

La mutation JAK2 dans les syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs: facteur prédictif de thrombose

The JAK2 mutation in myeloproliferative neoplasms: A predictive factor of thrombosis

Sonia Mahjoub*, Héla Baccouche*, Mariam Sahnoun*, Houda Kaabi**, Zeineb Manai*, Hmida Slama**, Neila Ben Romdhane*

*Service d'hématologie-Hôpital La Rabta- Université El Manar I- Tunis

**Laboratoire d'immunohématologie- Centre National de Transfusion Sanguine - Université El Manar I- Tunis

RÉSUMÉ

Pré-requis: Les syndromes myéloprolifératifs (SMP), BCR-ABL négatifs regroupent trois pathologies: la polyglobulie primitive (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). La mutation JAK2 V617F a été introduite depuis 2008 comme critère majeur de diagnostic d'une part et d'autre part elle serait liée à la survenue d'évènements thrombotiques.

But: L'objectif de ce travail était d'étudier l'association de la mutation JAK2 à la survenue d'évènements thrombotiques.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 45 patients (âge moyen= 53 ans, sexe ratio=0,8) suivis pour SMP BCR-ABL négatifs.

Résultats: Selon les différents critères diagnostiques, ils ont été répartis en PV (22 patients), en TE (17 patients), en MFP (3 patients) et en SMP atypique (3 patients). La mutation JAK2 était retrouvée dans 64,4% des cas: 72,7% des cas de PV, 47% des cas de TE, 66,7% des cas de MFP. Les évènements thrombotiques ont été répertoriés chez 11 patients (24,4%). Les accidents vasculaires cérébraux et la thrombose porte était les manifestations les plus fréquentes. La mutation JAK2 était indépendamment associée aux évènements thrombotiques. **Conclusion:** Ainsi, la recherche de la mutation JAK2 au cours des SMP BCR-ABL négatifs permettrait d'identifier les patients à risque élevé de complications thrombotiques.

Mots-clés

Syndromes myéloprolifératifs - mutation jak2 - thrombose

SUMMARY

Background: BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms (MPN) include polycythemia Vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primitive myelofibrosis (PMF). The JAK2 V617F mutation has been introduced since 2008 as a major diagnostic criterion on the one hand and on the other hand, it would be linked to increased risk of thrombotic complications.

Aim: This study aimed to evaluate the association of JAK2 mutation and thrombotic events in MPN.

Methods: A retrospective study concerning 45 BCR-ABL negative MPN patients (mean age=53 old years, sex ratio=0.8) was conducted.

Results: They were classified as PV (22 patients), ET (17 patients), PMF (3 patients) and atypical MPN (3 patients). The JAK2 mutation was found in 64.4% of patients: 72.7% of PV patients, 47% of ET patients and 66.7% of PMF patients. Thrombotic events were recorded in 11 patients (24.4%). Cerebral arteries and portal vein were the most frequent localizations. The JAK2 mutation was an independent risk factor of thrombotic events.

Conclusion: Consequently, it seems that screening for JAK2 mutation in BCR-ABL negative MPN could play a role in identifying patients at high risk of vascular complications.

