

Leucémies chroniques

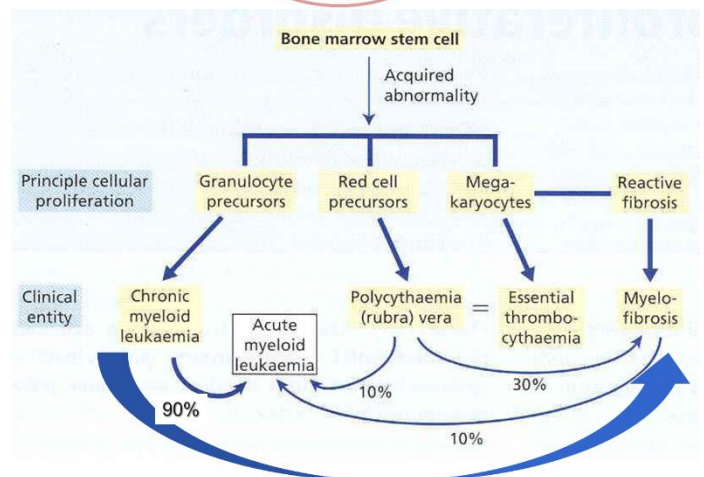
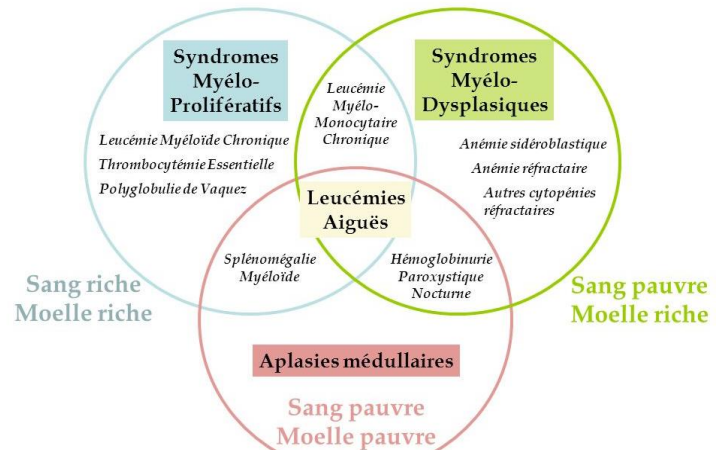
Syndromes Myélo-Prolifératifs (SMP)

Définition

Groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisée par une prolifération clonale d'un précurseur myéloïde aboutissant à la production de cellules matures en excès (polynucléaires, globules rouges, plaquettes)

Généralités

- Prolifération sans blocage de maturation
- Atteinte d'une cellule souche pluripotente
- Monoclonalité (possibilité de marqueurs génétiques)
- Le risque initial commun est la thrombose
- Évolution possible vers une leucémie aiguë
- Myélofibrose fréquente, à degré variable
- 4 maladies :
 - Leucémie Myéloïde Chronique
 - Maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive
 - Thrombocytémie essentielle
 - Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive
- Syndromes myélo-prolifératifs atypiques et Syndromes Myélo-Prolifératifs/Myélo-Dysplasiques
- L'anomalie initiale touche la cellule souche pluripotente : dans la leucémie myéloïde chronique, l'anomalie caryotypique (chromosome Philadelphie) est retrouvée dans les précurseurs médullaires des 3 lignées hématopoïétiques (granuleux, érythroblastes, mégacaryocytes) et dans le lymphocytes B, ceci explique que dans les SMP les 3 lignées sanguines peuvent être concernées



Diagnostic

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) : BCR-ABL1 (translocation 9;22) positif
- Polyglobulie de Vaquez (PV) : mutation JAK2 (V617F) (97%)
- Thrombocytémie essentielle (TE) : mutation JAK2 (50%)
- Myélofibrose primitive : mutation JAK2 (50%)

Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

Généralités

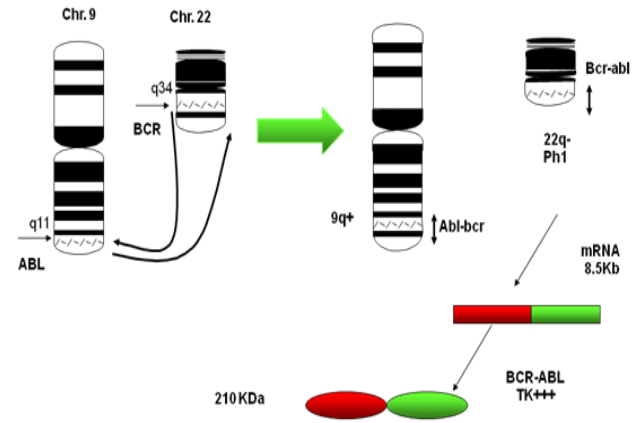
- Syndrome Myélo-Prolifératif chronique : atteinte des Cellules Souches Pluripotentes
- Prolifération prédominante de la lignée granuleuse
- Marqueur de clonalité : chromosome Philadelphie ou Ph dans 95% des cas
- Gravité ++ mais progrès thérapeutiques

Physiopathologie

t(9;22)(q34;q11) → gène hybride bcr-abl → protéine anormale bcr-abl (210 Kd) à forte activité tyrosine kinase non régulée → stimulation de la prolifération cellulaire

Mécanismes d'action de la protéine bcr-abl :

- Phosphorylation de substrats transmembranaires (c-kit, récepteur du PDGF) → action mitogénique
- Réduction de l'adhésion cellulaire au stroma → défaut de régulation négative
- Diminution de la réponse aux stimuli apoptotiques



