



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

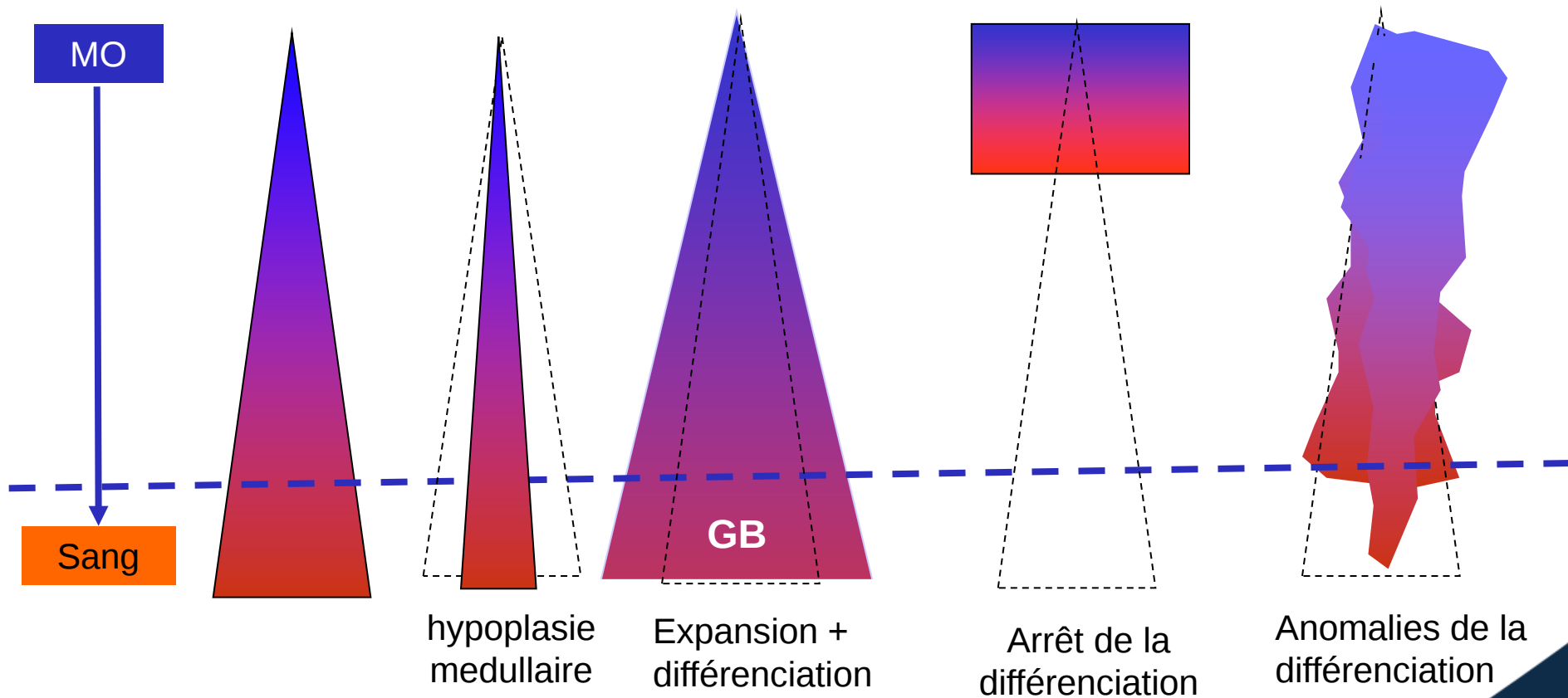
Normal

Aplasie

SMP

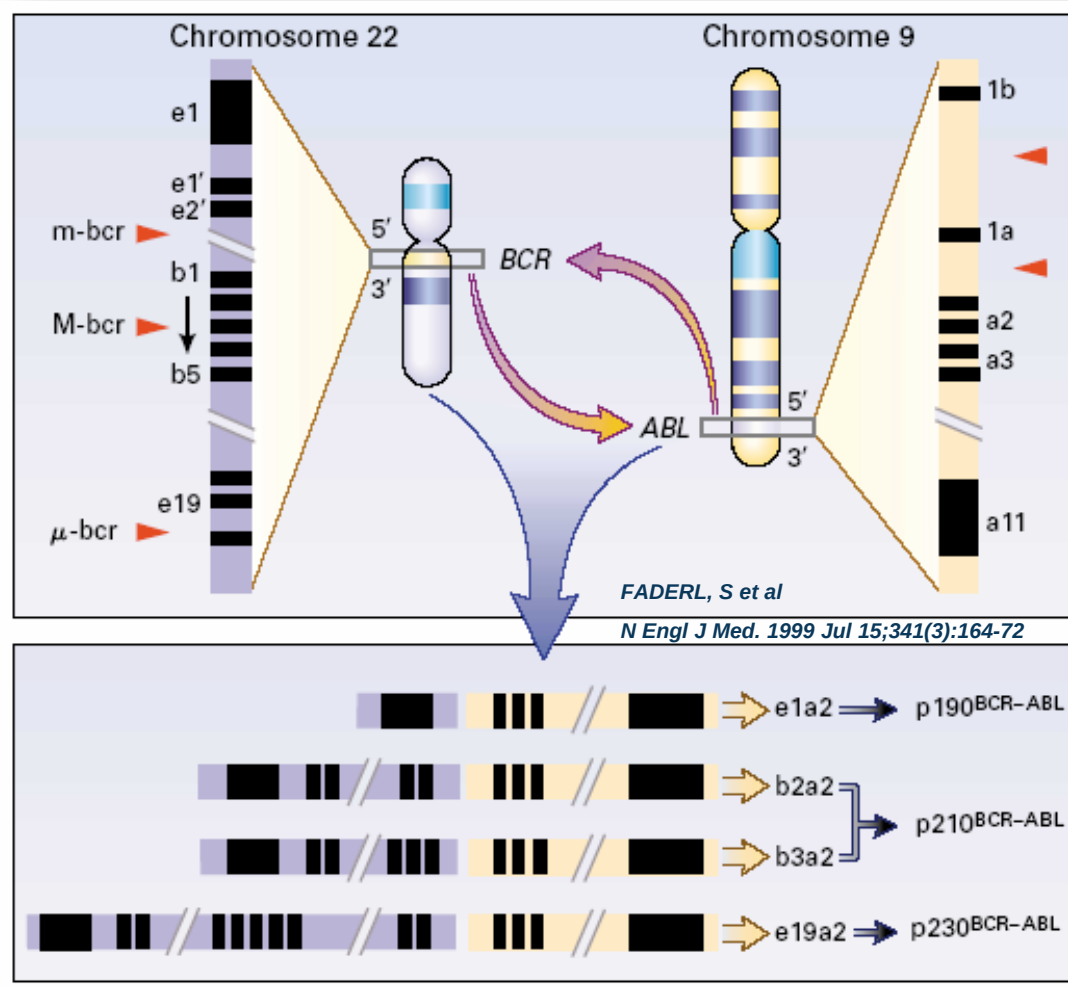
LAM

MDS



Syndromes myéloprolifératifs

- SMP = proliférations clonales d'une cellule myéloïde avec une maturation préservée => une hyperproduction de cellules matures
- Points communs:
 - ↳ Proliférations clonales :
 - splénomégalies
 - marqueur cytogénétique ou moléculaire
 - ↳ Evolution / overlap → évolution chronique → transformation aiguë
 - ↳ Pathologie de la cellule souche multipotente → NFS ↗ autres lignées
- 4 variétés différentes selon la différenciation et la génétique
 - Chromosome Phi + => **LMC** (prolifération granuleuse) => **bcr-abl +**
 - Chromosome Phi -
 - **Maladie de Vaquez** (prolifération érythrocytaire)
=> **Jak2+ 95%**
 - **Thrombocythémie essentielle** (prolifération plaquettaire)
=> **Jak2+ 50%, CalR + 25%, MPL+5%**
 - **Splénomégalie myéloïde** (prolifération fibreuse)
=> **Jak2+ 50%, CalR +35%, MPL+10%**



