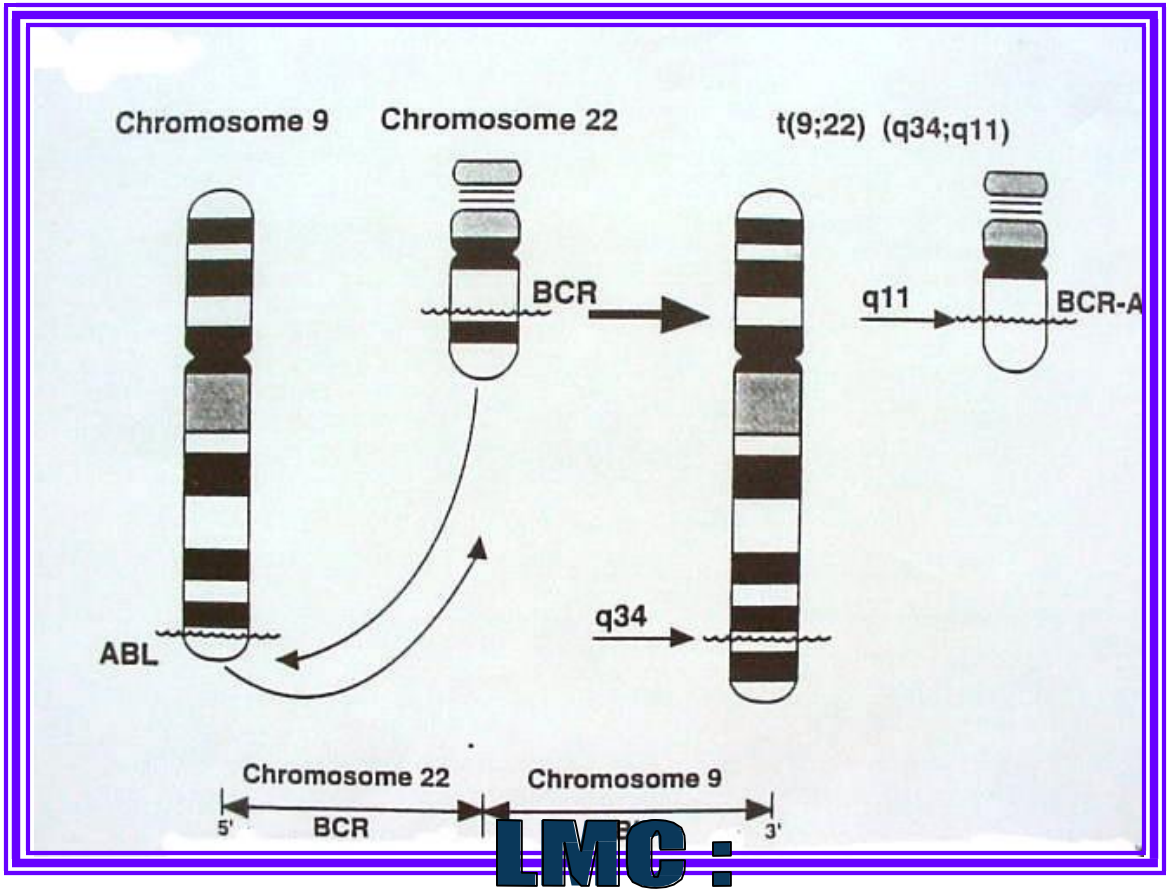
Syndromes myéloprolifératifs

Diagnostiquer une

Leucémie myéloïde chronique

D. Bordessoule 2013



LMC :

du Philadelphie à la thérapeutique

D. Bordessoule.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

I.- DIAGNOSTIC +

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

DEFINITION

La LMC est une affection monoclonale liéeà la prolifération d'une cellule souche multipotente.

- 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, monocytaire, mégacaryocytaires, érythroblastiques et dans les lymphocytes B (+/-T).

- Gravité ➔ *transformation aiguë ou blastique sur un mode myéloblastique, lymphoblastique.*

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

GENERALITES

- Fréquence
  - *7 à 20 % de toutes les Leucémies*
  - *incidence de 1 à 2 / 100 000 hab/an*
  - *tous les âges*

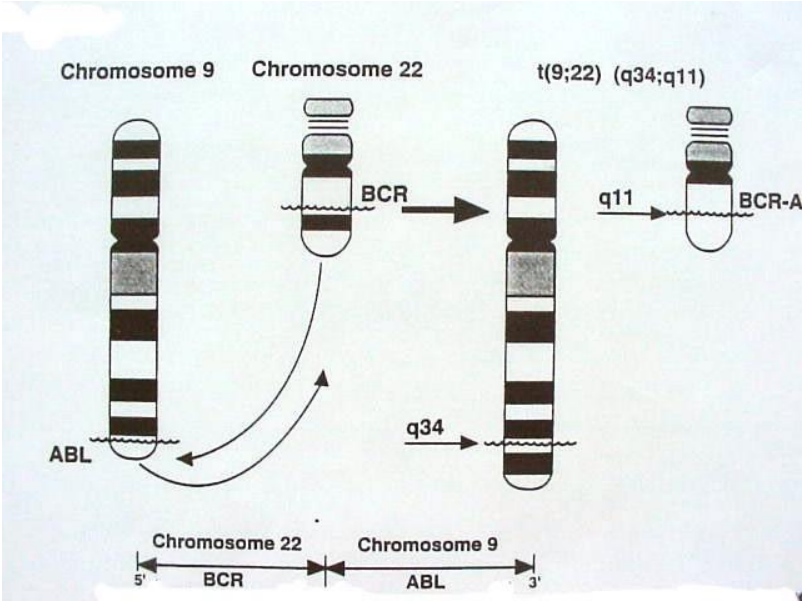
- Historique
  - *Evolution en 3 phases:*
    - *chronique 3 à 5 ans*
    - *accélérée*
    - *aigue 3 à 6 mois ➔ décès*

- Facteurs favorisants :
  - *RX ionisantes.*
  - *Irradiation (Nagasaki, Hiroshima).*
  - *radiothérapie (SPA)*
  - *Benzène*

latence est de 6 ans.