Epidémiologie

- Maladie fréquente : 0.38 cas/100.000 habitants/an
- 15-20% des leucémies
- Peut se voir à tout âge, adulte jeune en particulier, entre 30 et 50 ans
- Sex-ratio (H/F) : 1.3
- Etiologie : peu connue, peu de preuve de facteurs génétiques
- Augmentation de l'incidence
 - Survivants de Nagasaki et d'Hiroshima
 - Après irradiation ionisante
 - Exposition au benzène → Maladie professionnelle

Evolution naturelle

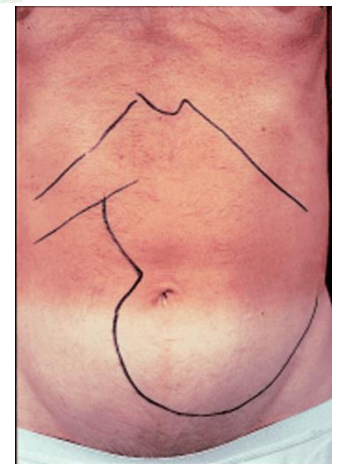
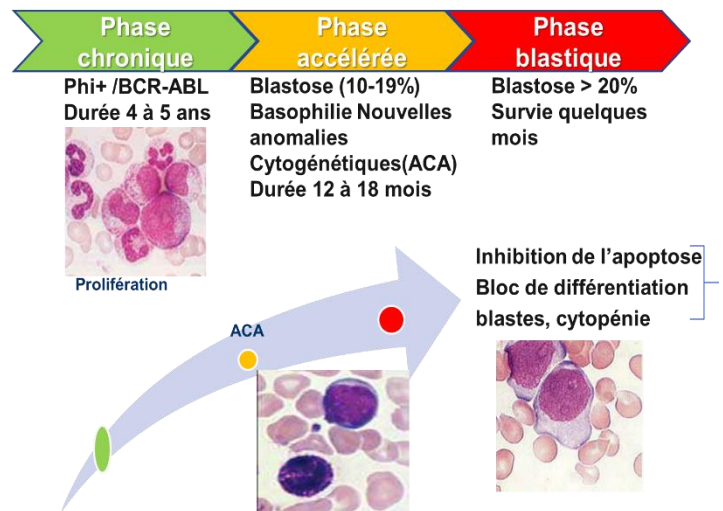
- **Phase chronique :**

➢ Circonstances de découverte :

- Splénomégalie (95% des malades)
- Signes généraux
- FNS
- Complications d'emblée : thromboses (veineuse, priapisme), hémorragies, colique néphrétique, crise de goutte

➢ Signes cliniques : pauci-Symptomatique

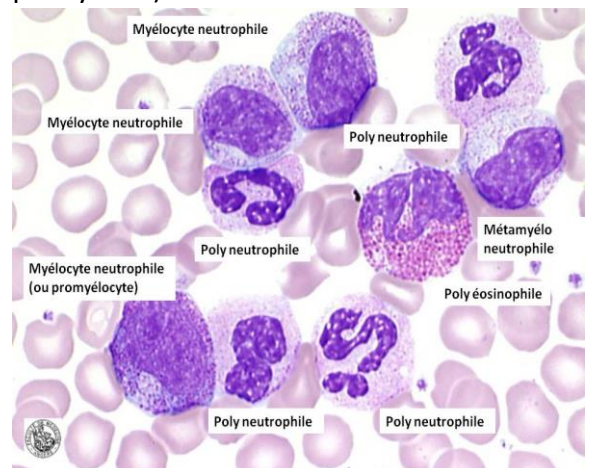
- Signes généraux : inconstants, amaigrissement, anorexie, lassitude, sueurs nocturnes, fébricule
- Splénomégalie : taille variable, parfois énorme, peut manquer cliniquement (échographie)
- Troubles digestifs (sensation de plénitude), constipation, pesanteur et douleur de l'hypochondre gauche
- Hypoventilation basale gauche
- Signe de Craver : inconstant, douleur osseuse à la pression du sternum à hauteur du 5^e espace intercostal
- Hépatomégalie
- Absence d'adénopathies
- Etat général habituellement conservé



➤ **Signes biologiques :**

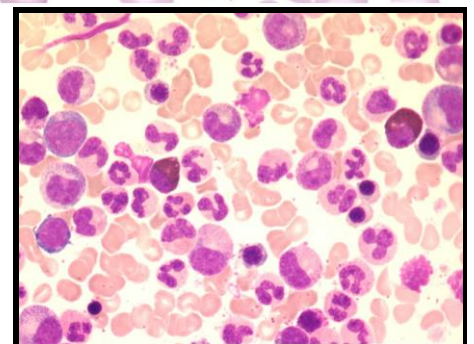
▪ **Hémogramme :**

- ✓ Hyperleucocytose très variable (100.000 à 1.000.000/mm³ dans 50%)
- ✓ Polynucléose neutrophile (30-40%), basophilie ++ et éosinophilie
- ✓ Myélémie (30-50%) équilibrée (> 20%) : composée de tous les stades de maturation granuleuse métamyélocytes > myélocytes > promyélocytes > rares blastes, sans hiatus de maturation +++
- ✓ Hémoglobine normale ou modérément diminuée (anémie normocytaire, normochrome, non régénérative)
- ✓ Plaquettes normales ou souvent augmentées
- ✓ Forme thrombocytémique de LMC
- ✓ Panmyose : hyperleucocytose majeure, polyglobulie, thrombocytémie
- ✓ Les trois lignées granulocytaires sont augmentées : neutrophiles (40-60%), éosinophiles (5-10%), basophiles (2-15%). Excès quasi constant
- ✓ Cette augmentation des trois lignées est très caractéristique de la LMC.
- ✓ Monocytose est élevée en valeur absolue, mais inférieure à 3 %.
- ✓ Lymphocytes : nombre normal mais parfois augmenté en valeur absolue (augmentation du nombre de lymphocytes T)
- ✓ Myélémie importante : 20-50 % des leucocytes et tous les stades de la maturation granuleuse sont représentés. Moins de 5% de blastes circulants. Elle correspond à un passage sanguin anormal, d'éléments immatures de la granulopoïèse (myélocytes, métamyélocytes, promyélocytes et à moindre degré les myéloblastes).



