

Syndromes Myéloprolifératifs

I. Définition-Classification :

- Ce sont des hémopathies malignes chroniques caractérisées par une hyperproduction de cellules myéloïdes matures par la moelle osseuse
- Ils se traduisent cliniquement par une splénomégalie et un risque accru de thromboses artérielles et veineuses, biologiquement par une augmentation des cellules circulantes.
- A long terme, l'évolution se fait vers une leucémie aigüe.
- On distingue 4 SMP classés selon l'atteinte préférentielle d'une lignée

SMP	ANOMALIE GENETIQUE
Leucémie Myéloïde Chronique	T(9,22) conduisant à la fusion BCR-ABL
Maladie de Vaquez	Mutation de JAK2
Thrombocytemie essentielle	Mutation de JAK2, MPL ou CALR
Myélofibrose Primitive	Mutation de JAK2, MPL ou CALR

II. Physiopathologie commune :

Les SMP sont des affections acquises et clonales touchant une cellule souche hématopoïétique, dans laquelle survient une anomalie génétique responsable de l'activation anormale de la signalisation intracellulaire. La conséquence est un signal spécifique induisant la prolifération d'une des lignées sanguines myéloïdes. La prolifération des cellules médullaires devient alors indépendante des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les cellules sanguines produites sont morphologiquement normales, il n'y a pas de blocage de maturation(LA)

Les anomalies oncogéniques des SMP sont connues : BCR-ABL dans la LMC et la mutation JAK2 ds les SMP non LMC

III. Evolution et complications :

- Risque commun initial: les thromboses veineuses et artérielles favorisées par l'augmentation de la viscosité sanguine due à la masse globulaire circulante augmentée ds les polyglobulies et les propriétés particulières d'adhésion des plaquettes et des leucocytes dans tous les SMP
- Risque à moyen et long terme: évolution vers une leucémie aigüe de pronostic très sombre. La PV et la TE peuvent évoluer vers une myélofibrose dite secondaire

Leucémie Myéloïde chronique

I. Définition :

C'est un SMP caractérisé par une anomalie oncogénique toujours présente, la translocation chromosomique t(9,22) appelé également chromosome Philadelphie et/ou son équivalent moléculaire le gène de fusion BCR-ABL.

C'est une maladie rare mais exemplaire des progrès scientifiques et thérapeutiques en hématologie.

Elle se caractérise par l'absence de blocage de maturation lors de la phase chronique

II. Epidémiologie :

- Incidence : 15% de l'ensemble des leucémies. En Algérie, l'incidence annuelle est de 0,9 cas pour 100000 habitants (2016)
- Age : elle peut survenir à tous les âges, y compris chez les enfants. En Algérie, l'âge médian au moment du diagnostic est de 45 ans(2016)
- Sexe : prédominance masculine avec un SR : 1,2(2016)
- Etiologies: aucune étiologie n'est retrouvée, mais, il existe des facteurs de risque : radiations ionisantes et l'exposition prolongée au benzène

III. Physiopathologie :

- La maladie est liée à la survenue dans une cellule souche hématopoïétique d'une anomalie génétique spécifique, acquise, une t(9,22): une translocation réciproque et équilibrée touchant les chromosomes 9 et 22. Le chromosome 22 est raccourci par l'échange de matériel et est historiquement appelé chromosome de Philadelphie.
- La conséquence moléculaire de cette translocation est la formation d'un gène et d'un transcrit de fusion entre les gènes BCR (situé sur le chr 22) et ABL (situé sur le chr 9)
- Le gène ABL (Abelson) code une protéine à activité tyrosine kinase qui est alors délocalisée du noyau vers le cytoplasme et dont l'activité devient permanente par la fusion avec le gène BCR.
- Les conséquences cellulaires de l'activation de la protéine de fusion BCR-ABL sont:
 - Prolifération excessive des cellules de la lignée granuleuse
 - Diminution voire inhibition de l'apoptose
 - Perte de l'adhérence cellulaire au stroma médullaire des cellules leucémiques
 - Ce qui explique l'hyperleucocytose et la myélémie
 - BCR-ABL est la seule anomalie cytogénétique au cours de la phase chronique.

