



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA

Faculté de Médecine

Département de Médecine



e-mail : bougherirasoraya@yahoo.fr

LES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES

PRESENTE PAR

DR SORAYA BOUGHERIRA

MAITRE-ASSISTANTE EN HEMATOLOGIE

Plan du cours

☞ **Introduction**

☞ **Leucémie Myéloïde Chronique**

- I. Introduction, Définition
- II. Physiopathologie
- III. Epidémiologie
- IV. Signes type de description LMC en phase chronique
 - IV.1 Clinique
 - IV.2 Biologie
- V. Evolution
- VI. Complications
- VII. Pronostic
- VIII. Diagnostic différentiel
- IX. Traitement

☞ **Autres Syndromes Myéloprolifératifs**

- I. Thrombocytémie Essentielle
- II. Myélofibrose Primitive
- III. Polyglobulie de Vaquez

Syndromes myéloprolifératifs chroniques.

Introduction.

- Maladies clonales de la cellule souche médullaire **caractérisées par la prolifération dans la moelle d'une ou plusieurs lignées médullaires**
- Maturation **normale** des éléments
 - hyperleucocytose
 - polyglobulie
 - thrombocytose
- Splénomégalie, hépatomégalie, séquestration, infiltration, hématopoïèse extra
- Thrombopathie fréquente (thromboses et/ou hémorragies)
- Existence de formes de transition entre les 4
- Évolution chronique:
 - * avec transformation possible en LA secondaire
 - * vers la fibrose médullaire

Classification OMS des SMP

- LMC
- Polyglobulie primitive (Vaquez)
- Thrombocytémie essentielle
- Ostéo myélofibrose (Splénomégalie myéloïde)
- Leucémie chronique à éosinophiles
- Leucémie chronique à neutrophiles
- Syndromes myéloprolifératifs chroniques inclassables

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

I. Introduction, définition

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie myéloproliférative due à une anomalie génétique acquise se produisant dans les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.
- Elle entraîne une expansion des précurseurs des granulocytes. Cette anomalie est connue sous le nom de chromosome Philadelphie (Ph+)
- Son diagnostic nécessite : un hémogramme, myélogramme, étude cytogénétique (caryotype, cytogénétique moléculaire : FISH, PCR)

II. Physiopathologie

- Ce chromosome provient d'un échange de matériel génétique (translocation réciproque) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [t (9;22) (q34;q11)].
- Le gène anormal de fusion ainsi formé *BCR-ABL* (Breakpoint Cluster Region- Abelson) est un oncogène, situé sur chromosome 22.
- Il est transcrit en un ARN hybride puis traduit en une protéine de fusion *BCR-ABL* de 210 kDa, dotée d'une activité enzymatique constitutivement active de type tyrosine kinase.
- Cette tyrosine kinase entraîne des altérations de la prolifération, de l'adhésion et de l'apoptose des cellules myéloïdes et aussi une instabilité génétique (responsable de l'accumulation des anomalies génétiques additionnelles contribuant à la progression de la maladie).
- Cette protéine est devenue la cible d'un inhibiteur puissant, l'imatinib, dont l'activité thérapeutique importante a profondément transformé la prise en charge thérapeutique et le pronostic de cette hémopathie.