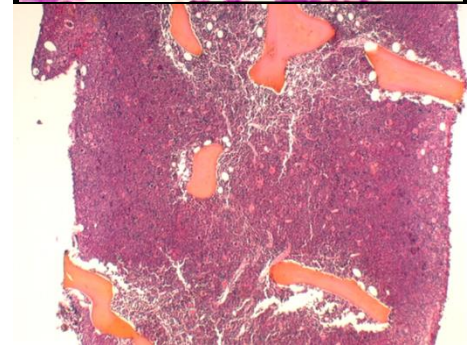
▪ **Myélogramme :**

- ✓ Moelle très riche
- ✓ Hyperplasie granuleuse (80-90 %), maturation normale éosinophilie et basophilie médullaire, pas d'excès de blastes
- ✓ Le myélogramme est identique au frottis sanguin
- ✓ Inutile au diagnostic, n'est réalisé que pour faire une cytogénétique médullaire



▪ **Biopsie médullaire (non nécessaire) :**

- ✓ Richesse très augmentée
- ✓ Hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire
- ✓ Densification réticulinique (10%)



▪ **Etude cytogénétique de la moelle :**

indispensable ++, couplée au myélogramme, chromosome Philadelphie ou Ph1, translocation t(9;22)(q34;q11), 95% des LMC typiques, présent en général dans 100% des métaphases. Par analyse des chromosomes après culture de moelle, inconvénients : délai de réponse de plusieurs jours, rares LMC (5 à 10%) Ph négatives en cytogénétique conventionnelle qui seront détectées par : FISH, biologie moléculaire RT-PCR

- ✓ **Chromosome Philadelphie (Ph)** : anomalie caryotypique acquise, translocation t(9;22)(q34;q11), touchant une cellule souche pluripotente, présent dans 100% des cellules myéloïdes, des lymphocytes B descendant de cette cellule souche. Equivalent moléculaire : réarrangement des 2 gènes cellulaires ubiquitaires Bcr et Abl en un gène de fusion fonctionnel Bcr-Abl codant pour une protéine à activité tyrosine kinase constitutionnelle, acteur principal de la transformation maligne
- ✓ **Anomalies cytogénétiques surnuméraires** : de pronostic défavorable : perte du Y, trisomie du 8, duplication du Ph+, isochromosome 17q
- **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 rétro-transcription (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 +++
- **Hyper-uricémie fréquente** : à traiter ou à prévenir (allopurinol, urate-oxydase)
- **Thrombopathie possible** : allongement du temps de saignement, défaut d'agrégation, déficit en V
- **Lysosyme sanguin + urinaire**
- **Bilan thromboembolique**
- **Artefacts *in vitro*** : fausse hypoglycémie, fausse hyperkaliémie, fausse macrocytose
- **Augmentation de la vitamine B12 sanguine** : jusqu'à 10 fois la normale, par augmentation du transporteur transcobalamine 1 synthétisé par les granulocytes (mais cette vitamine B12 est peu disponible pour l'hématopoïèse)
- **Augmentation des LDH sériques**
- **Scores pronostiques** :
 - **Score de Sokal** :
 - ✓ **4 paramètres** : taille de la rate, hémocrite, plaquettes, % de blastes
 - ✓ **3 groupes** : faible risque, risque intermédiaire, risque élevé
 - **Autres scores pronostiques**
- **Evolution** :
 - **Complications hématologiques** :
 - ✓ **Hémorragies liées à la thrombopathie**
 - ✓ **Thromboses liées à l'hyperleucocytose et l'hyper-plaquettose** :
 - ❖ **Veines sus-hépatiques** : syndrome 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
 - **Complications métaboliques** :
 - ✓ Hyper-uratiques.
 - ✓ Insuffisance rénale par tubulopathie au lysozyme.

- **Phase accélérée** (inconstante) : durée de quelques mois, précède la transformation en leucémie aiguë, symptomatologie variable, augmentation de taille de la rate, contrôle plus difficile des anomalies sanguines, augmentation des basophiles, excès de blastes, anémie, thrombopénie, anomalies cytogénétiques additionnelles
- **Transformation en leucémie aiguë** (> 20% blastes) : myéloblastique (M1 à M7, 70 à 80%), lymphoblastique (20 à 30%)
 - **Signes** :
 - Altération de l'état général
 - Signes d'insuffisance médullaire
 - Cliniques (anémie, infections, hémorragies)
 - Biologiques (cytopénies)
 - Douleurs osseuses, localisations diverses
 - Anomalies cytogénétiques surajoutées
 - Très mauvais pronostic +++ : résistance au traitement
- **Survie médiane** : 5 ans avant les progrès thérapeutiques (allogreffe, Interféron, Imatinib)

Diagnostic positif

Au total, le diagnostic de LMC repose sur :

