



UE N° 9

Cancéro-onco hématologie

Objectif ECN: N° 314

Syndromes myéloprolifératifs

(2) Diagnostiquer une

Leucémie myéloïde chronique.

D. Bordessoule

Hémopathies Myéloïdes

Cellules souches polyclonales

Précurseur clonal

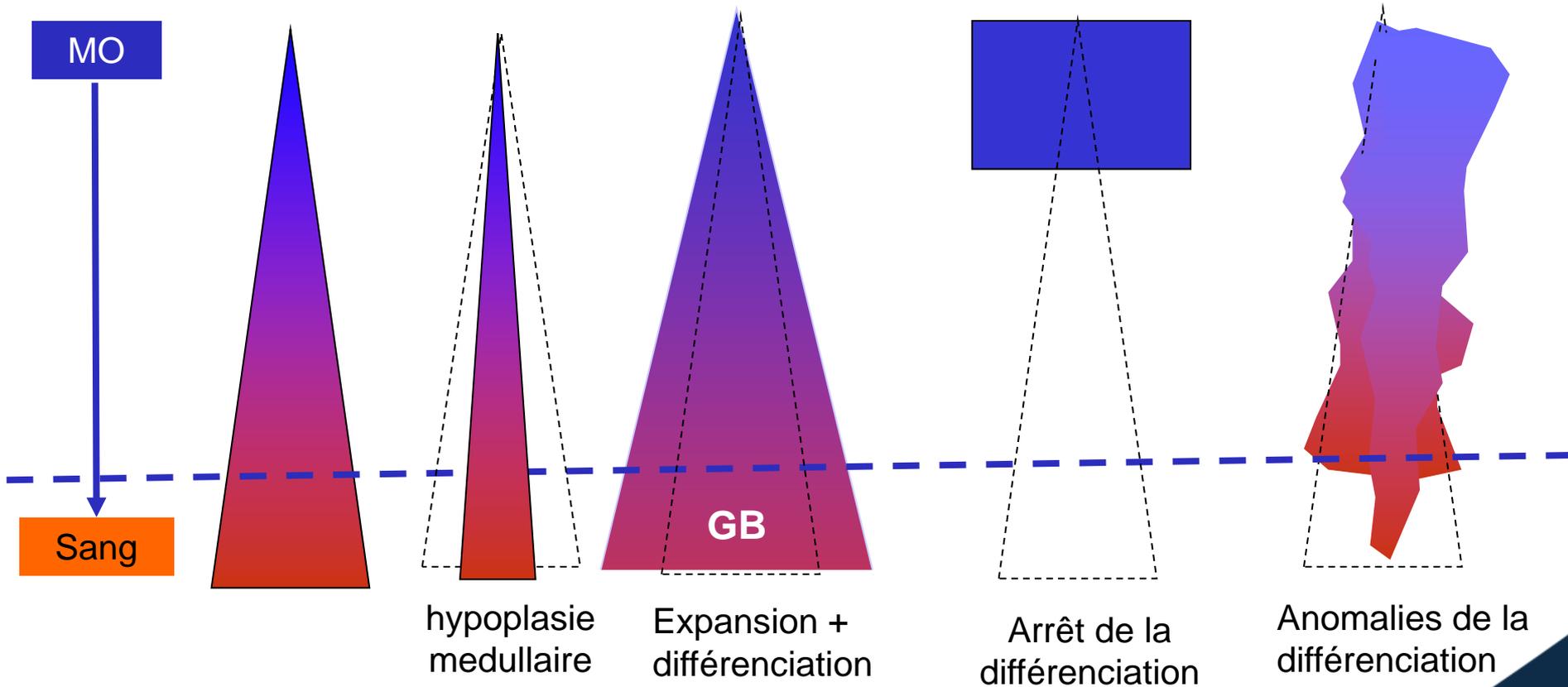
Normal

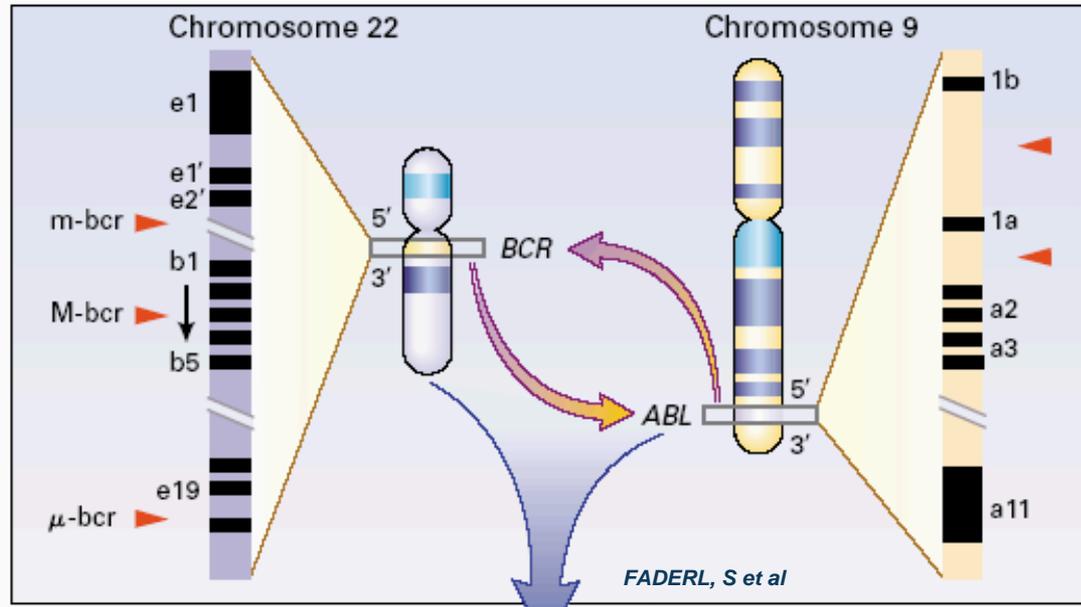
Aplasia

SMP

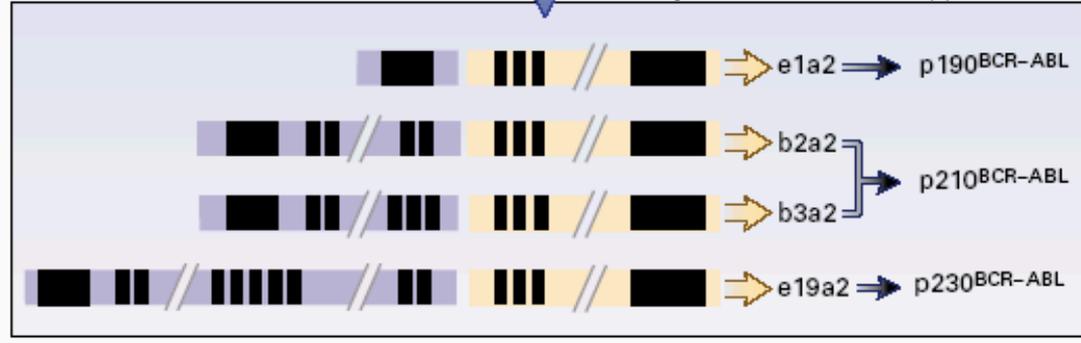
LAM

MDS





N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):164-72



du Philadelphie à la thérapeutique

D. Bordessoule.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

◆ **Prolifération** monoclonale maligne d'une cellule souche multipotente, **avec différenciation** caractérisée par une hyperproduction de cellules matures myéloïdes: **Hyperleucocytose avec myélémie.**

↳ **Affection clonale** : *marqueur cytogénétique = **t(9;22)** et/ou équivalent moléculaire le **gène hybride bcr-abl***
↳ *non pathognomonique de la maladie.*

↳ **Pathologie de la cellule souche multipotente** :
chromosome Ph+ présent dans les cellules des lignées granuleuses, monocytaire, mégacaryocytaires, érythroblastiques et dans les lymphocytes B (+/-T).