Key-words

Myeloproliferative neoplasms - JAK2 mutation - thrombosis

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) BCR-ABL négatifs regroupent la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). Les complications thrombotiques artérielles et/ou veineuses et hémorragiques peuvent émailler le cours évolutif de cette maladie. Des facteurs de risque thrombotiques spécifiques à ce groupe de pathologies tels que l'hyperviscosité sanguine et l'hypercellularité peuvent se surajouter aux facteurs de risques thrombotiques classiques: l'âge, les antécédents thrombotiques, l'immobilisation, l'hypertension artérielle, le tabac... Ces pathologies se caractérisent aussi par l'association à une mutation de la protéine kinase JAK2 V617 décrite en 2005. Cette mutation est à l'origine d'une activité tyrosine kinase constitutive engendrant une prolifération et une différenciation indépendante des facteurs de croissance hématopoïétiques. L'association mutation de la protéine kinase JAK2 et complications vasculaires au cours des PV et des TE a été démontrée dans de nombreuses études [1-3]. Elle multiplie le risque thrombotique veineux et ou artériel d'un facteur 2 [2, 4]. Aussi, au cours de la TE, la stratification du risque vasculaire selon European Leukemia Net classe la patients en faible ou fort risque selon deux critères: âge inférieur ou supérieur à 60ans et l'absence ou non d'antécédents thrombotiques [5]. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence de la mutation JAK2 dans les SMP BCR-ABL négatifs dans une série tunisienne de 45 patients et son éventuelle association à la survenue d'évènements thrombotiques.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique portant sur 45 patients, suivis pour SMP BCR-ABL négatif. Ces patients étaient suivis en hôpital de jour, au service d'Hématologie de l'hôpital la RABTA, entre 1993 et 2010. Le diagnostic de SMP et du type de SMP a été retenu selon les critères de l'OMS [6] et sur l'absence du transcrite BCR-ABL. Les patients pour lesquels les données biologiques n'ont pas permis une orientation vers un type précis de SMP étaient classés "SMP atypique". La mutation JAK2 V617 a été recherchée par une technique de PCR-ASP (polymorphism chain reaction-b allele specific primers) en collaboration avec le centre national de transfusion sanguine.

RÉSULTATS

L'âge moyen des patients au diagnostic était de 53 ans [22-81 ans]. Il s'agissait de 20 hommes et 25 femmes. Le SMP était à type de PV chez 22 patients (49%), TE chez 17 patients (37.7%), MFP chez 3 patients (6%) et à type de SMP atypique chez 3 patients (6%).

Les évènements thrombotiques

Parmi les 45 patients, les évènements thrombotiques ont été répertoriés chez 11 patients (24.4%). Ils étaient particulièrement fréquents dans le groupe PV (tableau 1).

L'évènement thrombotique était inaugural chez 8 patients. Pour 3 patients, il est apparu en cours d'évolution. Chez l'un de ces 3 patients, il a été répertorié des thromboses récurrentes.

Les évènements thrombotiques les plus fréquents étaient à type d'accidents vasculaires cérébraux et de thromboses porte. Des localisations moins fréquentes étaient également décrites: membres inférieurs, veine splénique, veine fémorale, artères coronaires.

Tableau 1: Fréquence des évènements thrombotiques dans les SMP

	N	Evènements Thrombotiques+
PV	22	7 (31.8%)
TE	17	3 (17.6%)
MFP	3	0 (0%)
SMP atypique	3	1 (33%)
n	45	11 (24.4%)

La mutation JAK2

La mutation JAK2 était retrouvée chez 29 patients (64,4%). Sa fréquence était de 72,7% dans les PV (n=16), 47% dans les TE (n=8), 66.7% dans les MFP (n=2). Elle était présente chez les 3 patients ayant un SMP atypique. La mutation JAK2 était significativement plus fréquente chez les femmes: 80% (n=20) versus 45% (n=9) chez les hommes; p=0,015).

Etude de l'association JAK2-évènements thrombotiques

Dans le groupe des patients ayant présenté un évènement thrombotique (n=11), 9 portaient la mutation jak2 (tableau 2). Toutefois, en analyse univariée, la mutation JAK2 n'était pas significativement associée à la survenue de thrombose (82% vs 17%; p=0,17)

Tableau 2 : Fréquence de la mutation JAK2 dans le groupe SMP avec thrombose versus SMP sans thrombose

	Thrombose+ (N=11)	Thrombose- (N=34)	p
Age (année)	52	55	
Sexe H/F	15/19	5/6	0.54
SMP:			
PV (n=22)	7	15	
TE (n=17)	3	14	
MFP (n=3)	0	3	
SMP atypique (n=3)	1	2	
JAK2+	9 (82%)	20 (18%)	0.17

En analyse multivariée, la mutation JAK2 était liée à la survenue d'évènements thromboemboliques indépendamment de l'âge et du sexe (p=0,042)

Dans le groupe PV, tous les patients ayant eu une thrombose (n=7) portaient la mutation JAK2. Celle-ci était retrouvée chez 9 patients parmi ceux n'ayant pas de thrombose (n=15). Cette mutation n'était pas significativement associée à la survenue de thrombose dans le groupe PV (p=0,12).