- Existence d'une hyperleucocytose avec myélémie > 20% associée à une splénomégalie
- Présence du chromosome Ph1 sur le caryotype médullaire et/ou du gène de fusion bcr-abl en FISH et de l'ARNm hybride en biologie moléculaire

Diagnostic différentiel

- **Polynucléoses neutrophiles et myélémies** : états infectieux ou inflammatoires sévères (leucocytes rarement > 50 G/L, myélémie modérée < 15%, absence d'excès de polynucléaires basophiles)
- **Autres syndromes myéloprolifératifs** : la recherche de la mutation JAK2 est possible : elle n'est jamais présente dans la LMC
- **Syndrome paranéoplasique** : par synthèse de cytokines stimulant la granulopoïèse (leucocytes parfois > 100G/L, sans myélémie) ➔ la situation clinique est différente

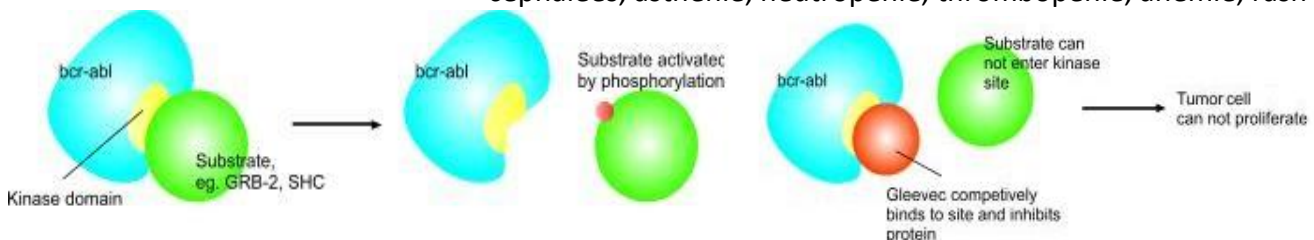


Traitement

En phase chronique

- **But** :
 - **Rémissions** : hématologique, cytogénétique, moléculaire
 - **Complications** : lutter contre les désordres métaboliques
 - Viser la guérison
- **Critères de réponse** :
 - **Réponse Hématologique Complète (RHC)** : absence de splénomégalie, leucocytes < 10x10⁹/l, formule normale, absence de myélémie, plaquettes normales. Myélogramme non-requis
 - **Réponse Cytogénétique** :
 - **Minime** : 66-95% mitoses Ph+
 - **Mineure** : 36-65% mitoses Ph+
 - **Majeure (RCM)** : 1-35% de mitoses Ph+
 - **Complète (RCC)** : 0% mitoses Ph+

- **Réponse moléculaire** : détection ou non de la maladie résiduelle (ARN messager hybride bcr-abl) par RT-PCR qualitative ou "quantitative", intérêt pour le suivi des patients en rémission cytogénétique complète après traitement
- **Traitement des complications** : en ambulatoire, hyperhydratation, cytophérèse, hypo-uricémiants
 - **Goutte et priapisme** : traitement médical
 - **Splénectomie ou irradiation splénique** : ne sont plus utilisées
- **Moyens thérapeutiques** :
 - **Mono-chimiothérapie** (hydroxyurée) : entraîne des réponses hématologiques mais ne prolonge ni la phase chronique ni la survie, n'induit pas de réponses cytogénétiques, reste très utilisée pour la cyto-réduction initiale ou en cas de contre-indication aux autres traitements
 - **Poly-chimiothérapies** (NON !) : baisse voire disparition transitoire de la population Ph+, toxicité, morbidité, mortalité ++, survie non améliorée, intérêt éventuel pour purge *in vivo* avant autogreffe
 - **Allogreffe géno-identique de moelle** : seul traitement curateur, capable d'éradiquer le clone malin au sens moléculaire, limitations liées à l'âge et à l'existence d'un donneur intrafamilial compatible : 15%, morbidité, mortalité, survie à long terme : 70%
 - **Autogreffe de cellules souches**
 - **Interféron alpha recombinant** : femme enceinte
 - Voie sous-cutanée, dose moyenne : $5 \cdot 10^6$ UI/j
 - **Toxicité +++** : asthénie, syndromes dépressifs, toxicité hépatique...
 - **Association interféron - cytosine arabinoside** : augmente la survie par rapport à l'interféron seul
 - **Interféron retard** (PEG interféron) : une injection par semaine
 - **Anti-tyrosine kinase** :
 - **1^{ère} génération** : Mesylate (Imatinib)
 - ✓ Glivec® (Imatinib mesylate) est un inhibiteur de l'activité kinase de ABL. Il se présente sous forme de capsule et est très bien absorbé.
 - ❖ $T_{1/2}$ (Imatinib) = 18 h
 - ❖ $T_{1/2}$ (N-desmethyl-Imatinib) = 40 h
 - ❖ Imatinib Mesylate (STI 571) : Glivec, inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de la protéine bcr-abl (210 ou 190 Kd), fixation sur le site de liaison de l'ATP à la protéine bcr-abl, produit de synthèse, inhibe *in vitro* la formation de colonies bcr-abl + à partir de cellules de LMC
 - ❖ Voie orale en une seule prise par jour, posologie : 400 mg ou plus
 - ❖ **Toxicité** : faible : œdèmes, nausées, vomissements, diarrhée, myalgies, céphalées, asthénie, neutropénie, thrombopénie, anémie, rash cutané