↳ **Gravité** → *évolution chronique → transformation aiguë ou blastique myéloblastique, lymphoblastique.*

↳ **Modèle d'oncogénèse et de thérapie ciblée** → *guérison*

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

généralités

I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - Forme typique

1) *Clinique*

2) *Biologie*

B - Formes cliniques

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) *Myélémies*

2) *Hyperleucocytoses modérées*

3) *Syndromes myéloprolifératifs*

III - EVOLUTION

A - Complications

B - Transformation aigue

IV - TRAITEMENT

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

GENERALITES

■ Fréquence

- 7 à 20 % de toutes les Leucémies
- incidence de 1 à 2 / 100 000 hab/an
- tous les âges médiane d'âge au diagnostic 63 ans
- légère prépondérance masculine SR 1,4

■ Historique

- Evolution en 3 phases:
 - chronique 3 à 5 ans
 - accélérée
 - aigue 3 à 6mois → décès

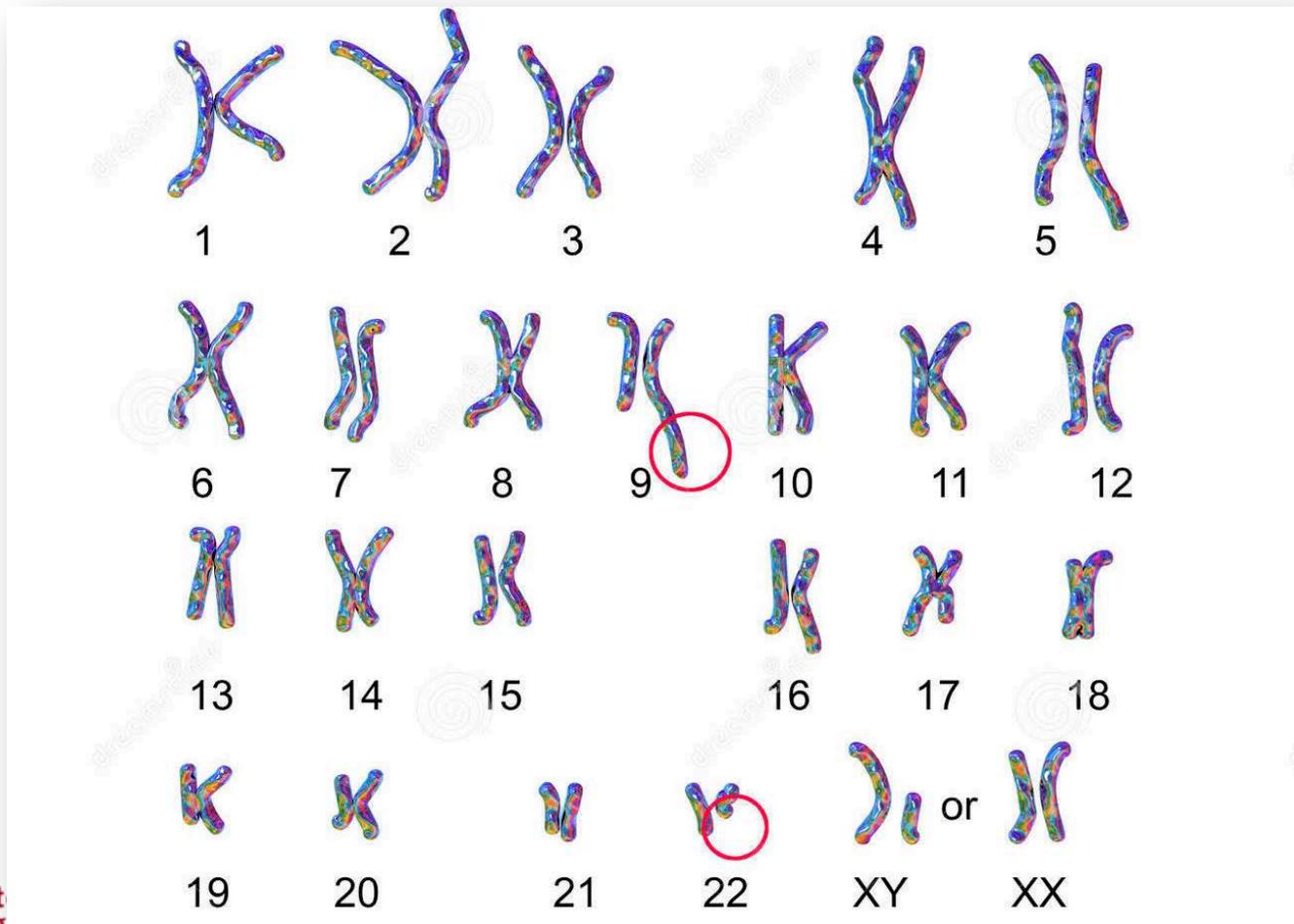
■ Facteurs favorisants :

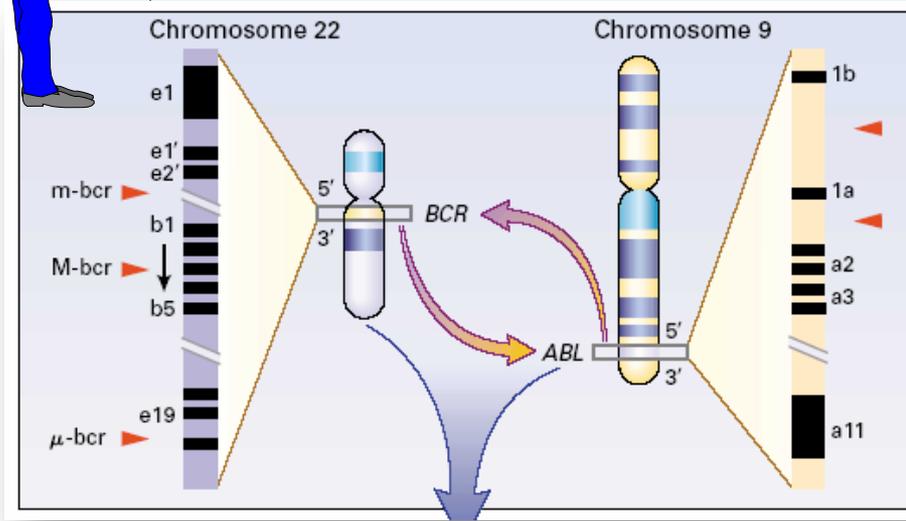
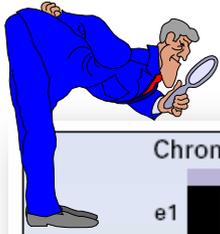
- RX ionisantes.
- Irradiation (Nagasaki, Hiroshima).
- radiothérapie (SPA)
- Benzène

latence est de 6 ans.