du Philadelphia à la thérapie

D. Bordessoule.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

INTRODUCTION

La LMC est une affection monoclonale liée à la prolifération d'une cellule souche multipotente, caractérisée par une hyperproduction de cellules matures myéloïdes: Hyperleucocytose avec myélémie.

↳ **Affection clonale** : *marqueur cytogénétique = chromosome Philadelphie,*
↳ *non pathognomonique de la maladie.*

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

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

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

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

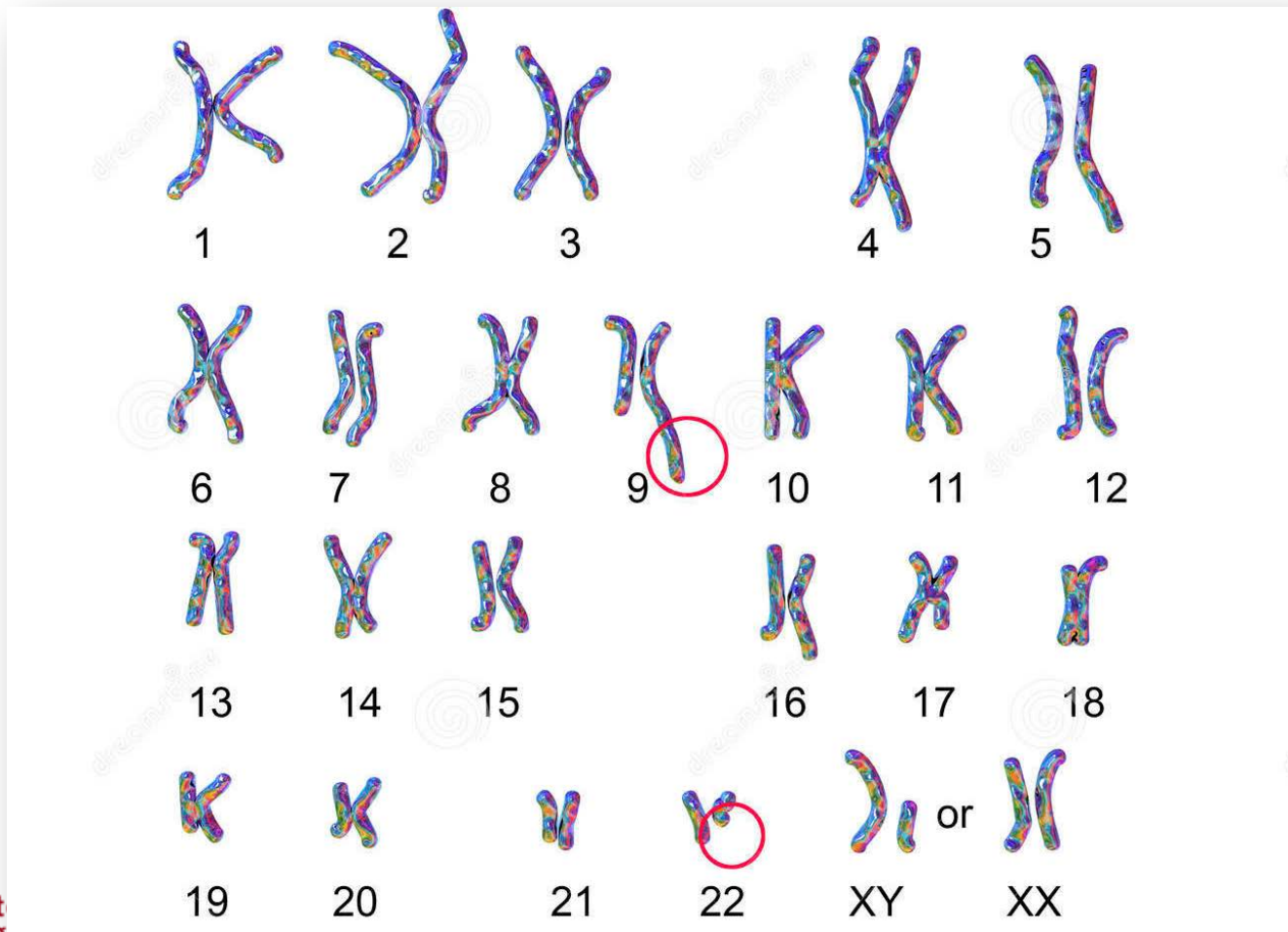
■ Facteurs favorisants :

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

latence est de 6 ans.

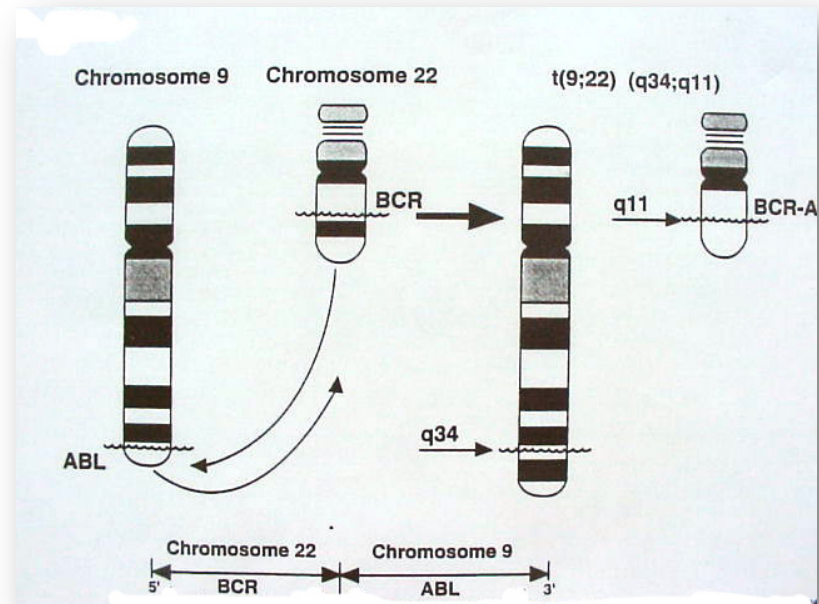
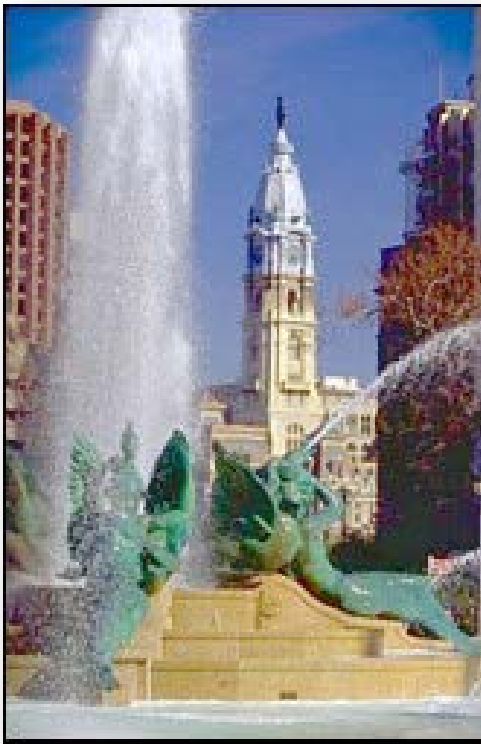
HISTORIQUE

