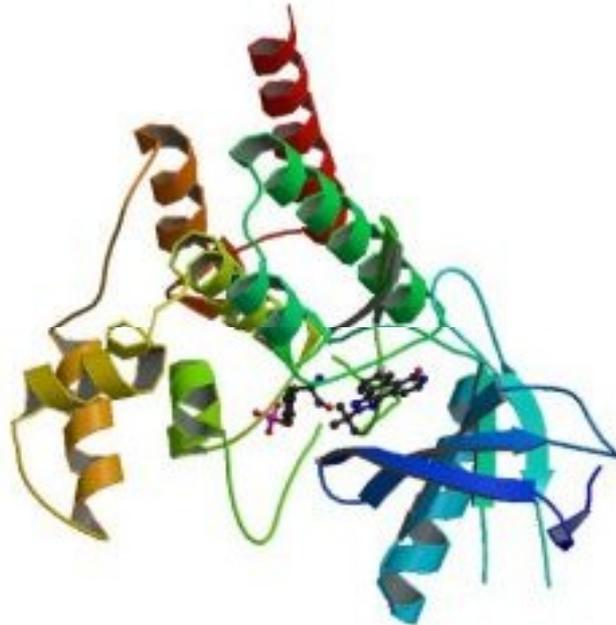
des PV, 50% des TE et 50% des MMM (Myélofibrose avec métaplasie myéloïde)

A ne pas confondre avec M&M's...



Et cette mutation concerne JAK2...

Mais qui est JAK2?



C'est un membre de la famille des Januskinases qui sont des tyrosines kinases cytoplasmiques. JAK2 est lié aux récepteurs des cytokines et des facteurs de croissance tels que l'EPO-R, TPO-R, GM-CSF-R, gamma IFN, etc....

C'est un intermédiaire entre le dehors et le dedans de la cellule, et comme Janus dans la mythologie romaine est le Dieu des portes (aussi celui qui préside à l'ouverture de l'année :Januarius), le nom de cette famille de tyrosine kinases était tout trouvé...on dit aussi, mais ça fait moins cultivé, qu'elles pourraient avoir été

nommées parce que c'était «Just another kinase» c'à d. Janus Kinase
Janus a deux visages, l'un tourné vers le passé, l'autre vers le futur... (ça c'est juste pour parfaire votre culture générale ...et la mienne.)



L'activité de JAK2 est essentielle pour tout ce qui concerne la signalisation des protéines proinflammatoires mais aussi (et c'est là que ça devient intéressant pour les NMP) pour la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques

La mutation de JAK2 dont on parle aujourd'hui est somatique, acquise et elle ne touche que le compartiment hématopoïétique, mais elle a comme conséquence un blocage sur «On» de la stimulation de la croissance et de la prolifération d'un clone cellulaire, en l'occurrence.

Pour être précis, cette mutation se note: «JAK2 V617F» et si on l'induit chez la souris on obtient effectivement un syndrome ressemblant à la PV puis à la MF....

La question qui se pose c'est: est ce que la mutation JAK2 V617F est nécessaire et suffisante pour entraîner les maladies décrites ci dessus, en d'autres termes s'agit il de «first hit»??

Probablement NON.

D'abord parce que la mutation n'est présente que dans 50% des TE et des MF... ensuite parce qu'il existe des formes familiales de NMP (néoplasies myéloprolifératives), et que dans ces formes familiales coexistent des formes JAK2 V617F positives et négatives...

Bref...c'est compliqué...(et je ne vous dit pas tout).

En plus de ça, comment concevoir qu'une seule mutation donne 3 maladies différentes??

Il semble que selon le taux d'activité de JAK2 la maladie soit légèrement différente....

Par exemple avec un taux d'activité un peu augmenté, on est plutôt dans la TE; plus l'activité augmente plus on va vers la PV... De même, dans les formes familiales un JAK2 faiblement débridé c'est la TE hétérozygote, et à l'autre extrémité un JAK2 fortement débridé c'est la PV homozygote...

Comment ça marche exactement...je n'ai pas capté...

Il peut y avoir aussi une autre mutation de JAK2.

En effet sur 10 patients présentant une PV JAK2V617 F négatives, 4 présentaient une mutation sur l'exon 12 (JAK2 exon 12)

Pour les nuls (moi y compris): Les exons sont les parties transcrites des gènes qui codent des protéines. De manière générale, les gènes sont constitués d'une suite d'exons et d'introns alternés. Par exemple : Exon1 - Intron1 - Exon2 - Intron2 - Exon3 -

De nouvelles mutations sont signalées sur le récepteur de la thrombopoïétine....

Donc la signalisation incontrôlée de JAK2 peut provenir de la mutation V617F, de la mutation sur l'exon 12, de la mutation sur le récepteur de la thrombopoïétine, et probablement d'autres mutations encore qu'il resterait à identifier...