DISCUSSION

Fréquence de la mutation JAK2 au cours des SMP

La présence de la mutation JAK2 est un argument important pour le diagnostic positif des SMP BCR-ABL négatifs et l'inclusion de la mutation JAK2 comme critère diagnostique majeur (critères de l'OMS 2008) [6] a rendu le diagnostic plus aisé.

Dans notre étude, parmi les 45 patients, la mutation JAK2 était

présente chez 64,4% des patients. Dans la littérature, sa fréquence varie entre 47 et 79,4% [7-9].

La mutation JAK2 se caractérise par l'expression de différents phénotypes et sa présence à des fréquences variables dans les différents types de SMP. Dans notre série cette mutation était plus fréquente dans la PV (72,2%) que dans la TE (47%) ou la MFP (66,7%). D'ailleurs dans les différentes études publiées, sa fréquence est estimée à 65-97% des PV, 23-71% des TE et 33-58% des MFP [7, 10-12]. Dans les SMP atypiques, la mutation était présente dans les 3 cas étudiés ce qui a permis de conforter le diagnostic de SMP. Cette entité atypique des SMP est rarement décrite dans la littérature.

Les événements thrombotiques dans les SMP BCR ABL négatifs

Dans notre série la fréquence des événements thrombotiques au cours des SMP est de 24,4% (31,8% des PV - 17,6% des TE). Dans la littérature cette incidence est variable elle est de 12 à 39% pour la PV et 11 à 25% dans la TE [13, 14]. La grande variation de ces estimations est probablement due au faible effectif et à la nature rétrospective de certaines séries. Les manifestations thrombotiques artérielles représentent 60-70% de l'ensemble des événements thrombotiques associés aux SMP et constituent la principale cause de morbi-mortalité associée à la PV et à la TE. Il s'agit le plus souvent d'accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires qui se voient plus particulièrement au cours de la TE [14, 15]. Les thromboses veineuses sont moins fréquemment observées. Toutefois la PV et la TE se caractérisent par une incidence particulièrement élevée de thromboses veineuses viscérales touchant surtout la veine porte et hépatique [16, 17]. Les SMP représentent l'étiologie des thromboses porte et du syndrome de Budd Chiari dans 25% et 50% des cas respectivement (14). Cet événement thrombotique peut précéder l'apparition d'un SMP. Aussi, la recherche de la mutation JAK2 s'inscrit dans le bilan étiologique des thromboses porte.

Association mutation JAK2 et événements thrombotiques au cours des SMP

Dans cette étude, la mutation JAK2 était plus fréquente dans le groupe des patients SMP avec thrombose versus SMP sans thrombose. En analyse multivariée, la mutation JAK2 est apparue comme un facteur de risque indépendant. Dans notre étude, tous les patients du groupe PV ayant une thrombose étaient porteurs de la mutation JAK2.

Toutefois, elle n'était pas significativement associée à la thrombose. En effet, peu de données concernant la PV sont disponibles et les résultats sont controversés. Par ailleurs dans les TE, la mutation JAK2 est associée à un risque accru de thrombose veineuse et artérielle au diagnostic ou au cours du suivi avec un odds ratio de 1,6 à 2,5 [14]. Ce risque semble par contre incertain dans la MFP.

Par ailleurs, un score pronostique évaluant le risque thrombotique a été récemment développé et validé par l'OMS. En plus de l'âge et des antécédents thrombotiques, ce score inclut d'autres facteurs de risque: la présence de la mutation JAK2 et les facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Ce score est calculé comme suit: âge supérieur à 60 ans = 1point, antécédents thrombotiques = 2 points, facteurs de risque cardiovasculaires = 1 point, présence de la mutation JAK2 = 2 points). Ainsi Ce modèle de stratification du risque permet de distinguer 3 groupes: faible risque (inférieur à 2 points), risque intermédiaire (= 2 points) et risque élevé (supérieur à 2 points) [18,19]. Il est à signaler que l'étude des antécédents thrombotiques n'a pas été possible dans notre série étant donné le caractère rétrospectif de l'étude.