HISTORIQUE

- **Années 60** : découverte du **chromosome Philadelphie**



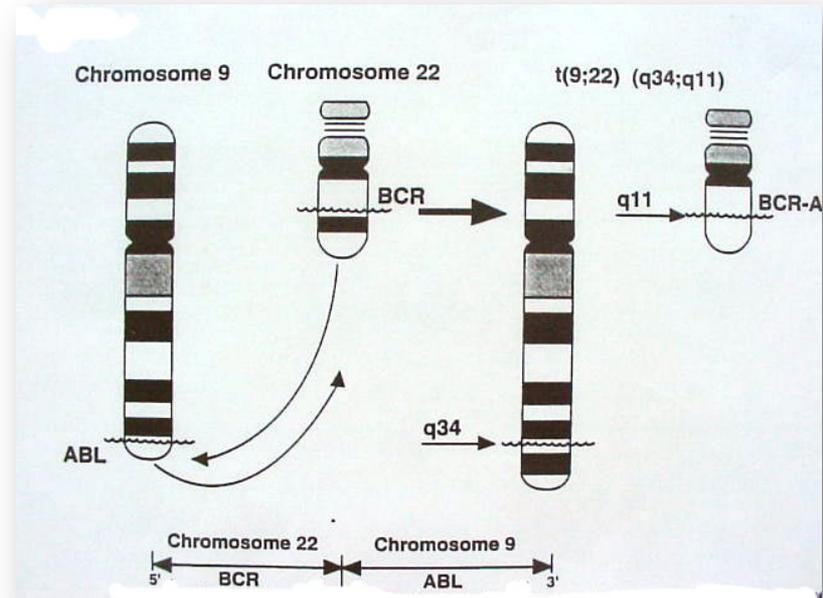


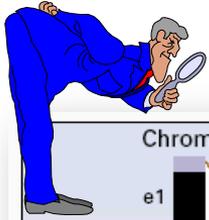
■ le chromosome Philadelphie

- *quasi-totalité des patients (95%)*
- *translocation:*
 - acquise.
 - clonale :
 - présente sur toutes les CSH
 - absente sur les fibroblastes.
- *non pathognomonique*
 - + 50 % LAL > 50 ans mais point de cassure différent.
- *dépistage par une cytogénétique effectuée sur la moelle*

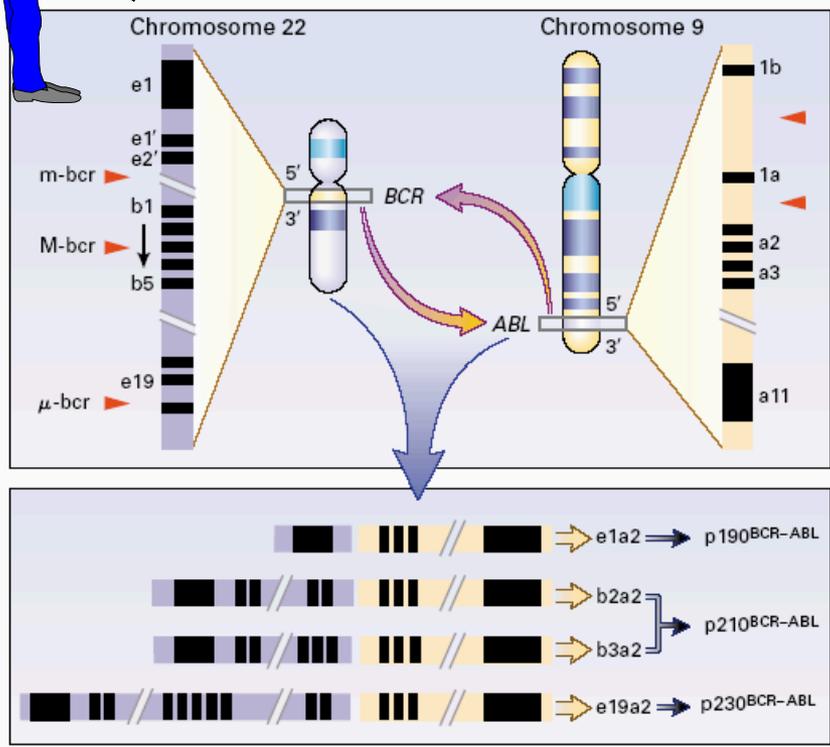
HISTORIQUE

- **Années 60** : découverte du **chromosome Philadelphie**
- **Années 70** : **t (9,22) (q34;q11)**





■ translocation t(9,22) (q34, q11)



➤ régulière : (9q+,22q-) :

- cassure sur le 9 q 34 :
siège de l'oncogène c-abl (Abelson)
proche du virus de Moloney de
leucémie murine.
- translocation de c-abl sur le 22 q 11
dans la région bcr
« *break cluster region* »
m bcr = major break cluster région.

➤ *fusion des ADN : gène hybride bcr +abl*

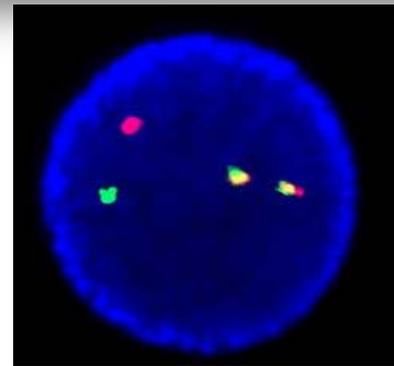
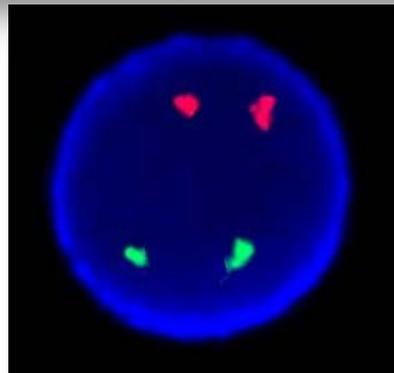
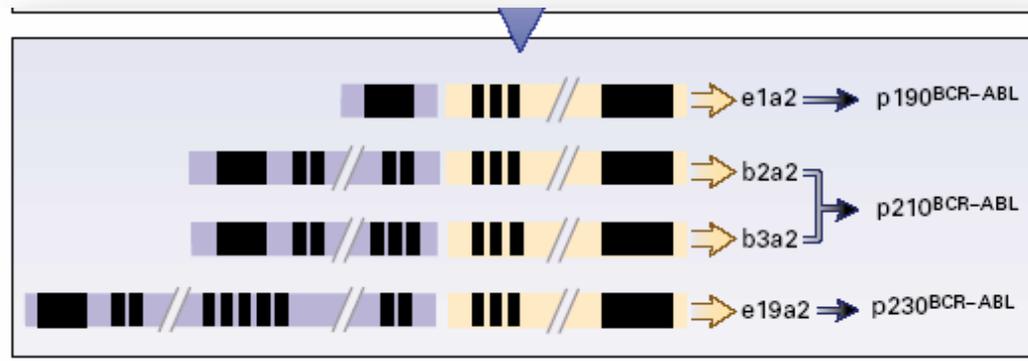
➤ *dépistage par FISH*
effectuée sur le sang et la moelle