IV. Etude clinique : TDD LMC en phase chronique

1. Circonstances de découverte :

- Pesanteur de l'hypochondre gauche liée à la splénomégalie
- Signes généraux : asthénie, amaigrissement, fébricule, sueurs nocturnes, anorexie
- A l'occasion d'une complication : crise de goutte, priapisme, hémorragie, infarctus splénique
- Découverte fortuite à l'hémogramme réalisé de façon systématique : médecine de travail, bilan de santé.
- Bilan d'une splénomégalie

2. Tableau clinique :

- Peut-être normal
- La splénomégalie est le signe majeur, de volume variable, de consistance ferme, de surface lisse, indolore, mobile avec la respiration profonde. Le débord splénique doit être mesuré.
- Une hépatomégalie modérée peut s'observer.
- Une douleur provoquée à la pression du sternum est parfois notée (signe de Craver)

V. Etude biologique :

1. Hémogramme :

- Une hyperleucocytose supérieure à 50000/mm³, pouvant dépasser les 100.000/mm³, constituée de PN, PE et PB
- Le taux d'Hémoglobine peut être normal ou modérément abaissé (anémie normochrome normocytaire arégénérative)
- Le taux de plaquettes peut être normal ou thrombocytose fréquente

2. **FSP** : présence d'une myélémie constante et harmonieuse, faite de myélocytes, métamyélocytes et promyélocytes. Elle varie de 10 à 40%. Une éosinophilie (1 à 10%) et une basophilie (2 à 4%) peuvent s'observer. La blastose sanguine est faible $\leq 5\%$.
3. **Myélogramme** :
Inutile au diagnostic.
Il permet de réaliser une étude cytogénétique et de biologie moléculaire.
Il permet de rechercher une accélération ou une acutisation.
Le frottis est riche avec une hyperplasie importante de la lignée granuleuse $\geq 80\%$ des éléments avec une maturation harmonieuse.
4. **Etude cytogénétique** :
 - **Caryotype** : fait sur prélèvement médullaire. Il montre la présence du chromosome Philadelphie dans 95% des cas. Il permet de rechercher des anomalies chromosomiques additionnelles (trisomie du 8, 6,11, 19, PH1 dupliqué ...)
 - **FISH** : permet de visualiser directement la fusion BCR-ABL sous forme d'un signal jaune. Elle est recommandée en cas d'absence de PH1 au caryotype conventionnel, d'échec de caryotype ou de PH1 masqué (caryotype normal et BCR-ABL positive). Elle ne permet pas de visualiser les anomalies chromosomiques additionnelles. Elle permet d'évaluer la réponse cytogénétique au traitement.
5. **Biologie moléculaire** :
Indispensable au diagnostic et au suivi thérapeutique de la LMC.
Elle consiste à extraire l'ADN puis isoler le gène anormal BCR-ABL dans des cellules médullaires ou sanguines grâce à des marqueurs spécifiques de ce gène.
La technique de base est la PCR et ses dérivés : la RT-PCR et la RQ-PCR.
6. **AUTRES EXAMENS**:
Hyper uricémie peut se majorer au cours du traitement
LDH élevée
TS (IVY incision) allongé

VI. Evolution et complications :

- En absence de traitement, la LMC évolue de façon inéluctable vers une leucémie aigüe.
- Depuis l'avènement des anti-tyrosines kinases, l'espérance de vie des patients atteints de LMC en phase chronique, se rapproche de la population générale.
- La LMC évolue en 3 phases :
 - Phase chronique: voir TDD
 - Phase d'accélération : Inconstante, c'est la phase de transition entre la phase chronique et blastique.
 - ❖ Cliniquement: une altération de l'état général, fièvre, amaigrissement, sueurs, douleurs osseuses, accentuation du volume de la rate. Elle est suspectée devant une hyperleucocytose résistante au traitement et la présence d'ACA au caryotype
 - ❖ Biologiquement: L'un au moins des critères suivants est présent :
 - Blastes sanguins ou médullaires entre 15 et 29%
 - Blastes + Promyélocytes sanguins et médullaires $>30\%$ et blastes $< 30\%$
 - Basophiles sanguins $\geq 20\%$
 - Plaquettes $< 100000/\text{mm}^3$ en l'absence de toxicité médicamenteuse
- **Phase blastique ou de transformation aigüe :**
 - ❖ Tableau clinique d'une leucémie aigüe. La leucémie aigüe est de type LAL dans 20% des cas, LAM dans 50% des cas et indifférenciée dans 30% des cas.
 - ❖ Biologiquement: L'un au moins des critères suivants est présent
 - Blastes sanguins ou médullaires $\geq 30\%$
 - Atteinte blastique extra-hématopoïétique