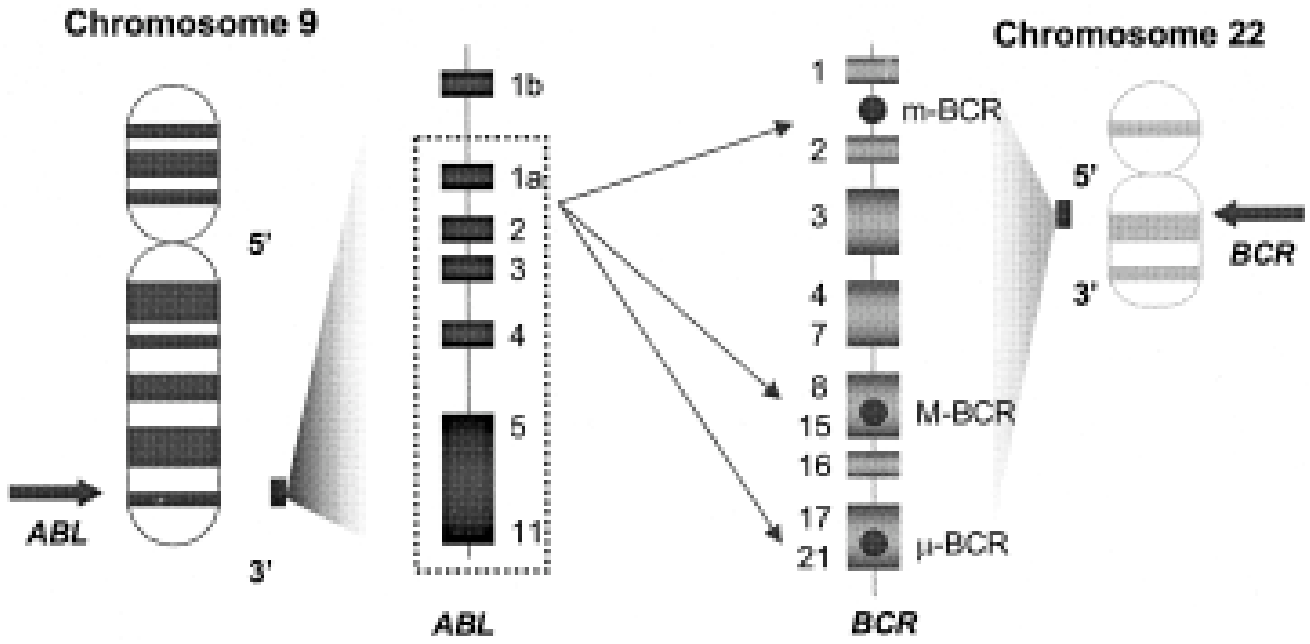
HISTORIQUE

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



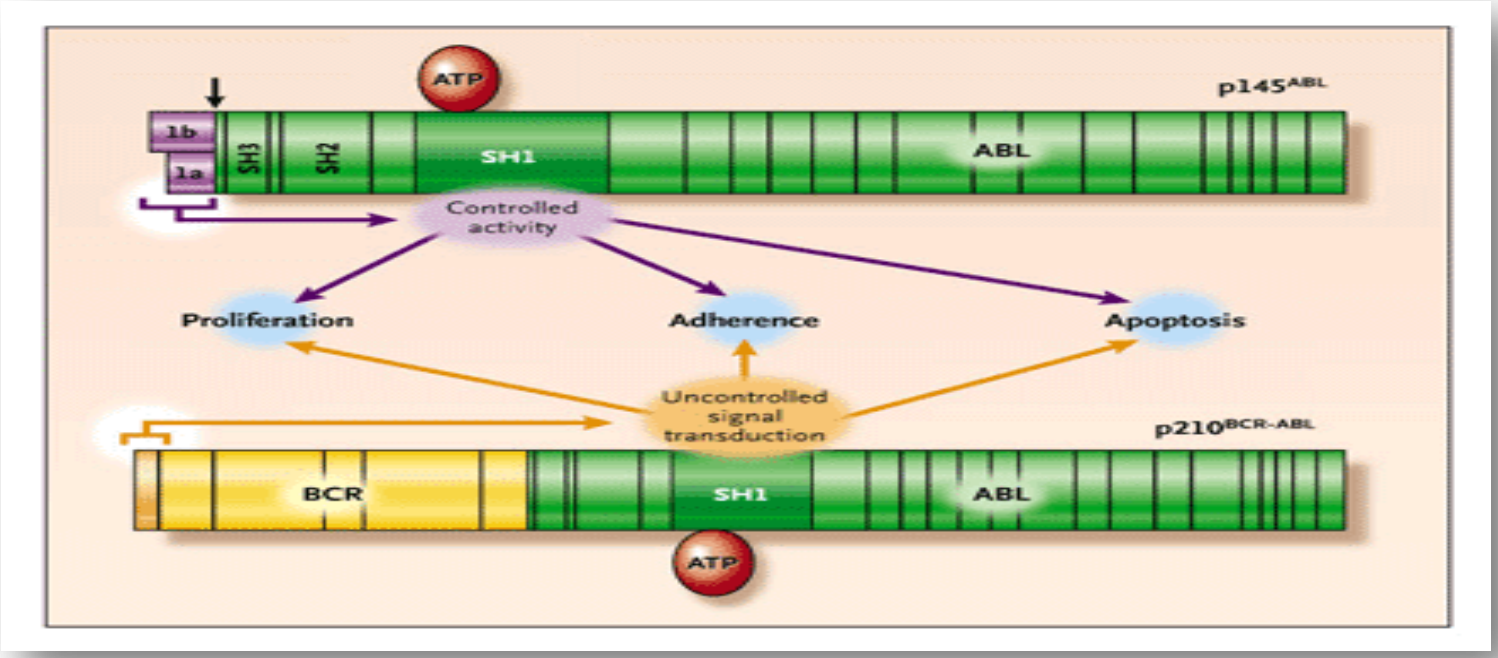
HISTORIQUE

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



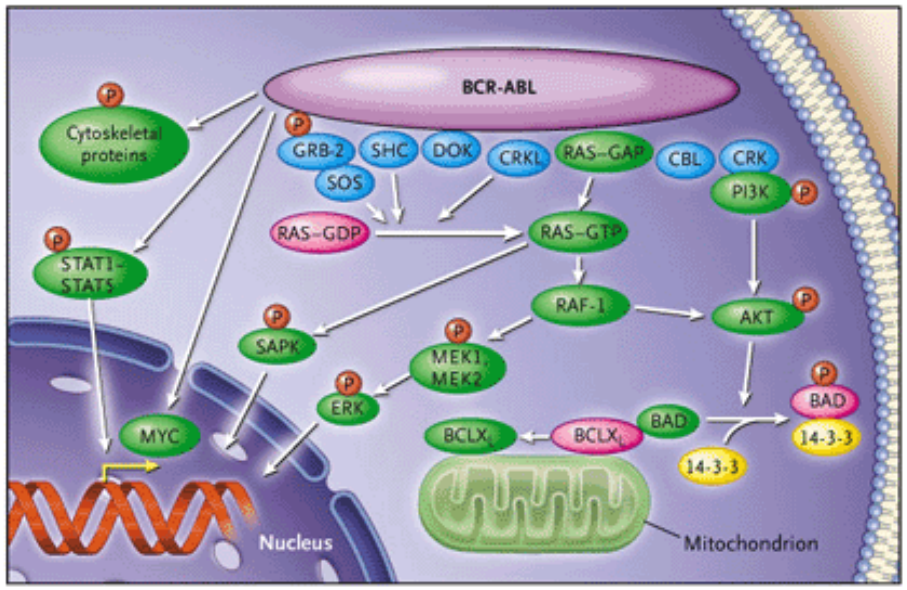
HISTORIQUE

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

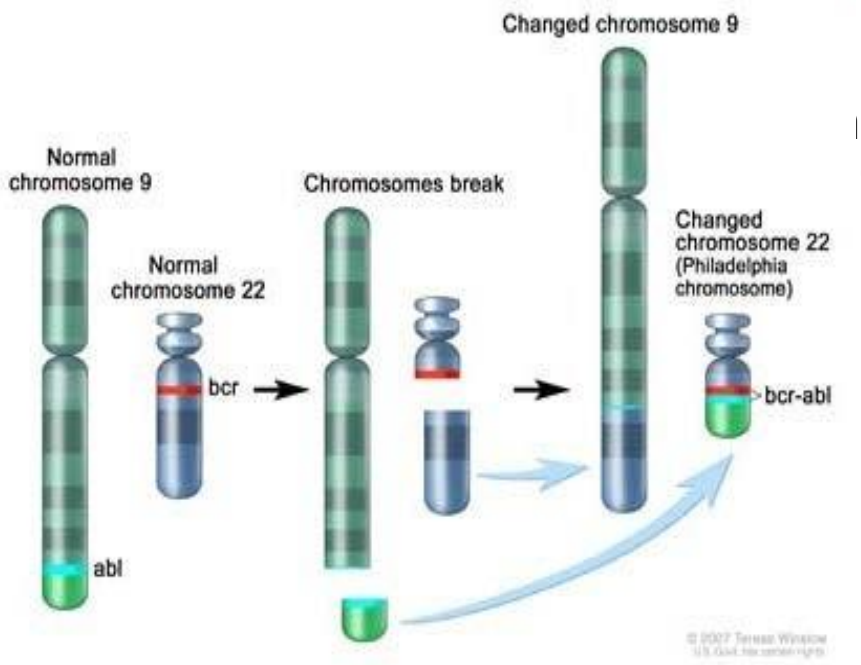