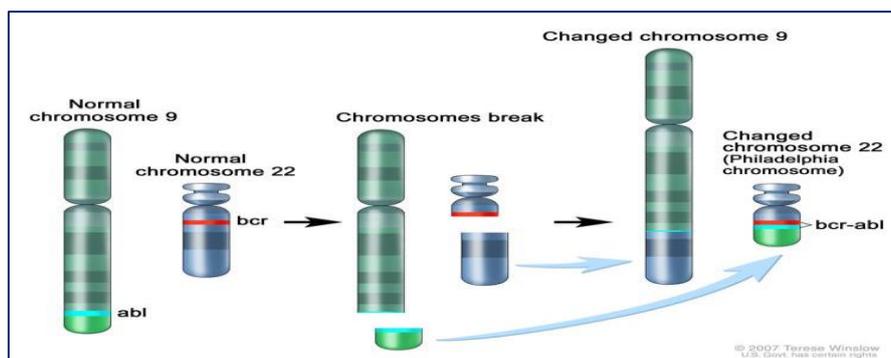


Figure : Formation du chromosome Philadelphie

III. Épidémiologie

- En France: incidence 1-2 nouveaux cas/100 000 habitants / an. En DZ, 0,53/100 000 habitants. Elle représente 2 -5% des leucémies chez l'enfant et 15% chez l'adulte.
- L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans et touche 1,4 homme pour 1 femme.
- Son étiologie est inconnue. Certains facteurs favorisant sont incriminés : radiations ionisantes et exposition prolongée au benzène.

IV. Signes type de description LMC en phase chronique

IV.1. Clinique

- Circonstances de découverte
 - Signes généraux non spécifiques : asthénie, perte de poids, douleur abdominal
 - Conséquences de la SPM
 - Complications
 - Découverte fortuite dans 50% des cas, à l'occasion d'un hémogramme systématique
- Examen clinique
 - **Splénomégalie** (mesurée en cm sous le rebord costal) parfois très importante
 - HPM modérée peuts'observer ;
 - Une douleur localisée à la pression du sternum est parfois notée (signe du Craver).
 - Pas d'ADP

IV.2. Biologie

- a. **Hémogramme:examen clé**
 - **Hyperleucocytose > 100 G/L avec myélémie (myéloblastes, myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes) harmonieuse > 20%.**
 - Les 3 lignées granulocytaires sont augmentées (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles), blastose faible <5%, les lymphocytes sont normaux.
 - Thrombocytose fréquente.
 - Une anémie normocytaire normochrome peut se voir (elle peut être d'origine centrale due à une insuffisance de production ou périphérique liée à un hypersplénisme).
- b. **Myélogramme:** inutile au diagnostic ; réalisé pour définir la phase de la maladie, faire une étude cytogénétique ou moléculaire. Il montre une hyperplasie myéloïde harmonieuse importante, micro mégacaryocytes.

c. Analyse cytogénétique

Caryotype sur moelle osseuse :

- **chromosome Ph1** présent dans 95% des cas (intérêt diagnostique)
- recherche des anomalies additionnelles (ACA) (intérêt pronostique)
- suivi de la réponse thérapeutique (intérêt thérapeutique)
- Le Ph1 n'est pas spécifique (présent dans quelques cas de Leucémie Aigüe de novo).

La mise en évidence du transcrit BCR- ABL peut être faite en cas de Ph1 masqué par :

- FISH (Hybridation In Situ Fluorescente) : sur moelle
- Biologie Moléculaire : dans le sang ou la moelle osseuse. Typage et quantification initiale du transcrit, ainsi que dans le suivi de la maladie résiduelle.

d. Autres examens :

- Hyper uricémie pouvant se majorer au cours du traitement,
- Augmentation des LDH, PAL_{GB} effondrées

V. Evolution

Le diagnostic de la LMC est souvent posé à la phase chronique (97%), 1,6 % en phase accélérée, et 1,4 % en phase blastique d'emblée.

1. Phase **Chronique** (3 – 4 ans) : type de description

2. Phase d'**Accélération** 12 à 18 mois : altération de l'état général, fièvre, augmentation de la SPM, de l'hyperleucocytose, des blastes (mais < 20%), majoration des anomalies caryotypiques.

3. Phase d'**Acutisation ou crise blastique** (décès en 6 mois) tableau de leucémie aiguë secondaire chez un patient atteint de LMC depuis 3 – 4 ans.

Les signes sont : fièvre, ADP, douleurs osseuses, et signes d'insuffisance médullaire ; anémie et thrombopénie, blastose > 20% dans le sang et/ou la moelle, prolifération blastique extra médullaire. Environ 20% des acutisations sont de type lymphoïde, 50% de type myéloïde et 20 à 30% de type indifférencié.