VI. Scores pronostiques :

Le calcul doit être fait avant tout traitement

- **Score de SOKAL** : le plus utilisé car il est prédictif de la réponse et du risque de progression sous ITK, fondé sur un calcul intégrant 4 facteurs : âge, taille de la rate en cm, taux de plaquettes et % de blastes sanguins. Il sépare les patients en 3 groupes : faible risque (score $< 0,8$), risque intermédiaire (score entre 0,8 et 1,2) et risque élevé $> 1,2$

- **Score de HASFORD** : fondé sur un calcul intégrant 6 facteurs (ceux du Sokal + % basophiles et éosinophiles). Il sépare les patients en 3 groupes : risque faible (score ≤ 780), risque intermédiaire (score entre 781 et 1480) et risque élevé (score ≥ 1481)
- **Score d'EUTOS** : fondé sur la proportion des basophiles sanguins et la taille de la rate. Il sépare les patients en 2 groupes : risque faible (score < 87) et élevé (score ≥ 87)

VII. Diagnostic différentiel :

- **Hyperleucocytoses réactionnelles** : à une infection, un syndrome inflammatoire, un syndrome paranéoplasique (par hypersécrétion de facteurs de croissance stimulant la granulopoïèse). Elles sont transitoires et le plus souvent $< 50000/\text{mm}^3$. Le contexte clinique est évocateur, la myélémie est modeste, absence de basophilie et de blastes circulants et PH1 absent.
- **Myélémies réactionnelles** : secondaires à une infection, corticothérapie ou métastases médullaires d'une néoplasie profonde. Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et un caryotype normal.
- **Myélofibrose primitive** : touche les sujets âgés de plus de 60 ans, se caractérise par une Erythromyélocytose. La moelle osseuse est le siège d'une fibrose et le chromosome Philadelphie est absent.
- **Thrombocythémie essentielle** : pose un problème diagnostique en cas de LMC accompagnée d'une Hyperplaquettose importante. Elle se caractérise par une thrombocytose avec hyperleucocytose modérée et absence de PH1.
- **Leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC)** : C'est une entité frontière entre les Syndromes myéoprolifératifs et les syndromes myéodysplasiques. Il existe une hyperleucocytose avec une myélémie et une Monocytose $> 1000/\text{mm}^3$ avec absence de ph1 et du transcrit BCR-ABL.
- **LAL avec chromosome Philadelphie** : pose un problème de diagnostic différentiel avec la LMC en phase blastique. La présence d'une splénomégalie et d'une basophilie oriente vers la LMC acutisée.