HISTORIQUE

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



♣ le chromosome Philadelphie



- *Dépistage par une étude<u>cytogénétique</u> effectuée sur la moelle*

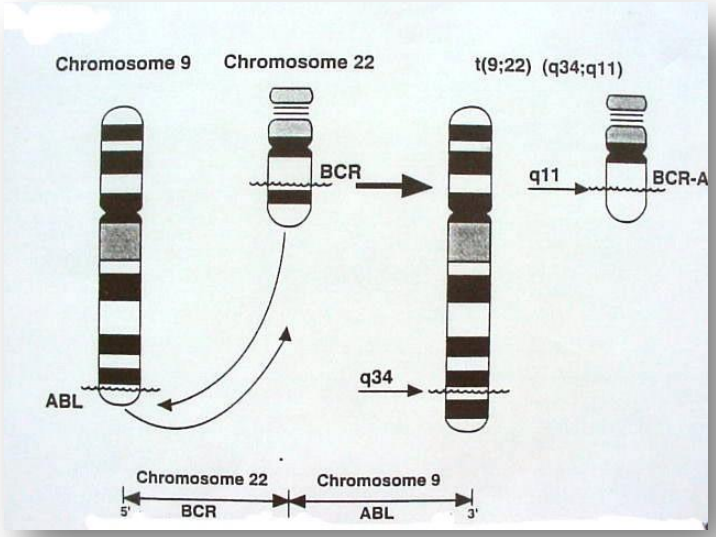
- <u>translocation réciproque</u> entre 2 osomes
  - <u>acquise</u>.
  - <u>clonale</u> :
    - présente sur toutes les CSH
    - absente **sur les fibroblastes.**

