

La leucémie myéloïde chronique et les autres syndromes myéloprolifératifs

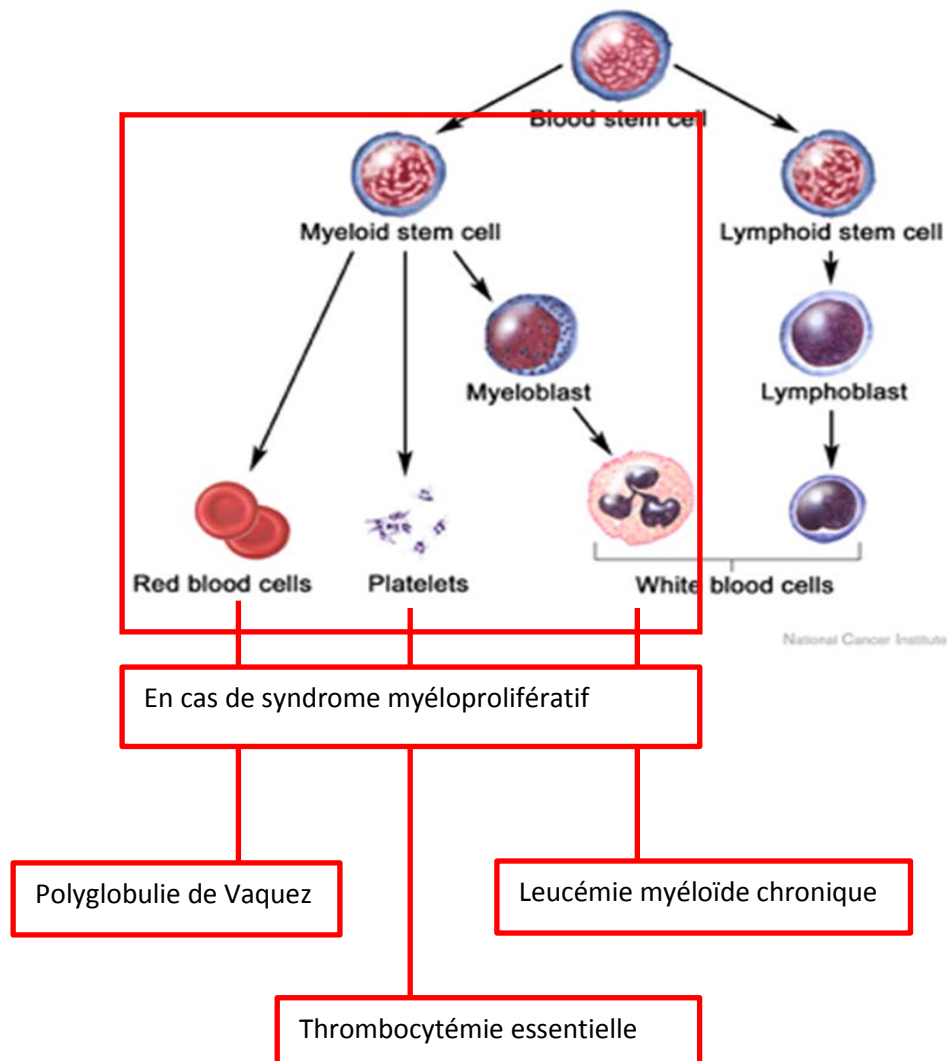
Les syndromes myéloprolifératifs:

C'est un groupe des maladies caractérisées par une prolifération clonale et maligne d'une ou plusieurs cellules de la lignée myéloïde sans blocage de maturation.

Il s'agit des maladies chroniques dans l'évolution terminale peut se faire sous la forme d'une transformation en leucémie aiguë.

Ainsi on distingue les formes cliniques suivantes:

- ✓ La leucémie myéloïde chronique
- ✓ La polyglobulie de Vaquez
- ✓ La thrombocytémie essentielle



Leucémie myéloïde chronique

1. Définition:

Syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse associé à une anomalie cytogénétique spécifique, la translocation t(9;22) appelé aussi le chromosome Philadelphie et une anomalie moléculaire le transcrit BCR-Abl.

L'évolution naturelle se fait en trois phases: phase chronique, accélération et l'acutisation.