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



HISTORIQUE

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

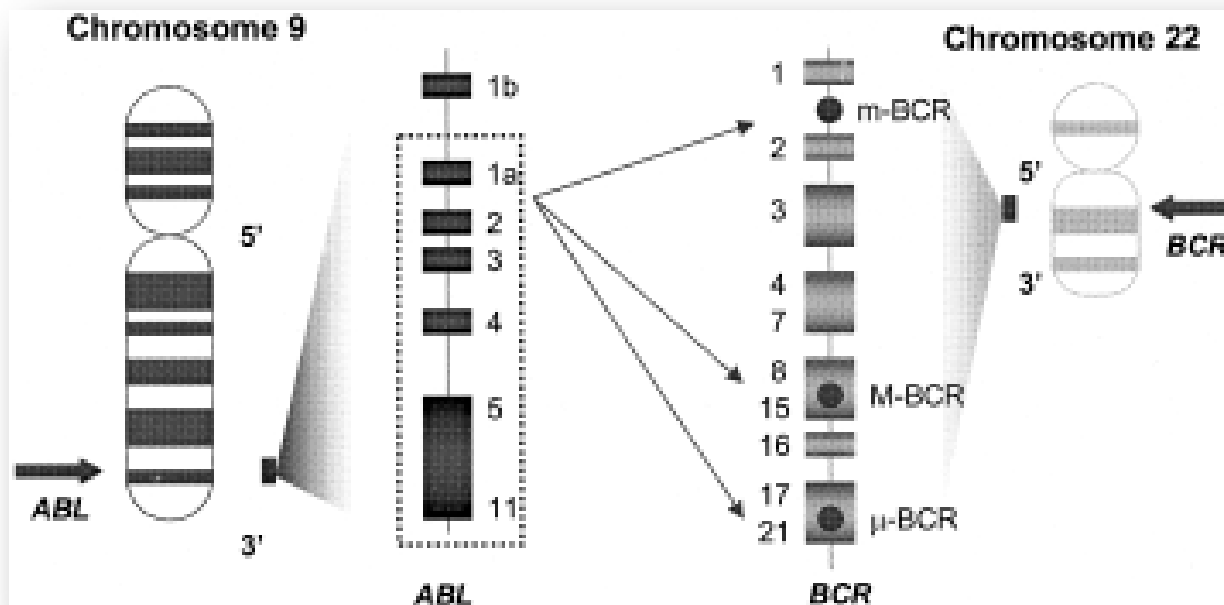


HISTORIQUE

Années 60 : découverte du chromosome Philadelphie

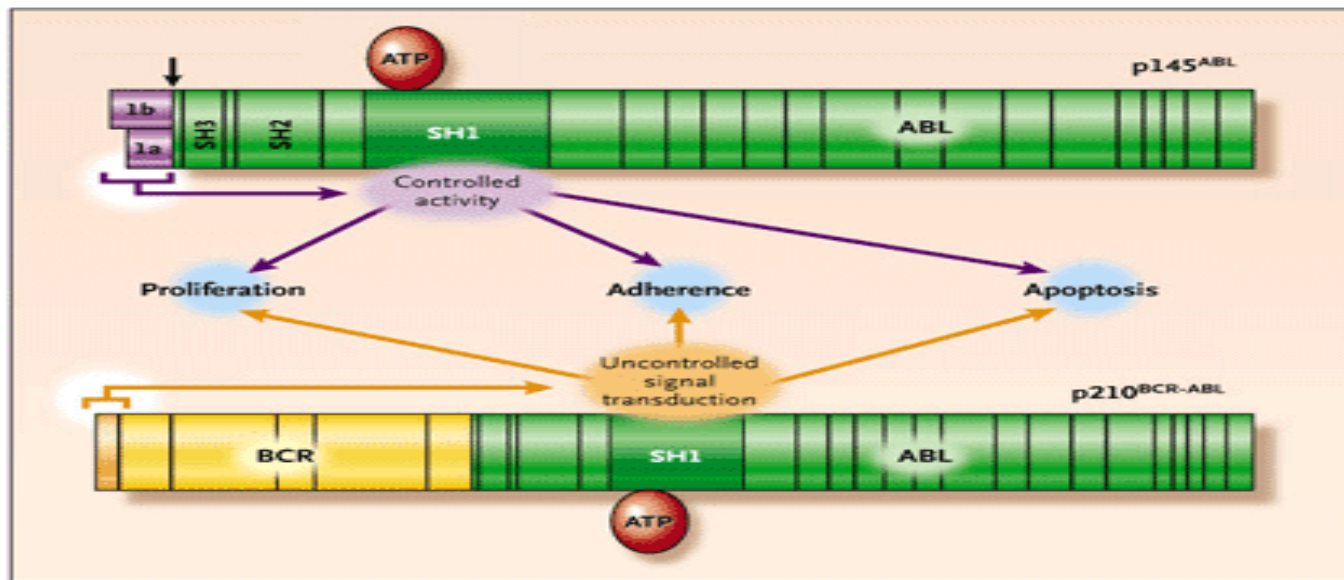
Années 70 : Philadelphie : t (9,22) (q34;q11)

