

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

I-Définition

La LMC est une hémopathie maligne chronique caractérisée par :

- 1-Une prolifération granuleuse dans la moelle osseuse mais aussi dans le foie, la rate avec passage d'éléments granuleux +/- immatures dans le sang périphérique.
- 2-L'existence d'une anomalie chromosomique acquise : le chromosome Philadelphie (ph1) retrouvé dans la majorité des cas (95% des cas).

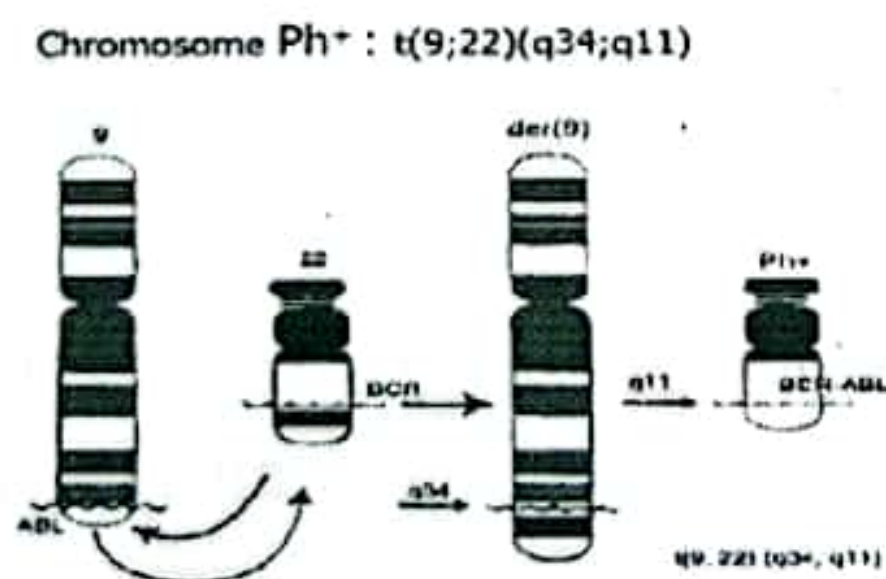
II-Epidémiologie

- C'est une maladie de l'adulte jeune entre 20 et 50 ans.
- Elle atteint les 2 sexes avec une prédominance masculine
- Elle survient parfois à la suite d'exposition aux radiations ionisantes ou au benzène, dans ce cas elle est considérée comme maladie professionnelle. mais en général on ne connaît pas la cause de l'apparition du ch. ph1 responsable de la maladie

III- Physiopathologie

La prolifération est due à une anomalie acquise de la cellule souche hématopoïétique : C'est une anomalie cytogénétique due à la présence du chromosome Philadelphie (ph1) qui résulte d'une translocation du chromosome 9 et du chromosome 22 et qui est quasi constante dans la LMC.

LMC : Cytogénétique



Toutes les cellules d'origine myéloïdes granuleuses, erythroblastiques, mégacaryocytaires, ainsi que les lymphocytes B sont porteuses de la translocation t(9;22).

Cette anomalie, la t(9 ;22) met en contact un site oncogène (ABL) situé sur le chromosome 9 et une région du chromosome 22 appelée < major break cluster région > (M-BCR) mise en évidence sur le caryotype des cellules médullaires et surtout par les techniques de biologie moléculaire : chromosome de Philadelphie, il s'agit d'un gène hybride BCR – ABL dont le produit est un ARN messager dont la traduction code pour une protéine responsable de son activité oncogène, dont l'activité tyrosine kinase est un élément essentiel de sa fonction leucémogène.

IV- Les Signes Cliniques

-Circonstance de découverte

Elle est le plus souvent diagnostiquée par hasard à l'occasion d'une prise de sang, un taux de GB est anormalement élevé.

Cependant le diagnostic peut être réalisé lors d'une fatigue générale, un amaigrissement, voire douleurs de l'hypochondre gauche.

Certaines personnes peuvent être dépistées lors d'un scanner ou d'une échographie où l'on détecte une rate de taille augmentée (SPM) caractéristique de la LMC.