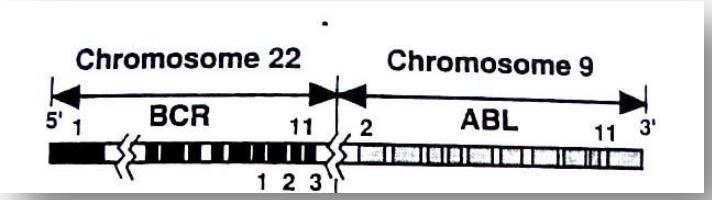
- *quasi-totalité des LMC (95%)*

- *non pathognomonique*

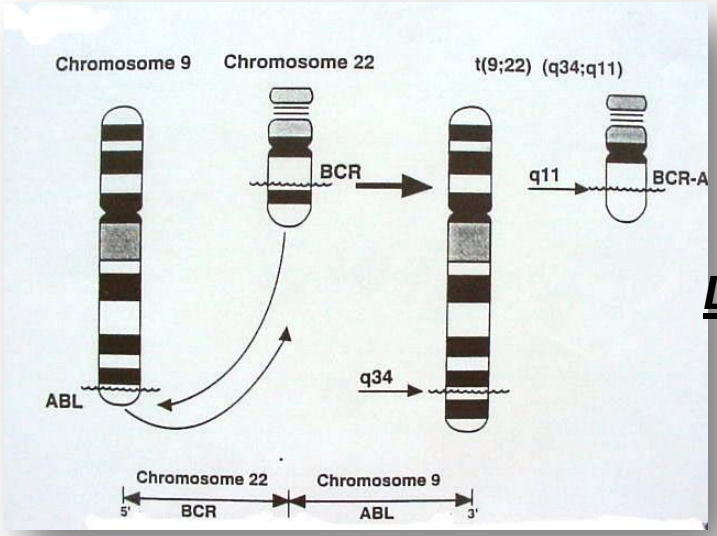
  + 50 % LAL > 50 ans mais point de cassure différent.

translocation t(9,22) (q34, q11)

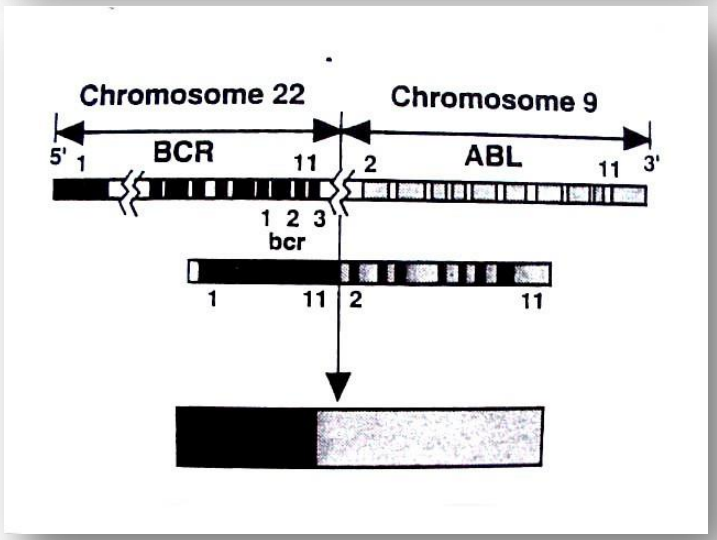




- *dépistage* *par FISH* *effectuée sur le sang et/ ou la moelle*
- *régulière* : (9q+,22q-) :
  - cassure sur le 9 q 34 :
    siège de l'oncogène c-abl (Abelson) proche du virus de Moloney de leucémie murine.
  - translocation de c-abl sur le 22 q 11 dans la région bcr
    « break cluster region »
    M bcr = major break cluster région.
- *fusion des ADN :* ***gène hybride bcr +abl*** *(1980)*