Années 80 : gène hybride bcr-abl



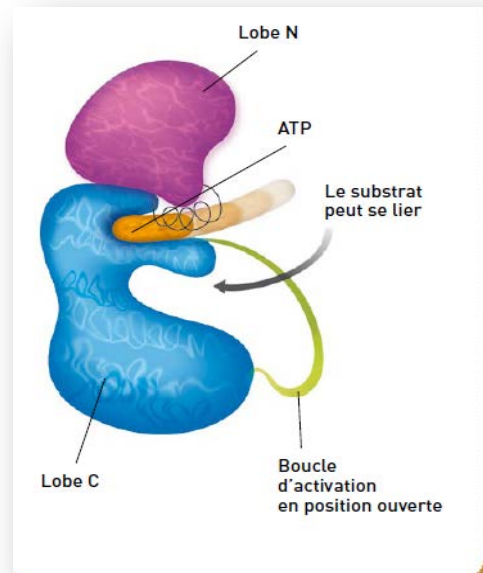
HISTORIQUE

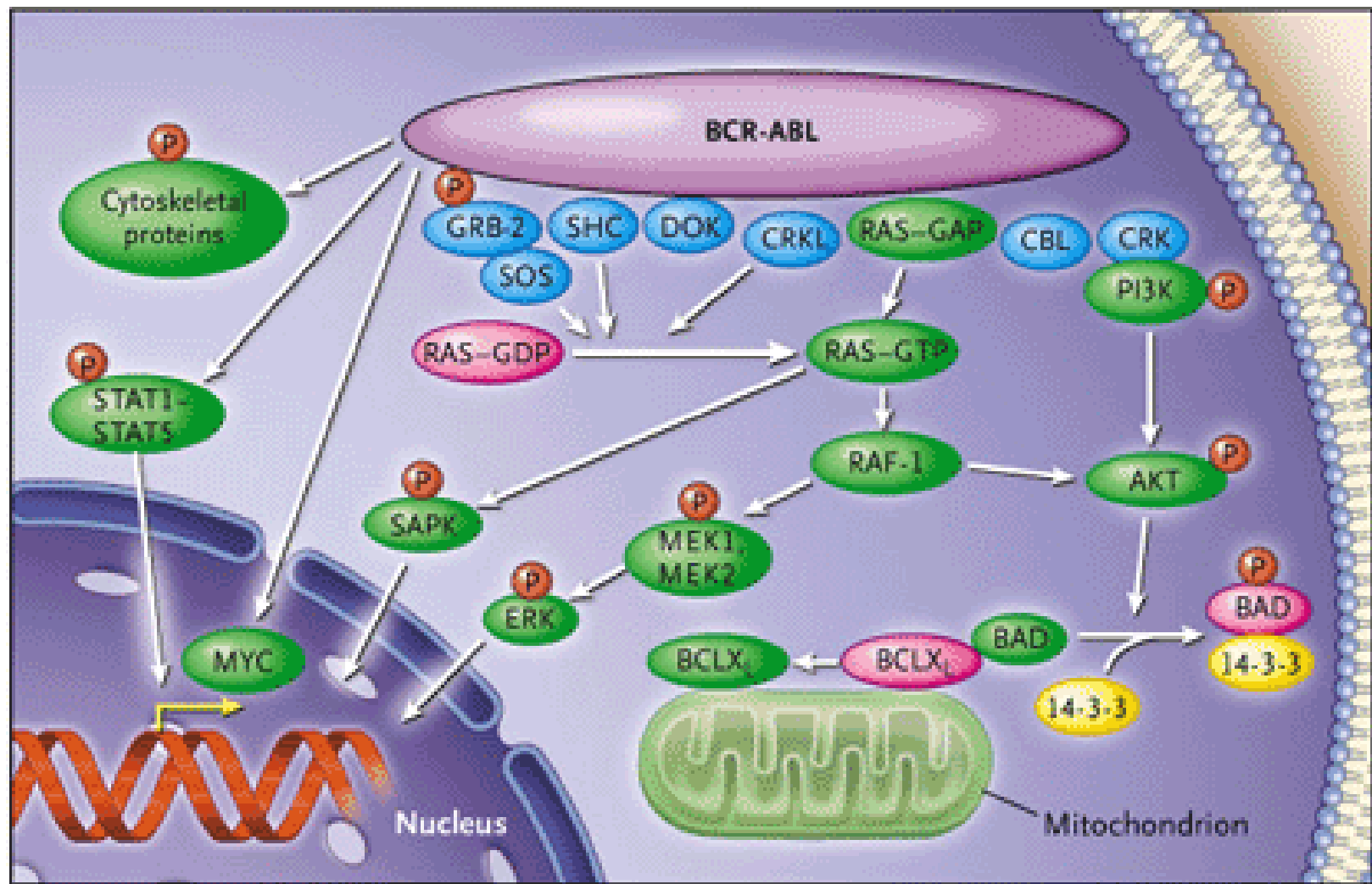
- **Années 60** : découverte du chromosome Philadelphie
- **Années 70** : Philadelphie : t (9,22) (q34;q11)
- **Années 80** : gène hybride bcr-abl
- **Années 90** : protéine bcr-abl => LMC

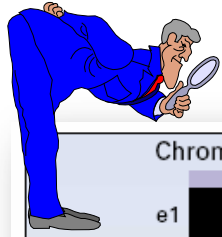


HISTORIQUE

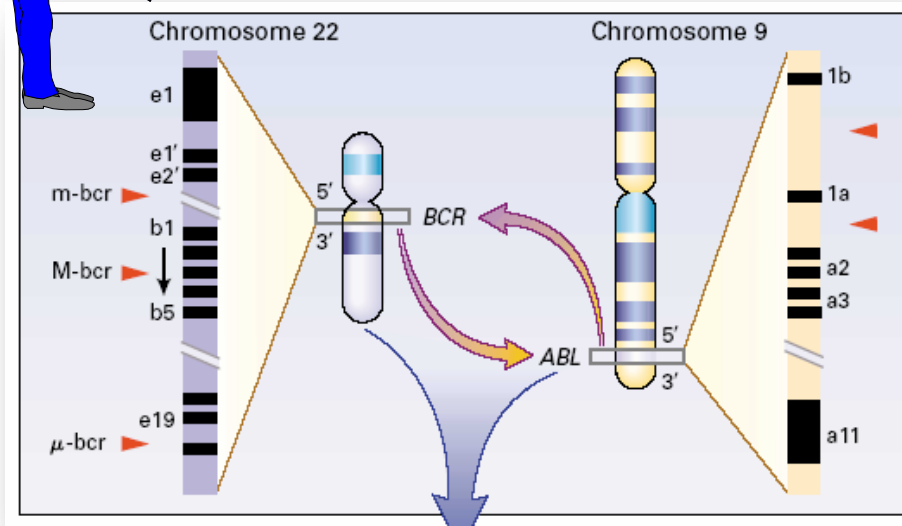
- **Années 60** : découverte du chromosome Philadelphie
- **Années 70** : Philadelphie : t (9,22) (q34;q11)
- **Années 80** : gène hybride bcr-abl
- **Années 90** : protéine bcr-abl => LMC
- **Années 2000**: **Thérapeutique ciblée sur la protéine**