-Les signes cliniques

Le signe majeur est la splénomégalie retrouvée dans 95% des cas, souvent isolée mais considérable atteignant le pubis, elle est de consistance ferme, indolore et de surface régulière responsable d'une sensation de pesanteur abdominale, troubles dyspeptiques, ballonnement abdominal voire des douleurs abdominales, il existe parfois une hépatomégalie.

V- Les Signes Biologiques

-Hémogramme :

GB : une hyperleucocytose considérable $\geq 100000/\text{mm}^3$, elle est faite de PNn dont le pourcentage ne dépasse pas 30 à 50% et une myélemie $> 20\%$, elle correspond au passage sanguin anormal d'éléments immatures de la granulopoïèse : myélocytes, métamyélocytes et promyélocytes.

GR : l'anémie est fréquente mais souvent très modérée normochromenormocytaire.

Les plaquettes : le nombre est normal ou élevé pouvant atteindre 1 million / mm^3 .

-Le myélogramme : il n'est pas indispensable au diagnostic.

- le caryotype : c'est l'étude chromosomique qu'on fait sur les cellules de la MO ou du sang périphérique et confirme le diagnostic en montrant la présence du chromosome ph1 dans 95% des cas.

-la FISH permet de montrer le transcrit bcr-abl

-la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) :c'est une technique puissante qui permet d'étudier le gène anormal (bcr- abl).

VI- Le Diagnostic Positif : il repose sur

1-l'existence d'une hyperleucocytose avec une myélémie associée à une SPM.

2-la présence d'un chromosome ph1 sur le caryotype médullaire et/ ou du gène de fusion bcr – abl en FISH et de aRNm hybride en biologies moléculaire.

VII- Le diagnostic différentiel : il se pose avec :

A-Une myélémie réactionnelle ou secondaire, dans ce cas la myelémie est transitoire

-Accompagnant une polynucléose neutrophile

-Réparation d'une aplasie post chimio : agranulocytosemédicamenteuse, anémie par hémorragie ou par hémolyse.

B-Autre syndromes myéloprolifératifs

1. Maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive

Son diagnostic porte sur l'augmentation de la masse sanguine, reflétée par (HT >54%, GR>6 millions/mm³ et VGT >120%), la présence d'une hyperplasie médullaire globale, à prédominance érythroblastique et mégacaryocytaire. Le caryotype montre l'absence du chromosome Philadelphie, pas de transcrit BCR-ABL et la mutation JAK2est positif dans 97% des cas .

2. Thrombocythémie essentielle

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée (15 à 20G/L), la myélémie est rare .C'est un diagnostic d'élimination. La mutation JAK2 est positive dans 50% avec l'absence du chromosome Philadelphie .

3. Myélofibrose Primitive

La myélofibrose primitive ou splénomégalie myéloïde, se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans .Elle se caractérise par une érythroblastose > 10%, une faible myélémie et dystrophie érythrocytaire (dacryocytes, schizocytes). Le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique. Le transcrit BCR-ABL est absent. La mutation JAK2est positive dans 50% des cas

VIII- Pronostic

Selon l'indice de SOKAL qui prend en compte selon une relation mathématique les critères suivants :

- Le sexe

- L'âge
- La taille de la rate en cm
- Le nombre des plaquettes %
- Le nombre de blastes %
- L'hématocrite %

Ce qui définit 3 groupes de patients :

- Le risque élevé (indice > 1.2) avec une médiane de survie à 35 mois
- Le risque intermédiaire (indice compris entre 0.8 et 1.2) médiane de survie à 52 mois
- Le risque faible (indice < 0.8) médiane de survie à 66 mois

IX- Evolution-Complications

En absence de traitement réellement curateur, elle se fait en 3 phases :

- 1- La phase chronique : qui correspond le plus souvent à la phase de diagnostic et caractérisée par un excès de GB et une augmentation du volume de la rate.
- 2- La phase accélérée : transitoire entre la phase chronique et la phase aigue
- 3- La transformation blastique avec les signes cliniques et biologiques de la LA.