VI. Complications

Surtout à la phase chronique : hyper uricémie (crise de goutte), hémorragies secondaires à la thrombopathie, complications spléniques (infarctus, rupture de rate, hématome sous capsulaire), pulmonaires (leucostase, embolie, infections, insuffisance respiratoire), thrombose (priapisme, thrombose porte).

VII. Pronostic

La caractérisation initiale de la maladie permet le calcul de scores pronostiques. Les plus utilisés sont le score de Sokal, Hasford et EUTOS.

Le score de Sokal tient compte de l'âge, du sexe, du débord splénique en cm, des paramètres sanguins (% de blastes circulants, chiffre plaquettaire, hématicrite, % de basophiles, % d'éosinophiles), discriminant des sous-groupes de patients et peuvent orienter le traitement.

Risque faible < 0.8

Risque intermédiaire 0.8 – 1.2

Risque élevé > 1.2

VIII. Diagnostic différentiel

- Autres SMP : Thrombocytémie Essentielle, Myélofibrose primitive, Polyglobulie de Vaquez, LMMC.
- Hyperleucocytose avec ou sans myélémie : infections bactériennes, tuberculose, syndrome inflammatoire, tabac, corticothérapie, régénération médullaire (sortie d'aplasie, grandes hémorragies...)
- En cas de phase aiguë : leucémie aiguë de NOVO

IX. Traitement

IX.1 Buts : obtention d'une réponse hématologique complète (RCH), puis cytogénétique complète (RCyC) et idéalement réponse moléculaire majeure (RMM) ou complète (RMC) et durable, voire guérison.

- Réponse Hématologique Complète: pas de SPM, FNS et FS corrects
- Réponse Cytogénétique complète: disparition du chromosome Philadelphie
- Réponse Moléculaire Majeure (RMM) : *BCR-ABL/ABL* diminué de 3 logarithmes c'est-à-dire 1000 fois moins qu'au diagnostic
- Réponse Moléculaire profonde: *BCR-ABL/ABL* indétectable ou inférieur au seuil de détection

IX.2 Armes thérapeutiques

Traitement symptomatique: en urgence, hospitalisation en cas d'hyperleucocytose symptomatique, pour cytoréduction rapide, hypo-uricémiants (Allopurinol 300 à 600 mg/j), hyperhydratation 3 L. Cytaphérèse en cas de leucostase, priapisme ou grossesse.

Traitement spécifique

Hydroxy-urée pour réduire le taux de la leucocytose

Interféron-alpha (INF α)

Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dont le chef de file **l'Imatinib Mésylate** : inhibiteur compétitif sélectif et puissant de l'ATP pour son site de liaison sur *Abl*, induisant une inhibition de l'activité tyrosine kinase. C'est aujourd'hui le **traitement de référence**.

Le monitoring (suivi de la réponse pour évaluer l'efficacité) doit obéir aux recommandations de l'ELN (European Leukemia Net).

En cas de résistance à l'Imatinib ou d'intolérance ou apparition de mutations sur le domaine Abl, **l'emploi d'ITK de 2^{ème} génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) voire de 3^{ème} génération (Ponatinib) ou l'Allogreffe à partir d'un donneur familial** (seule option thérapeutique permettant actuellement d'obtenir une guérison de la maladie) sont indiqués.

Actuellement ces ITK G2 voire G3 sont utilisés en première ligne.

Les autres syndromes myéloprolifératifs

I. **Thrombocytémie Essentielle** C'est un SMP portant sur la lignée mégacaryocyto-plaquettaire rare. Diagnostic d'exclusion.

A. Diagnostic positif :

- Clinique : érythromélgie, céphalées, splénomégalie de volume variable.
- Biologie : **taux de plaquettes > 1 Téra/L**. La lignée rouge normale, GB légèrement élevés. La biopsie médullaire montre une richesse excessive en mégacaryocytes anormaux. La mutation JAK2 est présente dans 50-60%

B. Diagnostic différentiel : avec thrombocytoses secondaires : post splénectomie ou asplénie, hémorragie aigue, carence martiale, hémolyse chronique, inflammation aigue ou chronique, cancers.