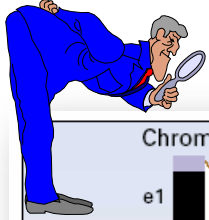




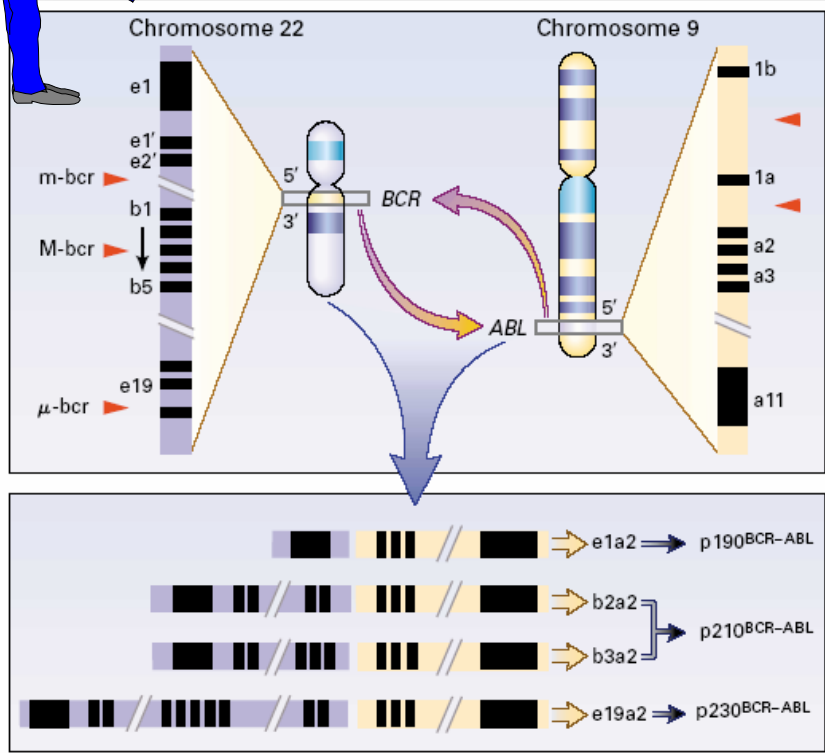
■ le chromosome Philadelphie



- *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*



■ translocation t(9,22) (q34, q11)

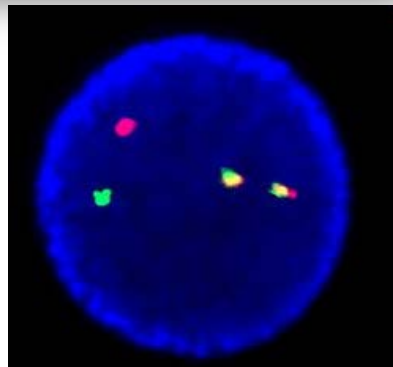
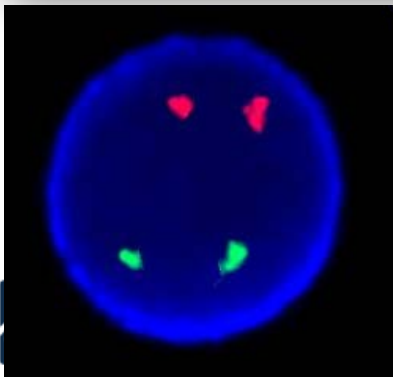


➤ régulière : (9q+,22q-) :

- 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



■ 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

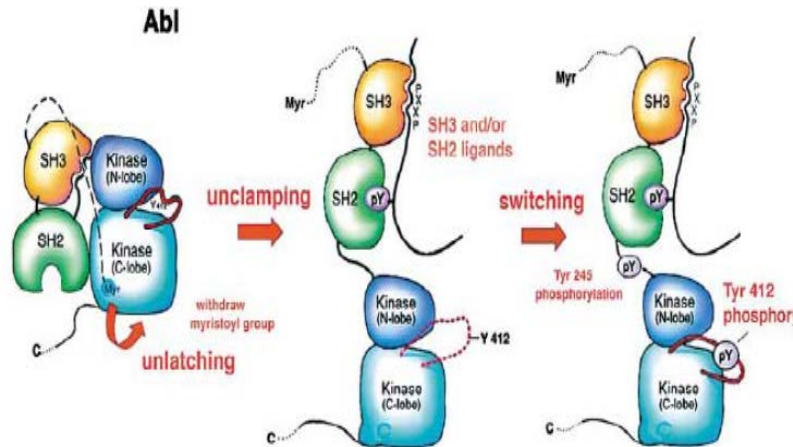
➤ dépistage par *RT-PCR Sang et moelle*
suivi de la maladie résiduelle

■ traduction en une protéine BCR-ABL

- *protéine cytoplasmique avec une action tyrosine kinase responsable de la leucémogénèse*

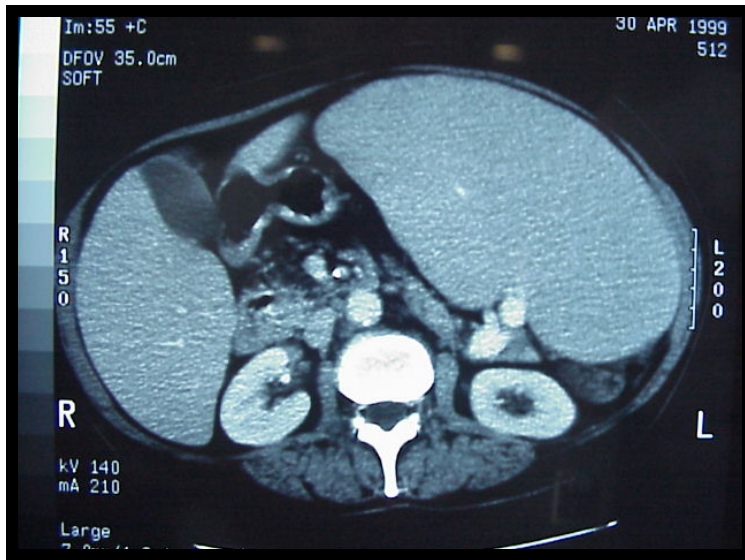
➤ Cible thérapeutique

inhiber l'activité tyrosine kinase de bcr-abl



I - DIAGNOSTIC POSITIF

A- DIAGNOSTIC CLINIQUE



Les autres signes sont rares :

- hépatomégalie
- douleurs osseuses à la pression du sternum (signe de Craver)

Circonstances révélatrices

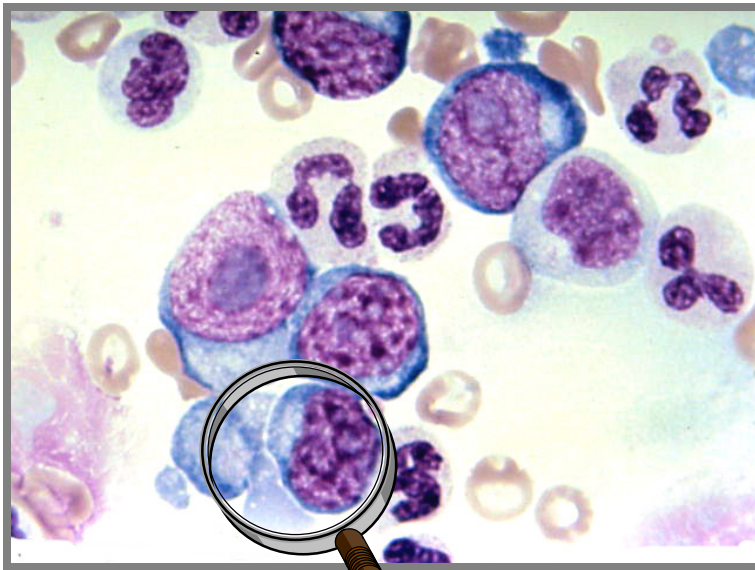
- début insidieux +++++
- adulte jeune
- SF liés à
 - splénomégalie
 - complications: thromboses V ou A
 - hémorragies, goutte
 - priapisme
- AEG discrète
- NFS de routine :
 - hyperleucocytose + myélémie

