FILFOIE

Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant

Syndromes myéloprolifératifs et maladies vasculaires du foie

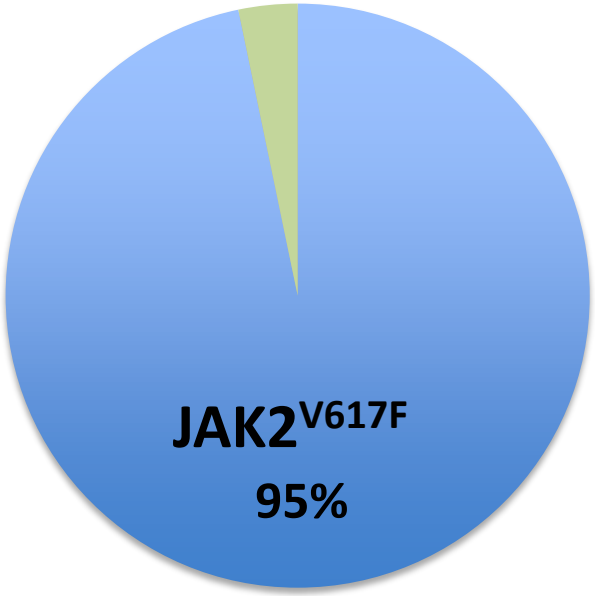
INSERM U970, HEGP, Paris

Johanne Poisson, MD, PhD student

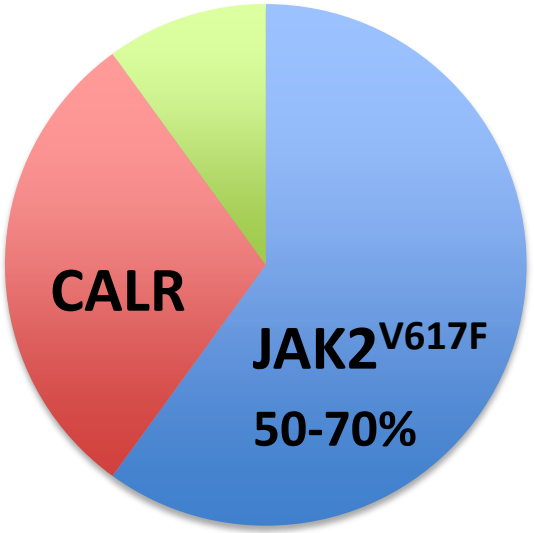
Paris, 16 novembre 2017

Syndromes myéloprolifératifs (SMP) et mutation *JAK2*^{V617F}

Polyglobulie de Vaquez



Thrombocythémie essentielle
Myélofibrose primitive

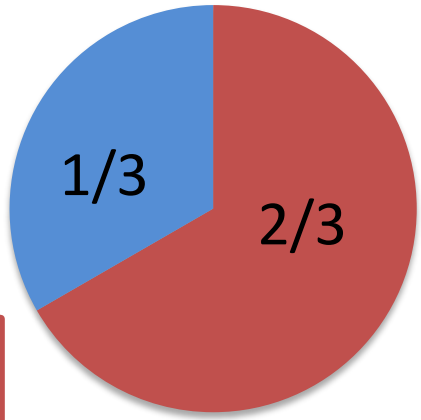


Mutations sporadiques
→ Proliferation cellules myéloïdes

Campbell, NEJM 2006; Klampfl, NEJM 2013

SMP et évènements cardiovasculaires

1ère cause de mortalité



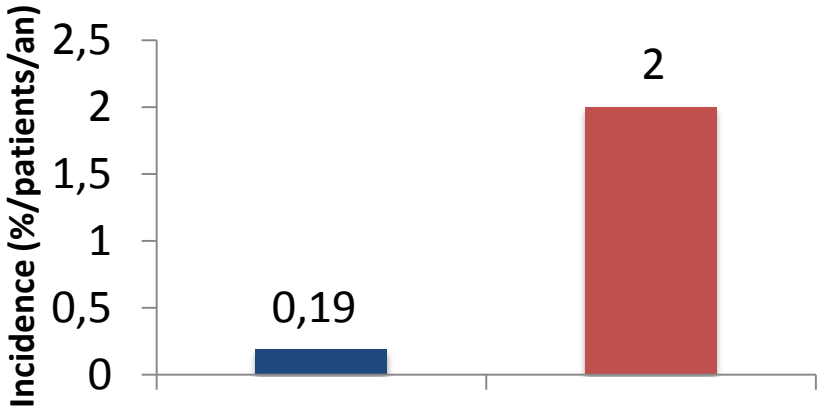
Falanga, Hematology 2012

Artériels

Veineux

Evénéments artériels

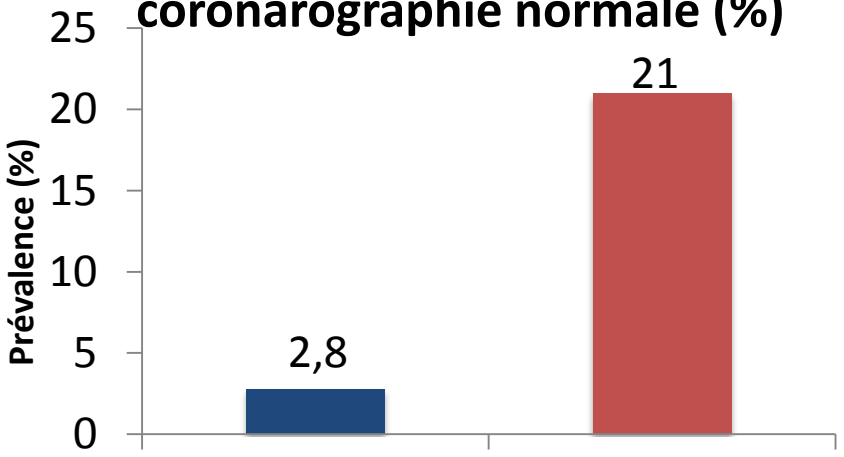
Incidence des évènements cardiovasculaires artériels



Kaess, Heart 2016

Landolfi, Blood 2007

Prévalence des SCA avec coronarographie normale (%)



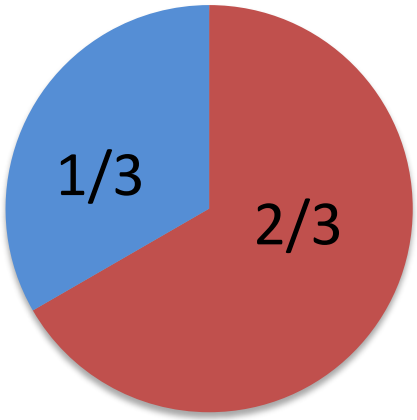
Larsen, Am J Cardiol, 2005

Posfai, Anatol J Cardiol 2016

SCA: Syndrome Coronarien Aigu; PV: polycythemia vera

SMP et évènements cardiovasculaires

1ère cause de mortalité



Falanga, Hematology 2012

Evénéments Veineux

	Prevalence *JAK2*^{V617F}
Population générale	0.2%
Thrombose veineuse profonde (extra-splanchnique)	2%
Thrombose porte	30%
Syndrome de Budd-Chiari	40%

Falanga, Hematology 2012 ; Poisson, J.Hepatol 2017

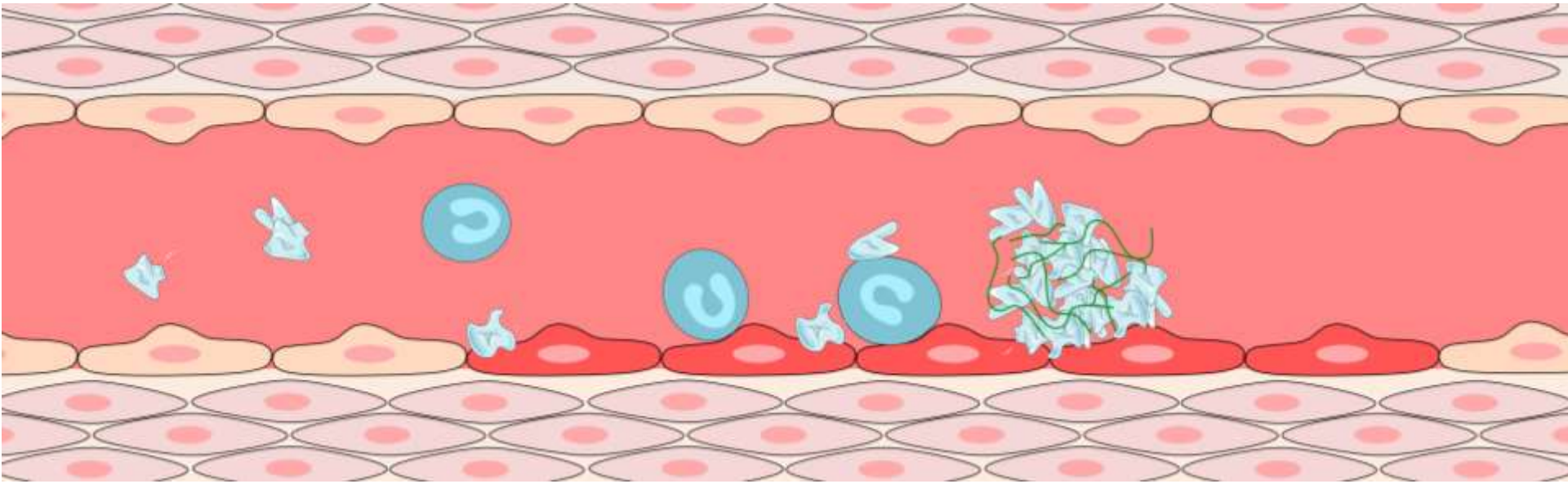
Syndromes myéloprolifératifs et thromboses

Hypercoagulabilité

Thrombocytose, Leucocytose
Activation Cellules sanguines

Flux favorisant

Polyglobulie
↗ Viscosité sanguine



Cellules endothéliales

Falanga, Exp Hemato, 2005; De Grandis et al, Blood 2013; Sozer, Blood, 2009; Teofili, Blood, 2011; Rosti, Blood, 2012

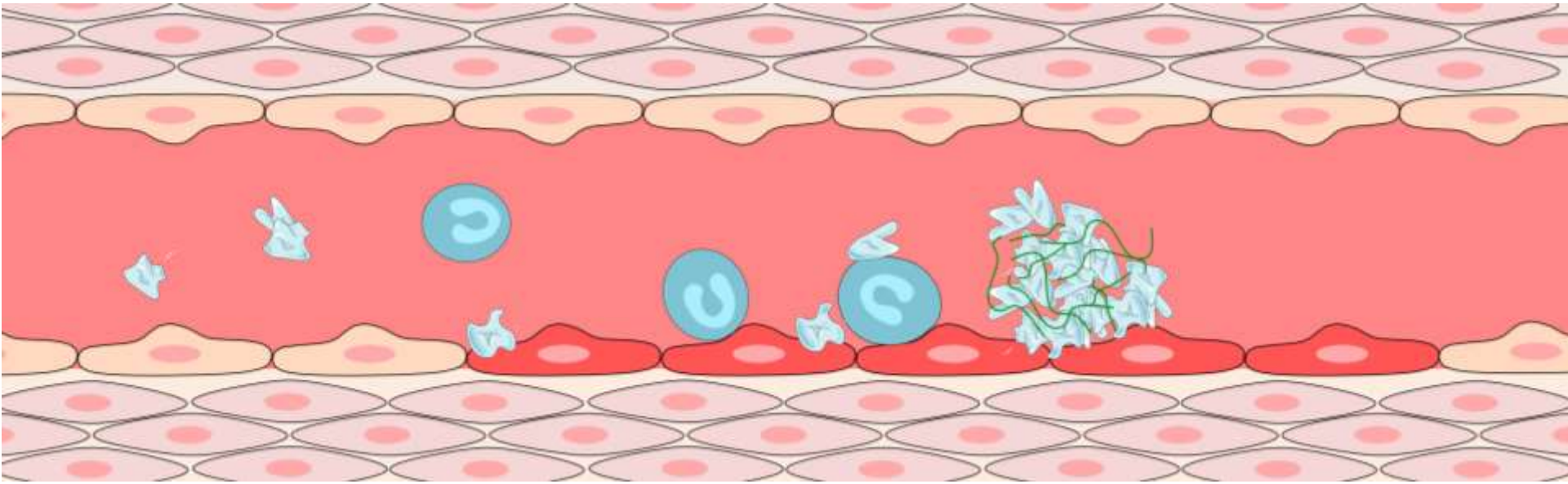
Syndromes myéloprolifératifs et thromboses