2. Epidémiologie :

Maladie rare : 1-2 nouveaux cas / 100 000 H/an)

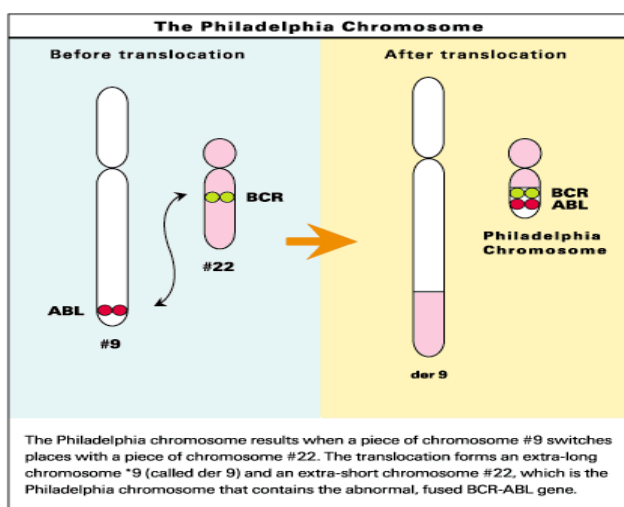
Survient surtout entre 30 à 50 ans mais peut se rencontrer à tous les âges (rare chez l'enfant)

Elle touche les deux sexes

Etiologie inconnue, mais dans 5% des cas elle est secondaire à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes.

3. Physiopathologie:

La translocation t(9;22) déplace l'oncogène Abl depuis le chromosome 9 sur le chromosome 22, à proximité d'un point de cassure appelé BCR. Le gène hybride s'appelle BCR-Abl, est transcrit en ARN et traduit en protéine de fusion BCR-Abl à l'origine de phénotype malin de la LMC.



4. Diagnostic positif:

A. Type de description : LMC en phase chronique

1. Circonstance de découverte:

- ✓ Découverte fortuite : FNS systématique
- ✓ Des signes en rapport avec la splénomégalie: Douleur ou tumeur au niveau l'hyponchondre gauche, trouble digestif
- ✓ Des signes en rapport avec les complications: crise de goutte, thrombose.
- ✓ Altération de l'état général: Asthénie, amaigrissement

2. Examen clinique: l'état général souvent conservé

- ✓ Splénomégalie dans 85% des cas: souvent volumineuse, indolore, mobile avec la respiration avec un bord inférieur crénelé.
- ✓ Hépatomégalie dans 30 à 50 % des cas
- ✓ Absence des adénopathies

3. Examens biologiques

a. FNS:

Une hyper leucocytose souvent supérieur à 100 000/dl

Le taux d'hémoglobine est normal rarement abaissé

Le taux de plaquette est normal voir augmenté

b. FSP :

GB: une myélémie > 20% faite essentiellement de myélocyte et métamyélocyte

Le taux des blastes est < 5% dans la phase chronique

Basophilie et éosinophilie sont possibles

GR: normal parfois des hématies en larmes en cas d'une splénomégalie volumineuse

Plaquette: normal ou augmenté

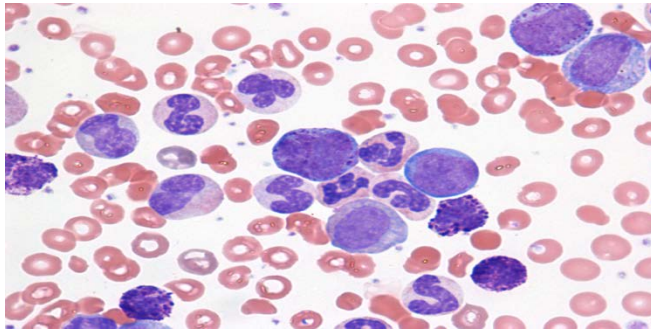


Figure 1: FSP d'une LMC

c. Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire: inutile dans la phase chronique, ils montrent une hyperplasie de la lignée granuleuse.

d. Caryotype: présence de la translocation t(9;22) dans 95 % des cas, dans 5 % des cas elle est masquée et détecté par la technique de FISH (Hybridation fluorescente in situ)

e. Biologie moléculaire: Détection du transcrite BCR-Abl par la technique PCR quantitative. Elle permet de diagnostiquer la maladie et suivre l'évolution des patients.