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

= > 100 000/mm³ à 1 M/mm³

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

➤ *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 +++**

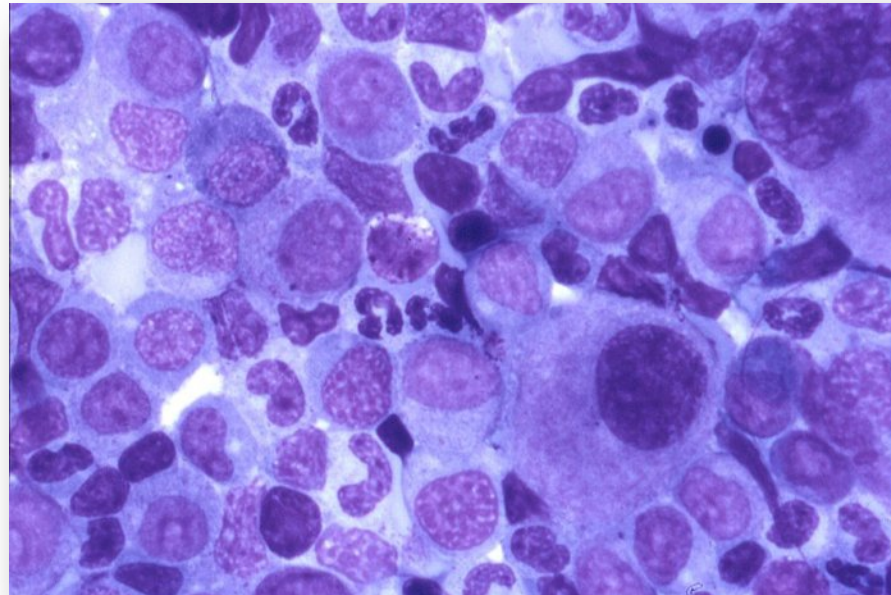
3 - Myélogramme avec cytogénétique médullaire

- 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 ?*



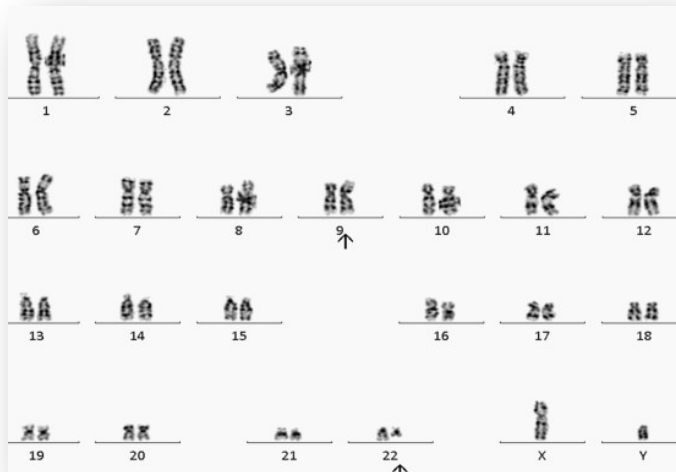
● Cytogénétique médullaire

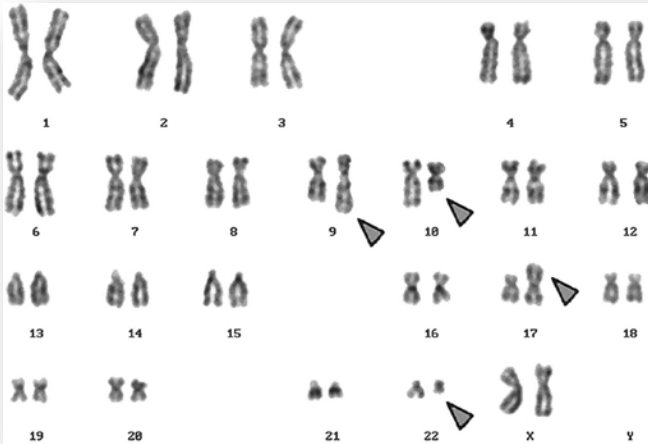
■ présence du Ph translocation $t(9,22)$ confirme le diagnostic

- 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

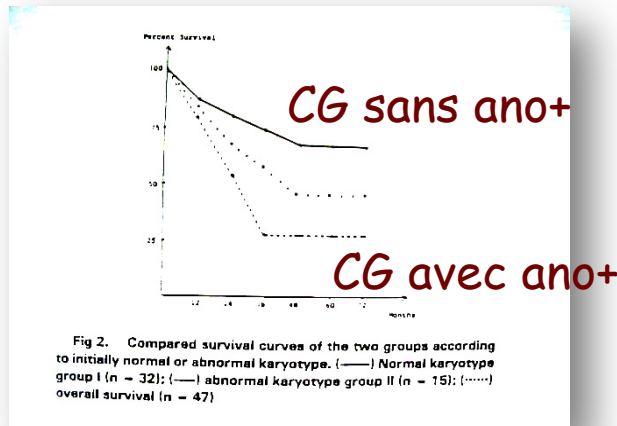
de **pronostic** défavorable

- *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
- augmentation de:
 - Uricémie à traiter*
 - Lysosyme sanguin + urinaire.*
 - vitamine B12*
 - LDH*
- ➤ **Thrombopathie** ➔ ↗ temps de saignement
défaut d'agrégation, déficit en V

... **sauf Groupage HLA** si facteurs PN très défavorables

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

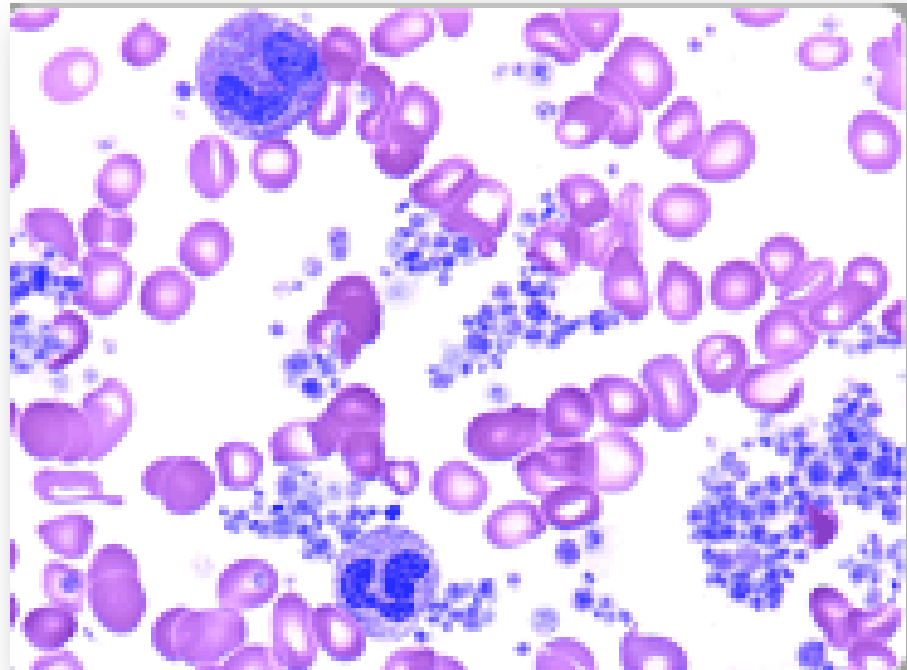
■ Thrombocythémie essentielle

- prépondérance chez la femme
- proche des LMC avec hyperplaquettose
- Moelle: hyperplasie mégacaryocytaire dystrophique

Jak2+ 50%

Cal-reticuline 25%

MPL 5%



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

■ Thrombocythémie essentielle

- prépondérance chez la femme
- proche des LMC avec hyperplaquettose
- Moelle: hyperplasie mégacaryocytaire dystrophique

■ Splénomégalie myéloïde

- proche des LMC avec myélofibrose
- Splénomégalie très volumineuse++++
- NFS : **érythroblastes circulants**
poïkilocytose.