Hypercoagulabilité

Thrombocytose, Leucocytose
Activation Cellules sanguines

Flux favorisant

Polyglobulie
↗ Viscosité sanguine

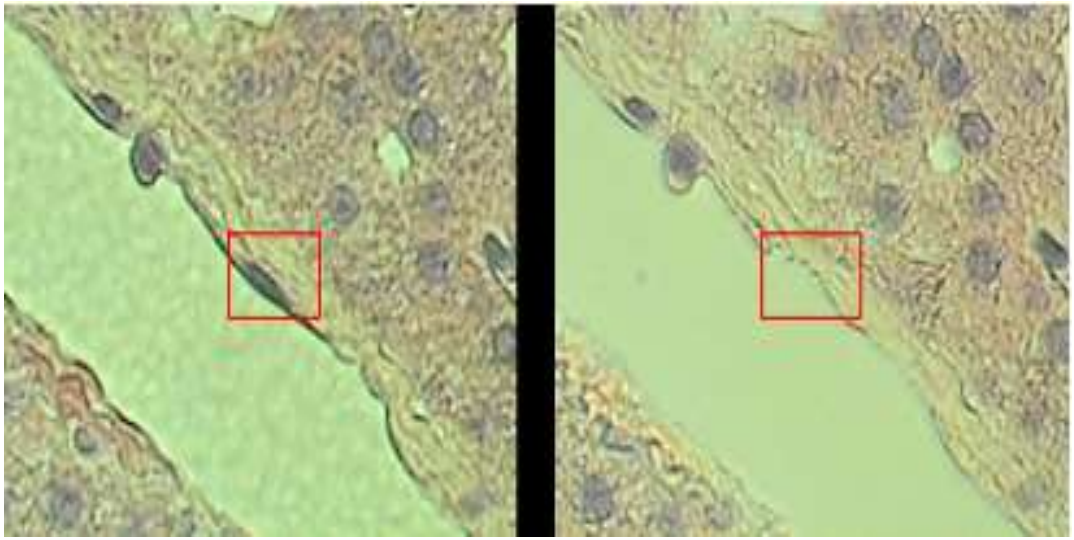


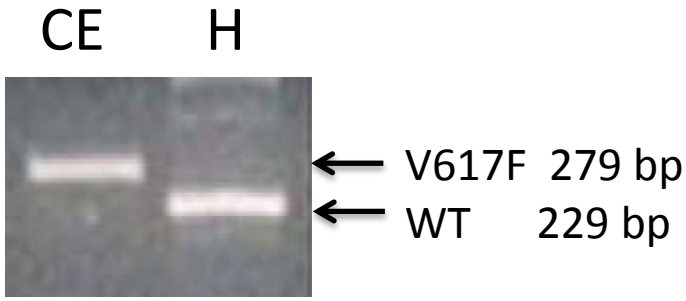
Cellules endothéliales

Falanga, Exp Hemato, 2005; De Grandis et al, Blood 2013; Sozer, Blood, 2009; Teofili, Blood, 2011; Rosti, Blood, 2012

JAK2^{V617F} dans les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales de veines hépatiques et spléniques des malades portent *JAK2*^{V617F}





CE : Cellules endothéliales ; H : Hepatocytes

Sozer, Blood 2009
Rosti, Blood 2012

Helman, BJH, 2016
Teofili, Blood, 2011

SMP et évènements cardiovasculaires

I. *JAK2*^{V617F} endothélial et événements artériels

II. *JAK2*^{V617F} endothélial et thromboses veineuses

III. *JAK2*^{V617F} endothélial et lésions hépatiques

IV. *CALR* et thromboses splanchniques

SMP et évènements cardiovasculaires

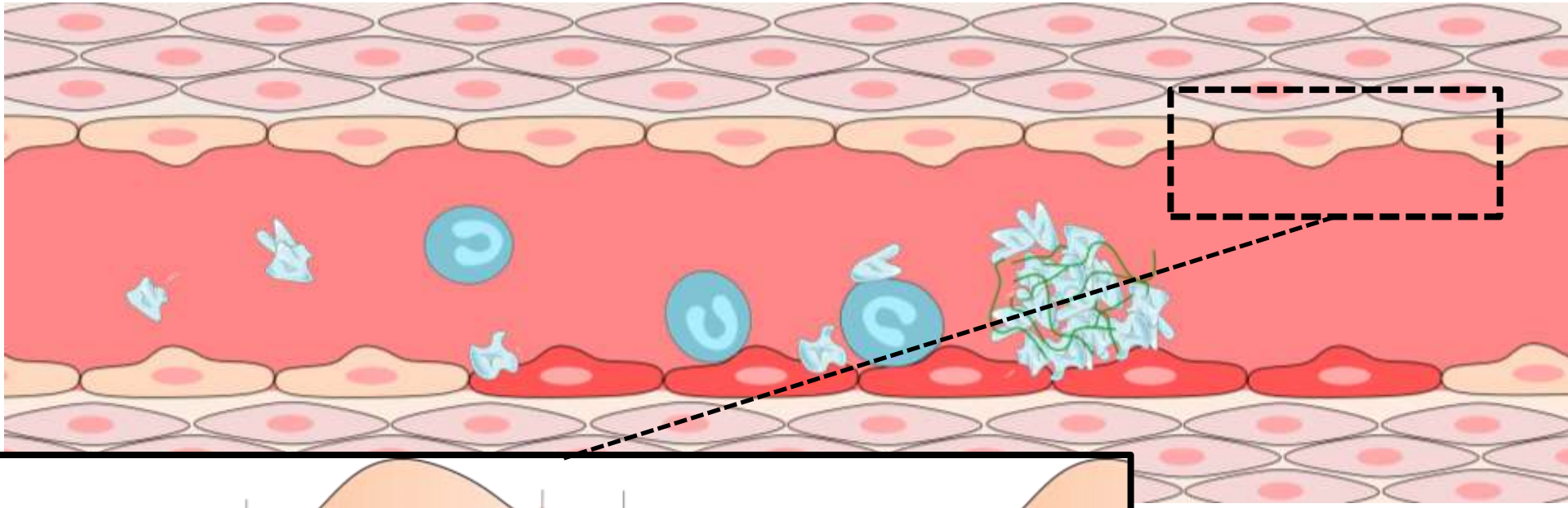
I. *JAK2*^{V617F} endothélial et événements artériels

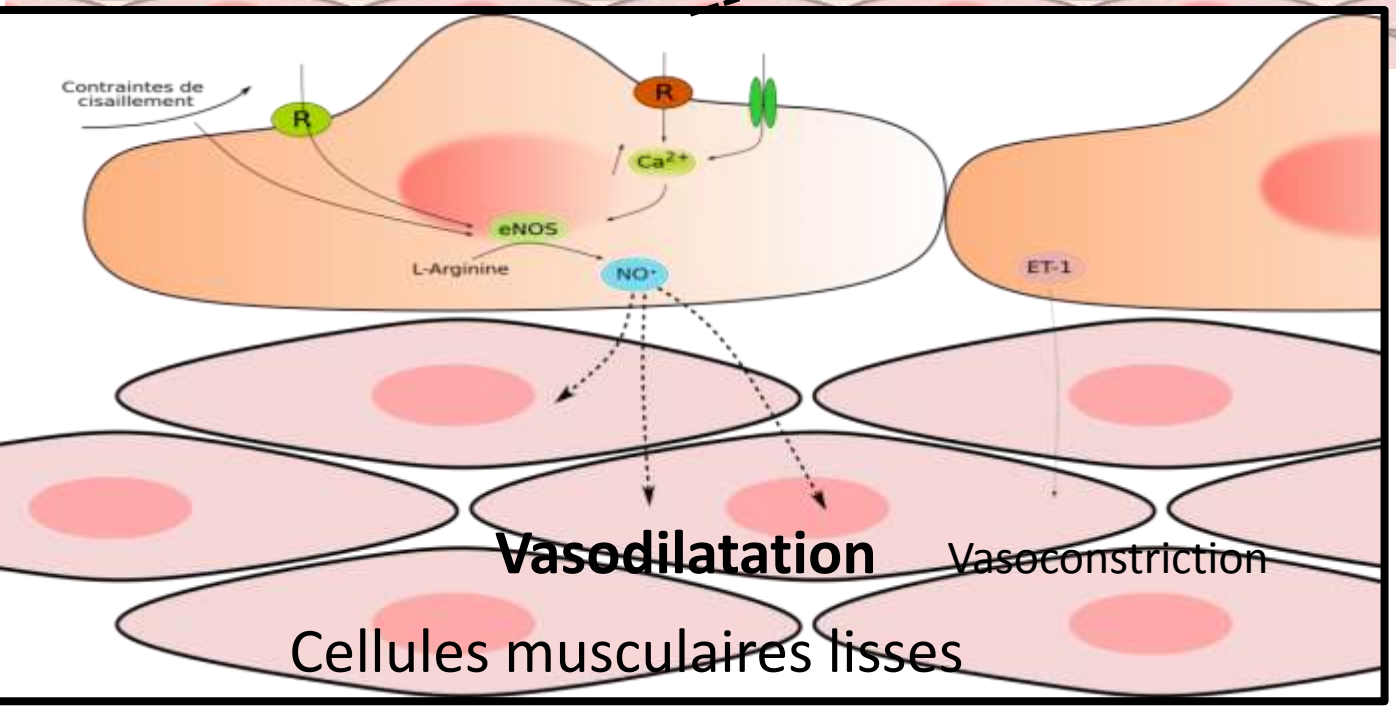
II. *JAK2*^{V617F} endothélial et thromboses veineuses

III. *JAK2*^{V617F} endothélial et lésions hépatiques

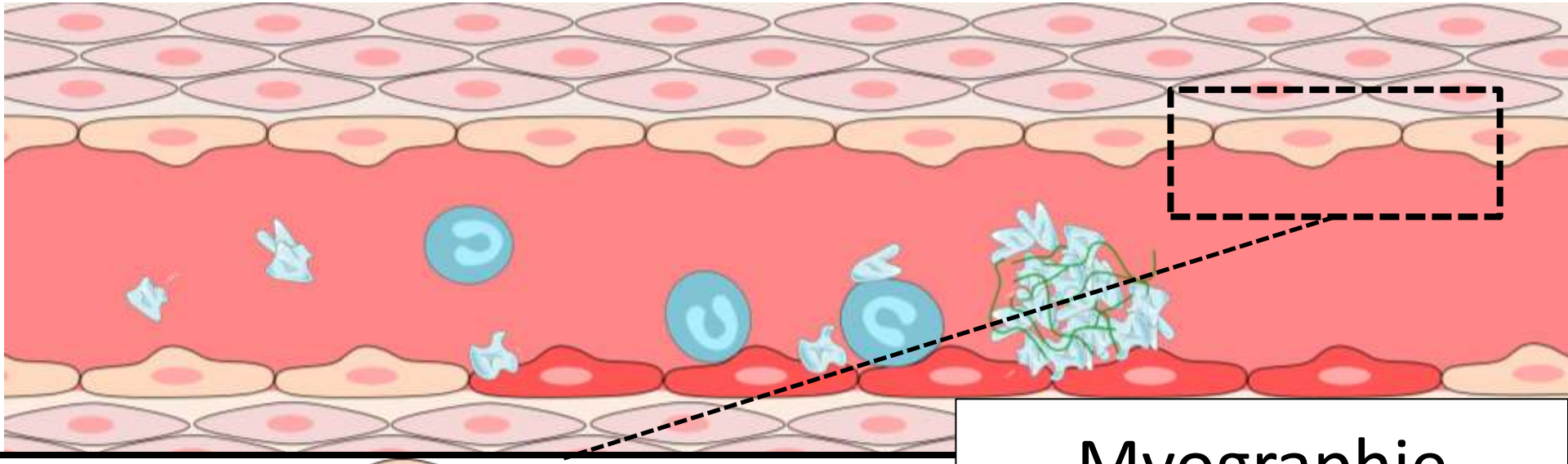
IV. *CALR* et thromboses splanchniques

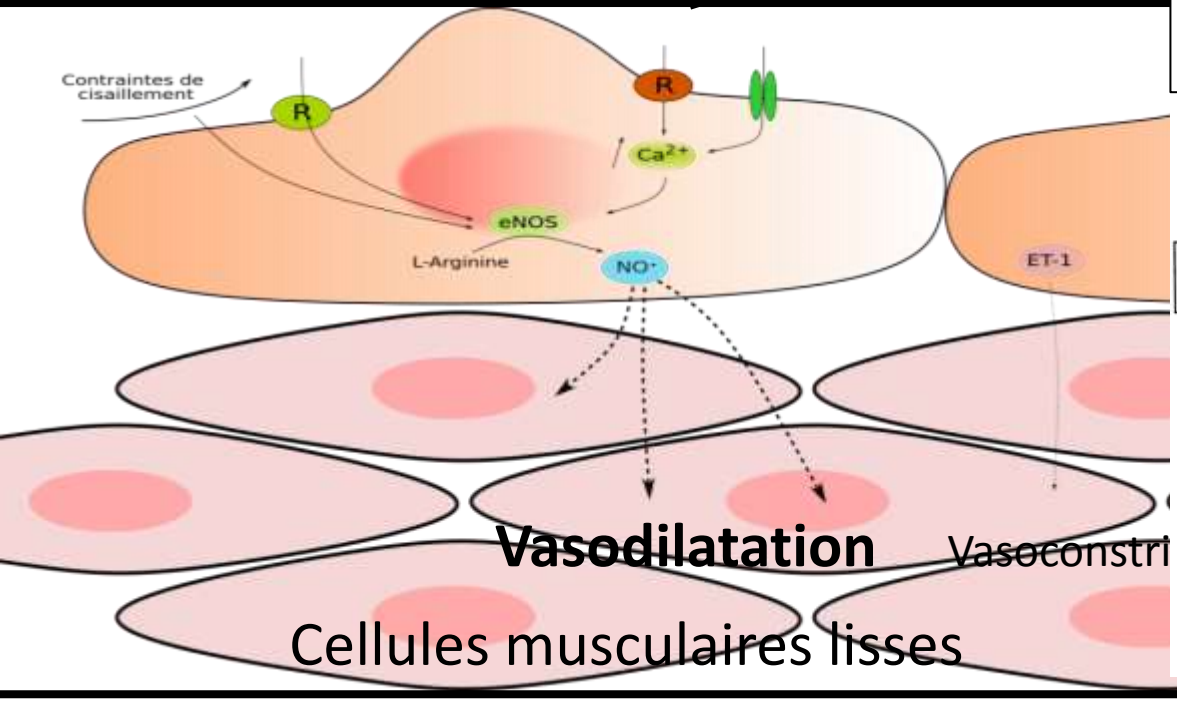
I. $JAK2^{V617F}$ endothélial et événements artériels