HISTORIQUE

Années 60 : découverte du chromosome Philadelphie

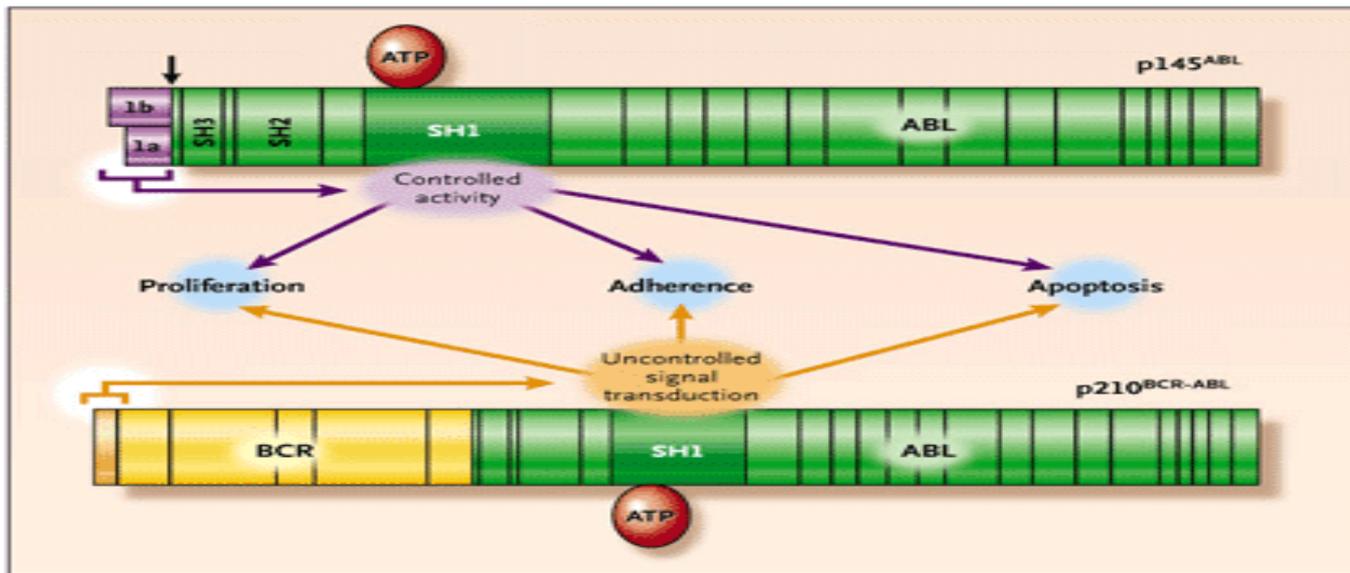
Années 70 : Philadelphie : t (9,22) (q34;q11)

Années 80 : gène hybride bcr-abl => dépisté en biologie moléculaire



HISTORIQUE

- **Années 60** : découverte du chromosome Philadelphie
- **Années 70** : Philadelphie : t (9,22) (q34;q11)
- **Années 80** : gène hybride bcr-abl => ARNm hybride => protéine
- **Années 90** : protéine bcr-abl => LMC



■ gène de fusion est transcrit en ARNm

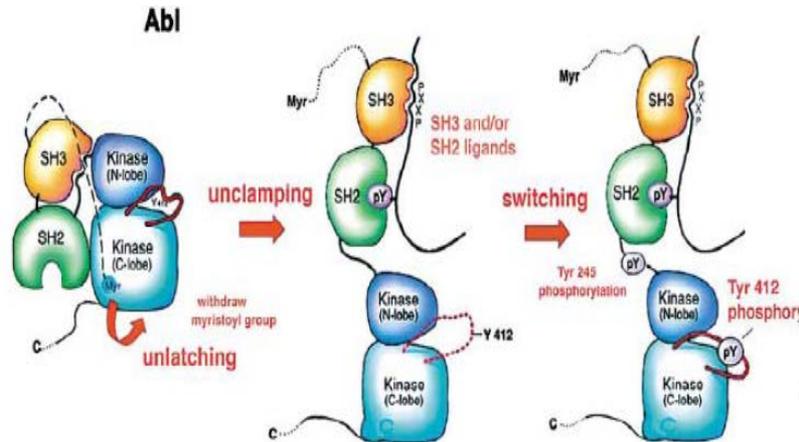
➤ production d'un ARNm anormal

transcrit hybride bcr-abl

- 210 kD typique de la LMC (b2a2 ou b3a2)
- 190 kD typique de la LAL

➤ dépistage par *RT-PCR Sang et moelle*

suivi de la maladie résiduelle



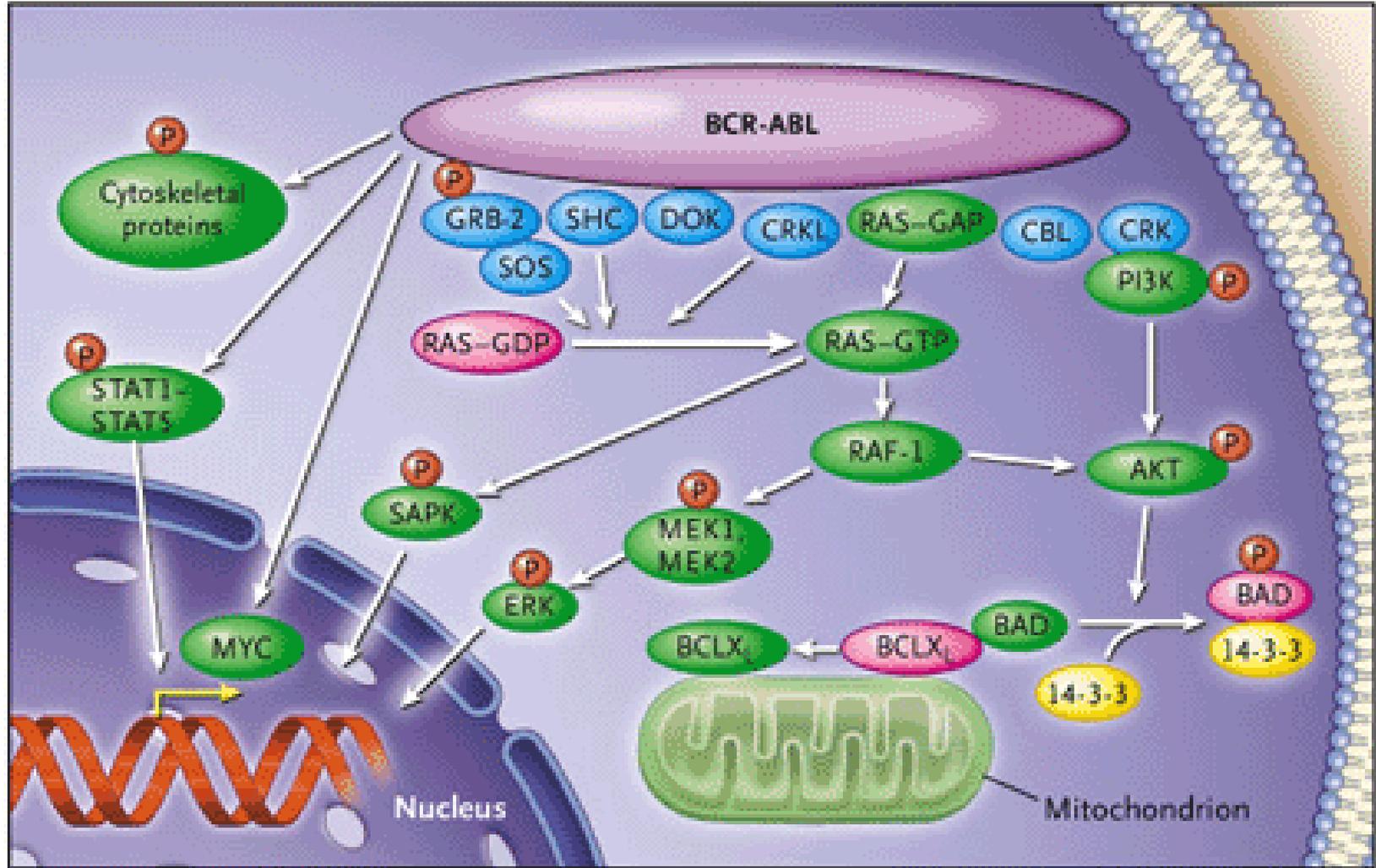
■ traduction en une protéine BCR-ABL

➤ protéine cytoplasmique *ABL*

action tyrosine kinase agit sur de multiples voies de signalisation responsable de la leucémogénèse: prolifération, inhibition de l'apoptose et perte d'adhérence cellulaire => hyperleucocytose et myélémie