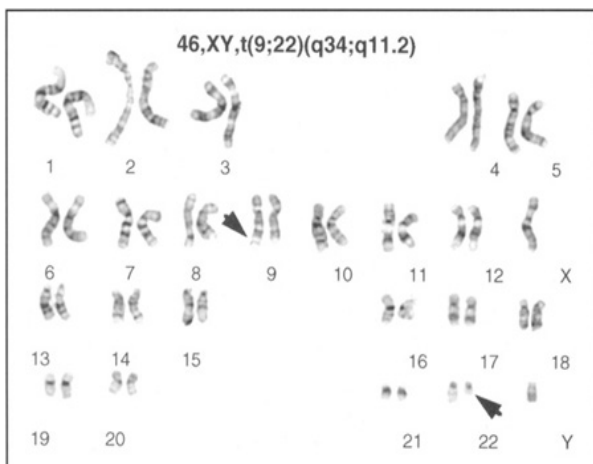


Figure : Caryotype d'une LMC

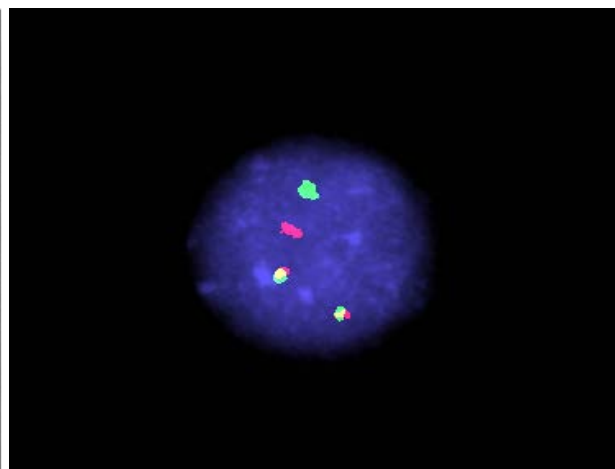


Figure : FISH d'une LMC

5. Diagnostic différentiel:

A. Hyperleucocytose sans myélémie: tabagismes, infection, inflammation.

B. Hyperleucocytose avec myélémie sans hémopathie: infections sévères, nécrose tissulaire, hémolyse massive, infiltration médullaire par un cancer avec myélofibrose.

C. Hyperleucocytose avec myélémie dans le cadre des hémopathies: les autres syndromes myéloprolifératifs (splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle, polyglobulie de Vaquez) leucémie myélo-monocytaire chronique.

6. Evolution et complication:

La LMC évolue en 3 phases (chronique, accélération et la transformation en leucémie aiguë)

A. Phase chronique:

1. Sans traitement: augmentation de volume de la rate avec risque d'infarctus splénique, augmentation de taux des GB avec un risque de leucostase, thrombose, crise de goutte et priapisme.
2. Sous traitement: souvent favorable avec possibilité d'obtenir la rémission hématologique, cytogénétique et moléculaire.

B. Phase d'accélération: inconstante, médiane de survie 18 mois

Clinique: altération de l'état général, augmentation de volume de la rate

Hémogramme: Augmentation de taux des GB sous traitement, basophilie mais taux des blastes < 20%

Myélogramme < 20% des blastes

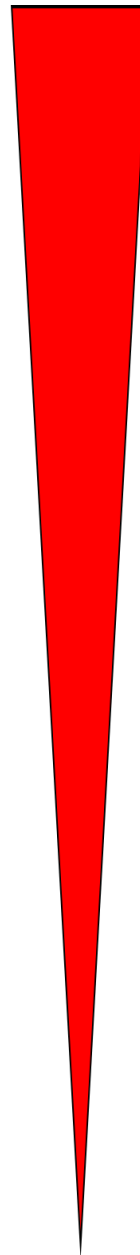
C. Phase de transformation en leucémie aiguë: anémie, thrombopénie et augmentation de taux des GB.

Myélogramme > 20% des blastes

7. Traitement :

A. Objectifs de traitement :

Définition des critères de réponse
Rémission hématologique complète
Pas de splénomégalie
Pas de symptômes cliniques
FNS normale (GB < 10 000/dl Plaquette < 450 000/dl)
FSP: pas de myélémie
Réponse cytogénétique: chromosome Ph1
Complète: 0%
Partielle: 1-35%
Mineur: 36-65%
Minime: 66-95%
Pas de réponse: 96-100%
Réponse moléculaire : BCR-Abl
Réponse moléculaire majeur: transcrit BCR-Abl < 0,1
Réponse moléculaire complète: BCR-Abl indétectable



Traitement

B. Traitement symptomatique:

Hyperhydratation, Hypourécémiant (Allopurinol)

Hydoxyurée (Hydréa) : en cas d'une hyperleucocytose importante ou une splénomégalie volumineuse.

C. Traitement de fond:

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK): la thérapie ciblée

Imatinib (Glivec) ITK de première génération: traitement de première intention

Posologie: 400 mg/j présentation: Cp

Echappement au traitement par la survenue des mutations dans le gène BCR-Abl, dont la plus péjorative la mutation T315i.

Les inhibiteurs de la Tyrosine kinase de 2^{ème} génération (Dasatinib,Nilotinib): traitement de 2^{ème} intention. Efficacité dans les cas résistant à l'Imatinib sauf en cas de mutation T315i.