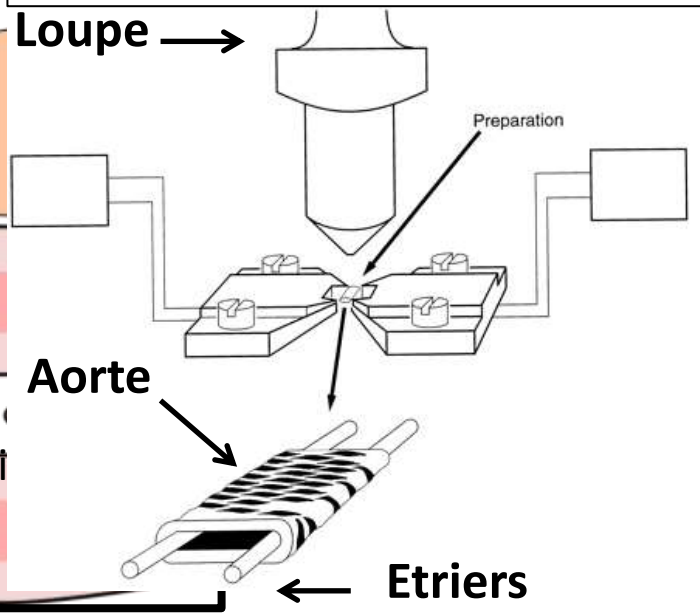


I. $JAK2^{V617F}$ endothélial et événements artériels





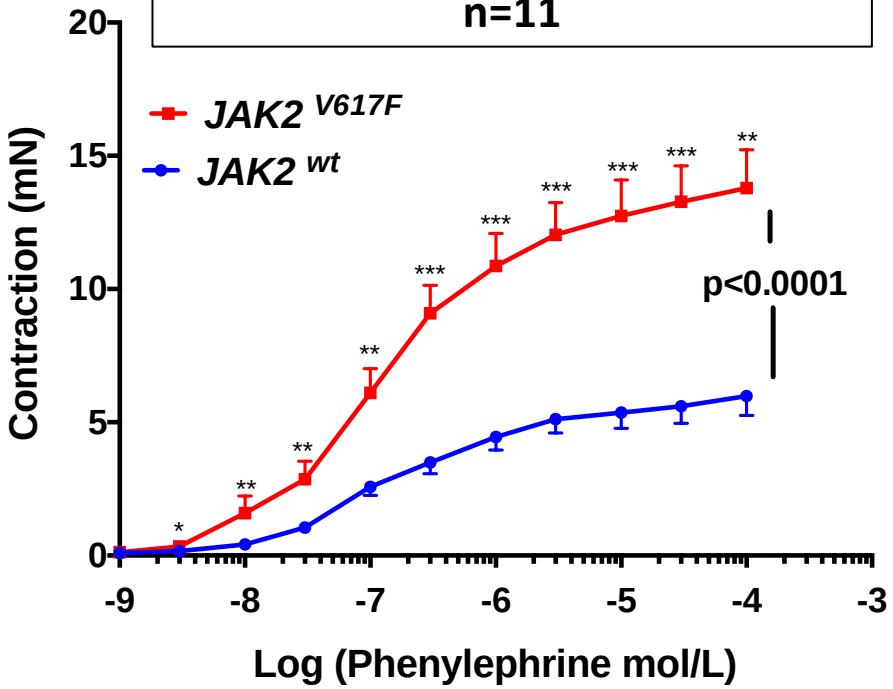
Myographie



JAK2^{V617F} dans les cellules myéloïdes et endothéliales est responsable d'une hyper-réactivité artérielle dépendante de l'endothélium

Modèles murin	C. myéloïdes	C. Endothéliales
JAK2^{V617F}*;VE-Cadherin-CRE*	**Mutées**	**Mutées**
JAK2^{V617F}*;VE-Cadh-CRE;ERT2*	Sauvages	Mutées
C57BL/6J; *JAK2*^{V617F}	Mutées	Sauvages

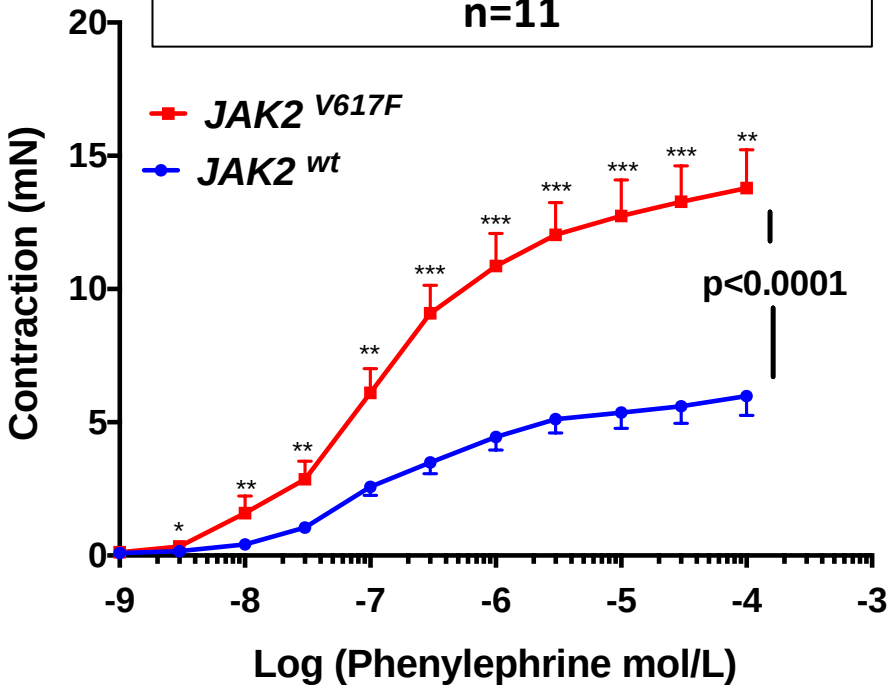
Contraction à la phenyléphrine
Avec endothelium
n=11



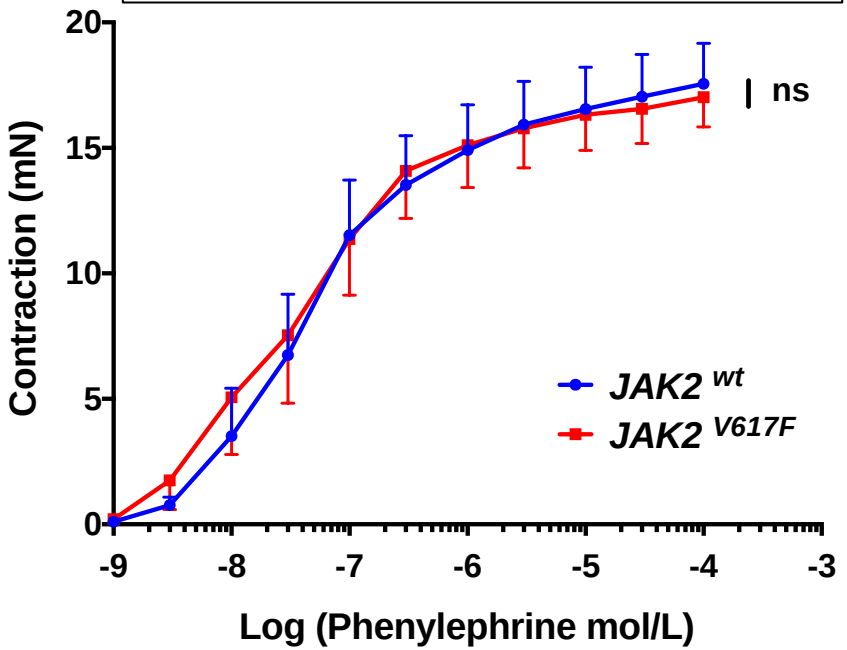
JAK2^{V617F} dans les cellules myéloïdes et endothéliales est responsable d'une hyper-réactivité artérielle dépendante de l'endothélium

Modèles murin	C. myéloïdes	C. Endothéliales
JAK2^{V617F}*;VE-Cadherin-CRE*	Mutées	Mutées
JAK2^{V617F}*;VE-Cadh-CRE;ERT2*	Sauvages	Mutées
C57BL/6J; *JAK2*^{V617F}	Mutées	Sauvages

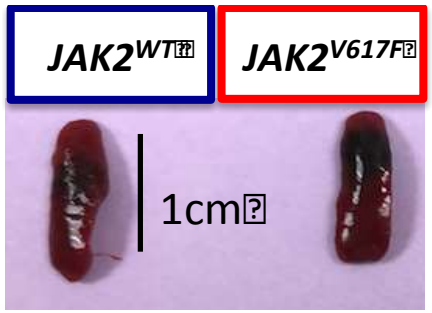
Contraction à la phenylephrine
Avec endothelium
n=11



Contraction à la phenylephrine
Sans endothelium
n=5

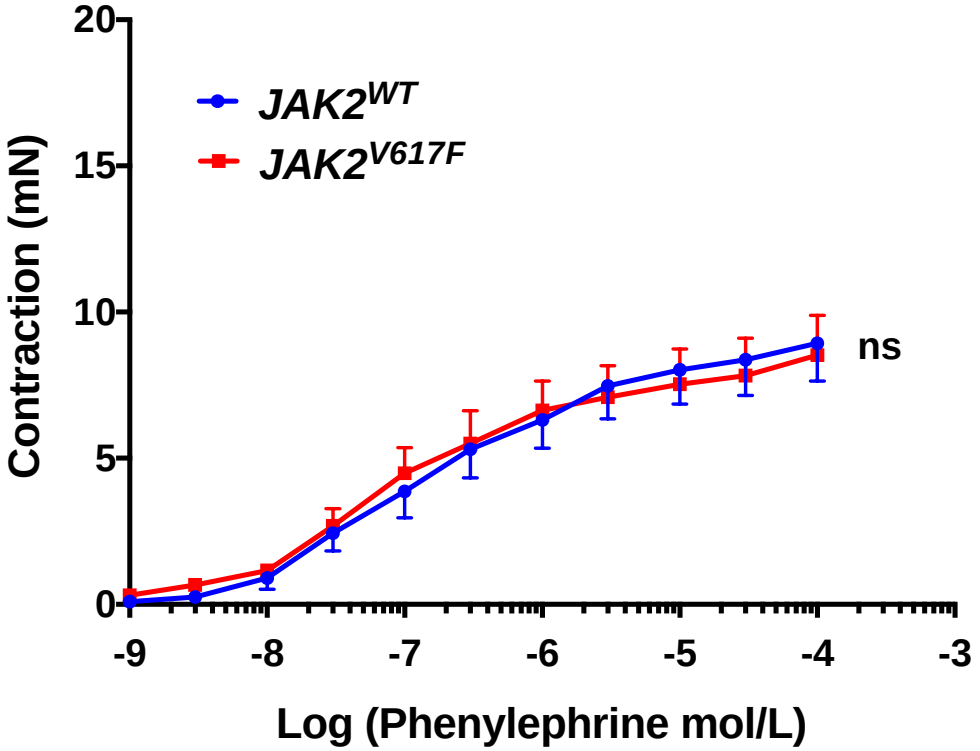


JAK2^{V617F} dans les cellules endothéliales exclusivement n'est pas responsable de cette hyper-réactivité artérielle



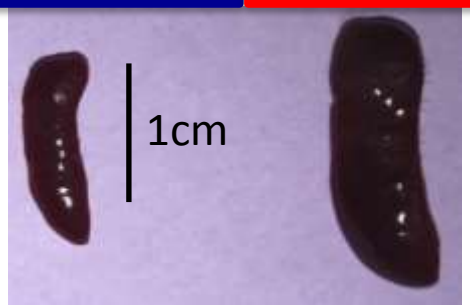
Modèles murin	C. myéloïdes	C. Endothéliales
JAK2^{V617F}*;VE-Cadherin-CRE*	Mutées	Mutées
JAK2^{V617F}***;VE-Cadh-CRE;ERT2***	**Sauvages**	**Mutées**
C57BL/6J; *JAK2*^{V617F}	Mutées	Sauvages

Contraction à la phenyléphrine n=7



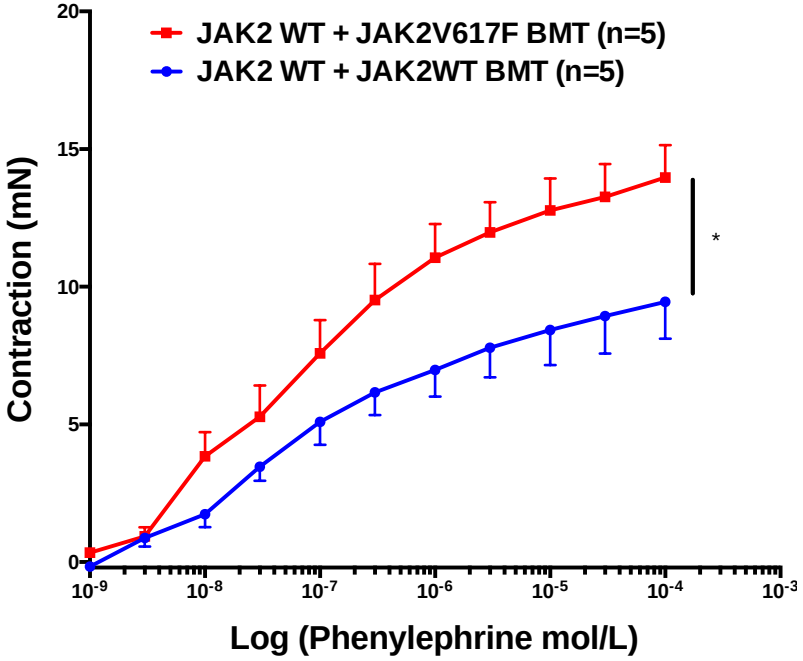
JAK2^{V617F} dans les cellules myéloïdes exclusivement est responsable de cette hyper-réactivité artérielle