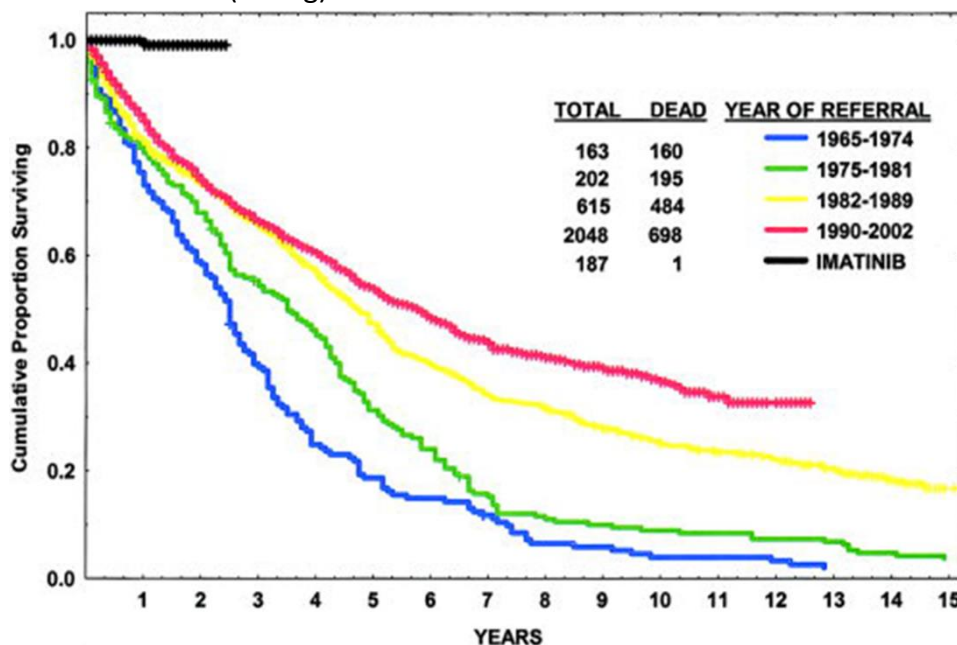


- ❖ Taux de réponse hématologique complète : 95%
- ❖ Taux de réponses cytogénétiques majeures : 85%
- ❖ Taux de réponses cytogénétiques complètes : 74%
- **Essai phase II multicentrique** : évolution ultérieure en cas de RCM, 84% maintien de la RCM sous traitement, 16% rechutes cytogénétiques (Médiane = 12 mois), accélération, retour de RCC à RCM, RHC persistante

- **Réponse moléculaire** : objectif majeur du traitement, une réponse moléculaire complète et persistante peut faire espérer une guérison, critère majeur de réponse depuis l'imatinib, une réponse moléculaire précoce et significative (3 logs) a une valeur prédictive d'une rémission moléculaire ultérieure, importance d'évaluer une réponse précoce si une allogreffe est une alternative thérapeutique, critère de jugement de l'essai SPIRIT
- **Autres études** : augmentation des doses : 600 – 800 mg/j, associations de médicaments de mécanismes d'action différents (Glivec + interféron pegylé, Glivec + Aracytine)
 - ✓ **Objectifs** : augmenter la réponse moléculaire, augmenter la survie
- **Problèmes posés** : résistance secondaire, mutations de bcr-abl, amplification génique de bcr-abl, autres mécanismes, évolutions clonales, risque d'émergence de myélo-dysplasies, durée de la réponse et effets secondaires à long terme ? survie à long terme ?
- **Imatinib Mesylate ou allogreffe en 1^{ère} intention ?** Problème difficile si existence d'un donneur compatible. Tenir compte : du score de Sokal (chances de réponse moléculaire sous imatinib ?), de la réponse précoce à l'imatinib, des éléments pronostiques de l'allogreffe (scores prédictifs) : âge, type de donneur...

En phase accélérée et transformation aigüe

- **Traitements classiques** :
 - **Hydroxyurée et interféron** : inefficaces
 - **Poly-chimiothérapie** :
 - **Transformation aigüe myéloblastique** : 20% de réponses
 - **Transformation aigüe lymphoblastique** : 50% de réponses
 - Rechute rapide et décès
 - **Allogreffe de moelle** : mauvais résultats
 - **Imatinib Mesylate** : supérieur aux autres traitements, réponses beaucoup moins fréquentes qu'en phase chronique et transitoires, association imatinib + autres traitements ?
 - **Mécanismes de résistance en phase aigüe** : mutations secondaires, mutations ponctuelles de bcr-abl, amplification du gène bcr-abl, surexpression de la protéine bcr-abl
- **Inhibiteurs de 2^e génération** :
 - AMN 107 (Linotinib, Tassigna), 25 fois plus supérieur à Imatinib
 - BMS-354825 (Dasatinib, Sprycel), 400 fois supérieur
 - Indiqués si résistance à Imatinib
- **3^e génération** : Ponatinib (Iclusig)



Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez)

Définition

- Syndrome myélo-prolifératif, prédominant sur la lignée érythroblastique
- Augmentation du volume globulaire total
- Adulte (âge moyen = 60 ans)
- Diagnostic d'exclusion

Généralités

- Caractères communs aux syndromes myélo-prolifératifs :
 - Prolifération sans blocage de maturation
 - Monoclonalité
 - Atteinte d'une cellule souche pluripotente
 - Myélofibrose possible
 - Transformation aiguë possible
- Colonies érythroblastiques *in vitro* sans adjonction d'érythropoïétine

Circonstances de découverte

- Erythrose (face, extrémités)
- Signes fonctionnels d'hyperviscosité : céphalées, vertiges, paresthésies, troubles visuels, acouphènes
- Thrombose artérielle ou veineuse
- Prurit (50%) : intermittent (contact avec l'eau, changements de température) ou permanent