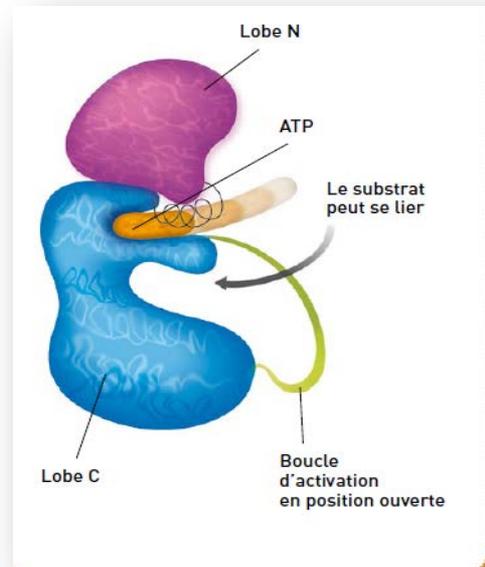
➤ **Cible thérapeutique**

=> inhiber l'activité tyrosine kinase de bcr-abl



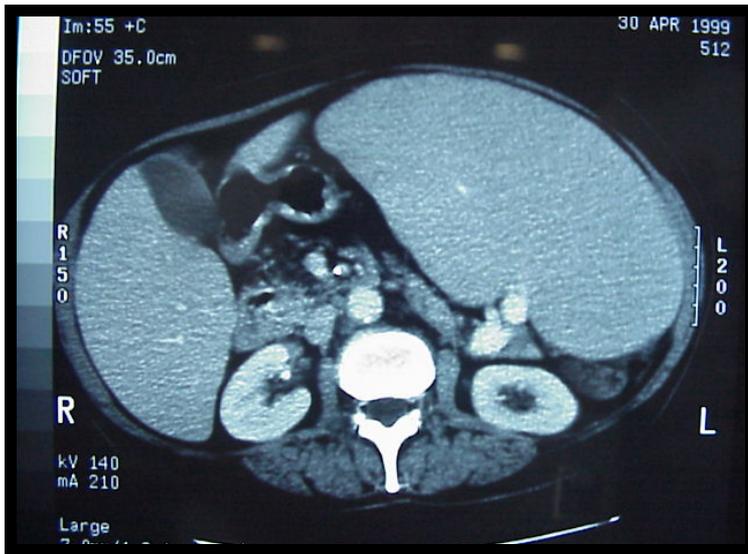
HISTORIQUE

- **Années 60** : découverte du chromosome Philadelphie
- **Années 70** : Philadelphie : t (9,22) (q34;q11)
- **Années 80** : gène hybride bcr-abl
- **Années 90** : protéine bcr-abl => LMC
- **Années 2000**: **Thérapeutique ciblée sur la protéine**



I - DIAGNOSTIC POSITIF

A- DIAGNOSTIC CLINIQUE



Les autres signes sont rares :

- *hépatomégalie*

Circonstances révélatrices

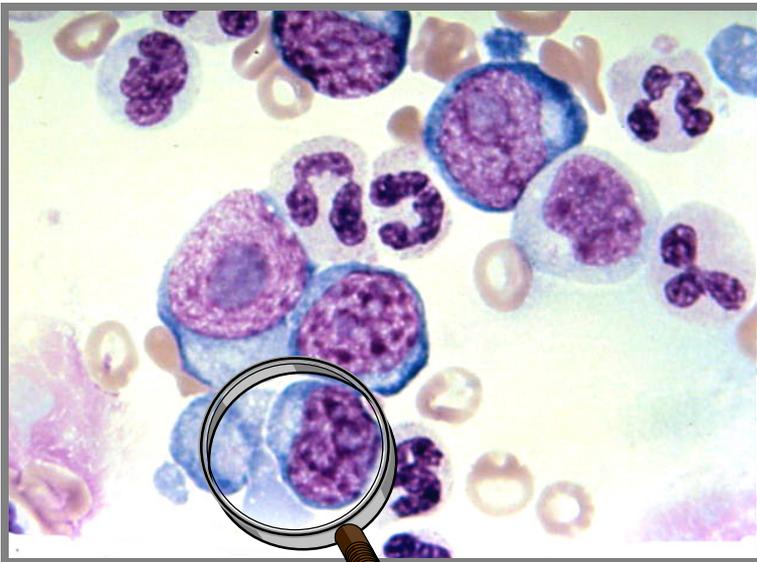
- début insidieux +++++
- adulte
- **SF liés à splénomégalie**
complications: thromboses V ou A
hémorragies, goutte
priapisme
(AEG discrète)
- **NFS de routine :**
hyperleucocytose + myélémie

Splénomégalie ++++ isolée

*ferme, régulière, bord crénelé.
mobile à l'inspiration
volume variable
sans adénopathie ni signes d'HTP.*

B- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1 - NFS caractéristique +++



↳ Hyperleucocytose

= > 50 à 100 giga/l

neutrophiles (30-40 %)

basophilie ++ et éosinophilie

myélémie (30-50 %) composée de
tous les stades de maturation granuleuse
métamyélocytes > myélocytes >
promyélocytes > rares blastes

sans hiatus de maturation +++

(maturation homogène < 5% de blastes)

↳ Autres lignées sanguines

Anémie modérée si splénomégalie

Lymphocytes normaux

Plaquettes normales ou élevées

☒ *Si abaissées, il faut craindre une acutisation.*

2- Dépistage rapide par le Bcr- Abl dans le sang

➤ *rechercher du transcrit hybride bcr-abl témoin de la t(9;22) par hybridation avec un ADN complémentaire marqué:*

* FISH ou hybridation in situ sur **ADN du noyau** avec des sondes complémentaires des gènes abl et bcr marquées par des fluorochromes de couleurs différentes

* RT-PCR en biologie moléculaire du *transcrit ARNm M-bcr-abl* par hybridation après rétrotranscription (transcrit spécifique de la LMC)

➤ *intérêt*

- **au diagnostic : outil de dépistage facile dans le sang +++**
rapidité de la réponse
sensibilité+++: dépistage des LMC (5 à 10%) Ph –
- **suivi de la maladie résiduelle par RT-PCR quantitative +++**

3 - Myélogramme avec cytogénétique médullaire

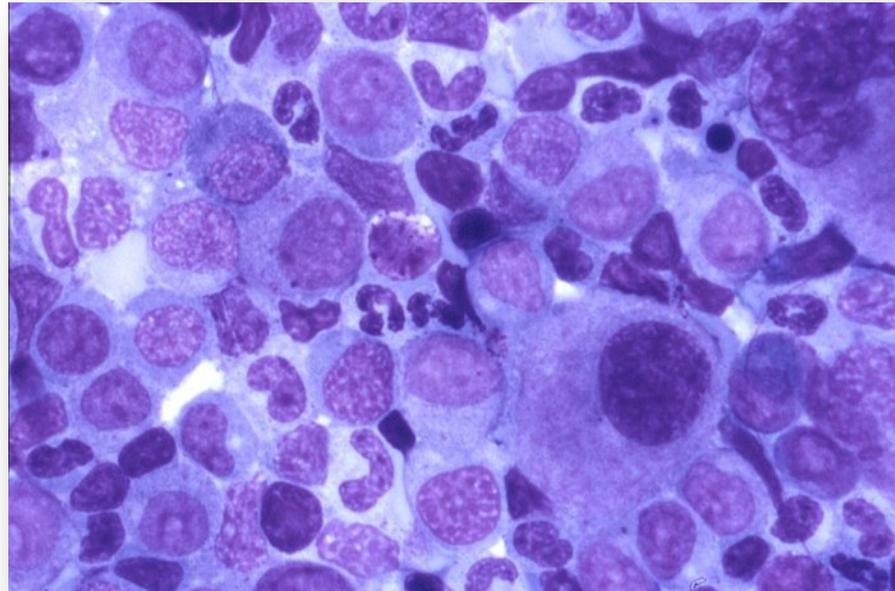
- Le myélogramme est identique au frottis sanguin