C57BL/6J; JAK2^{WT}	***C57BL/6J; JAK2***^{V617F}



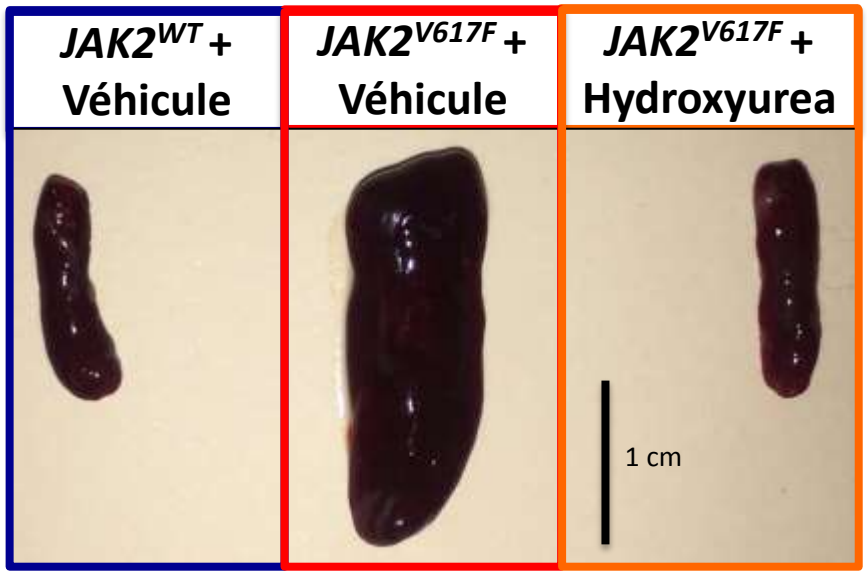
Modèles murin	C. myéloïdes	C. Endothéliales
JAK2^{V617F}*;VE-Cadherin-CRE*	Mutées	Mutées
JAK2^{V617F}*;VE-Cadh-CRE;ERT2*	Sauvages	Mutées
C57BL/6J; *JAK2*^{V617F}	**Mutées**	**Sauvages**

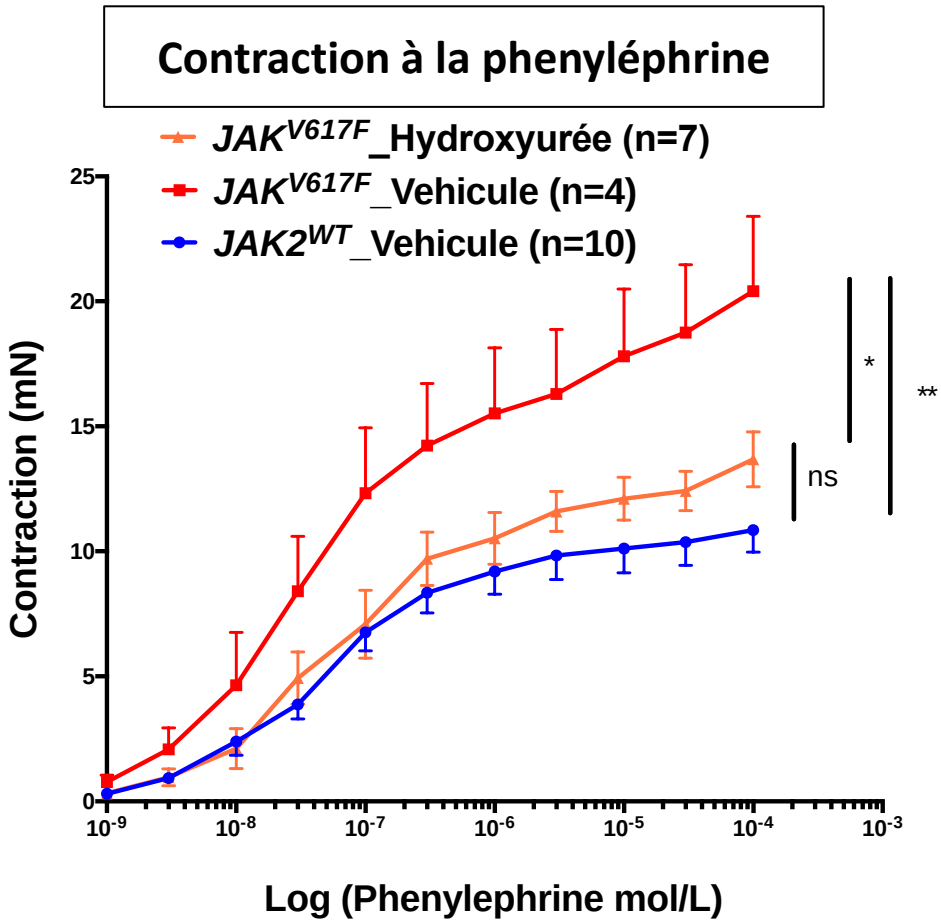
Contraction à la phenyléphrine
Avec endothelium



L'hydroxyurée annule l'effet d'hyper-réactivité artérielle chez les souris *JAK2^{V617F}*

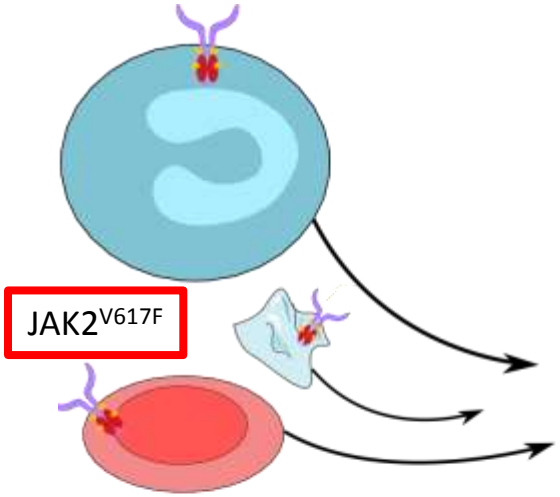
Hydroxyurée IP: 100mg/kg x 2/d – 10 jours



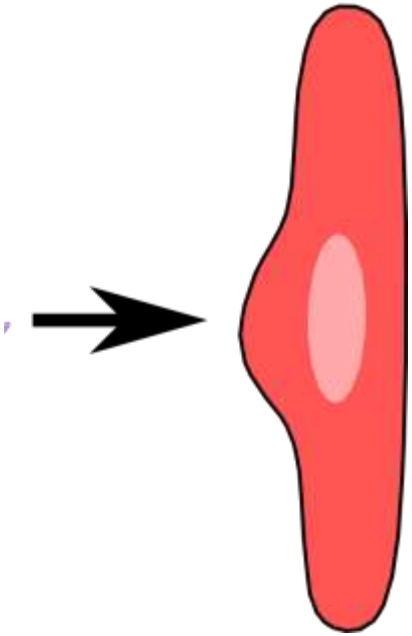


Synthèse

Cellules myeloïdes *JAK2^{V617F}*



?



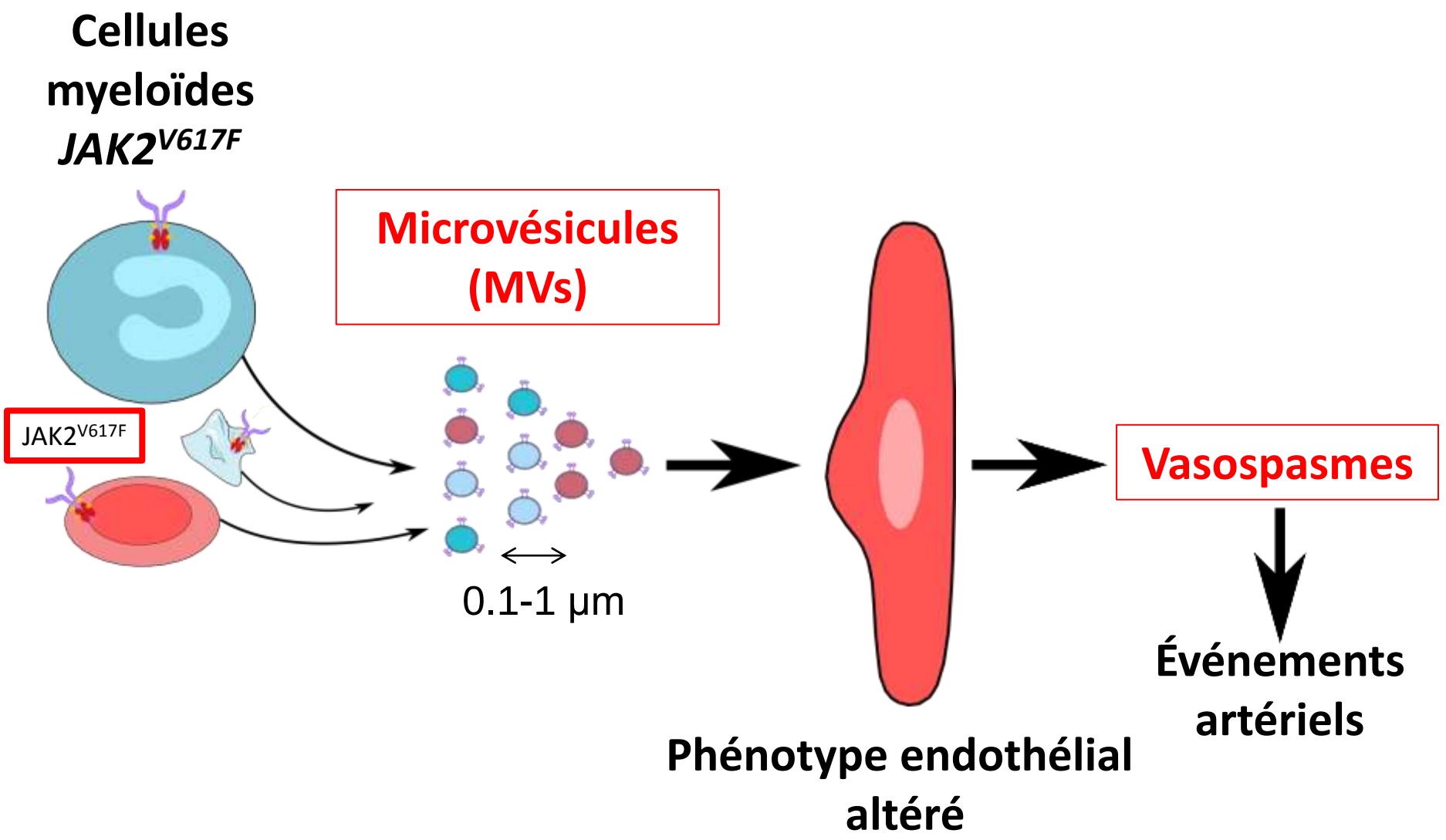
Phénotype endothélial altéré

Vasospasmes

Événements artériels

Weber et Mause, Circ Res 2010
Rautou, Circ Res 2011

Synthèse



Weber et Mause, Circ Res 2010
Rautou, Circ Res 2011

SMP et évènements cardiovasculaires

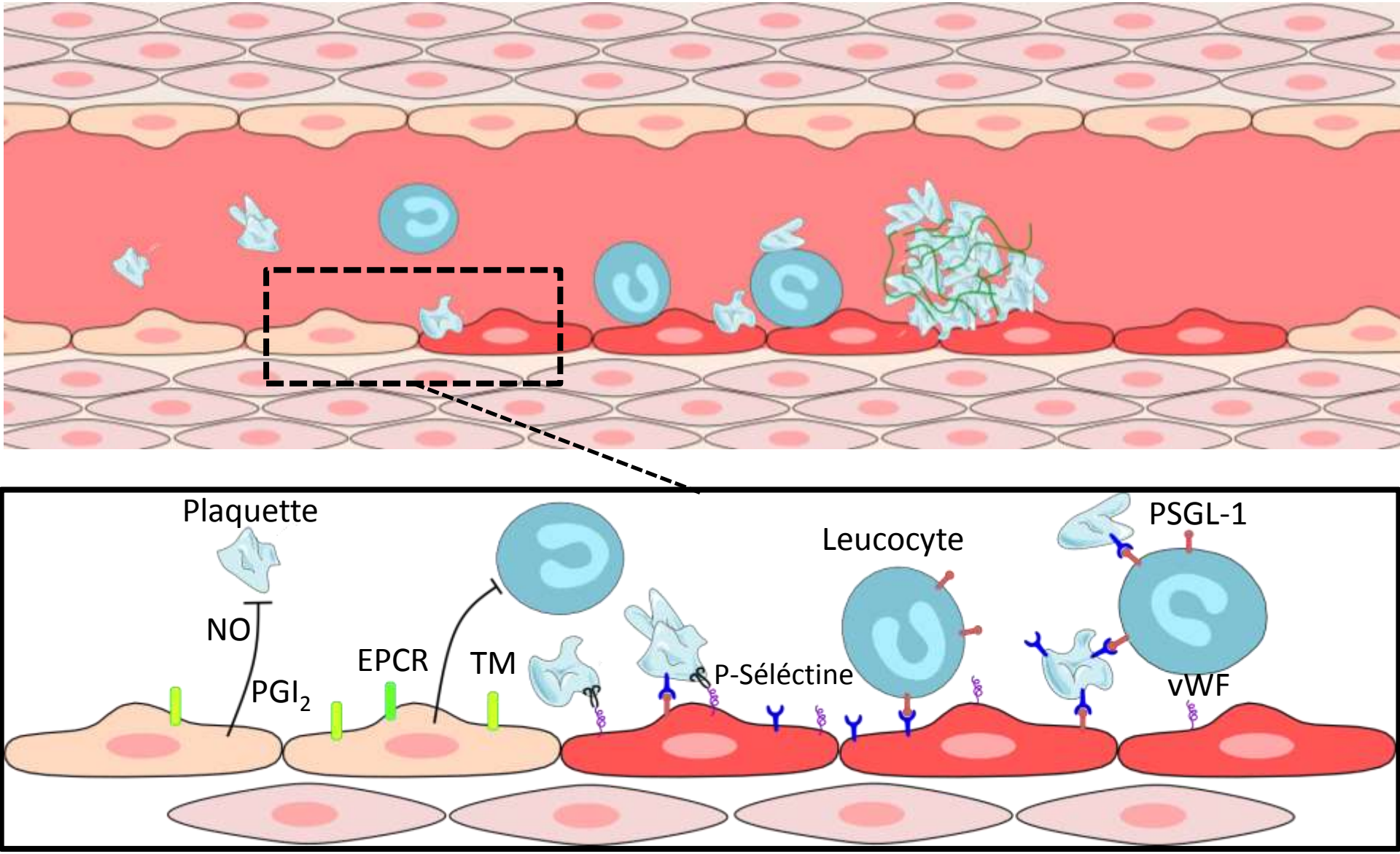
I. *JAK2*^{V617F} endothélial et évènements artériels

