

# Biologie des syndromes myéloprolifératifs : classifications diagnostiques et nouveaux marqueurs moléculaires

Damien Luque Paz<sup>a</sup>, Valérie Ugo<sup>b,\*</sup>

## RÉSUMÉ

Les syndromes myéloprolifératifs « non LMC » comprennent la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). La PV et la TE sont des maladies d'évolution lente alors que la MFP est une maladie plus sévère. À terme, la gravité des SMP est liée au risque d'évolution vers une transformation hématologique et, initialement, la morbidité est liée aux complications vasculaires. La découverte de la mutation V617F de JAK2 a amélioré les connaissances sur la physiopathologie des SMP et en a modifié le diagnostic. La mise en évidence des mutations de CALR et de MPL permet, à l'heure actuelle, de disposer d'un marqueur moléculaire dans 90 % des cas. Avec le développement du séquençage de nouvelle génération, d'autres mutations sont détectées dont le rôle est encore mal connu, mais qui sont parfois associées à un pronostic péjoratif. Dix ans après JAK2 V617F, et avec l'arrivée des thérapies ciblées, l'identification des patients avec un mauvais pronostic est un des enjeux dans les SMP.

**Syndromes myéloprolifératifs – maladie de Vaquez – thrombocytémie essentielle – myélofibrose primitive – JAK2 V617F – mutation de CALR – pronostic.**

## 1. Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des hémopathies malignes clonales qui se divisent en deux catégories, d'une part la leucémie myéloïde chronique (LMC) caractérisée par la translocation (9; 22) et le transcrite de fusion bcr-abl, et d'autre part les SMP dits « non LMC » qui comprennent principalement la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). La PV et la TE sont des maladies

### **a** Laboratoire d'hématologie

Centre hospitalier universitaire de Brest  
Boulevard Tanguy-Prigent  
29200 Brest

### **b** Laboratoire d'hématologie

Plateau de biologie hospitalière (PBH)  
Institut de biologie en santé (IBS)  
Centre hospitalier universitaire d'Angers  
4, rue Larrey  
49933 Angers cedex 9

### \* Correspondance

valerie.ugo@chu-angers.fr

article reçu le 8 septembre, accepté le 16 septembre 2015

© 2015 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

## SUMMARY

### **Biology of myeloproliferative neoplasms : diagnosis criteria and new molecular markers**

Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN) include polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). PV and ET are very chronic diseases while MFP is a more severe one. Long-term prognosis of MPN is related to the risk of hematologic transformation, but initial morbidity is mainly related to vascular complications. The discovery of the JAK2 V617F mutation has improved our knowledge on the pathophysiology of MPN and has changed diagnosis algorithms. With the recent discovery of CALR and MPL mutations, a molecular marker is currently found in 90 % of cases. With the development of next-generation sequencing, other mutations are detected whose role is still poorly known, but which may be associated with a poor prognosis. Ten years after JAK2 V617F, and in the targeted therapies era, the identification of poor prognosis patients is one of the challenges in MPN.

**Myeloproliferative neoplasms – polycythemia vera – essential thrombocythemia – primary myelofibrosis – JAK2 V617F – CALR mutations – prognosis.**

d'évolution très chronique alors que la MFP est une maladie souvent grave avec une médiane de survie globale inférieure à 10 ans. La gravité des SMP est liée à moyen et long termes au risque d'évolution vers une leucémie aigüe ou une myélofibrose secondaire associées à un pronostic très péjoratif. Au diagnostic et à court terme, la morbidité est essentiellement liée aux complications vasculaires. En 2005, la découverte de la mutation V617F de JAK2 a amélioré les connaissances sur la physiopathologie des SMP non LMC et en a modifié le diagnostic. La mise en évidence des mutations de MPL en 2006 et de CALR en 2013 permet, à l'heure actuelle, de disposer d'un marqueur moléculaire dans 90 % des cas. D'autres mutations peuvent être retrouvées dans ces pathologies, qui peuvent intéresser des gènes ayant des fonctions de signalisation cellulaire, de régulation épigénétique ou encore d'épissage alternatif. Avec le développement du séquençage de nouvelle génération, le nombre de mutations détectables augmente considérablement. Ces mutations peuvent être présentes au diagnostic ou apparaître au cours du suivi. Le rôle de ces nouvelles mutations dans la physiopathologie des SMP est encore mal connu, mais certaines mutations sont

associées à un pronostic péjoratif et à la transformation leucémique. Dix ans après JAK2 V617F, et avec l'arrivée des thérapies ciblées, l'identification des patients avec un mauvais pronostic est un des enjeux majeurs des SMP. La recherche de certaines mutations pourrait permettre d'identifier ces patients. L'accessibilité croissante au NGS dans les laboratoires rend possible l'étude simultanée d'un panel de gènes.

## 2. Classification

Les SMP sont des hémopathies myéloïdes malignes clonales de la cellule souche hématopoïétique. Ils ont en commun des anomalies de réponse aux cytokines et l'expansion dérégulée d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes dans la moelle osseuse (et le sang) sans blocage de maturation ni dysplasie. Les différentes pathologies sont

**Tableau I – Critères OMS pour le diagnostic de polyglobulie de Vaquez.**

Le diagnostic repose sur l'association des deux critères majeurs et d'un critère mineur, ou du premier critère majeur et de deux critères mineurs en l'absence de mutation de JAK2.

### Critères majeurs

- 1 Hémoglobine > 185 g/L chez l'homme, et > 165 g/L chez la femme ou toute autre preuve de l'augmentation de la masse globulaire érythrocytaire\*.
- 2 Présence de JAK2V617F ou d'autres mutations fonctionnellement similaires (exon 12 de JAK2).