Signes cliniques

- **Interrogatoire** :
 - Signes fonctionnels
 - Antécédents de thromboses
 - Facteurs prédisposant aux thromboses
- **Examen clinique** :
 - Splénomégalie (50%)
 - Erythrose faciale et des extrémités

Signes biologiques

- **Hémogramme** :
 - **Hématocrite augmenté +++** : > 54% (homme) / > 47% (femme)
 - **VGM** : normal
 - **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles** : fréquente
 - **Hyper-plaquetdose** : fréquente
- **Vitesse de Sédimentation** : basse
- **Masse sanguine** :
 - Mesure du Volume Globulaire Total et du Volume Plasmatique Total
 - Affirme seule le diagnostic de polyglobulie vraie ++
 - **Volume globulaire total** : augmenté, > 36 ml/kg (homme) / > 32 ml/kg (femme) / > 120% du VGT théorique
 - **Volume plasmatique** : normal sauf hémodilution associée
- **Myélogramme, biopsie médullaire** : non indispensables
 - Moelle riche, hyperplasie érythroblastique
- **Caryotype** : non indispensable
 - Anomalies cytogénétiques possibles, non spécifiques JAK2V617F
- **Hyper-uricémie**

Diagnostic de polyglobulie primitive

- **Critères de syndrome myélo-prolifératif** : splénomégalie et/ou hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et/ou hyper-plaquettose
- Absence de cause de polyglobulie secondaire
- Absence d'hypoxie (altitude, cardiopathie cyanogène) : pas de cyanose, SaO₂ > 95%
- Absence de syndrome cérébelleux
- Foie et reins échographiquement normaux
- **Culture de progénitures érythroblastiques** : inutile en règle, laboratoire spécialisé, colonies d'érythroblastes « spontanées », réservée aux cas difficiles, pas de cause de polyglobulie secondaire ni de signes de syndrome myélo-prolifératif ou association d'arguments pour les deux hypothèses

Diagnostic différentiel

- **Pseudo-polyglobulie microcytaire** :
 - Microcytose, nombre de globules rouges élevé, hémocrite normal
 - Thalassémie mineure (fer sérique normal ou augmenté)
 - Maladie de Vaquez + carence martiale
- **Syndrome de Gaisböck** :
 - Sujets pléthoriques
 - Volume Globulaire Total limite supérieure et Volume Plasmatique limite inférieure
 - Hyper-uricémie, hypercholestérolémie fréquentes
 - Ni explorations ni traitement
- **Autres syndromes myélo-prolifératifs**

Complications

- **Complications à court terme** :
 - **Thromboses** +++ : artérielles, veineuses (phlébite, Budd Chiari)
 - **Hémorragies**
 - Parfois révélatrices
- **Complications à long terme** :
 - **Myélofibrose** : splénomégalie de volume croissant, altération de l'état général, myélémie, érythroblastémie, anémie, dacryocytes
 - **Leucémie aiguë** : favorisée par la chimiothérapie et le P³², Leucémie Aigüe myéloblastique, myélo-dysplasie pré-leucémique possible

Traitement

Objectifs

- Eviter les complications thrombotiques
- Sans compromettre la survie à long terme ++

Moyens thérapeutiques

- **Saignées** :
 - **En traitement initial de l'hyperviscosité** : abondantes (350 ml), répétées et rapprochées pour corriger rapidement l'hématocrite, à débiter sans attendre les résultats du bilan, saignées manuelles ou par érythroaphérèse
 - **En traitement de fond** : pour maintenir un hémocrite normal, 1 ou 2 saignées tous les 1 à 3 mois, mécanisme : carence martiale, à respecter ++, favorisent l'hyper-plaquettose
- **Traitements myélo-supresseurs** :
 - **Chimiothérapie per os** : Hydroxyurée (Hydréa®), Pipobroman (Vercyte®)
 - **Phosphore** (P³²) : longue durée d'action (plusieurs années), risque leucémogène > chimiothérapie ou saignées
- **Interféron alpha recombinant** : non leucémogène, effets secondaires ++, absence de marqueur de clonalité en règle, peu utilisé

Indications thérapeutiques

- **Saignées** : seules si : âge < 60 ans, bon état cardiovasculaire, plaquettes restant < 800.10⁹/l
- **Hydréa ou Vercyte** : dans les autres cas
- **P³²** : rarement, seulement si : sujets âgés, échec de la mono-chimiothérapie ou surveillance difficile

Thrombocytémie essentielle

Définition

- Syndrome myélo-prolifératif prédominant sur la lignée plaquettaire
- Hyper-plaquettose chronique > 500-600.10⁹/l
- Diagnostic d'exclusion

Epidémiologie

- A tout âge, notamment femme jeune
- Relativement fréquente, mieux dépistée
- Fréquence sous-estimée

Généralités

Caractères communs aux syndromes myélo-prolifératifs :

- Prolifération sans blocage de maturation
- Clonalité : non constante
- Atteinte d'une cellule souche pluripotente
- Myélofibrose modérée possible
- Transformation aiguë possible mais rare

Circonstances de découverte

- **Hémogramme** : pour une autre raison +++
- **Signes fonctionnels** :
 - Erythromélgies, calmées par l'aspirine ++
 - Paresthésies des extrémités
 - Céphalées, vertiges, acouphènes
- **Complication** :
 - Thrombose artérielle ou veineuse
 - Hémorragie cutanéomuqueuse ou viscérale