II. *JAK2*^{V617F} endothélial et thromboses veineuses

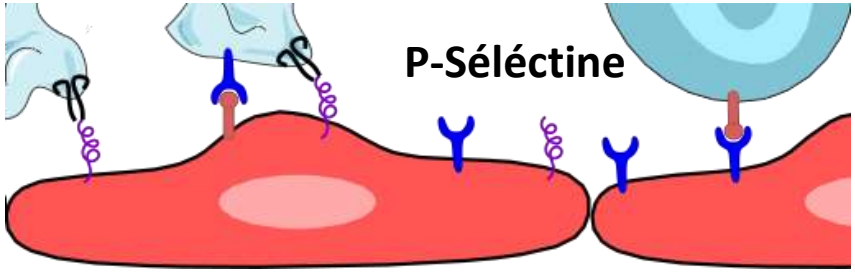
III. *JAK2*^{V617F} endothélial et lésions hépatiques

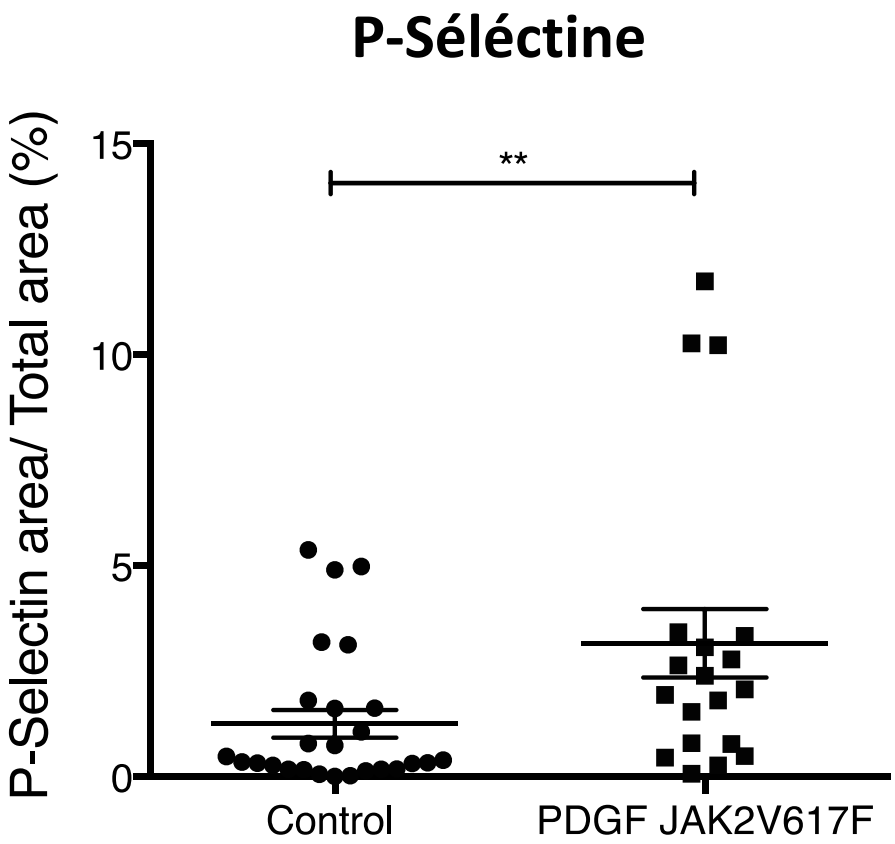
IV. *CALR* et thromboses splanchniques

Effet de *JAK2*^{V617F} sur le phénotype endothélial



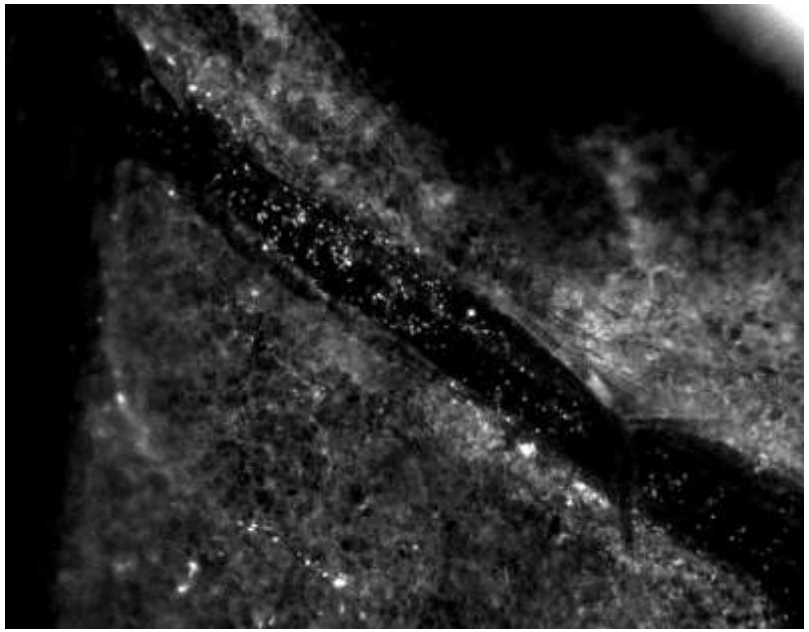
Effet de *JAK2*^{V617F} sur le phénotype endothélial

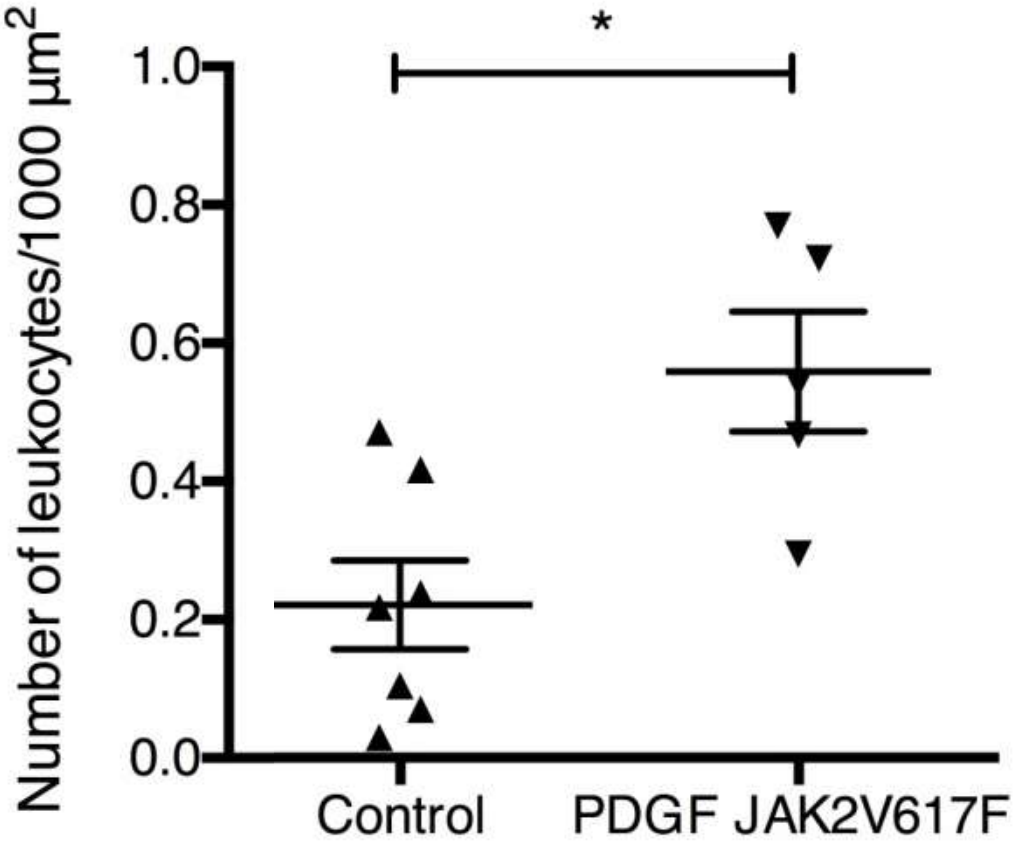




C James, en révision

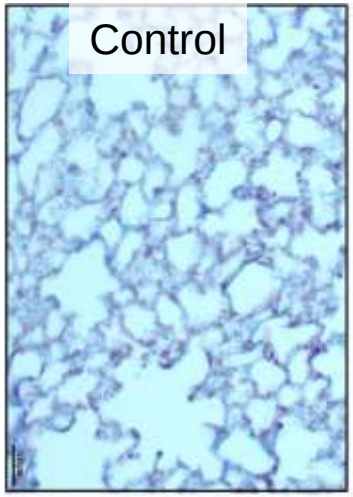
JAK2^{V617F} endothélial augmente l'adhésion leucocytaire chez la souris