Jak2+ 50%

Cal-reticuline 35%

MPL 10%

- BM = myélofibrose et des mégacaryocytes dystrophiques

■ 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

- hyperuratiques.
- insuffisance rénale par tubulopathie au lysozyme.

B - TRANSFORMATION

Evolution en 3 phases :

- chronique
- accélérée
- transformée

➤ Phase chronique :

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

➤ Phase accélérée :

*sous le même traitement:
↗ du volume de la rate
↗ leucocytose, basophilie*

➤ Phase acutisée :

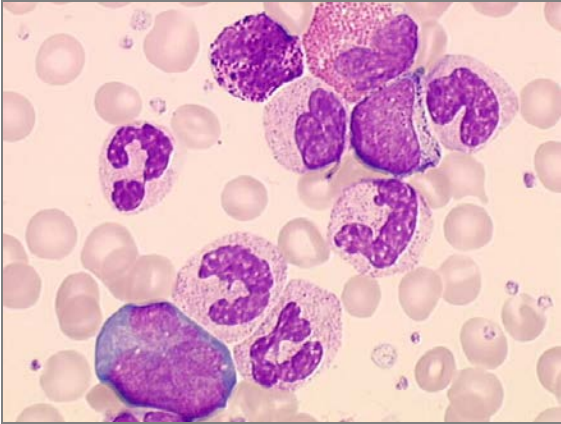
■ Signes cliniques évocateurs :

↳ signes d'insuffisance médullaire

↳ signes d'infiltration tumorale

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

■ *Signes biologiques évocateurs d'acutisation:*



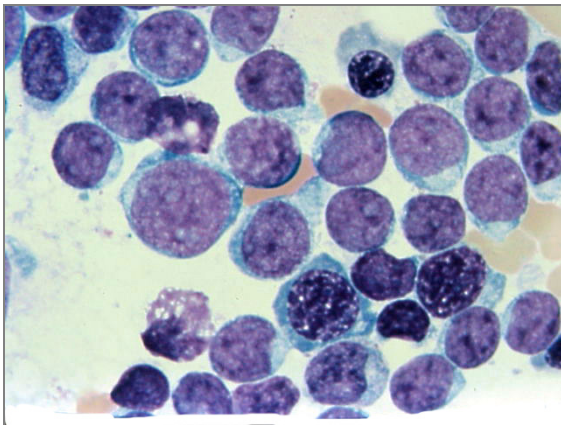
⇒ NFS :

- ↗ 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.

IV - PRONOSTIC

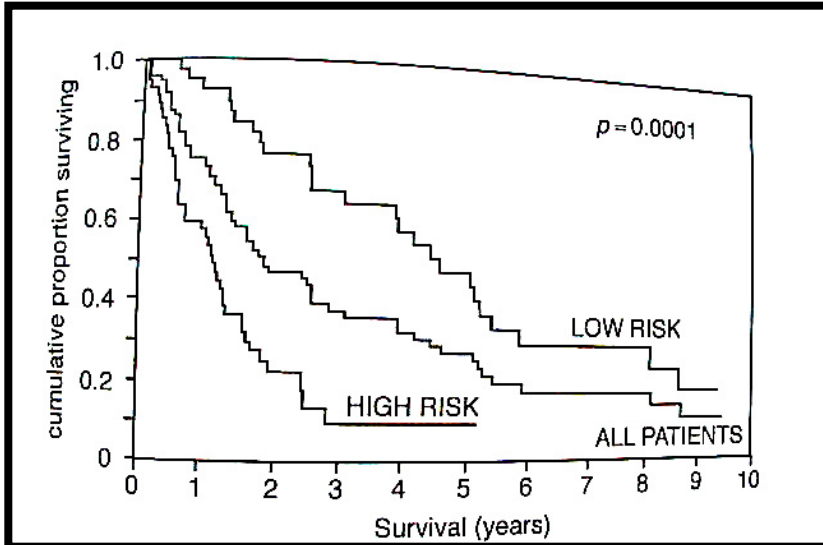
Risk Score*	% of Patients with Score	5-Year Survival (%)
0-1	20	70
2	28	62
3	28	48
4	15	40
5-7	9	<20

➤ Score de Sokal établi sur:

- ↪ age
- ↪ rate: débord en cm
- ↪ plaquettes
- ↪ % blastes NFS

➤ Score de Hasford établi sur:

- ↪ age
- ↪ rate: débord en cm
- ↪ plaquettes
- ↪ % blastes NFS
- ↪ % de polynucléaires et de baso



Registre Européen EBMT
Survie selon le score de Sokal
Gratwohl A., Lancet, 1998

V - TRAITEMENT

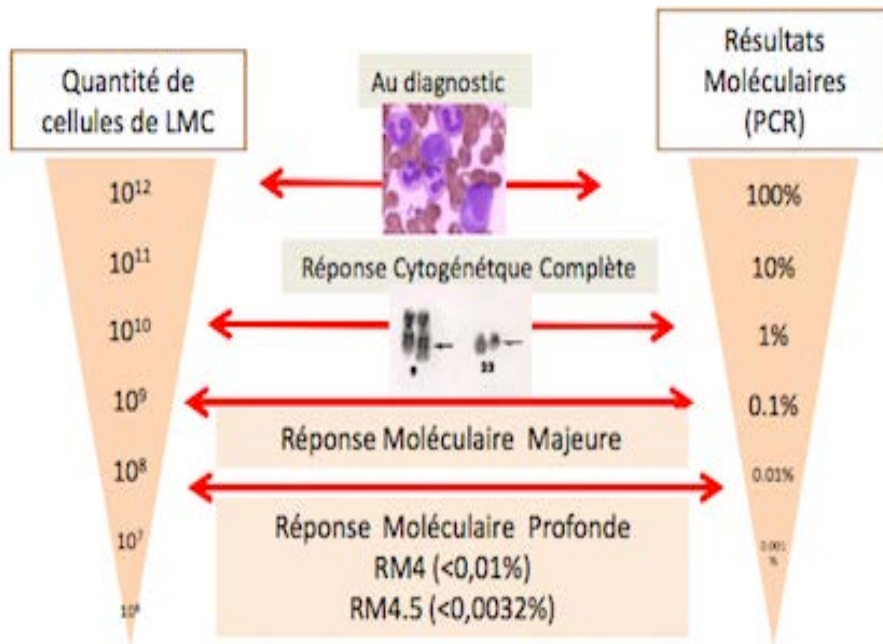
A - BUTS

■ Progrès :