Pour ce qui est du traitement, on s'intéresse bien sûr à trouver une molécule antityrosine kinase, ou même antiJAK2.

Mais avant de commencer on s'attend à avoir moins de succès qu'avec la LMC et le Glivec.

En effet, alors que pour la LMC le gène de fusion bcr-abl était une 1^{ère} mutation nécessaire et suffisante (first hit), on vient de voir que ce n'est pas le cas avec le JAK2 V617F.

Alors que le bcr-abl n'a pas de rôle dans l'hématopoïèse normale et son blocage ne porte pas à conséquences, ceci n'est pas le cas avec JAK2.

De plus, on n'arrive pas pour le moment à avoir une molécule qui différencie le JAK2 muté du JAK2 non muté.

Tout ça pour dire qu'il est peu probable que l'inhibiteur de JAK2 suffise à lui seul à inhiber la cellule souche à l'origine du clone responsable et permette de changer le cours de la maladie.

Et pourtant des essais thérapeutiques sont entrepris.

L'INCB018424 qui est un inhibiteur non sélectif de JAK 1 et de JAK2 (car il existe un JAK1...j'espérais vous le cacher ...) a été testé en phase II et a montré une diminution de 50% du volume de la rate, une diminution des symptômes généraux (fatigue, sudations nocturnes, prurit) et une (re)prise de poids de 6-10kg.. (VERSTOVSEK S et al NEJM 2010;363(12):1117-27).

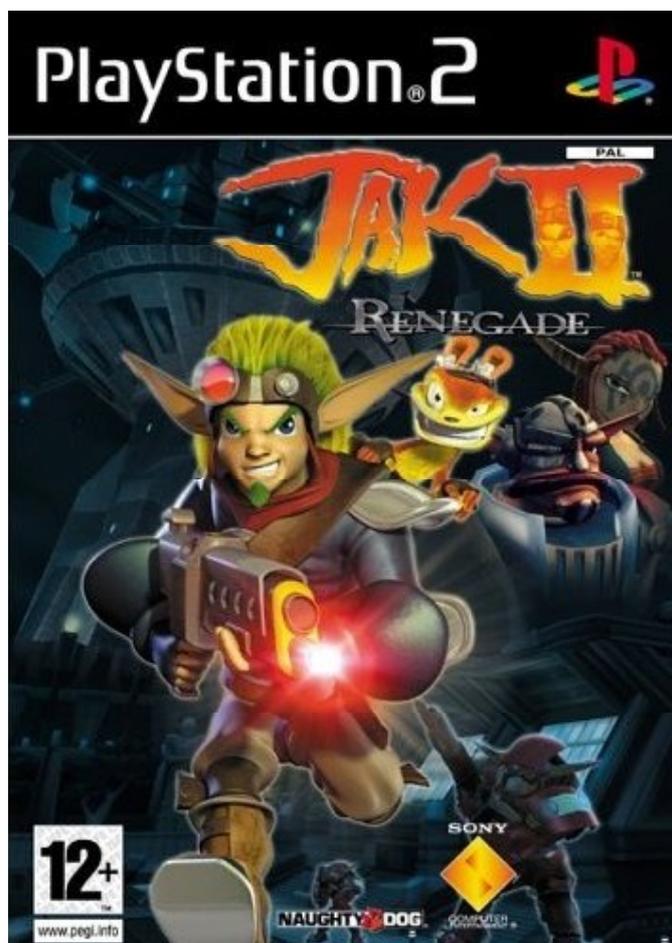
Mais peu d'effet sur l'anémie, pas de données sur la transformation en leucémie aiguë, et pas de données non plus sur la survie, (car on se rappellera l'absence d'effets sur le JAK2 muté).

Donc pour le moment les traitements traditionnels restent de mise soit: aspirine low dose et saignée lorsque l'hématocrite dépasse 45%, et pour les patients à risque élevé, c'est à dire de plus de 60 ans, avec des comorbidités, des antécédents de TVP et des comptes plaquettaires supérieurs à 1000 ou 1500 G/L selon qu'il s'agit d'une PV ou d'une TE, l'OHurée en 1^{ère} ligne et l'interféron en 2^e ligne.

Pour les MF, si les scores ad hoc établissent une survie de moins de 4 ans, l'allogreffe de moelle osseuse doit être considérée.

Les traitements avec les inhibiteurs de JAK2 sont encore considérés comme expérimentaux, pour le moment ils sont décevants mais ça peut s'améliorer et comme souvent en médecine ils pourraient se voir utiliser dans des maladies inflammatoires type PR (polyarthrite rhumatoïde) car JAK2, on l'a vu au début, joue un rôle important dans la transmission des cytokines proinflammatoires

(difficile mais bon colloque, et bonnes diapos...j'espère que je l'ai transcrit à peu près fidèlement)



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@hin.ch
colloque@labomgd.ch