LMC



transcrit du gène de fusion en ARNm

- *production d 'un ARNm anormal*

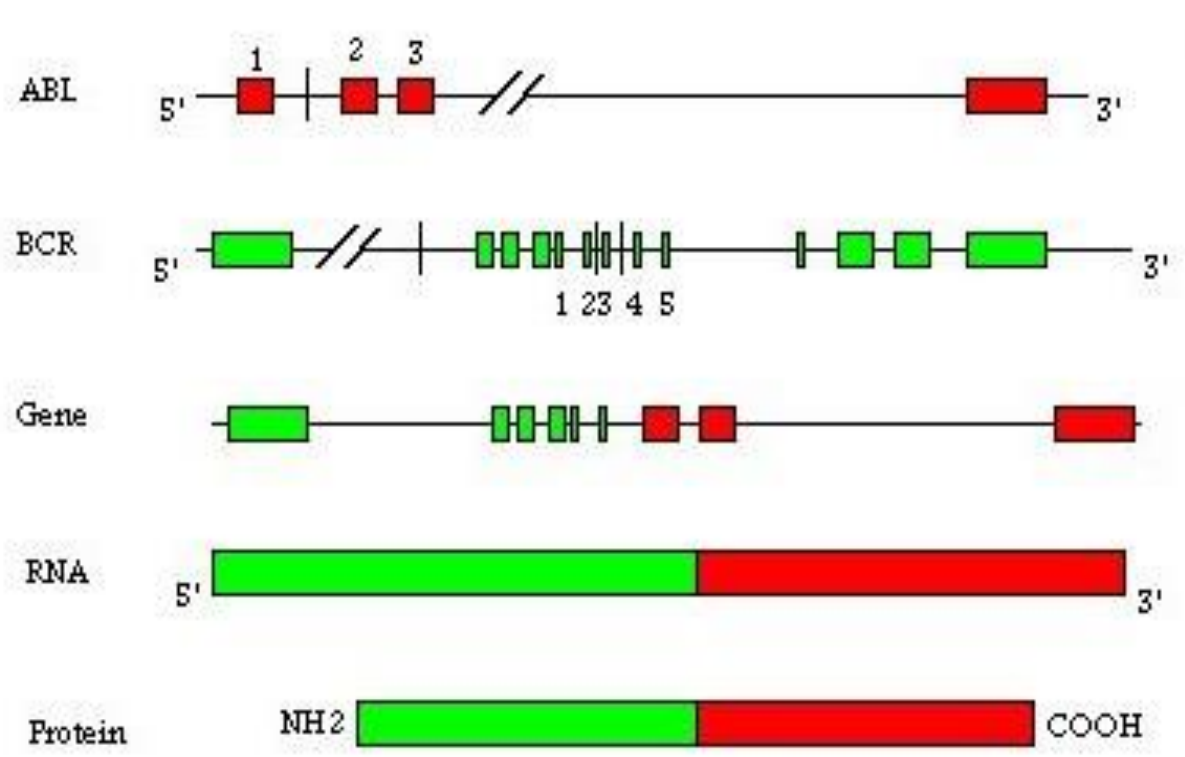
  transcrit hybride bcr-abl

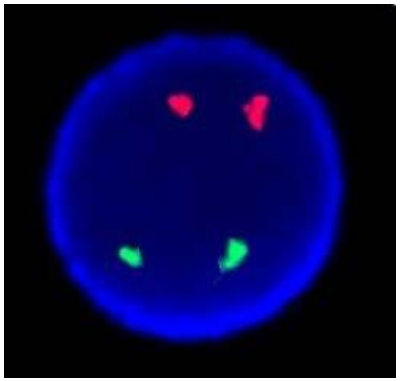
  - ***M-BCR:*** *210 kD typique de la (b2a2 ou b3a2)*
  - ***m-BCR:*** *190 kD typique de la* ***LAL***
- *dépistage rapide par RT-PCR effectuée sur le sang et la moelle*

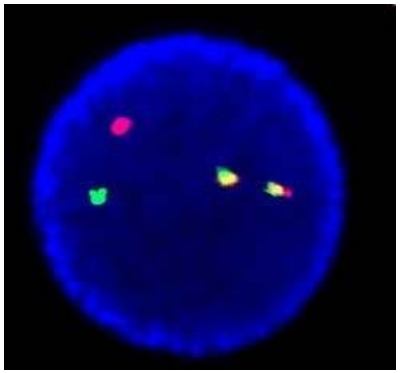
traduction en une protéine BCR-ABL

- *protéine cytoplasmique avec une action tyrosine kinase responsable de la leucémogénèse*
- Cible thérapeutique *(2000) inhiber l 'activité tyrosine kinase de la protéine bcr-abl*

Recherche dans le sang du bcr-abl

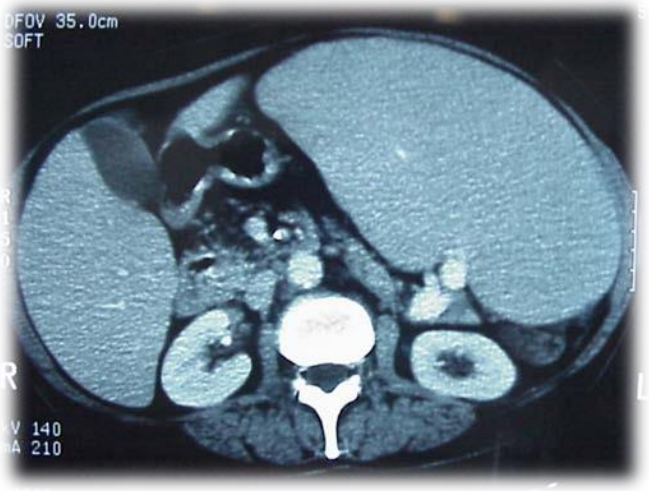






I - DIAGNOSTIC POSITIF

A- DIAGNOSTIC CLINIQUE



- adulte jeune (âge moyen 45 ans)

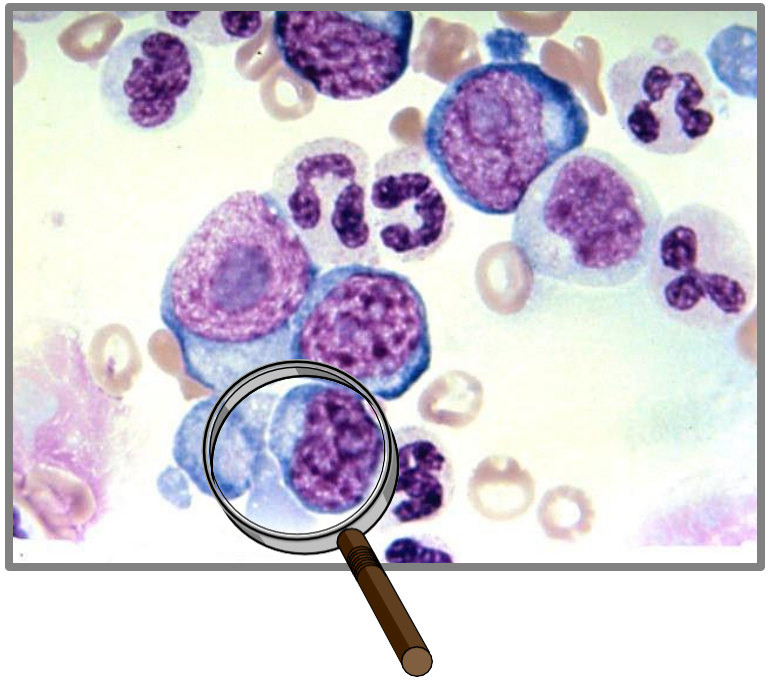
- Circonstances révélatrices
  - début insidieux +++++
  - ➢ SF liés à
    splénomégalie
    complications: thromboses
    hémorragies, goutte
    priapisme
  - AEG discrète
  - NFS de routine :
    hyperleucocytose + myélémie

- Les autres signes sont rares :
  - *hépatomégalie*
  - *douleurs osseuses à la pression du sternum (signe de Craver)*