### Critères mineurs

- 1 Biopsie ostéomédullaire montrant une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaires, granulocytaires et mégacaryocytaires.
- 2 Taux d'érythropoïétine sérique au-dessous des valeurs normales.
- 3 Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires *in vitro*.

\* Hémoglobine ou hémocrite > 99<sup>e</sup> percentile des valeurs de référence en fonction de l'âge, du sexe et de l'altitude de résidence  
OU Hémoglobine > 170 g/L chez l'homme, > 150 g/L chez la femme associée à la preuve d'une augmentation de 20 g/L par rapport aux valeurs antérieures et ne pouvant s'expliquer par la correction d'une carence martiale  
OU Masse globulaire érythrocytaire > 25 % de la valeur normale calculée.

**Tableau II – Critères OMS pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle.**

Le diagnostic repose sur l'association des quatre critères.

- 1 Augmentation persistante du nombre de plaquettes  $\geq 450$  g/L<sup>a</sup>.
- 2 Prolifération sur la biopsie ostéomédullaire prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d'une majorité d'éléments matures de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse, ni de l'érythropoïèse et pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées.
- 3 Absence des critères OMS en faveur du diagnostic de PV<sup>b</sup>, MFP<sup>c</sup>, LMC<sup>d</sup>, SMD<sup>e</sup> ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde.
- 4 Présence de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité, ou en l'absence de marqueurs de clonalité: absence d'arguments en faveur d'une thrombocytose réactionnelle<sup>f</sup>.

<sup>a</sup> Durant la période d'évaluation

<sup>b</sup> Requiert, en présence d'une ferritine basse, l'absence après traitement martial d'une augmentation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite au-dessus des valeurs définissant la polyglobulie. L'exclusion de la PV est basée sur les taux d'hémoglobine et d'hématocrite. La mesure de la masse globulaire n'est pas nécessaire.

<sup>c</sup> Requiert l'absence de fibrose sur la biopsie ostéomédullaire, l'absence d'érythromyélie sanguine, l'absence d'hypercellularité médullaire et l'absence d'un aspect des typique des mégacaryocytes.

<sup>d</sup> Requiert l'absence de BCR-ABL.

<sup>e</sup> Requiert l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.

<sup>f</sup> Les causes de thrombocytose réactionnelles incluent la présence d'une carence martiale, d'un antécédent de splénectomie, d'une intervention chirurgicale récente, d'infection, d'inflammation, de cancer ou de syndrome lymphoprolifératif. Cependant si les trois premiers critères sont présents, l'existence d'une des causes précédentes n'exclut pas l'existence d'un TE associée.

**Tableau III – Critères OMS pour le diagnostic de myélofibrose primitive.**

Le diagnostic nécessite la présence de trois critères majeurs et de deux critères mineurs.

### Critères majeurs

- 1 Présence d'une prolifération mégacaryocytaire et d'atypies morphologiques\* habituellement accompagnées par la présence de fibrose réticulinique ou collagène, ou en l'absence de fibrose réticulinique significative, les anomalies morphologiques mégacaryocytaires doivent être accompagnées par une augmentation de la cellularité médullaire caractérisée par une prolifération granuleuse et souvent une érythropoïèse diminuée (= phase préfibrotique).
- 2 Absence de critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de: PV<sup>a</sup>, LMC<sup>b</sup>, SMD<sup>c</sup>, ou d'une autre maladie de la lignée myéloïde.
- 3 Présence de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité (MPLW515L/K).
- 4 OU, en l'absence de marqueur de clonalité, démonstration de l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire<sup>d</sup> à une infection, une maladie auto-immune, une inflammation chronique, une leucémie à tricholeucocytes ou autres néoplasies lymphoïdes, affections néoplasiques, myélopathies toxiques chroniques.

### Critères mineurs

- 1 Erythromyélie sanguine.
- 2 Augmentation des taux sériques de lactate déshydrogénase.
- 3 Anémie.
- 4 Splénomégalie palpable.

\* Éléments regroupés en amas denses, de taille variable, dont le rapport nucléo-cytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux

<sup>a</sup> En présence d'une ferritine basse, l'exclusion d'une PV repose sur l'absence d'augmentation, après traitement martial, de l'hémoglobine ou de l'hématocrite au-dessus des valeurs définissant la polyglobulie. L'exclusion de la PV est basée sur les taux d'hémoglobine et d'hématocrite. La mesure de la masse globulaire n'est pas nécessaire.

<sup>b</sup> Requiert l'absence de BCR-ABL.

<sup>c</sup> Requiert l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.

<sup>d</sup> Les patients présentant des conditions de myélofibrose réactive ne sont pas exclus de myélofibrose primitive et le diagnostic doit être évoqué si les autres critères sont remplis.

**Tableau IV – Critères diagnostiques pour les myélofibroses secondaires post-PV et post-TE.**

### Critères requis

- 1 PV ou TE ancienne documentée selon les critères OMS.
- 2 Fibrose médullaire sur la biopsie ostéo-médullaire (grade 3-4 sur la classification standard).

### Critères additionnels (2 sont requis)

- 1 Anémie (ou perte des besoins en saignées pour la PV).
- 2 Erythromyélie sanguine.
- 3 Augmentation de la splénomégalie supérieure ou égale à 5 cm (si déjà existante), ou apparition d'une splénomégalie.
- 4 Apparition d'un signe général: perte de poids > 10 % en 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée (> 37,5 °C).
- 5 Pour la TE: augmentation des lactates déshydrogénases.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7646962>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7646962>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)