VIII. Traitement :

1. **BUTS** : Obtenir la rémission hématologique complète, puis la rémission cytogénétique complète et idéalement la rémission moléculaire complète et durable.
 - Rémission hématologique complète : définie par l'absence de splénomégalie, $\text{GB} < 10000/\text{mm}^3$, absence de myélémie et plaquettes $< 400000/\text{mm}^3$.
 - Réponses cytogénétiques (RCy) :
 - Réponse cytogénétique complète (RCyC) : PH1 = 0%
 - Réponse cytogénétique absente : PH1 $> 95\%$
 - Réponse moléculaire:
 - RM majeure (RMM) : $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$, $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\%$; si ratio $\text{BCR-ABL} / \text{ABL} =$ ou $< 0.0031\%$
 - RM complète: si BCR-ABL/ABL indétectable
2. **MOYENS** :
 - ❑ **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE**:
 - Hyperhydratation alcaline à $3\text{l}/\text{m}^2$; Zyloric à la dose de $10\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ et cytophères en cas de leucostase ou de priapisme.
 - ❑ **TRAITEMENT SPECIFIQUE**:
 - **HYDROXYUREE (HYDREA)** : gélule à 500mg. IL permet d'obtenir une rémission hématologique sans rémission cytogénétique ni moléculaire
Effets secondaires : macrocytose, aphtose, ulcère de jambe, sècheresse cutanée
 - **INTERFERON ALPHA** : à la dose de $5\text{Mu}/\text{m}^2$ 3 fois/ semaine puis adaptée en fonction de la tolérance. Il permet d'obtenir une rémission cytogénétique
ES : dépression, fièvre, Sd pseudo grippal, anorexie, asthénie.
 - **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : nécessite un donneur familial HLA compatible.
ES : aplasie, rechute, GVH aigüe et chronique
 - **Anti-tyrosines kinases (ITK)** :
 - IMATINIB (GLIVEC) : ITK 1ère génération gél 400mg et 100 mg
ES : œdèmes superficiels, troubles digestifs, crampes musculaires, cytolysse, aplasie, fatigue, Il permet d'obtenir une rémission hématologique complète à 5 ans dans 98% des cas, une RCyC à 5 ans dans 87% des cas et une RMM à 4 ans dans 80% des cas.
 - DASATINIB (spycel) : cp 50 et 70 mg ITK 2ème génération

- NILOTINIB (tasigna) : cp 150 mg et 200 mg ITK 2ème génération
- ITK 3ème génération : PONATINIB

3. **INDICATIONS :**

- **PHASE CHRONIQUE** : si $GB \geq 50000/mm^3$: HYDREA à 50mg/kg/j pendant 15j ou thrombocytose $> 1000000/mm^3$ puis IMATINIB 400mg/j
- **PHASE ACCELEREE** : IMATINIB 800mg/j ou ITK 2ème génération
- **PHASE BLASTIQUE** : polychimiothérapie+ ITK 2ème génération
- **LMC sur grossesse** : Interféron α PEGYLE
- **Allogreffe de cellules souches périphériques** : sujet jeune < 20 ans ou échec aux ITK ou mutation T315I
- **Intolérance ou résistance à l'IMATINIB** : ITK 2ème génération

4. **Surveillance :**

- Examen clinique : mesure du débord splénique et effets secondaires du traitement
 - Sous Imatinib : FNS, bilan hépatique et rénal 1x/semaine le 1er mois puis 1x/mois puis 1x/3 mois
- Caryotype: M3, M6, M12, M18 et si RCyC 1fois / An
RT-PCR: M3, M6, M12, M18 et si RMM ou Profonde 1fois / An

CLASSIFICATION OMS 2016 des SMP

CRITERES	PG VAQUEZ	MYELOFIBROSE PRIMITIVE	THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE
CRITERES MAJEURS	-Hb $> 16,5$ g/dl ou Ht $> 49\%$ chez l'homme -Hb > 16 g/dl ou Ht $> 48\%$ chez la femme ou augmentation de la masse sanguine ($> 25\%$ au-delà de la valeur normale attendue)	Absence de critères diagnostiques de l'OMS d'un SMP ou SMD ou autres hémopathies myéloïdes	Absence des critères diagnostiques des autres SMP ou SMD ou autres hémopathies myéloïdes
	BOM: -prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose) -prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures	BOM: prolifération mégacaryocytaire avec atypies morphologiques et une fibrose reticulinique ou collagène	BOM: prolifération prédominante des mégacaryocytes
	Mutation JAK2+ (V617 ou Exon 12)	Mutation JAK2+ Si négative: éliminer les causes de MF secondaires	Présence de la mutation V617 de JAK 2, ou CAL R ou MPL (rare) Si absente : éliminer les autres causes de thrombocytose réactionnelle
			Thrombocytose $\geq 450 000/mm^3$