Ainsi, les données actuelles montrent que la mutation JAK2 est un facteur prédictif de thrombose dans les SMP. Des études évaluant les marqueurs cellulaires et plasmatiques de l'hémostase chez des sujets SMP JAK2 + versus JAK2- ont montré que certains marqueurs d'hypercoagulabilité étaient retrouvés chez les JAK2+. Parmi ces marqueurs d'hypercoagulabilité une expression accrue de la P-selectine et du facteur tissulaire à la surface des plaquettes ainsi que du CD14 et CD11 b sur les neutrophiles, une augmentation des taux plasmatiques de la thrombomoduline et de la P-selectine soluble ainsi qu'une résistance acquise à la protéine C activée (14, 19, 20).

CONCLUSION

Au cours des SMP, les événements thrombotiques sont multifactoriels et de mécanismes complexes. Nos résultats préliminaires montrent que la mutation JAK2 au cours des SMP BCR-ABL négatifs est associée à la survenue de thrombose. Des études prospectives à plus large échelle permettront d'établir le profil thrombotique des patients avec SMP et ceux pouvant bénéficier d'un traitement thromboprophylactique.

Références

1. Hsiao HH, Yang MY, Liu YC, Lee CP, Yang WC, Liu TC et al. The association of JAK2V617F mutation and leukocytosis with thrombotic events in essential thrombocythemia. *Exp Hematol* 2007; 35:1704-7
2. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of JAK2 mutation with risk of thrombosis among patients with essential thrombocythemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thrombosis Research* 2009; 124: 409-17
3. Barbui T, Carrobbio A, Rambaldi A et finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood* 2009; 114:759-63
4. Finazzi G, Rambaldi A, guerini V, Carobbo A et Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F status *Haematologica* 2007; 92:135-6
5. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, finazzi G, Grieshammer M et al. Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from european Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011; 29:761-70
6. Vardiman JW, thiele J, Arber DA, Bruning RD, Borowitz MJ, Powit A et al. the 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51
7. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Acquired mutation of the tyrosin kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-61

8. Carrobia A, Finazzia G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM. JAK2 V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Experimental Hematology* 2009; 37: 1016-21
9. Siemiatkowska A, Bieniaszewska M, Hellmann A, Limona J. JAK2 and MPL gene mutations in V617F negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia Research* 2010; 34: 387-9
10. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-90
11. Toyama K, Karasawa M, Yamane A, Irisawa H, Yokohama A, Saitoh T et al. JAK2 V617F mutation analysis of granulocytosis and platelets from patients with chronic myeloproliferative disorders: advantages of studying platelets. *Br J Haematol* 2007; 139:64-9
12. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, Finke C, Mesa RA, Li CY et al. JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status is associated with inferior overall and leukemia free survival *Leukemia* 2008; 22:756-61
13. Elliot M and Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia *Br J haematol* 2005; 128:275-90
14. Falanga A et Marchetti M. Thrombotic disease in myeloproliferative neoplasms *Hematology* 2012; 571-81
15. Landolfi R, Gennaro LD et Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenic facts and speculation. *Leukemia* 2008; 22:2020-8
16. Prea G, Remacha A, Besses C, Jimenez M, florensa L, cervantes F et al. polycythemia vera a serious disease in young adults? *Hematologica* 2001; 86:543-4
17. Smalberg Jh, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janseen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120:4921-8
18. Barbui T, Finazzi G, Carobbio a, thiele J, Passamonti F, Rumi E et al. Development and validation of an international Prognostic Score of thrombosis in World Health Organisation- essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 120: 5128-33.
19. Barbui T, Finazzi G and Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013; 122; 2176-84
20. Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:1215-27