- une hyperplasie granuleuse (80-90 %)
- maturation normale
- éosinophilie et basophilie médullaire

↳ **indispensable au pronostic,**

- **pourcentage de blastes ?**

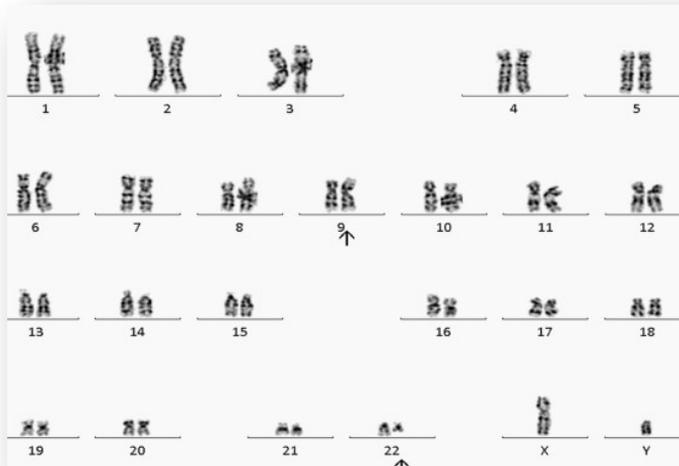
- **cytogénétique médullaire => anomalies surnuméraires ?**



● Cytogénétique médullaire

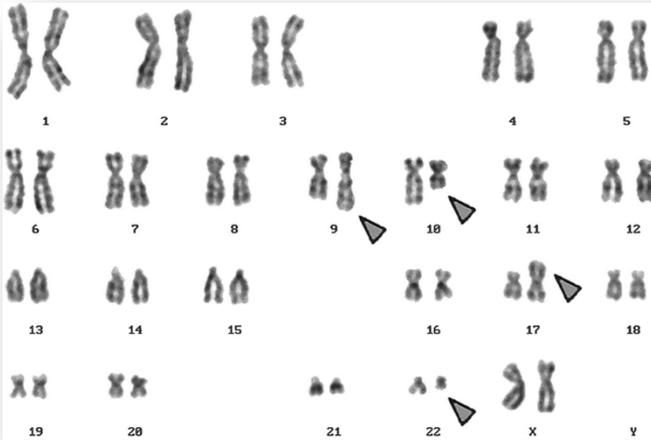
■ présence du Ph translocation $t(9,22)$ confirme le diagnostic

- par analyse des chromosomes après culture de MO
- inconvénients:
 - délai de réponse de plusieurs jours
 - non pathognomonique
 - + 50 % LAL > 50 ans**
- rares LMC (5 à 10%) Ph négatives en cytogénétique conventionnelle qui seront détectées par:



* FISH

* biologie moléculaire RT-PCR



■ Recherche des anomalies cytogénétiques surnuméraires

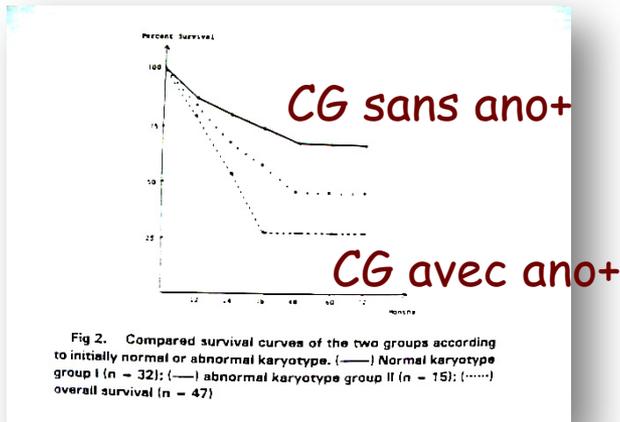
de **pronostic** défavorable

- *perte du Y*
- *trisomie du 8*
- *duplication du Ph+*
- *isochromosome 17q*

■ Suivi de la réponse thérapeutique

la rémission complète cytogénétique

- *absence de mitose Ph+*
- *partielle < 35% mitose Ph+*
- *mineure 35 - 95% mitose Ph+*
- *absente 96 - 100% mitose Ph+*



4 - Les autres Examens Biologiques

Historiques ne sont plus utiles

- **BOM:**
 - moelle riche +++
 - hyperplasie granuleuse
 - hyperplasie mégacaryocytaire
 - myélofibrose associée modérée

- ➤ **Thrombopathie** → ↗ temps de saignement
défaut d'agrégation, déficit en V

- **Groupage HLA** à réserver si facteurs PN très défavorables

- ... **sauf** ➤ **Bilan métabolique** augmentation de:
Uricémie à traiter
LDH

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Les myélémies réactionnelles :

- les régénérations médullaires post-saignement post-aplasie
- infections sévères
- nécroses tissulaires et hémolyses
 - cancers métastatiques
- ttt: corticoïdes, adrénaline

pas d'éosinophilie ou basophilie
bcr-abl négatif ds le sg

↳ *dans les hyperleucocytoses et myélémie modérées
mais pas basophilie ni éosinophilie associées
bcr- abl négatif*

2) Les hyperleucocytoses sans myélémie liées au tabac :

- modérée 15 - 20000/mm³

3) Les autres syndromes myéloprolifératifs => bcr-Abl négatifs

■ Thrombocytémie essentielle

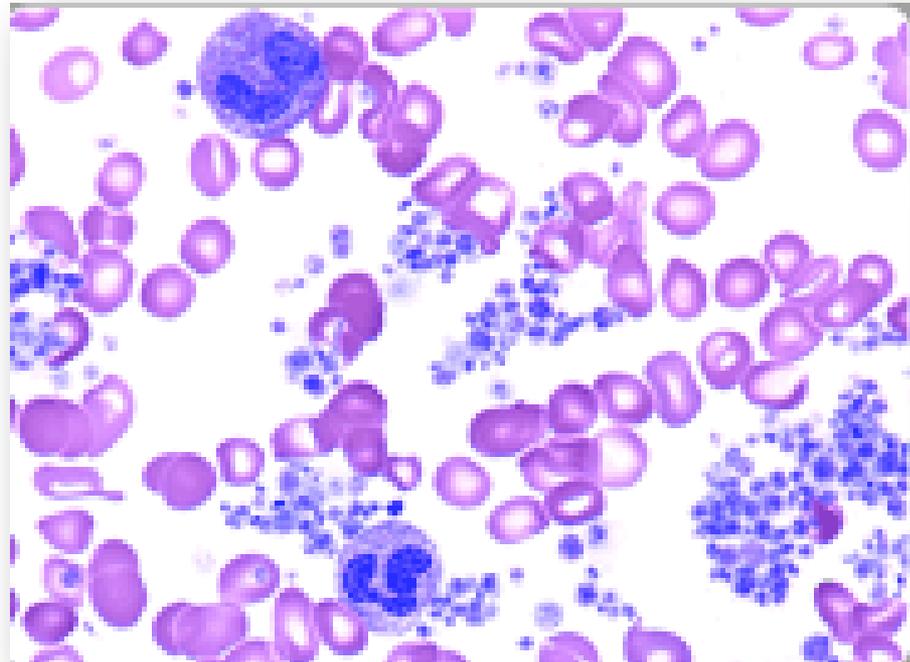
- prépondérance chez la femme
- proche des LMC avec hyperplaquettose..... 1M/mm³
- Moelle: hyperplasie mégacaryocytaire dystrophique