- **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

  Plaquettes normales ou élevées

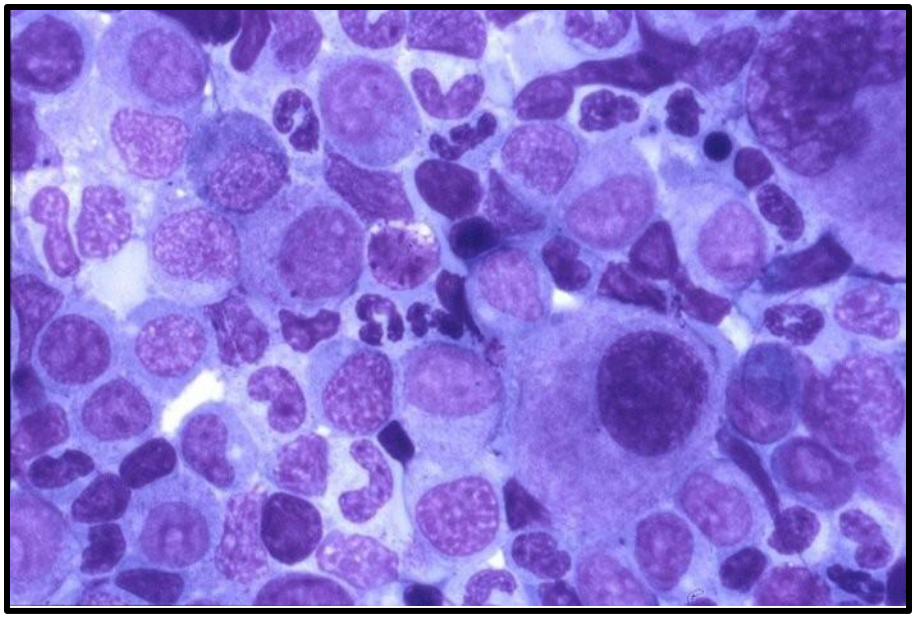
  ✉ *Si abaissées, il faut craindre une acutisation.*

2 - Myélogramme

- ***Le myélogramme est identique au frottis sanguin***

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

↳ *inutile au diagnostic, n'est réalisé que pour faire une cytogénétique médullaire*



3 - la Recherche de la translocation t(9,22)

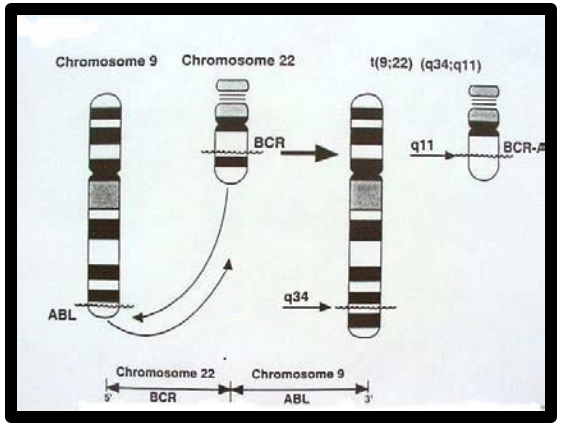
3 – 1- Cytogénétique médullaire

- La présence du Ph confirme le diagnostic

  - par analyse des chromosomes après culture de moelle
  - 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



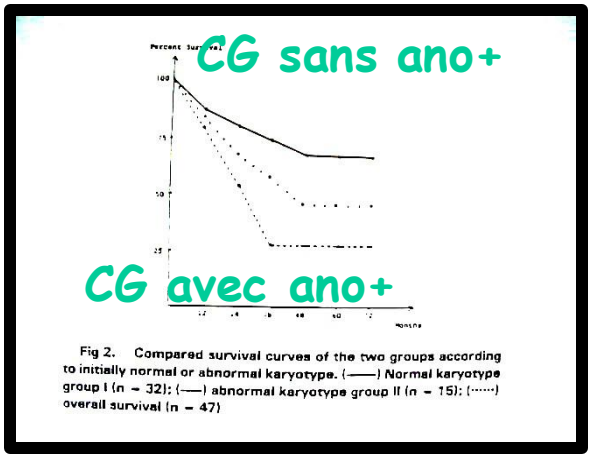


Fig 2. Compared survival curves of the two groups according to initially normal or abnormal karyotype. (——) Normal karyotype group I (n = 32); (—·—) abnormal karyotype group II (n = 15); (·····) overall survival (n = 47)

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+*

3 – 2- autres techniques

- *rechercher du transcrit hybride bcr-abl témoin de la t(9;22) par hybridation avec un ADN compléméntaire 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+++*

4 - Les autres Examens Biologiques

- ***BOM:*** **Historiques ne sont plus utiles**
  - phosphatases alcalines leucocytaires
    - score effondré < 10 ou 0.
    - faux négatif: infection, goutte ,
      - inflammation, acutisation
  - augmentation de:
    - Uricémie à traiter
    - Lysosyme sanguin + urinaire. vitamine B12
    - LDH
  - Thrombopathie ➔ ↗ temps de saignement
    - défaut d'agrégation, déficit en V

- moelle riche +++
- hyperplasie granuleuse
- hyperplasie mégacaryocytaire
- myélofibrose associée modérée

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Les myélémies réactionnelles :

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

pas d'éosinophilie ou basophilie

bcr-abl négatif ds le sg

bcr-abl négatif ds le sg

↳ *dans les hyperleucocytoses et myélémie modérées mais pas basophilie ni éosinophilie associées*

PAL augmentées
caryotype normal

2) Les hyperleucocytoses sans myélémie

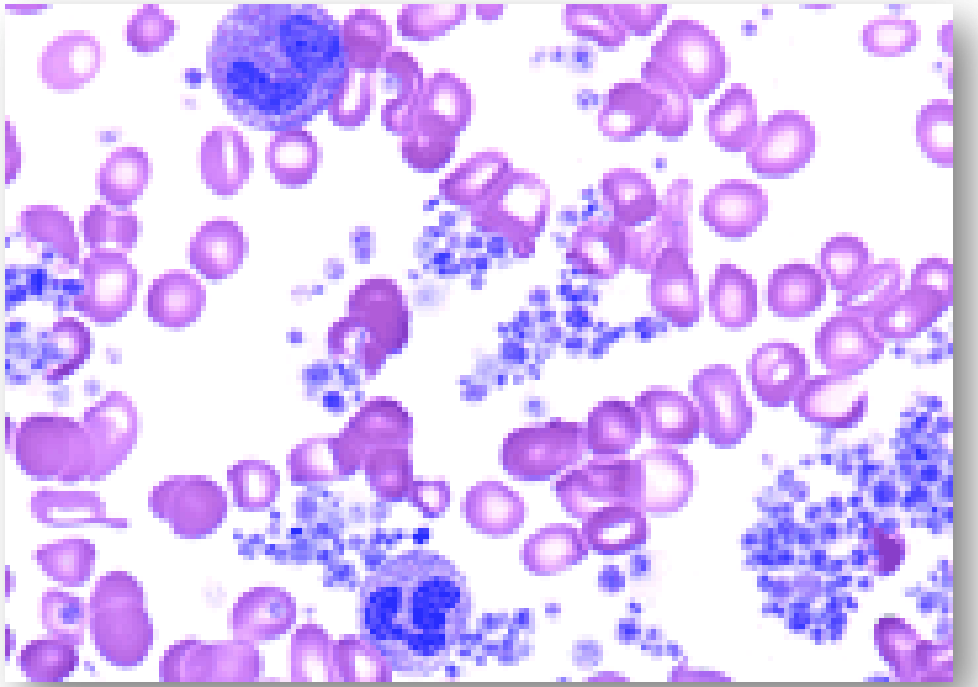
liées au tabac
en général modérée 15 - 20000/mm^3