Signes cliniques

- **Interrogatoire** :
 - Signes fonctionnels
 - Antécédents de thromboses
 - Facteurs prédisposant aux thromboses
- **Examen clinique** :
 - Splénomégalie modérée rare
 - Ecchymoses

Signes biologiques

- **Hémogramme** :
 - Plaquettes > 500.10⁹/l
 - Taux d'hémoglobine normal
 - Hyperleucocytose modérée fréquente à polynucléaires neutrophiles
 - Sans myélémie, sans éosinophilie ni basophilie

- **Myélogramme et biopsie médullaire :**
 - Hyperplasie mégacaryocytaire
 - Myélofibrose absente ou modérée
- **Caryotype :** absence d'anomalie spécifique, notamment du Ph, JAK2V617F
- **Hémostase :**
 - Temps de Saignement allongé (30%)
 - Anomalies des fonctions plaquettaires

Diagnostic différentiel

- **Fausse hyper-plaquettes** (microcytose)
- **Hyper-plaquettes secondaires :** syndrome inflammatoire, cancers, carence martiale, splénectomie, asplénie (corps de Jolly), hémorragie aigue, hyper-hémolyse, stress, exercice, chirurgie, accouchement
- **Autres syndromes myélo-prolifératifs :** polyglobulie primitive + carence martiale ; LMC (f. thrombocytemique de la femme jeune) : Ph, bcr-abl
- **Syndromes myélodysplasiques** (5q-)

Evolution / Complication

- **Thromboses +++ :** artérielles, veineuses, rôle du terrain cardiovasculaire, faire un bilan thromboembolique
- **Hémorragies**
- **Myélofibrose, leucémie aiguë :** rares (4% des Leucémie Aigües)

Traitement

Objectif

- Diminuer le risque de complications thrombotiques et hémorragiques ++
- En évitant les complications iatrogènes à long terme ++
- **Prévention des thromboses :**
 - **Hémogramme systématique :** devant tout accident de thrombose, devant des signes d'ischémie distale, avant contraception orale
 - **Traitement antiagrégant plaquettaire :** aspirine faible dose +++ ; autre, aggrave le risque hémorragique si plaquettes > $1.000.10^9/L$

Traitement myélo-suppresseur

- **Médicaments :** Hydroxyurée (Hydréa®), Pipobroman (Vercyte®). Risque leucémogène de l'Hydréa > Vercyte (17% vs 6%)
- **Indications :** patients à haut risque : plaquettes > 750 à $1.000.10^9/l$, complications ou antécédents thrombotiques, âge > 60-65 ans

Autres traitements

- **Interféron alpha recombinant** (80% réponses) : effets secondaires ++, non leucémogène, utilisable pendant la grossesse ++, RC prolongées possibles après arrêt du traitement
- **Anagrélide** (Xagrid) : action spécifique sur la lignée mégacaryocytaire, peu d'effets secondaires (céphalées, diarrhée, douleurs abdominales, nausées, rétention hydrique, palpitations, anémie), taux de réponses 93%, intérêt si intolérance ou insuffisance des autres traitements et plaquettes très augmentées ou risque thrombotique

Thrombocytemie essentielle et grossesse

- Risque accru d'avortement au premier trimestre
- Rémissions spontanées possibles
- **Traitement recommandé :** aspirine, interféron si : symptomatiques sous AAG, facteurs de risque thrombotique ou hémorragique, complications obstétricales antérieures, plaquettes > $1000.10^9/L$ au-delà du 3^e mois

Pronostic

- Espoir de vie normal si diagnostic et mesures préventives
- Transformation en leucémie aiguë : rare, rôle favorisant des chimiothérapies
- Evolution possible vers : une polyglobulie, une myélofibrose

Myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde)

Définition

- Syndrome myélo-prolifératif
- Métaplasie myéloïde (érythroblastique, granuleuse et mégacaryocytaire) de la rate, du foie ou d'autres organes
- Evolution vers une fibrose médullaire massive

Caractères généraux

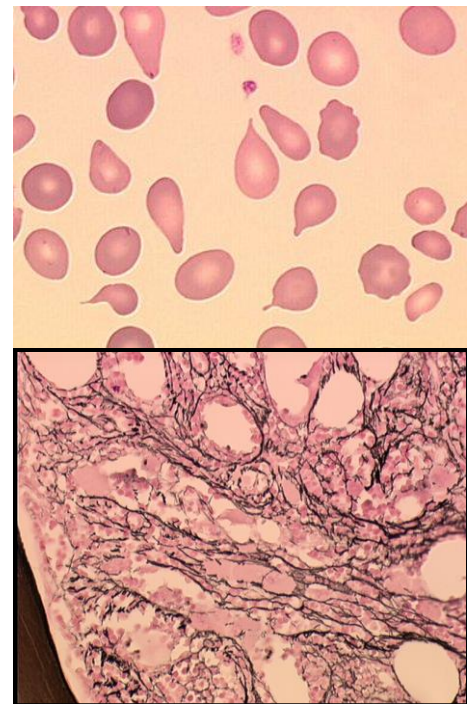
- Syndrome Myélo-Prolifératif donc : maladie de la cellule souche, prolifération sans blocage de maturation, monoclonalité, évolution possible vers une leucémie aiguë
- Affection rare, âge 50-70 ans

Signes cliniques

- **Splénomégalie** +++ : modérée au début, progressivement volumineuse
- **Hépatomégalie** : > 50% des cas
- **Variables** : syndrome anémique, syndrome hémorragique, altération de l'état général