Bcr-abl –

Jak2+ 50%

Cal-reticuline 25%

MPL 5%



3) Les autres syndromes myéloprolifératifs => bcr-Abl négatifs

■ Thrombocytémie essentielle

Jak2+ 50%

■ Splénomégalie myéloïde

- proche des LMC avec myélofibrose
- Splénomégalie très volumineuse++++
- NFS : **érythroblastes circulants**
poïkilocytose.
- BM = myélofibrose et des mégacaryocytes dystrophiques

Cal-reticuline 35%

MPL 10%

■ Leucémie myélomonocytaire chronique

- sujet âgé 80 ans
- splénomégalie +/- hématodermie +/- ascite, péricardite
- hyperleucocytose myélémie + *monocytose*

■ Vaquez : masse sanguine élevée.

III - EVOLUTION

A - COMPLICATIONS

1 - Complications hématologiques

- hémorragies liées à la thrombopathie
- thromboses liées à l'hyperleucocytose et l'hyperplaquettose
 - ↳ veines sus hépatiques : *sd de Budd-Chiari*
tableau hypertension portale aiguë
 - ↳ corps caverneux : *priapisme*
 - ↳ rate : *infarctus splénique.*
- Leucostase : liée à la stase des cellules leucocytaires le long des vaisseaux.
 - ↳ leucostase cérébrale : *hypoxie : coma.*
 - ↳ leucostase pulmonaire : *arrêt respiratoire.*

2 - Complications métaboliques

- hyperuraturiques.
- insuffisance rénale par tubulopathie au lysozyme.

B - TRANSFORMATION

■ Evolution historique en 3 phases :

- chronique
- accélérée
- transformée

■ diagnostic tardif:

- ne s'observe plus les patients traités reste en phase chronique
- sauf si le diagnostic est fait tardivement en phase accélérée ou acutisée

➤ Phase chronique :

*durée moyenne 3 à 5ans
quelques mois à > 10ans*

➤ Phase accélérée :

*sous le même traitement:
durée moyenne 12-18mois
➔ du volume de la rate
➔ leucocytose, basophilie*

➤ Phase acutisée :

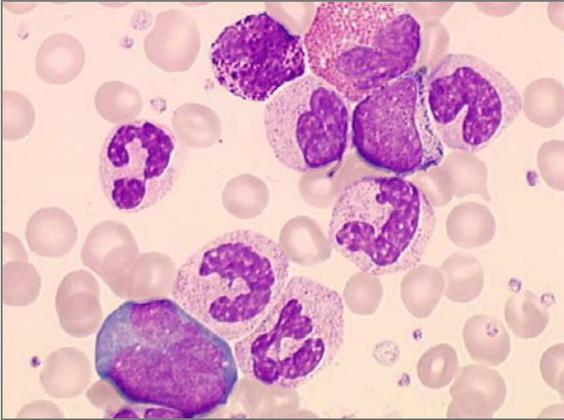
■ Signes cliniques évocateurs :

↪ signes d'insuffisance médullaire

↪ signes d'infiltration tumorale

- aggravation de la splénomégalie
- douleurs osseuses +++
- adénopathies
- localisations cutanées, pulmonaires,
neurologiques

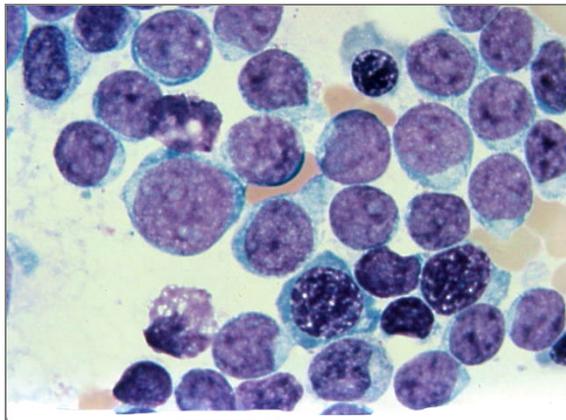
■ *Signes biologiques évocateurs d'acutisation:*



↪ **NFS** :

- ↗ des éosinophiles et des basophiles
- apparition progressive d'une anémie + d'une thrombopénie.
- signe direct :

disparition de la myélémie
apparition de blastes



↪ **Myélogramme** : > 20% blastes

↪ **Caryotype** : apparition d'anomalies supplémentaires

- *Délai* : 28 à 38 mois de phase chronique
Survie moyenne < 3 mois.

V - TRAITEMENT

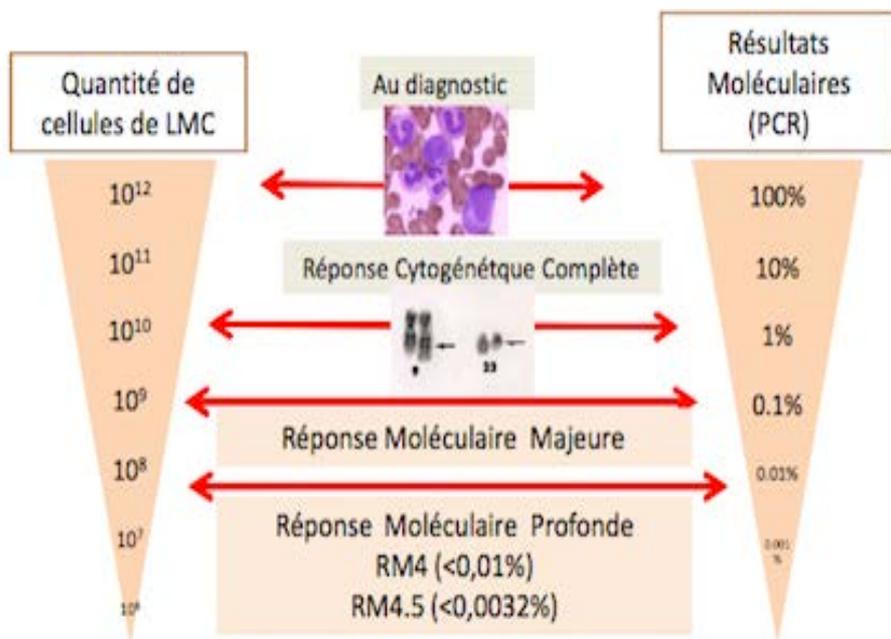
A - BUTS

■ Progrès :