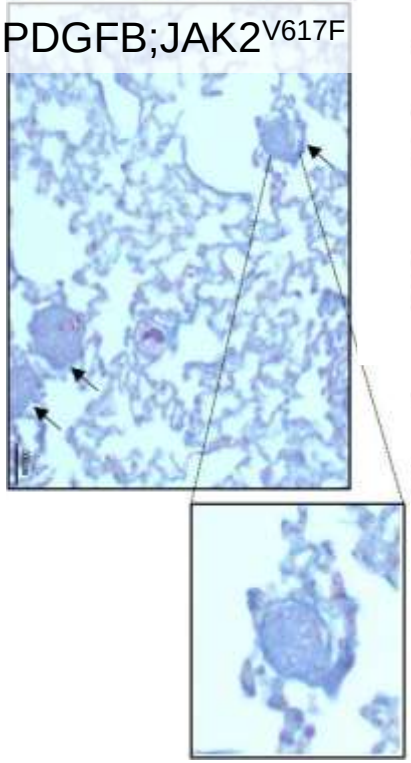


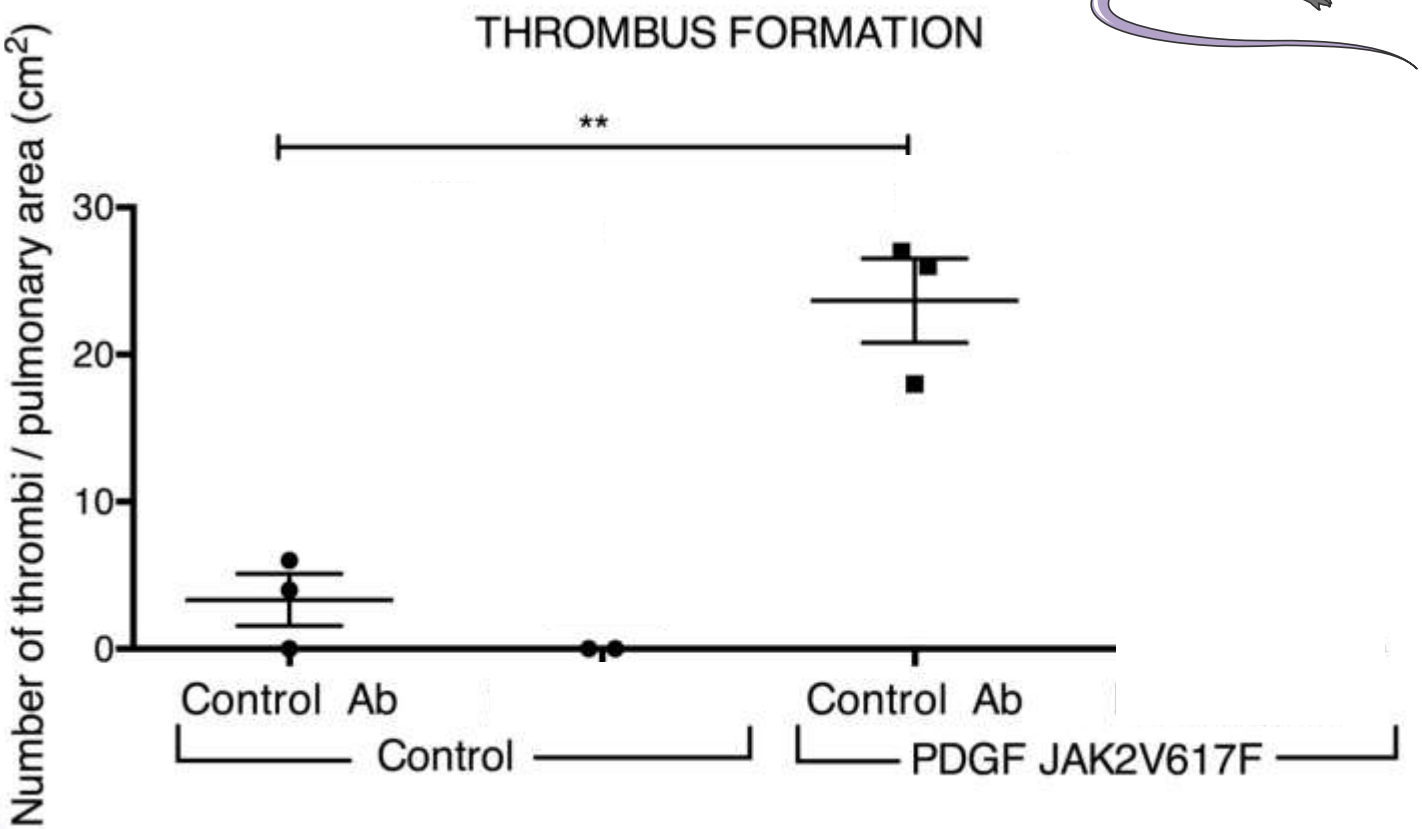


C James, en révision

JAK2^{V617F} endothélial augmente la formation de thrombi veineux



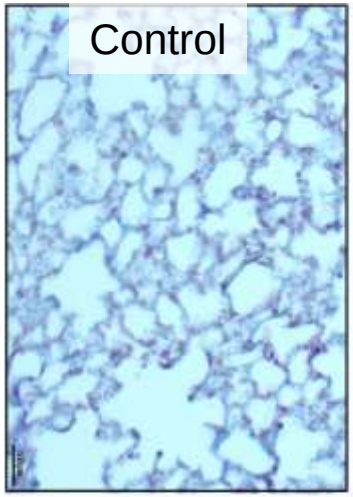


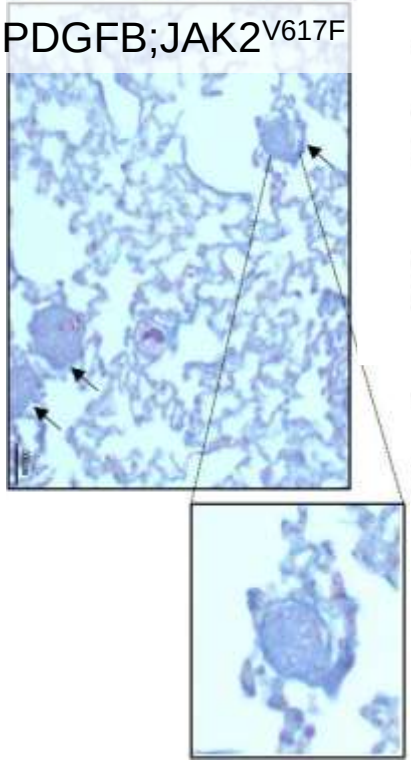


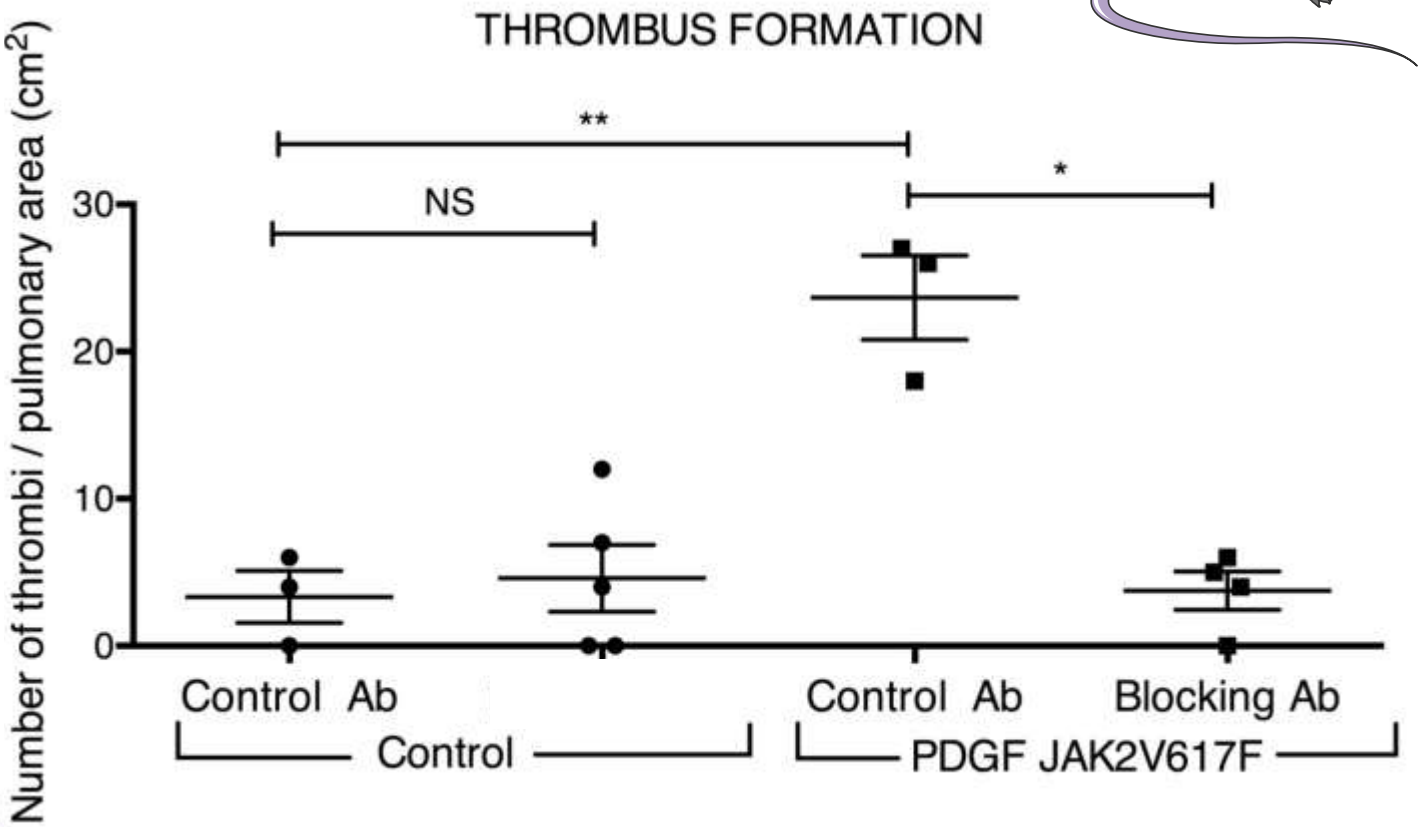
Blocking Ab = Ac anti-P-Séléctine

C James, en révision

JAK2^{V617F} endothélial augmente la formation de thrombi veineux



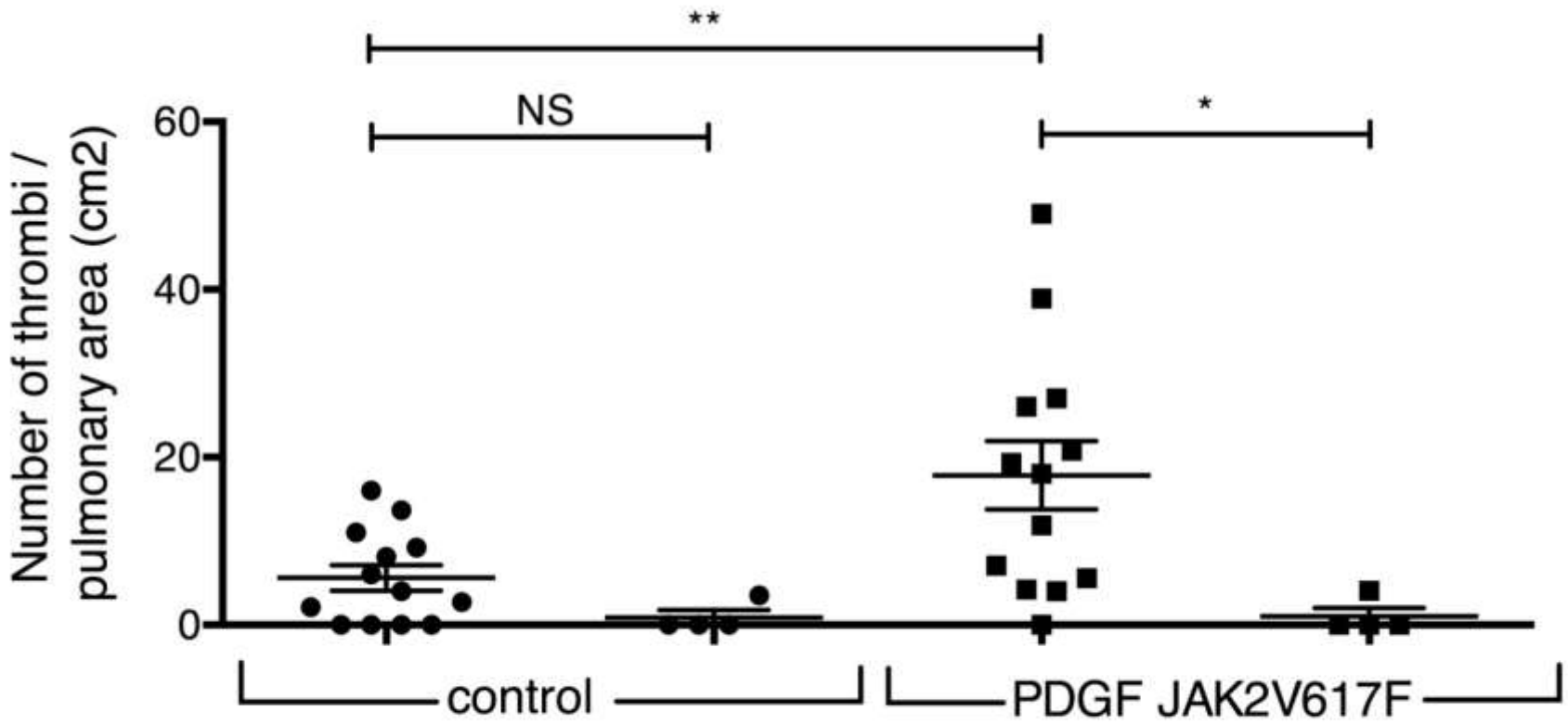




Blocking Ab = Ac anti-P-Séléctine

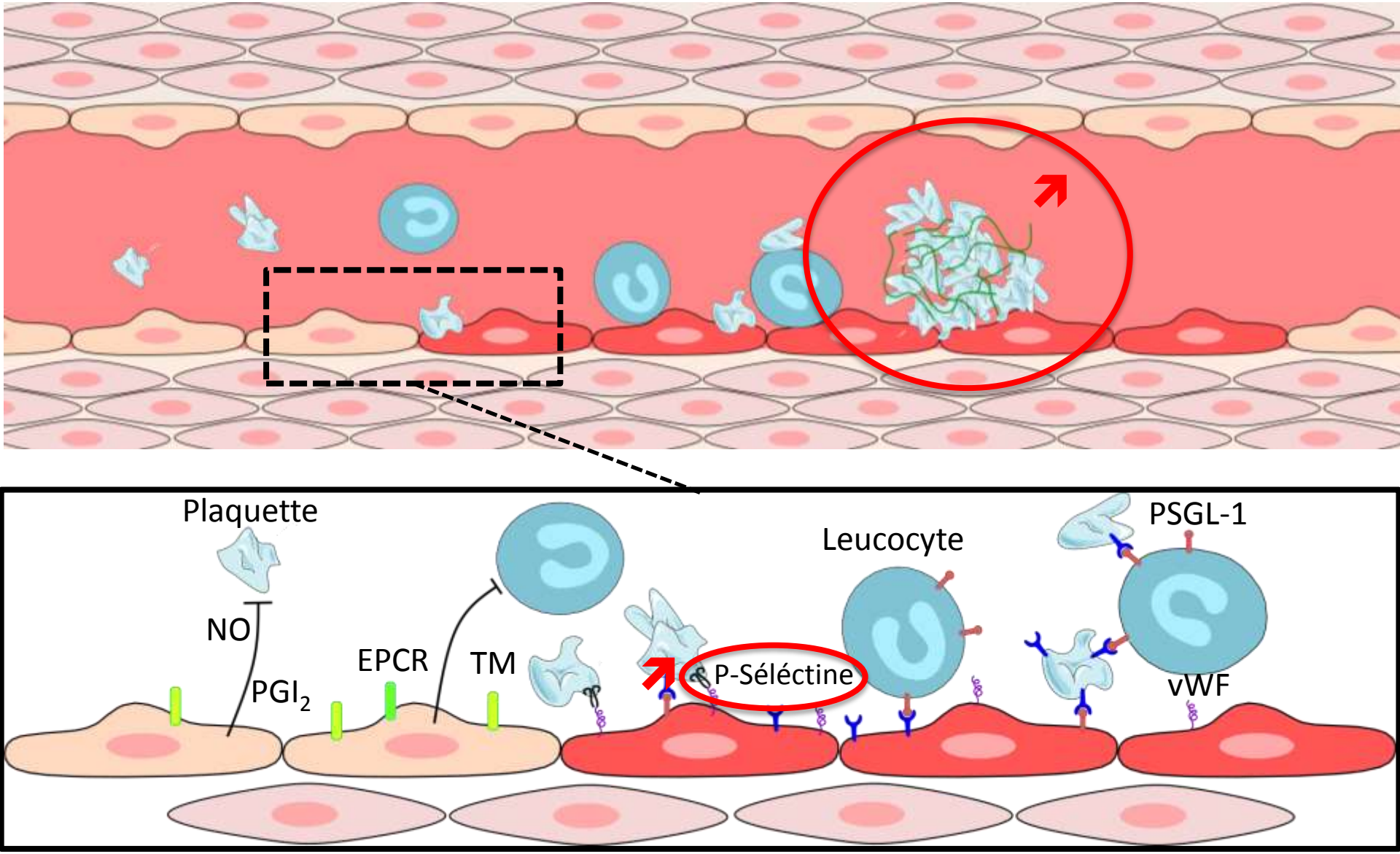
C James, en révision

L'hydroxyurée prévient la thrombose chez les souris avec *JAK2^{V617F}* endothélial