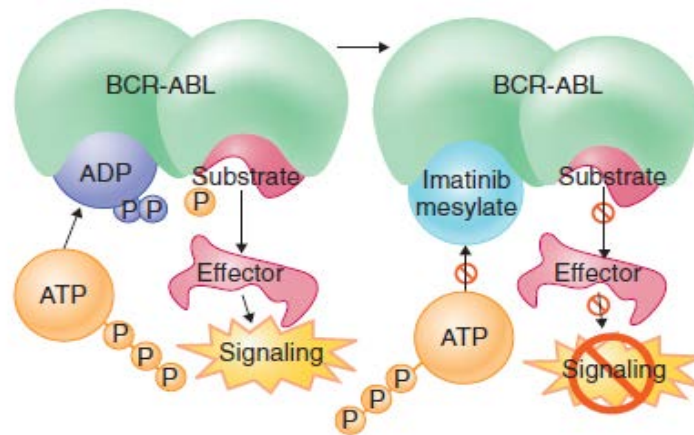


Figure : Mécanisme d'action de l'Imatinib

La greffe de moelle osseuse allogénique:

- ✓ Nécessité d'un donneur HLA compatible dans la fraterie
- ✓ Le seul traitement curatif
- ✓ Une lourde toxicité
- ✓ Indication: patients résistant aux ITK de 1^{ère} et 2^{ème} génération, présence de la mutation T315i

Autres syndromes myéloprolifératifs

Polyglobulie de Vaquez :

1. Définition:

Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération clonale prédominante sur la lignée érythroblastique entraînant une augmentation de la masse des globules rouges.

2. Epidémiologie:

Maladie rare, fréquente chez les sujets âgés.

Sex ratio (H/F): 1,2

Etiologie inconnue.

3. Etude clinique:

A. Circonstance de découverte:

Découverte fortuite: FNS systématique

Devant des signes cliniques: SPMG, Syndrome d'hyperviscosité

Devant des complications: Thromboses artérielles ou veineuses

B. Examen clinique:

Il peut être normal, SPMG (70% des cas)

Erythrose faciale: coloration pourpre des visages, des muqueuses et des extrémités

Prurit exacerbé par l'eau chaude, Thromboses artérielles et veineuses

C. Examen paraclinique:

1. Hémogramme:

Augmentation de taux d'hémoglobine H > 17g/dl, F>16g/dl

Augmentation de taux d'hématocrite H> 50%, F>45%

Hyperleucocytose modéré inconstante

Hyperplaquettose modéré

2. Myélogramme: peu informatif, hyperplasie de la lignée érythroblastique

3. Biopsie ostéo-médullaire: hyperplasie myéloïde, absence de myélofibrose

4. Mesure de volume globulaire totale: affirme le diagnostic de polyglobulie

H > 36g/dl, F > 32g/dl

5. Mutation JAK2 V617F: positif dans 80% des cas

6. Culture des progéniteurs érythroïdes in vitro: Croissance spontanée des progéniteurs érythroïdes en absence de l'érythropoïétine.

4. Diagnostic:

A. Diagnostic positif: critères de l'OMS 2008

Le diagnostic de PV nécessite 2 critères majeurs+1 mineur ou le premier critère majeur + 2 mineurs.

Critères majeurs	Critères mineurs
HB > 18,5 g/dl chez H, >16,5 g/dl chez la F	Poussée spontanée des progéniteurs érythroïdes
VGT > 36 g/dl chez H, > 32 g/dl chez la F	
Présence mutation JAKV617F	BOM: hyperplasie myéloïde
	EPO sérique basse

B. Diagnostic différentiel:

Tabagisme, hypoxie liée à l'altitude, BPCO, shunt droit- gauche (sao₂ < 95%), tumeur rénal, tumeur cérébelleux

5. Complication:

Thromboses veineuses et artérielles, myélofibrose 15% des cas, transformation en leucémie aiguë.

6. Traitement:

A. Traitement symptomatique:

Correction des facteurs de risque thrombotique: arrêt tabac, HTA, obésité et diabète
dyslipidémie

Aspirine.

B. Traitement de fond:

Saigné, Hydroxyurée.

Thrombocytémie essentielle

1. Définition:

Syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération clonale prédominante sur la lignée mégacaryocytaire.

2. Epidémiologie:

H/F: 1, âge moyen: 55 ans, étiologie inconnue

3. Etude clinique:

A. Circonstance de découverte:

Souvent fortuite, parfois devant les signes clinique: (Thrombose, hémorragie).

