

Préanalytique, technique et cotation

■ Conditions préanalytiques :

- 2 tubes de 5 ml de sang total frais prélevé sur EDTA
- **Stabilité de l'échantillon** 4 jours après le prélèvement à température ambiante
- Proscrire un prélèvement le vendredi, le week-end et veille de jours fériés

■ **Technique** : PCR en temps réel allèle spécifique (sondes TaqMan) - Seuil de sensibilité 2%.

■ **Cotation** : 280 euros HN

Références

■ Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054-1061.

■ Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006;355:2452-66.

■ Delhommeau F, Pisani DF, James C, Casadevall N, Constantinescu S, Vainchenker W. Oncogenic mechanisms in myeloproliferative disorders. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:2939-53.

■ Ihle JN, Gilliland DG. Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17:8-14.

■ Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352 : 1779-90.

■ James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-8.

■ Khwaja A. The role of Janus kinases in haemopoiesis and haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2006;134:366-84.

■ Levine RL, Gilliland DG. JAK-2 mutations and their relevance to myeloproliferative disease. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:43-7.

■ Tefferi A. Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the JAK2V617F Era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;240-5.

Vous retrouverez toutes les références sur notre site www.biomnis.com

Le point sur...



Mutation JAK2 et syndromes myéloprolifératifs

Contacts

■ **Christophe RONSIN** - Département de Génétique Moléculaire

■ **Dr Benoît QUILICHINI** - Département de Génétique

■ **Biomnis**
www.biomnis.com

Lyon

19 av. Tony Garnier
BP 7322
69357 LYON
Tél. : 04 72 80 10 10

Paris

78 av. de Verdun
BP 110
94208 IVRY-SUR-SEINE
Tél. : 01 49 59 16 16

Syndromes myéloprolifératifs (SMP)

LES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS (SMP) sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération clonale des cellules souches hématopoïétiques myéloïdes et une hypersensibilité aux cytokines des progéniteurs hématopoïétiques. L'atteinte clonale peut affecter une ou plusieurs lignées myéloïdes (lignée granuleuse, érythroïde et/ou mégacaryocytaire). Les SMP sont des maladies acquises regroupées en 3 classes selon la classification OMS :

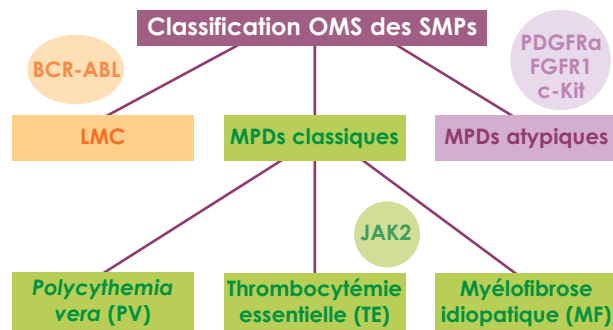
■ La leucémie myéloïde chronique (LMC)

caractérisée par l'existence d'une translocation équilibrée spécifique, la translocation t(9;22), à l'origine du chromosome Philadelphie (**Ph-positif**), qui engendre le gène de fusion BCR-ABL. La fusion des gènes BCR et ABL entraîne une activité constitutionnellement augmentée de la tyrosine kinase ABL impliquée dans différentes voies de signalisation cellulaire (notamment la croissance cellulaire).

■ Les syndromes myéloprolifératifs classiques

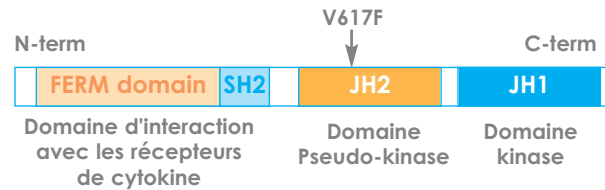
qui regroupent : la polycythémie vraie (*Polycythemia vera* ou PV) ou maladie de Vaquez, la thrombocytose essentielle (TE), la myélofibrose idiopathique (MF) et l'hyperéosinophilie essentielle.

■ Les syndromes myéloprolifératifs atypiques



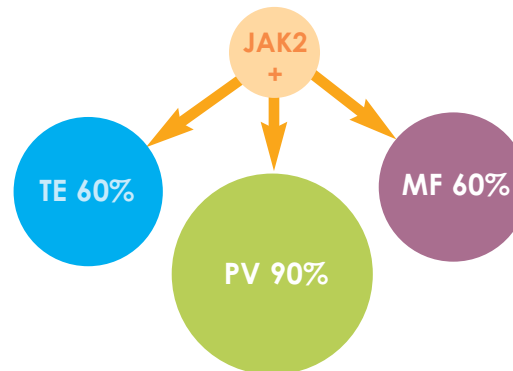
JAK2 et syndromes myéloprolifératifs

■ Plusieurs équipes de recherche ont identifié de manière indépendante une mutation ponctuelle (1849G>T) située dans l'exon 12 du gène codant la Janus kinase 2 (JAK2) chez des patients atteints de SMP classiques **Ph-négatifs**. Cette mutation entraîne la substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 (p.Val617Phe ou V617F).



■ La mutation V617F est située dans le domaine JH2 ou domaine pseudo-kinase de JAK2, qui régule négativement l'activité kinase de la protéine. Sur un plan fonctionnel, la protéine mutée conduit à une activation prolongée de la voie de signalisation des récepteurs à l'érythropoïétine (EPO) et à la thrombopoïétine (TPO) et en l'absence de fixation des ligands sur leurs récepteurs.

■ Différentes études ont montré que la prévalence de la mutation V617F de JAK2 était retrouvée avec une incidence de l'ordre de 65 à 90% dans les PV, de l'ordre de 30% à 60% dans les TE et de 35% à 60% dans les MF.



Démarche diagnostique

■ Suspicion de Polycythemia Vera (PV)

Femme : hémoglobine > 17 g/dL - hématokrite > 48%.
Homme : hémoglobine > 18,5 g/dL - hématokrite > 52% associée à une neutrophilie, une thrombocytose ou une splénomégalie.

Le dosage de l'EPO est essentiel pour identifier les érythrocythémies secondaires à EPO élevée (hypoxie chronique, polykystose ou hypernéphrome, hémoglobine hyper-affine, ou hypersensibilité à l'hypoxie sur mutation du gène von Hippel-Lindau). La mutation JAK2 est retrouvée dans 90% des cas.

■ Suspicion de Thrombocytose essentielle (TE)

Lors d'une thrombocytose > 600 G/L persistante pendant plus de deux mois, il s'agit d'abord d'exclure une maladie inflammatoire chronique ou un état ferriprive. La prévalence de mutation de JAK2 dans la TE est d'environ 50% à 60%. Une étude permettant d'exclure la translocation BCR-ABL doit être réalisée afin d'éliminer un LMC à forme thrombocytémique.

■ Suspicion de Myélofibrose (MF)

Lors de coexistence d'une thrombocytose (> 400 G/L), d'une splénomégalie et de cellules médullaires circulantes dans le sang périphérique (myélocytes, érythroblastes, plaquettes géantes).

Mutation JAK2 et évolution des SMP