C James, en révision

Conclusion : *JAK2*^{V617F} endothélial



SMP et évènements cardiovasculaires

I. *JAK2*^{V617F} endothélial et évènements artériels

II. *JAK2*^{V617F} endothélial et thromboses veineuses

III. *JAK2*^{V617F} endothélial et lésions hépatiques

IV. *CALR* et thromboses splanchniques

JAK2^{V617F} endothélial et syndrome Budd-Chiari

Jak2^{V617F}*; VE-Cadherin*-CRE-ERT2

Modèle de syndrome de Budd-Chiari experimental
(DA.Simonetto, Hepatology, 2015)

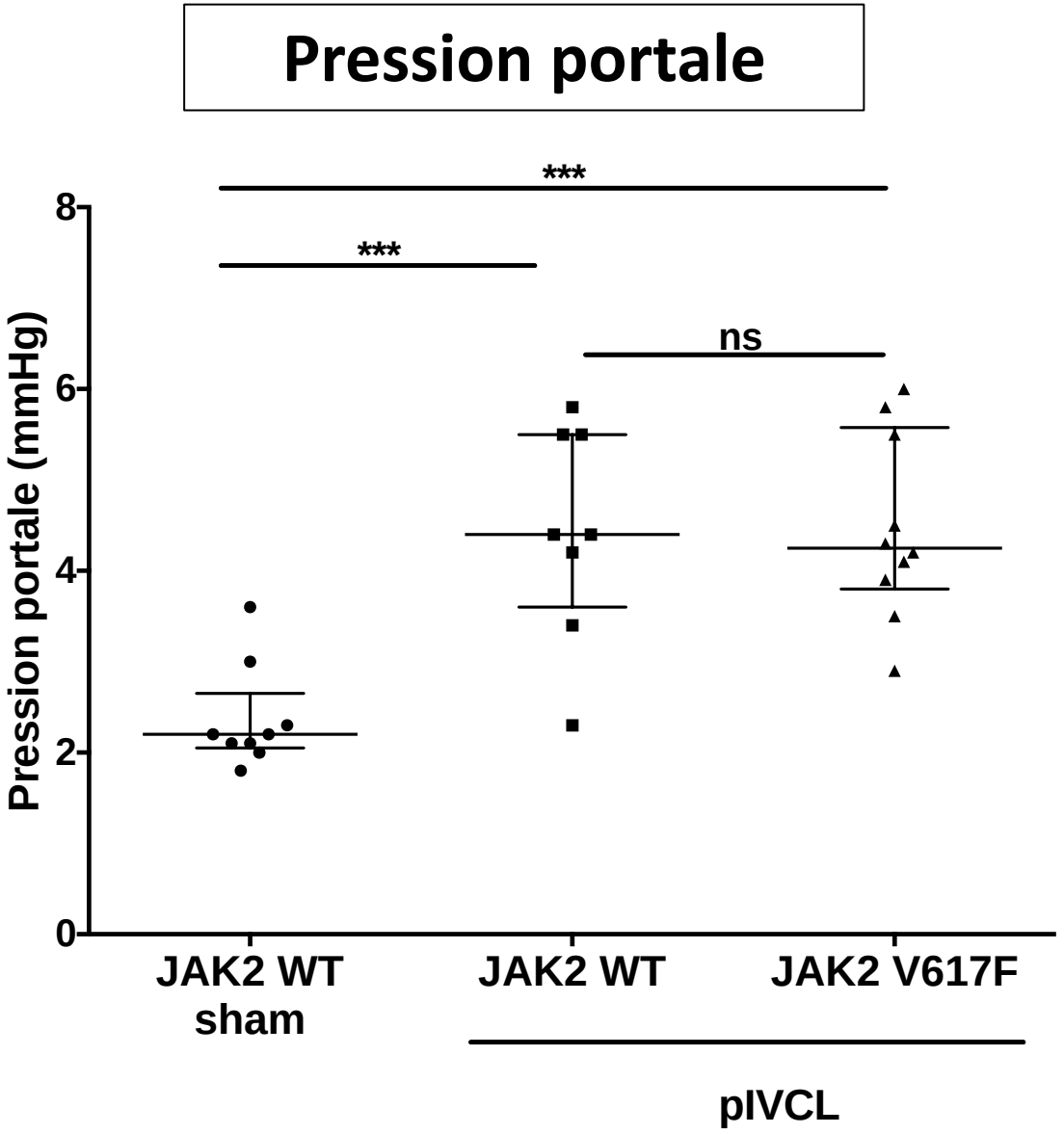
3 groupes:

JAK2^{V617F}; Cadh5$^{CRE-ERT2}$ + Sténose VCI

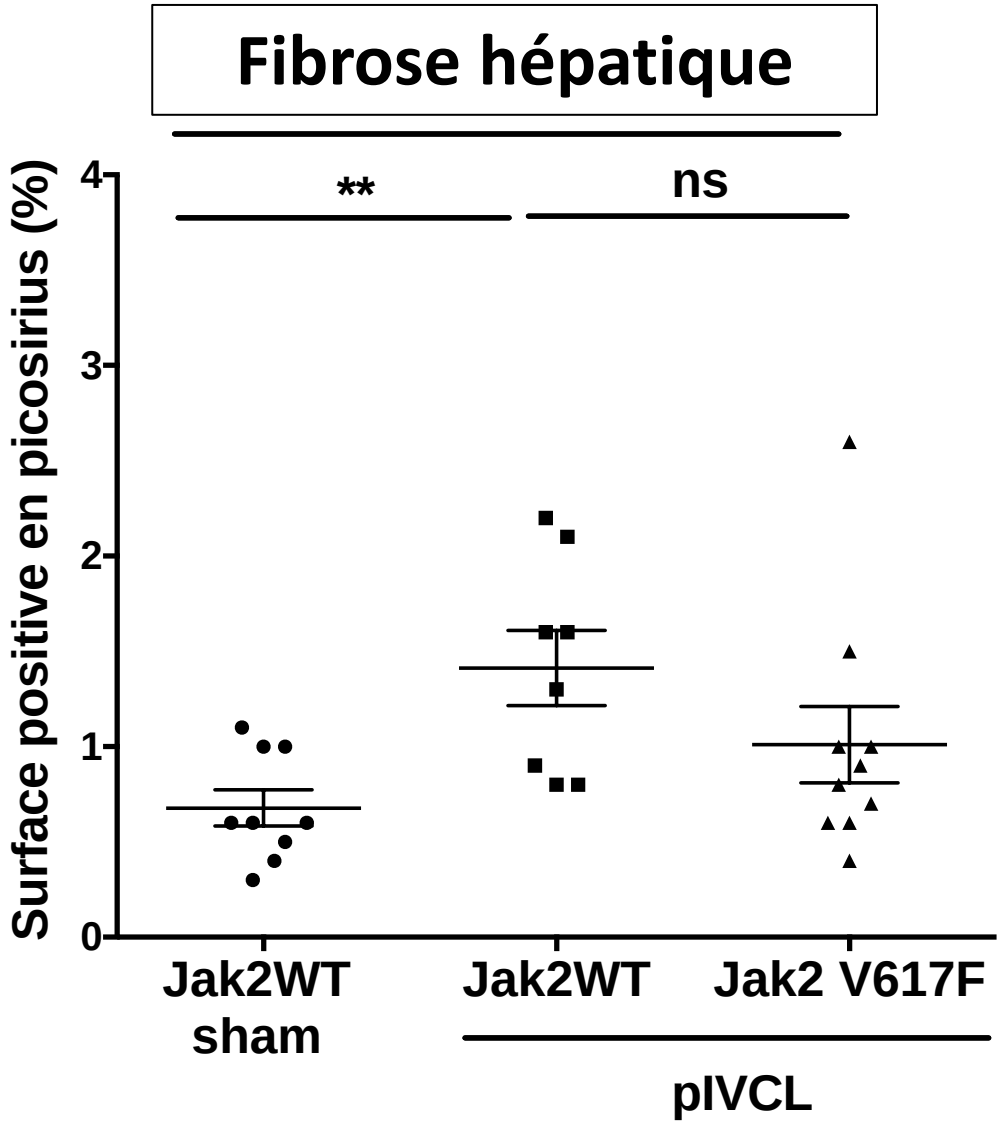
JAK2^{WT} + Sténose VCI

JAK2^{WT} + sham

JAK2^{V617F} endothélial n'affecte pas le développement de l'hypertension portale



JAK2^{V617F} endothélial n'affecte pas le développement de la fibrose hépatique



JAK2^{V617F} endothélial et syndrome Budd-Chiari

→ *JAK2*^{V617F} endothélial n'affecte pas le développement des lésions hépatiques dans le syndrome de Budd-Chiari

SMP et évènements cardiovasculaires

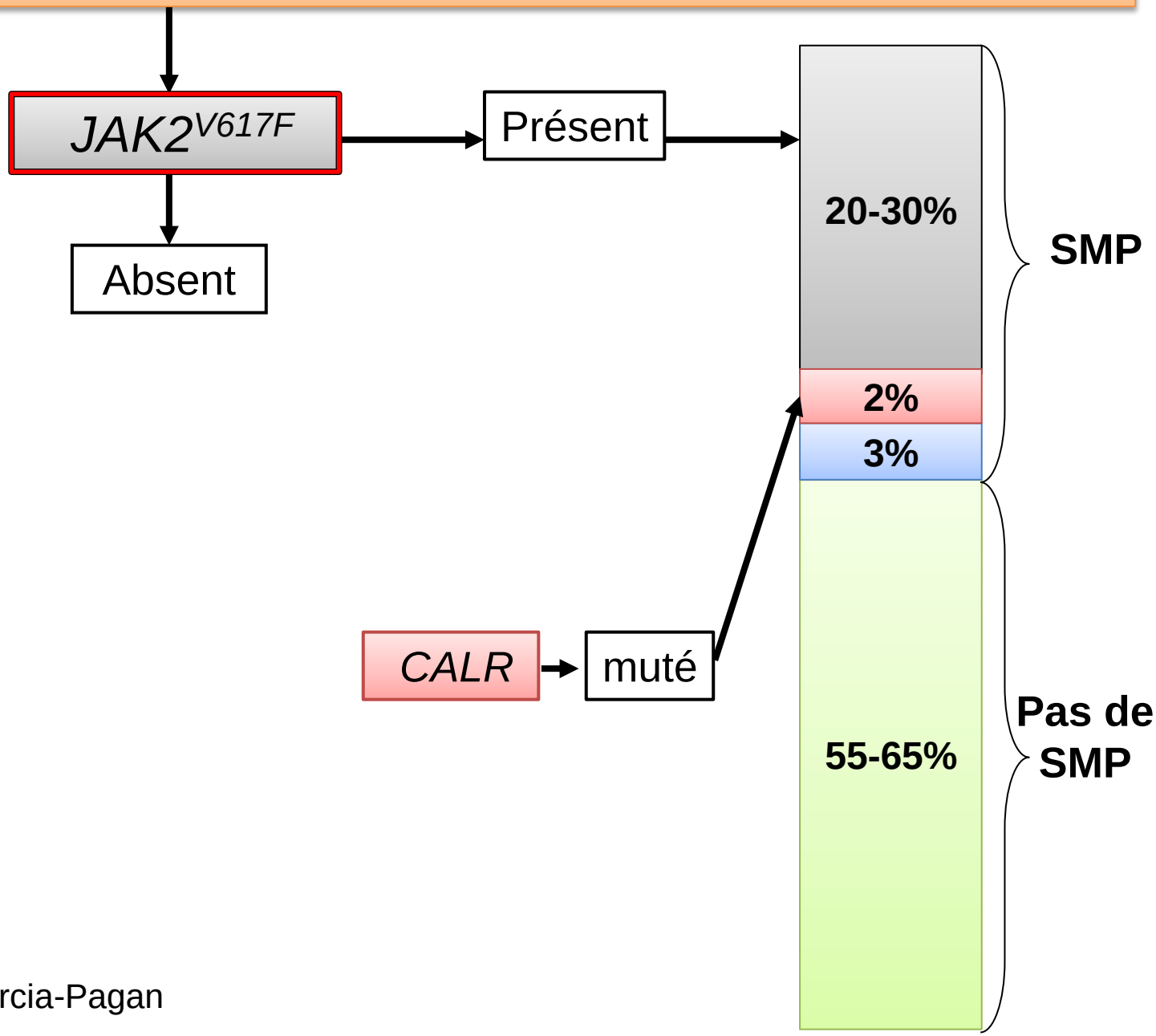
I. *JAK2*^{V617F} endothélial et évènements artériels