C. Evolution : émaillée de complications hémorragiques et/ou thrombotiques. Elle peut se faire vers une transformation en polyglobulie, myélofibrose ou LAM.

D. Traitement : antiagrégants plaquettaires, Hydroxurée, Anagrélide, Interféron α , anti-JAK2

II. **Myélofibrose Primitive (SPM myéloïde)**

SMP caractérisé par une fibrose médullaire avec une hématopoïèse extra médullaire surtout splénique et hépatique.

A. Diagnostic positif : - clinique : SPM très volumineuse, plus ou moins HPM.

- FNS : 2 tableaux différents

≡ hyperleucocytose 25 – 50 G/L, érythro-myélémie < 20%, anomalies morphologiques des hématies (forme en larmes : dacryocytes).

≡ Insuffisance médullaire, pan cytopénie et myélémie modérée.

- La biopsie médullaire met en évidence une fibrose, diminution de la densité cellulaire.

- La mutation JAK2 est notée dans 60% des cas

B. Evolution : lente, 3 à 15 ans. Elle se fait vers la transformation en LAM, complications thrombotiques.

C. Traitement : essentiellement symptomatique, transfusion sanguine selon les besoins. Un traitement spécifique peut être institué à un stade de début, récemment l'anti-JAK2 (Ruxolitinib).

III. Polyglobulie de Vaquez (Polycythemia Vera)

C'est une expansion clonale prédominant sur la lignée érythroblastique, touche le sujet âgé de 60 ans, caractérisée par une augmentation du volume globulaire total et du volume sanguin total.

A. Diagnostic positif :

- Clinique : signes d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles sensoriels) ; prurit à l'eau (bains chauds) ; érythrose faciale et palmaire ; tendance hémorragique, SPM modérée.
- Bilan diagnostique :
 - **FNS : Orientation: augmentation GR, Hb, Hte** ; ainsi que les plaquettes et les leucocytes. On peut avoir une microcytose et hypochromie (érythropoïèse accrue à l'origine d'un déficit en fer)
 - **Confirmation: mesure Volume érythrocytaire total par dilution d'hématies marquées au Chrome 51. Normal: H 33 ± 3 ml/kg, F 25 ± 3 ml/kg**
 - **PBO** : montre une hyper-cellularité non pathognomonique.
 - **La mutation JAK2** est positive dans 90-95%

B. Notre démarche diagnostique repose sur l'exclusion systématique des autres causes de polyglobulie (polyglobulies secondaires soumises à une stimulation hormonale majorée par l'érythropoïétine) :

- **Radio du thorax, ECG et échocardiographie, gazométrie, EFR, échographie abdomino-rénale, scanner cérébral, étude fonctionnelle de l'hémoglobine.**

C. Diagnostic différentiel : Polyglobulie primitive (ou maladie de Vaquez): syndrome myéloprolifératif classé dans les hémopathies malignes

- Polyglobulies secondaires: conséquence d'une augmentation de sécrétion d'érythropoïétine

- suite à une hypoxie tissulaire: altitude; insuffisances respiratoires chroniques ; maladies cardiaques; tabagisme chronique ; intoxication au CO, anomalies fonctionnelles de l'hémoglobine.

- suite à une production anormale: Tumeurs rénales, cervelet, cancers ovariens, hépatiques

- Fausses polyglobulies: hémococoncentration (augmentation GR, Hb, Ht, mais Vol. Glob. Total normal) par perte plasmatique, ou pseudo-polyglobulie de certaines thalassémies (augmentation GR mais GR microcytaire, donc Ht normal)

D. Evolution : émaillée de complications : thromboses, hémorragies, fibrose médullaire, transformation en LAM, lithiase, crise de goutte. La survie médiane est de 10 ans.

E. Traitement : saignée de 300 à 400 ml ; chimiothérapie (Hydréa, Vercyte) ; myélosuppression par le phosphore 32 et anti-JAK2.