3) Les autres syndromes myéloprolifératifs :

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

Bcr-Abl -

Jak2 +



3) Les autres syndromes myéloprolifératifs :

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

Bcr-Abl -

Jak2 +

- **Splénomégalie myéloïde**
  - proche des LMC avec myélofibrose
  - Splénomégalie très volumineuse++++
  - NFS : érythroblastes circulants poïkilocytose.
  - 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 naturelle de la maladie en 3 phases :

- **Phase chronique** :

  durée moyenne 3 à 5ans

  quelques mois à > 10ans

- **Phase accélérée** :

  sous le même traitement:

  ↗ *du volume de la rate*

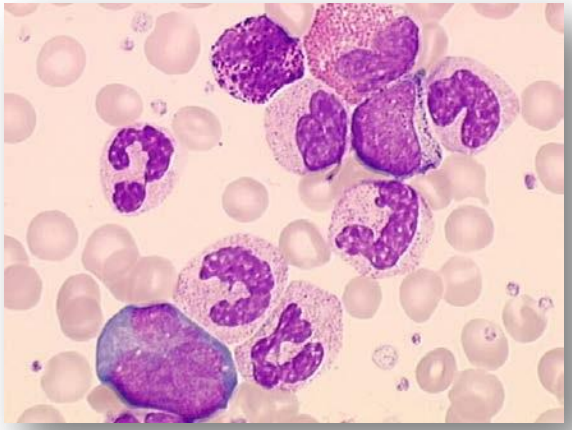
  ↗ *leucocytose,basophilie*

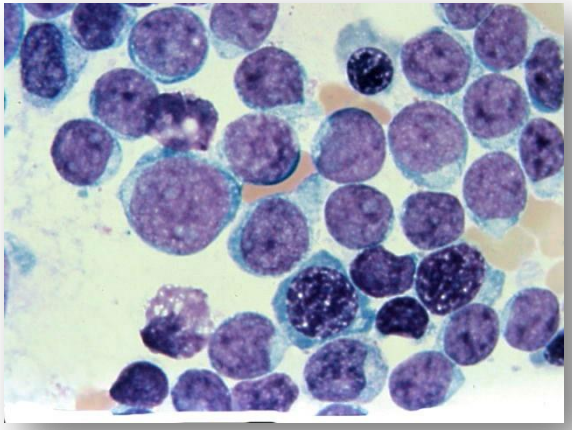
- **Phase acutisée** :

■ *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:



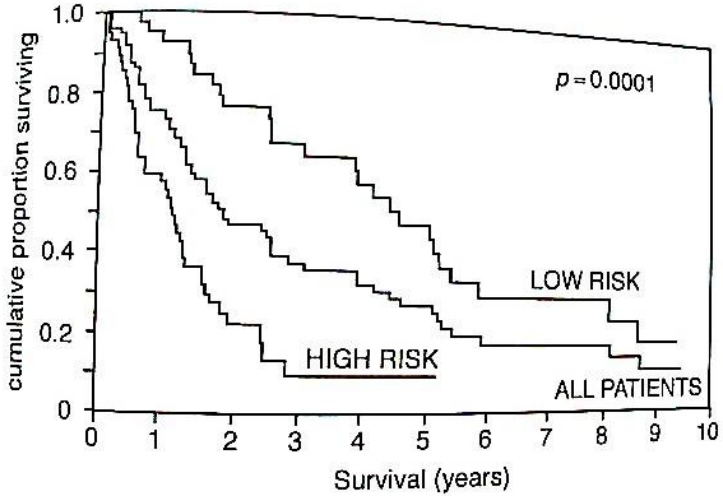


- **NFS :**
  - ↗ des éosinophiles et des basophiles
  - apparition progressive d'une anémie + d'une thrombopénie.
  - signe direct :
    disparition de la myélémie
    apparition de blastes
- **Myélogramme** : > 20% blastes
- **Caryotype** : apparition d'anomalies supplémentaires

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



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

- **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

V - TRAITEMENT

A - BUTS

- **Objectif du traitement** c'est l'obtention de :

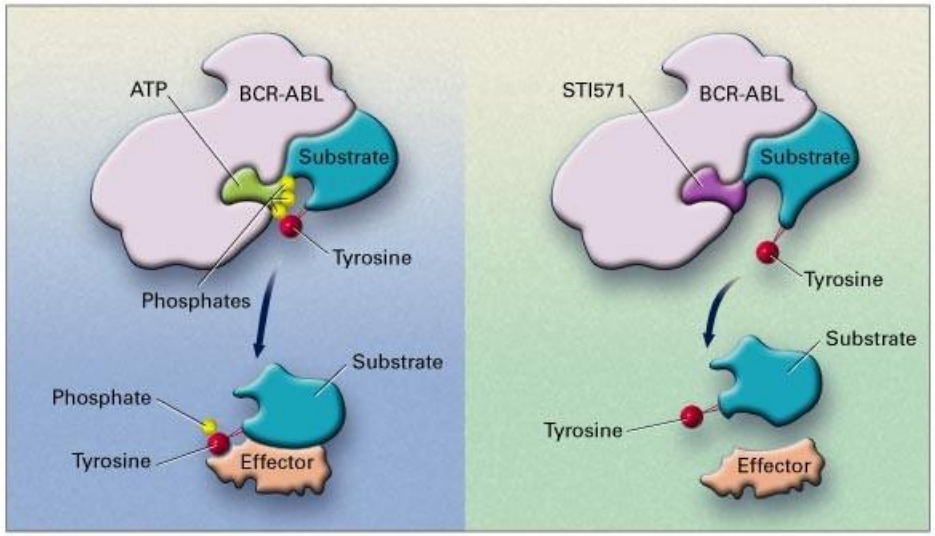
  - ☞ la rémission complète hématologique (RCH)
    disparition de la rate + NFS normale
  - ☞ la rémission complète cytogénétique (RCC)
    disparition du clone Ph1
  - ☞ la réponse moléculaire majeure (RMM)