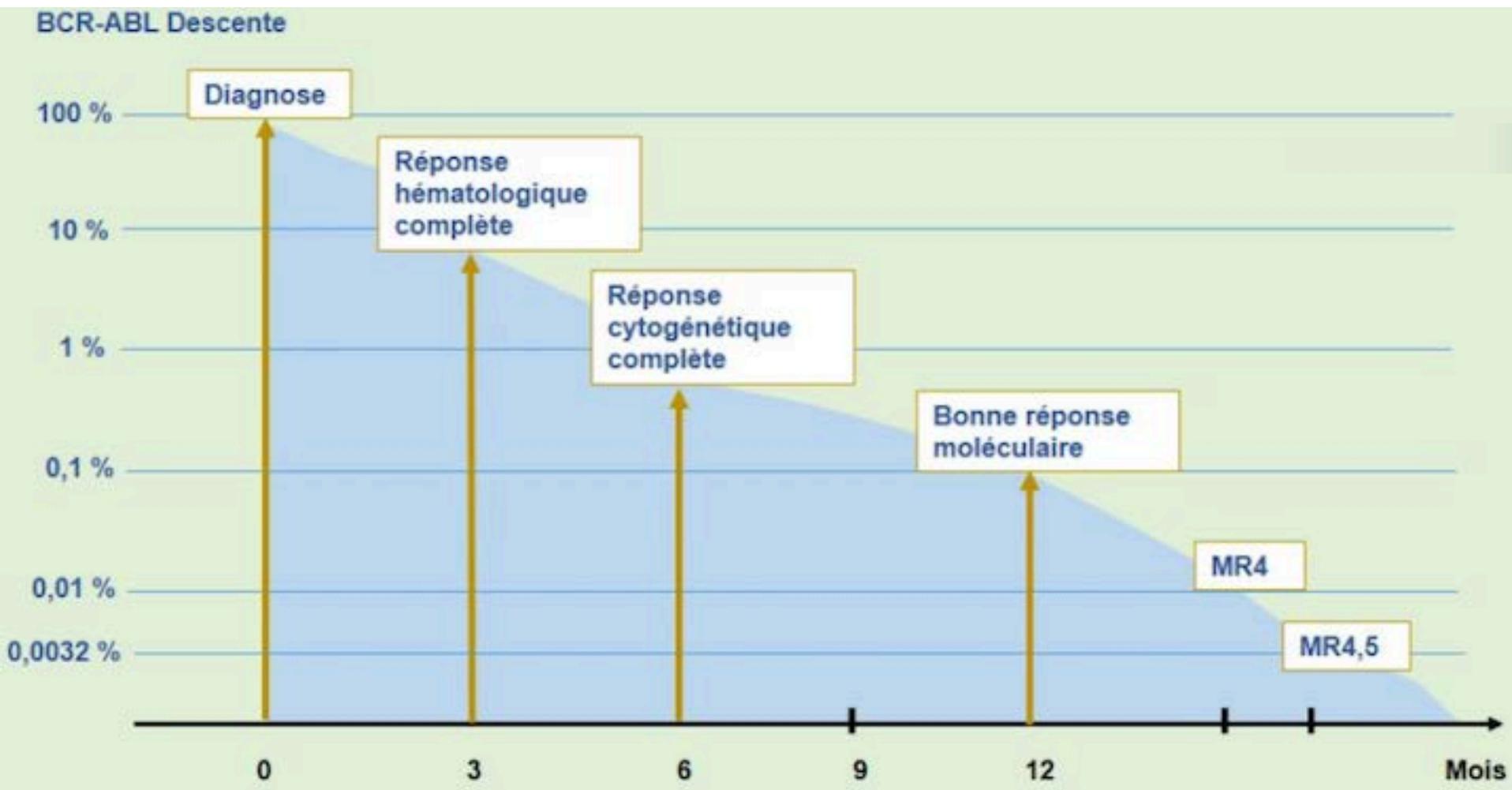
- ☞ amélioration de la courbe de survie
- ☞ guérison

■ Objectif du traitement c'est l'obtention de :

- ☞ RC hématologique (RCH)
disparition de la rate + NFS normale
- ☞ RC cytogénétique (RCC)
disparition du clone Ph1
- ☞ réponse moléculaire majeure (RMM)
RM profonde



Evaluation de la réponse en fonction du temps



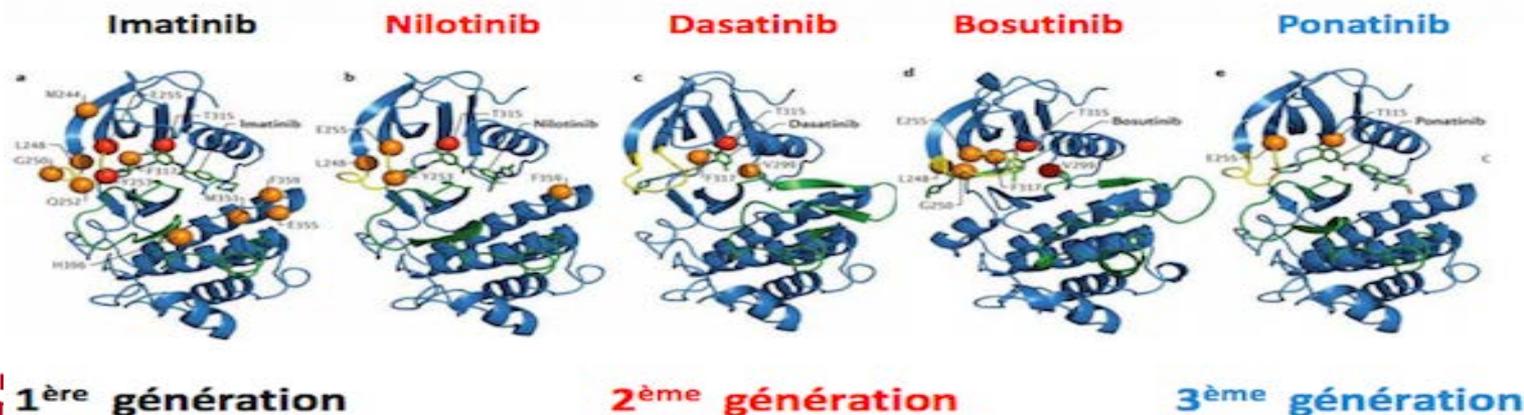
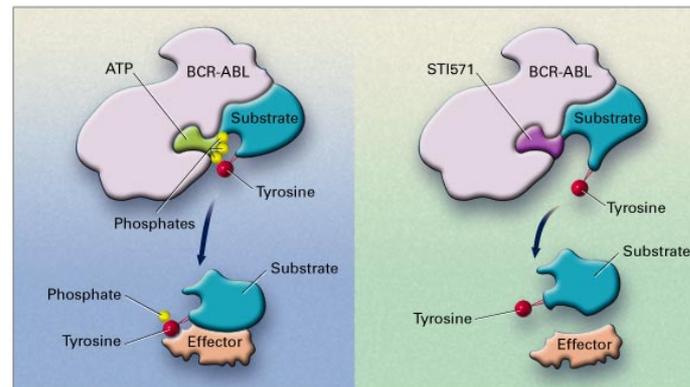
B - TRAITEMENTS

■ Inhibiteurs des tyrosines kinases

- 1ere génération : Imatinib ou Glivec

- *inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase bcr-abl (PDGF et c-kit)*
- *posologie 400mg/j en phase chronique => 600mg*

- 2eme et 3eme génération



3 points de vigilance

- **si échec** : résistance aux ITK ou interactions médicamenteuses
- **possibilité d'arrêt de traitement ?**
- **effets secondaires** et surveillance au long cours-

Toxicité	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Problèmes cutanés	++	+++	+	++	++
Diarrhée	++	+	+	++++	-
Epanchement pleural	+	-	++	+	-
Hypertension artérielle pulmonaire	-	-	+	-	-
Hypertension artérielle	-	++	-	-	++
Evènements artériels	-	++	-	-	+++
Thromboses veineuses	-	-	-	-	++
Hémorragies	-	-	+	-	-
Perturbations du bilan hépatique	++	++	++	++	++
Perturbations des enzymes pancréatiques	-	++	-	-	++
Diminution phosphore sanguin	+++	++	+	+	+
Anomalies métaboliques (glycémie, cholestérol)	-	++	-	-	-
Modification électriques de l'ECG	+	++	++	-	+ (à fortes doses)

■ **Allogreffes** réservées aux formes résistantes

97% à 10 ans