II. *JAK2*^{V617F} endothélial et thromboses veineuses

III. *JAK2*^{V617F} endothélial et lésions hépatiques

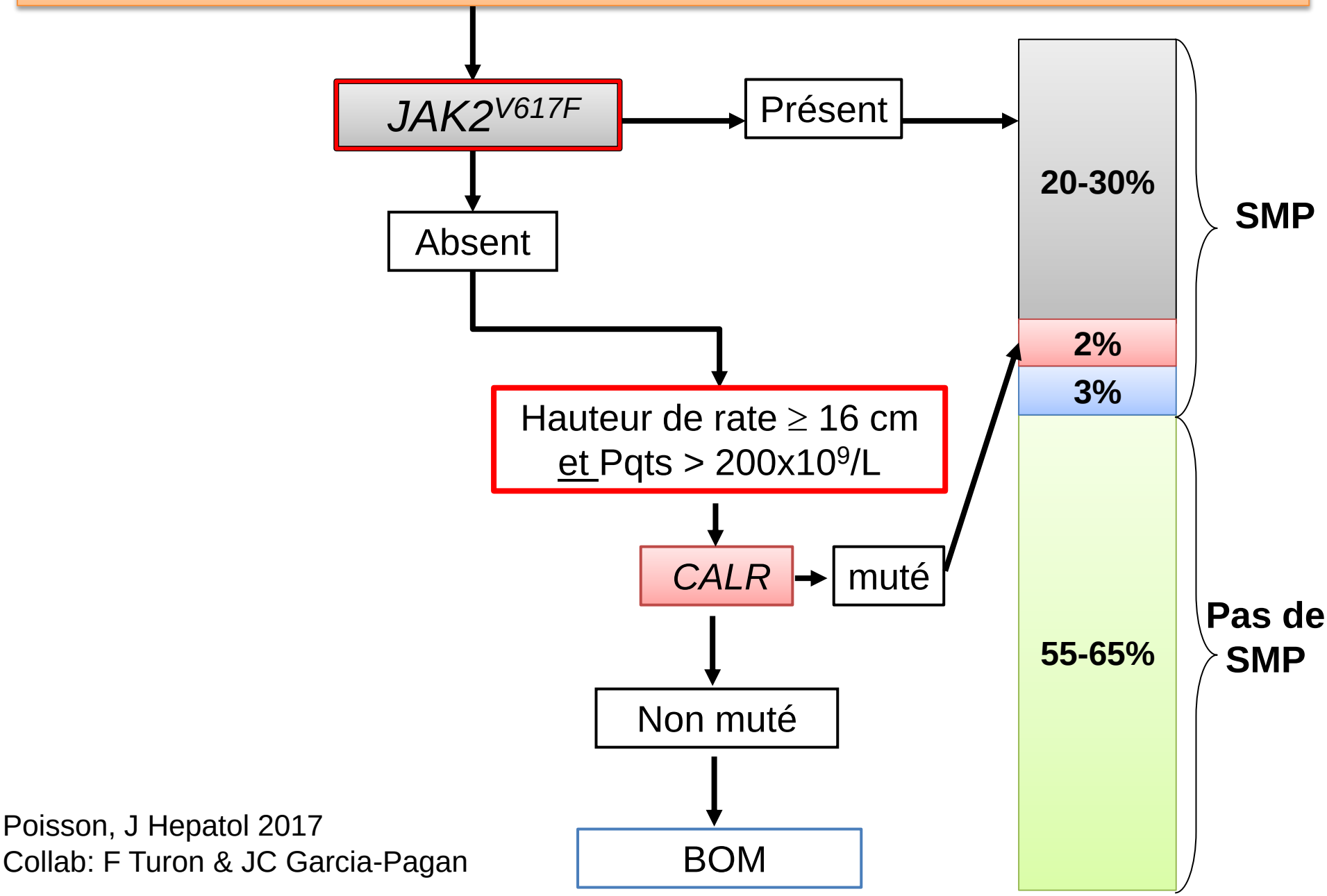
IV. *CALR* et thromboses splanchniques

Syndrome myéloprolifératif et thromboses splanchniques



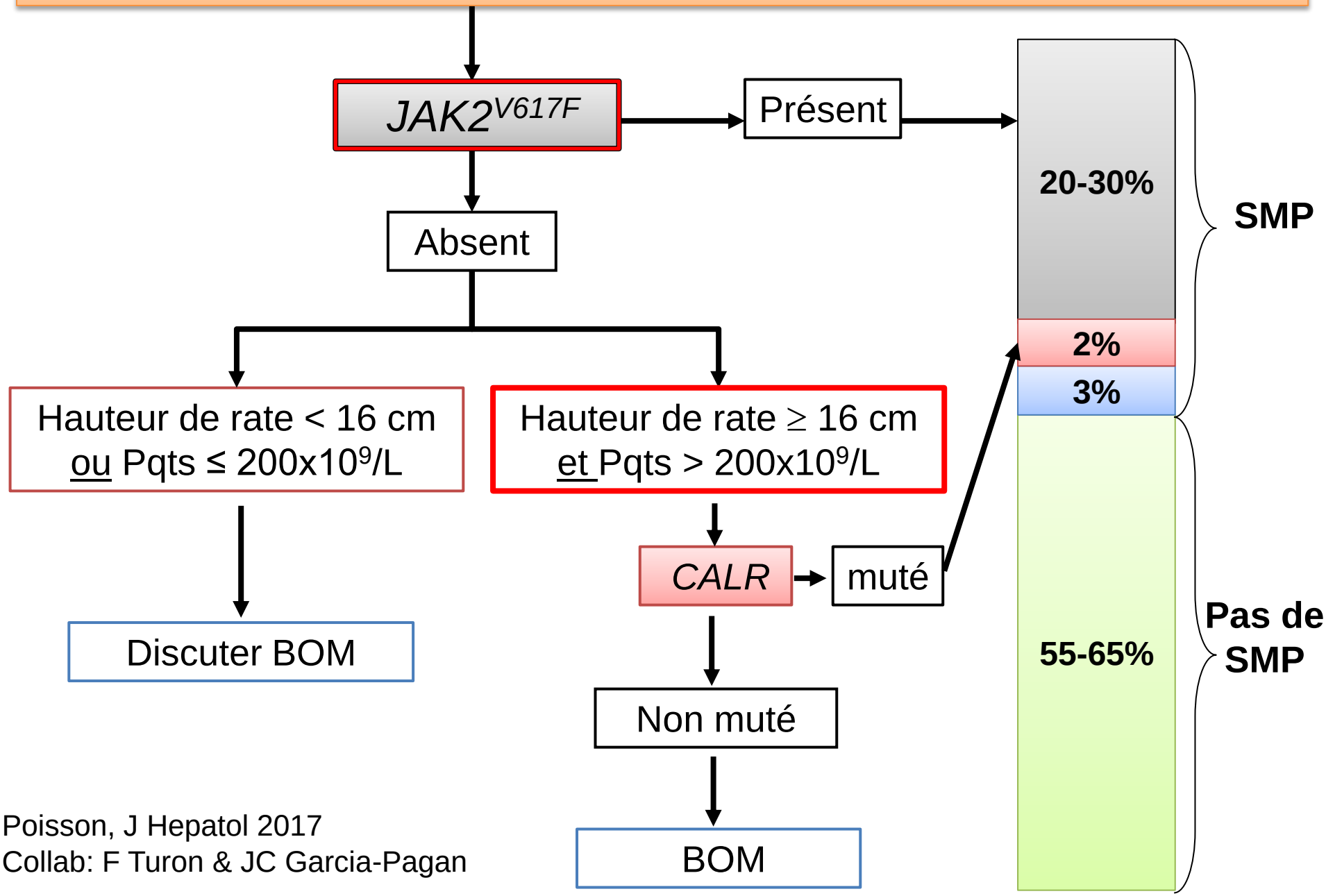
Poisson, J Hepatol 2017
Collab: F Turon & JC Garcia-Pagan

Syndrome myéloprolifératif et thromboses splanchniques



Poisson, J Hepatol 2017
Collab: F Turon & JC Garcia-Pagan

Syndrome myéloprolifératif et thromboses splanchniques



Poisson, J Hepatol 2017
Collab: F Turon & JC Garcia-Pagan

Synthèse

Les microvésicules de patients porteurs de la mutation *JAK2*^{V617F} induisent une hyper-réactivité vasculaire

Synthèse

Les microvésicules de patients porteurs de la mutation *JAK2*^{V617F} induisent une hyper-réactivité vasculaire

Les cellules endothéliales *JAK2*^{V617F} possèdent un phénotype pro-adhésif et favorisent les thromboses veineuses

Synthèse

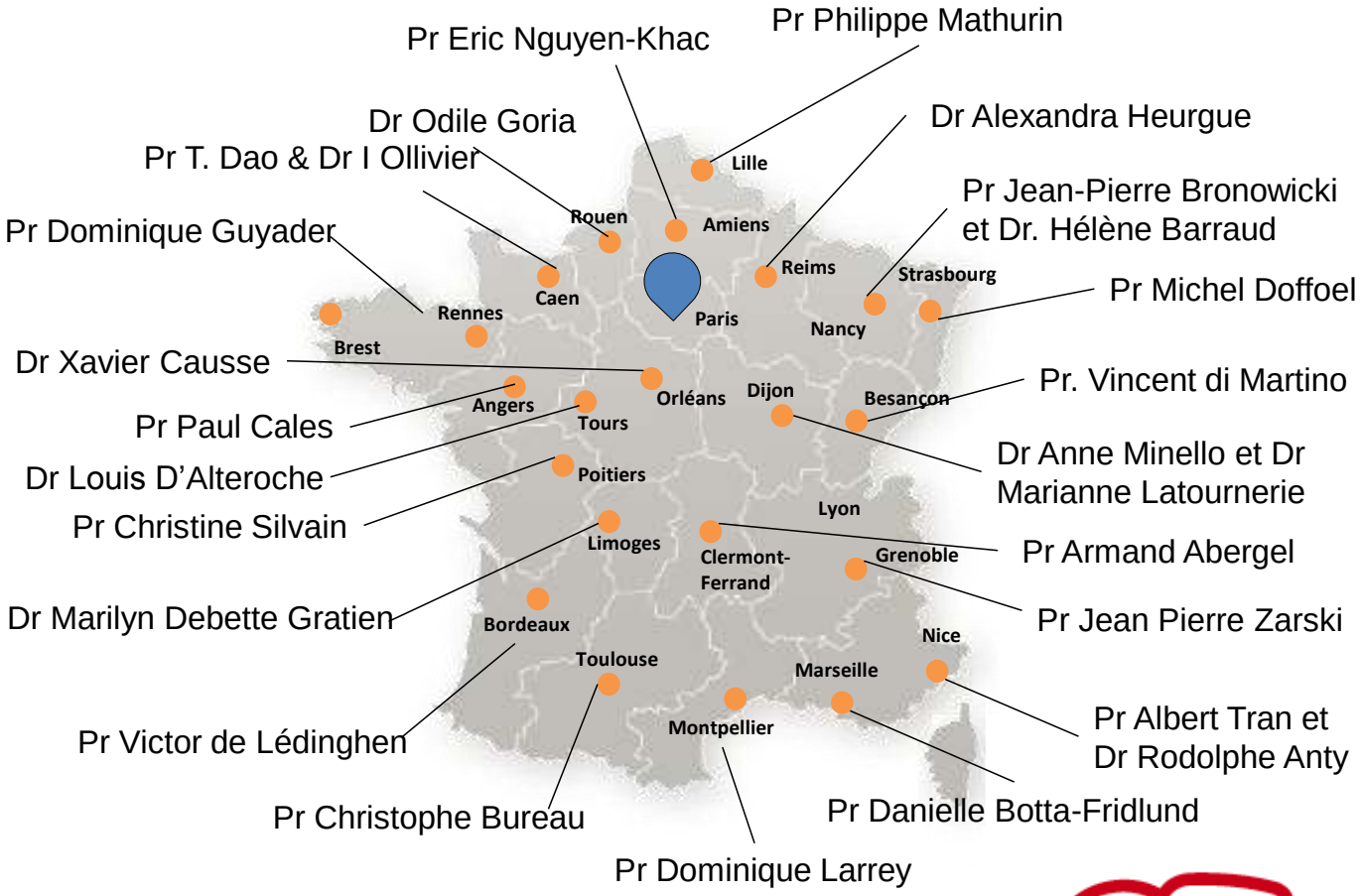
La mutation *JAK2*^{V617F} endothéliale n'affecte pas le développement de la fibrose hépatique

Synthèse

La mutation *JAK2*^{V617F} endothéliale n'affecte pas le développement de la fibrose hépatique

Les mutations CALR devraient être recherchées chez les patients avec thromboses splanchniques, sans mutation JAK2^{V627F} et avec une hauteur de rate ≥ 16 cm et des plaquettes > 200 G/L

Réseau français des maladies vasculaires du foie



VALDIG
VASCULAR LIVER DISEASE GROUP

MVF
CENTRE DE RÉFÉRENCE
MALADIES VASCULAIRES
DU FOIE