- **Progrès :**

  - ☞ amélioration de la courbe de survie
  - ☞ guérison

1ere intention: Inhibiteurs des tyrosines kinases

- **Imatinib ou Glivec**
  - *inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase bcr-abl(PDGF et c-kit)*
  - *blocage de la fixation de ATP de ABL et du site tyrosine kinase.*
  - *posologie 400mg/j en phase chronique => 600mg*



2eme intention:

- Inhibiteurs des tyrosines kinases de 2eme et 3 eme génération
  => contourner les mécanismes de résistance

- Chimiothérapies conventionnelles

↳ Hydréa (Hydroxyurée)

posologie 50mg/kg/j
effets secondaires cutanés et muqueux survie médiane 45 m versus 58m *(p:0.08)*
Survie globale à 5ans 32% versus 44%

↳ à réserver :

patients âgés

contre-indications des autres traitements

- Allogreffes réservées aux formes résistantes

C - INDICATIONS

a - <u>Dans tous les cas, immédiatement</u> :

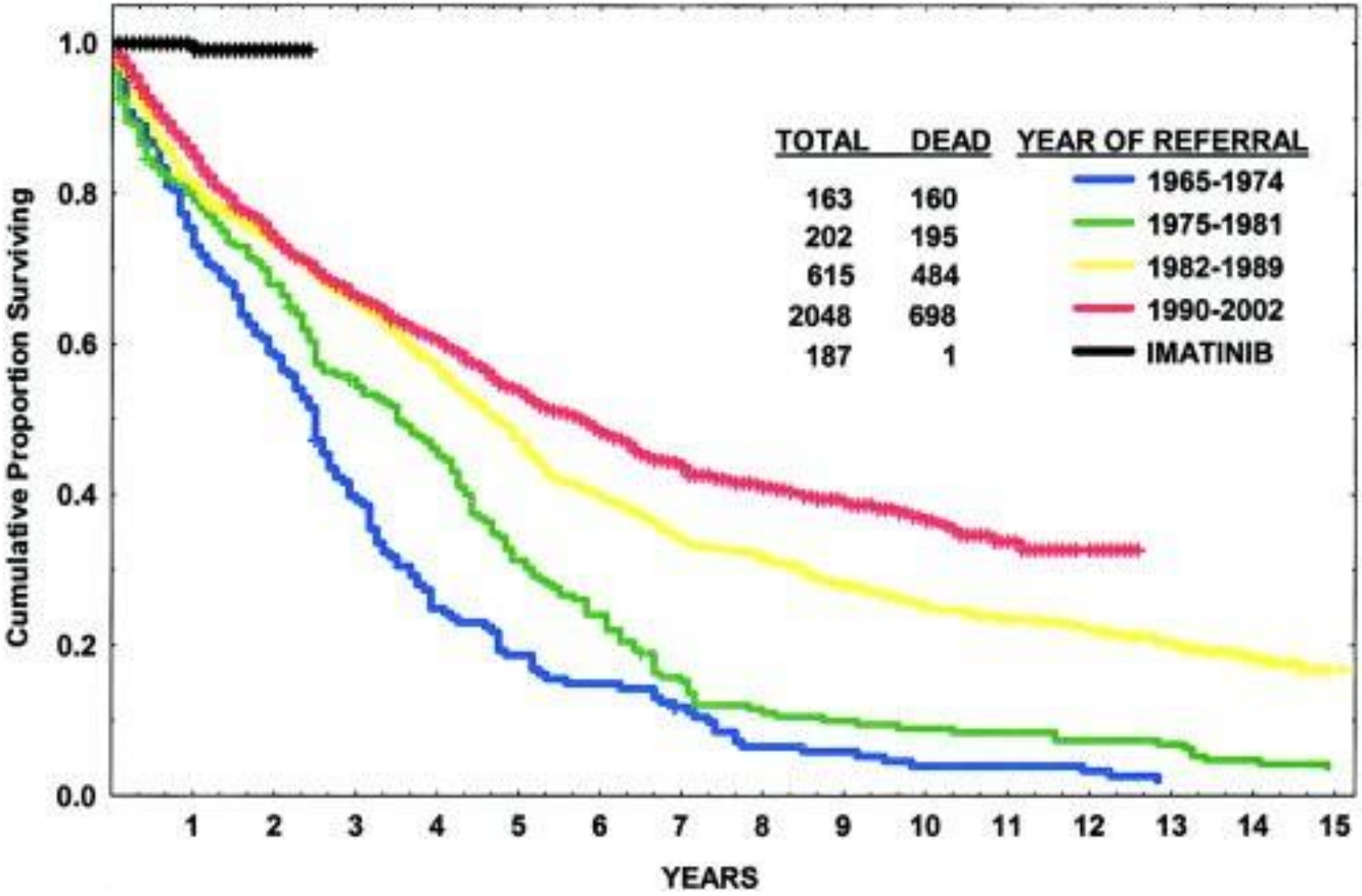
* *Traitements symptomatiques*
Hyperdiurèse alcaline + allopurinol

b - GLIVEC

* posologie *à 400 ou 600mg/J*

c - Evaluation de la réponse moléculaire à 3, 6, 12mois

3 mois: réponse hématologique
12 mois réponse cytogénétique
18 mois réponse moléculaire majeure

AMELIORATION DE LA SURVIE +++++

=> question: peut-on arrêter les traitements ????,