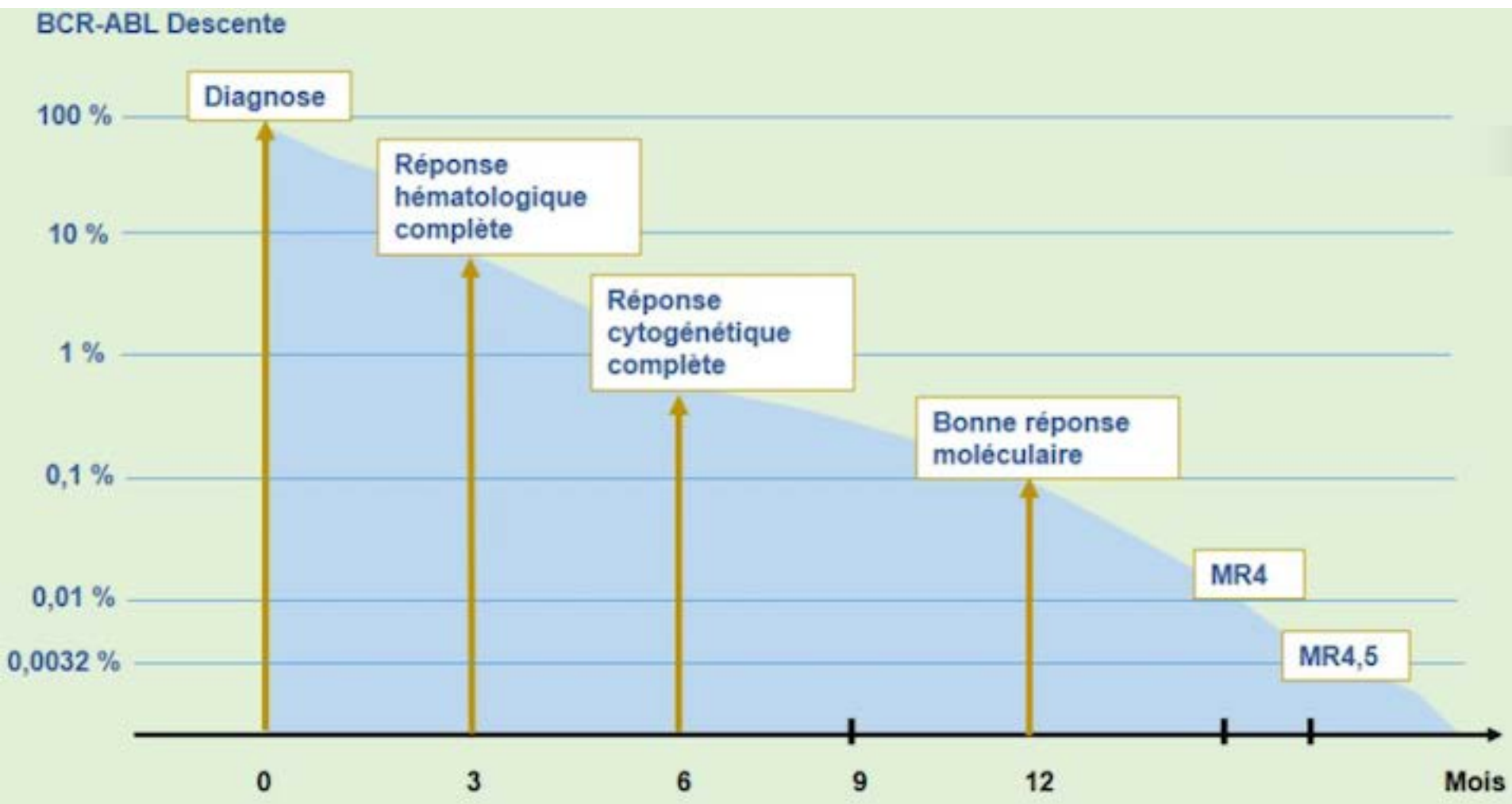
- ➡ amélioration de la courbe de survie
- ➡ guérison

■ 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



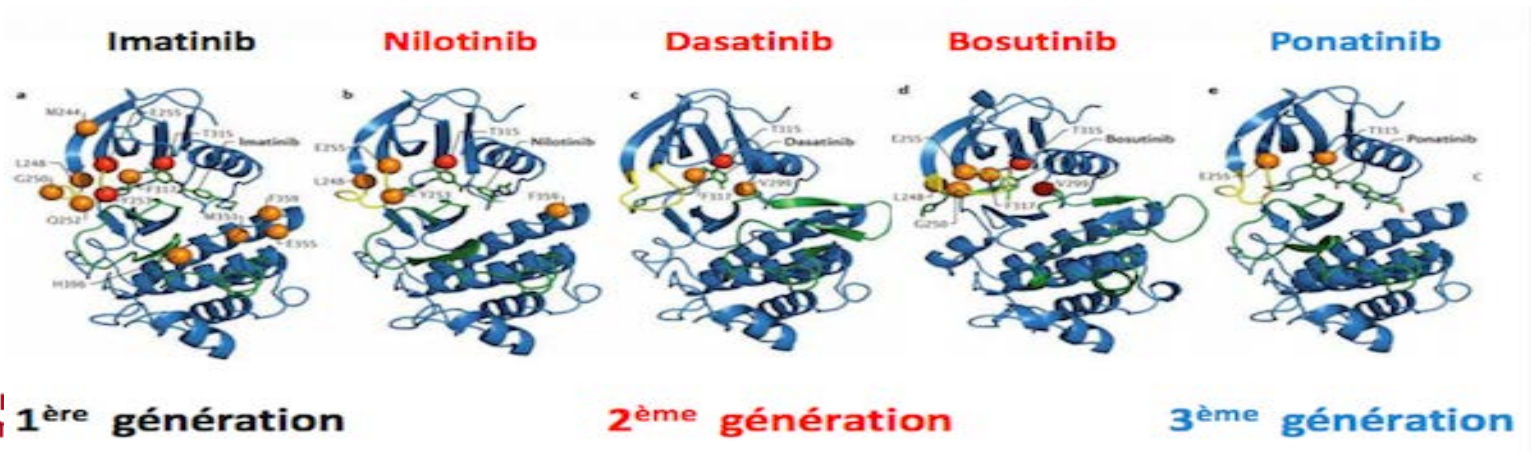
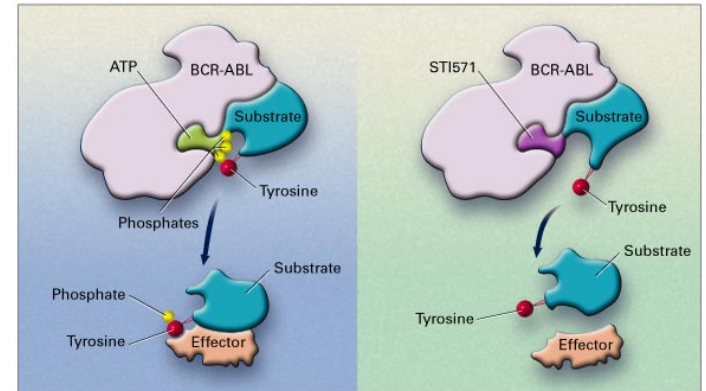
B - TRAITEMENTS

■ 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