Les complications sont Liées à :

- 1-L'hyperleucocytose sont : phlébites des MI, priapisme (thrombose des corps caverneux) et infarctus splénique
- 2-Complications hémorragiques sont liées à une thrombopathie, plus rarement à une thrombopénie (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématome).
- 3-les complications en rapport avec une hyper uricémie : Crises de goutte, coliques néphrétiques et
- 4-les complications iatrogènes : l'aplasie médullaire

X-Traitement

1-Traitement préventif : de la lyse cellulaire s'il existe une hyperleucocytose importante

- Une hyperhydratation ou boissons abondantes
- Un traitement hypo-uricémiant : allopurinol ou zyloric. Cp à 100 et à 300mg donné à la dose de 10 mg / kg / jr. Effets secondaires : éruption prurigineuse ; cytolyse hépatique ; nausées ; vomissement.

2- La Chimiothérapie

- trtmyélofreinateur : hydrea(hydroxy-urée) gel à 500 mg.il est utilisé lors du diagnostic en association avec l'imatib pour réduire l'hyperleucocytose.
- l'interferon alpha : permet d'obtenir des rémissions cytogénétiquesindiqué chez la femme enceinte.
- Misulban : beaucoup plus toxique que l'Hydrea .

3- la GMO : c'est à ce jour le seul traitement qui permet d'obtenir une guérison.

4- Traitement de la LMC par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) :

La stratégie thérapeutique actuelle est l'utilisation des anti-tyrosines kinase : imatinib Molécule récente. Agit spécifiquement contre la cellule cancéreuse, inhibe la tyrosine-kinase et induit la lyse de toute cellule exprimant bcr-abl à la dose de 400 mg/ jour en continu, per os et en cas de résistance à l'imatinib on donne le Dasatinib à raison de 50 mg/ jour ou le Nilotinib à la dose de 800 mg / jour .

XI-CONCLUSION

La LMC est une maladie de l'adulte jeune par contre la LLC est une maladie du sujet âgé, avec une prédominance masculine, la symptomatologie clinique et biologique reste classique dans les deux pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1/ K.Djouadi-Lahlou. Approche épidémiologique de la LMC en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie N°00 mars 2009. 16-18.

2/Hochhaus A et al, Blood 2007;109(6):2303-9

La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

I-Définition

C'est une hémopathie maligne chronique appartenant aux syndromes myéloprolifératifs chroniques, caractérisée par une accumulation progressive dans le sang, la MO et les organes lymphoïdes de petits lymphocytes matures immunologiquement incompetents et généralement de la lignée B.

II-Epidémiologie

La LLC est 2fois moins fréquente que la LMC et 3 fois plus importante chez l'homme que chez la femme, et d'étiologie inconnue. Elle touche en général les sujets de plus de 60 ans.

La LLC est la moins maligne des leucémies, d'évolution lente et reste stable pendant plusieurs années.

III- Physiopathologie

C'est une prolifération monoclonale de Lymphocytes B dont le développement tumoral résulte d'une inhibition du processus de mort cellulaire programmé (apoptose) que d'une prolifération cellulaire accrue. la maladie est plus accumulative que proliférative, cette accumulation se fait au niveau du sang, la MO, organes lymphoïdes et tout les viscères.

Ces lymphocytes possèdent des Ig de surface qui peuvent être à l'origine de cytopénie auto-immunes. Quant l'accumulation atteint une certaine importance, les signes d'insuffisance médullaires apparaissent.

IV- Les signes cliniques

Le syndrome tumoral est fait :

- d'ADP superficielles généralisées, bilatérales et symétriques, fermes, mobiles, indolores , non compressives et profonds
- d'une splénomégalie modérée dans 60 à 70 % des cas.
- rarement une hépatomégalie.

V- Les signes biologiques

-hémogramme : montre une hyperleucocytose entre 50000 et 100000 éléments /mm³ faite essentiellement d'une hyper lymphocytose (70- 98%)

La cytométrie en flux (CMF) est nécessaire et suffisant pour le diagnostic

(le score de Matutes ≥ 4), CD5 +, CD 23 +, FMC 7 : faible expression, CD 79b-, faible expression des chaînes légères kappa et lambda .