B. Examen clinique:

Souvent normal, parfois des prurits exacerbés par l'eau chaude et ou une SPMG et ou des thromboses veineuses et artérielles et ou des manifestations hémorragiques.

C. Examen paraclinique:

▪ **Hémogramme:**

Hyperplaquettose > 450 000/dl souvent > 1 millions/dl avec des plaquettes géantes

Hb: normal, hyperleucocytose modéré

- **Myélogramme:** peu informatif, hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire
- **Biopsie ostéo-médullaire:** hyperplasie myéloïde, absence de myélofibrose
- **Caryotype:** normal
- **Absence de transcrit BCR-Abl** (biologie moléculaire)
- **Mutation JAK V617F:** positif dans 50% des cas
- **Mutation MPL** (récepteur de la thrombopoïétine)
- **Hémostase:** TS allongé (thrombopathie)

4. Diagnostic

A. Diagnostic positif: critères de L'OMS 2008

Diagnostic d'élimination

Tous les critères sont nécessaires

Plaquette > 450 000/dl

BOM: hyperplasie prédominante sur la lignée mégacaryocytaire

Pas d'autre critère d'autre syndrome myéloprolifératif

- ✓ PV: HB < 18,5 g/dl chez H, HB < 16,5 g/dl chez F
- ✓ LMC: BCR-Abl négatif
- ✓ Splénomégalie myéloïde: BOM pas de myélofibrose

Présence de la mutation JAK2V617F et si absent, pas d'argument en faveur de thrombocytose secondaire

B. Diagnostic différentiel:

- *Thrombocytose secondaire* (sans hémopathie maligne): Inflammation, infection, splénectomie, carence en fer
- *Thrombocytose dans le cadre des hémopathies*: Autre syndrome myéloprolifératif (PV, LMC, Splénomégalie myéloïde) et les syndromes Myélodysplasiques.

5. Complication:

Thromboses, splénomégalie myéloïde, transformation en leucémie aigue

6. Traitement

A. Symptomatique:

Correction des facteurs de risque thrombotique: tabac, HTA, obésité, Dyslipidémie.

Aspirine 100 mg/j

B. Fond:

Hydroxyurée, Anagrélide

Splénomégalie myéloïde

1. Définition:

La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive est un syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une myélofibrose évolutive et métaplasie myéloïde splénique.

2. Epidémiologie:

H/F: 1, âge moyen >55 ans, étiologie inconnue

3. Etude clinique:

A. Circonstances de découverte:

Altération de l'état général, un syndrome anémique, des douleurs de l'hypochondre gauche secondaire à la splénomégalie.

B. Examen clinique:

Altération de l'état général, fièvre

Syndrome anémique

Splénomégalie volumineuse

Hépatomégalie

C. Examens paracliniques:

- **FNS:** Anémie normocytaire normochrome arrégénérative

Hyperleucocytose variable

Taux de plaquette variable (Normal ou)

- **FSP:** anisopoïkylocytose, GR en larme, érythroblaste

Hyperleucocytose avec myélémie

Plaquette géant

- **Myélogramme:** souvent échec en raison de la myélofibrose

- **Biopsie ostéo-médullaire:** fibrose collagène avec des mégacaryocyte abondants et dystrophiques voir une ostéomyélosclérose.

- **Biologie moléculaire:** absence de transcrit BCR-Abl

JAK2 V617F présent dans 50 % des cas

- **LDH** augmenté

4. Diagnostic:

A. Diagnostic positif: critères de l'OMS 2008

Le diagnostic est retenu si présence au moins 3 critères majeurs et 2 critères mineurs

Critères majeurs	Critères mineurs
BOM: Fibrose avec des mégacaryocytes dystrophiques	FSP: érythroblaste, myélémie
Pas de critère en faveur : PV, LMC	LDH augmenté
JAK2 V617F présent ou absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire	anémie
	Splénomégalie

B. Diagnostics différentiels:

Maladie inflammatoire: maladie de Paget

Métastase médullaire d'un cancer solide

Lymphome de Hodgkin et Lymphome malin non Hodgkinien

Leucémie aiguë myéloïde (surtout LAM 7)

5. Evolution et complication: survie médiane 3 à 6 ans

Infarctus splénique, une hypertension portale, une aggravation de l'anémie, une transformation en leucémie aiguë (10 à 15 % des cas)

6. Traitement:

A. Traitement symptomatique:

Transfusion si anémie

Splénectomie si signes d'hypersplénisme ou SPMG volumineuse

B. Traitement de fond:

Hydroxyurée, Revlimid

Greffe de moelle osseuse allogénique: âge < 60 ans le seul traitement curatif

Inhibiteur spécifique de JAK2