-MO et PBO ne sont pas indispensables au diagnostic.

-Le test de Coombs direct peut être positif dans 20% des cas.

-immunophénotypage des lymphocytes sanguins : CD 20 et CD 19 positifs, CD5 positif marqueurs des lymphocytes T .

VI- Evolution – complications

-l'évolution est chronique et se fait essentiellement par poussées

- des complications peuvent survenir à type :

*d'infections : sont la cause principale de décès, elles sont surtout bactérienne et touchent la peau et les appareils respiratoire et rénal.

*de cytopénies : peuvent être en rapport avec l'envahissement médullaire ou d'origine immunologique

*Le syndrome de Richter qui est une transformation en LNH à grandes cellules

*La transformation lymphoblastique en leucémie aigue

VII-Diagnostic positif

Il est évoqué chez un sujet âgé, présentant de poly adénopathies généralisées, bilatérales et symétriques avec ou sans SPM, avec une hyper lymphocytose sanguine > 15000 éléments/mm³ ou ≥ 5000 éléments/mm³ persistant pendant 3 mois et confirmé par la CMF

VIII-Diagnostic différentiel

1-En cas d'ADP il faut éliminer :

- les ADP infectieuses souvent subaigus ou aigues

- Les ADP tuberculeuse

-Les formes leucémiques des LHN à petites cellules dont le diagnostic est posé par la biopsie ganglionnaire.

2-En cas d'hyperleucocytose modérée, éliminer une lymphocytose réactionnelle observée dans les infections virales : MNI ; toxoplasmose.

3-En cas d'hyper lymphocytose franche ; éliminer la maladie de Waldenström : infiltration lymphoplasmocytaire ; IgM > 5 g/l.

4-en cas d'une splénomégalie éliminer :

- une leucémie à tricholeucocytes : pan cytopénie associée à une volumineuse SPM.

- un LHN splénique : hyperleucocytose modéré avec des lymphocytes circulants portant de petites villosités avec une volumineuse rate.

IX-Pronostic

Les facteurs reconnus comme éléments de pronostic de la LLC sont le syndrome tumoral et l'existence ou non d'une cytopénie

La classification de Binet

Stade	Critères	Moyenne de survie
A	Moins de 3 aires ganglionnaires atteintes sans anémie ni de thrombopénie	Sensiblement identique à celle de la population saine demêmeâge
B	3 aires ou plus sans anémie ni de thrombopénie	6ans
C	Anémie Hb< 10g/dl ou thrombopénie < 100000/mm3	18 mois

Les territoires ganglionnaires pris en considération sont ;

- les aires cervicales (uni ou bilatérale)
- les aires axillaires (uni ou bilatérale)
- les aires inguinales (uni ou bilatérale)
- la rate et le foie

X- Traitement

1-But :-améliorer la moyenne de survie et espérer une guérison

-éviter l'apparition des complications et de les traiter.

2-Moyens :

- Traitement symptomatique :

Il est très important : une antibiothérapie préventive, une corticothérapie en cas de cytopénie immunologique, une transfusion en cas d'anémie mal tolérée.

- Chimiothérapie avec :

* mono chimiothérapie : de type chloraminophène(chlorambucil) CP à 2 mg à raison de 0.7 mg/kg /jr pendant 5 jours en traitement continu ou en cures discontinu.

*poly chimiothérapie : de type COP (Cyclophosphamide , Oncovin , Prédnisone)
ou CHOP c'est le COP + adriamycine(H) Se fait en cure de 5 jours/ mois(12 cures au total),
ou l'association R-FC (rituximab –fludarabine-cyclophosphamide) est devenue la thérapeutique
standard de première intention .

* Allogreffe de MO :garde de rares indications

3- Indications :

- stade A : abstention ou mono chimiothérapie
- stadeB : mono chimiothérapie ou poly chimiothérapie type R-FC.
- stade C : poly chimiothérapie type COP, CHOP, FC, ou FCR .