Signes biologiques

- **Hémogramme** :
 - Anémie normocytaire non régénérative
 - Hyperleucocytose 15 à $50.10^9/L$, mais leuco-neutropénie dans les formes évoluées
 - Plaquettes normales ou diminuées
 - Erythromyélie
 - Hématies en larme (dacryocytes) indicateur de fibrose médullaire
- **Myélogramme** : souvent impossible (os dur, aspiration impossible)
- **Biopsie médullaire** : myélofibrose de degré variable, au maximum, ostéo-myélo-sclérose
- **Caryotype** : absence de Ph, bcr-abl négatif en biologie moléculaire
- **Autres signes** :
 - Radiographies du squelette : augmentation de la densité osseuse (ostéosclérose) aux stades avancés
 - Hyperuricémie à rechercher
 - Thrombopathie possible



Evolution / Complication

- **Evolution** :
 - Majoration de la fibrose médullaire
 - Augmentation de volume de la rate
 - Myéloprolifération → insuffisance médullaire

- **Complications :**
 - De l'insuffisance médullaire
 - Transformation en leucémie aiguë
 - Hypertension portale
 - Insuffisance cardiaque (shunt artério-veineux)
- Survie variable

Traitement

- **Traitement de l'insuffisance médullaire :** transfusions de globules rouges, surcharge ferrique
- **Chimiothérapie :** au stade prolifératif (Hydroxyurée)
- Selon les cas : radiothérapie splénique, splénectomie, androgènes

Syndromes Lympho-Prolifératifs

Généralités

- Toute prolifération touchant la lignée lymphoïde à un stade quelconque
- Lymphocyte T, lymphocyte B, plasmocyte
- **Nosologie :**
 - Lymphocytes mûrs, moelle et sang : leucémie lymphoïde chronique et maladie de Waldenström
 - Leucémie à tricholeucocytes
 - Lymphocytes de divers stades, atteinte préférentielle des ganglions, foie et rate : lymphomes non hodgkiniens

Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

Définition

- Syndrome Lympho-Prolifératif résultant d'une prolifération clonale et accumulation de lymphocytes B (95% des cas) morphologiquement mûrs immunologiquement incompétents.
- Prolifération lente, responsable d'infiltrations médullaire, ganglionnaire et sanguine.
- Etiologie inconnue.

Physiopathologie

- Transformation maligne d'un lymphocyte B immunologiquement immature mais morphologiquement mature → IgM et/ou des IgD monoclonales à la surface des cellules lymphoïdes.
- Le flux de lymphocytes traversant un ganglion est très élevé : il est estimé entre 2 et $5 \cdot 10^{10}$ cellules par 24h (le nombre total de lymphocytes estimé étant de 10^{10} , chaque lymphocyte passe donc plusieurs fois par jour dans chaque ganglion). Sur 10 lymphocytes entrant dans le ganglion par voie sanguine, 9 en ressortent par voie veineuse sanguine et un seul par le capillaire lymphatique efférent.
- Ces lymphocytes tumoraux montrent une anomalie de circulation ; ils quittent très lentement les ganglions et la rate (adénopathies et splénomégalie).
- L'insuffisance immunitaire est d'autant plus profonde que le syndrome tumoral est important : déficit en « Helper », déficit intrinsèque du lymphocyte B (contre-indication des vaccinations).

Epidémiologie

- Hémopathie maligne la plus fréquente en Occident, 30% des leucémies
- **Incidence :** 5/100.000 par an.
- **Âge moyen au diagnostic :** 65 ans, rare avant 40 ans, jamais avant 20 ans.
- **Prédominance masculine :** 2H/F
- Plus fréquentes dans les pays développés.

Circonstances de découverte

- Début généralement très progressif chez un patient au-delà de 50 ans.
- Souvent découverte fortuite
- Augmentation progressive du volume des adénopathies
- **Signes généraux** : asthénie, anorexie, amaigrissement, altération de l'état général, fièvre
- Complications infectieuses
- Complications hématologiques

Diagnostic positif

Examen clinique

- Etat général conservé.
- Poly-adénopathies superficielles : 80% des cas pouvant atteindre toutes les aires ganglionnaires (symétriques, bilatérales, indolores)
- Poly-adénopathies fermes, indolores, non compressives, ne suppurant jamais
- Splénomégalie (60%), associée aux adénopathies ou isolée.
- Hépatomégalie : 1/3 des cas → mauvais pronostic
- Autres signes :
 - Hypertrophie amygdalienne, des glandes salivaires.
 - Lésions cutanées (10%) : tumeurs cutanées ; érythrodermies ; prurit ; érythèmes ; zona
 - Signes digestifs : diarrhées, hémorragies, douleurs abdominales.
 - Neuropathies périphériques sensitivomotrices

Examens complémentaires

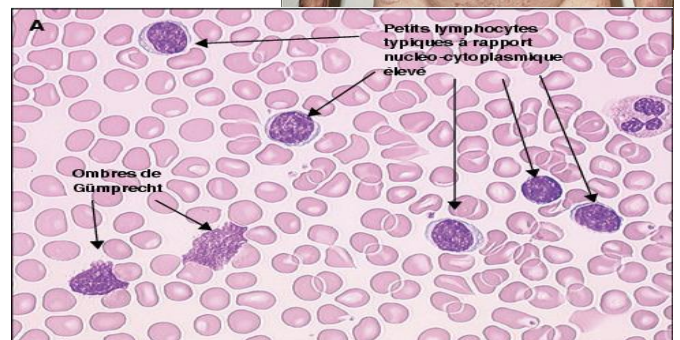
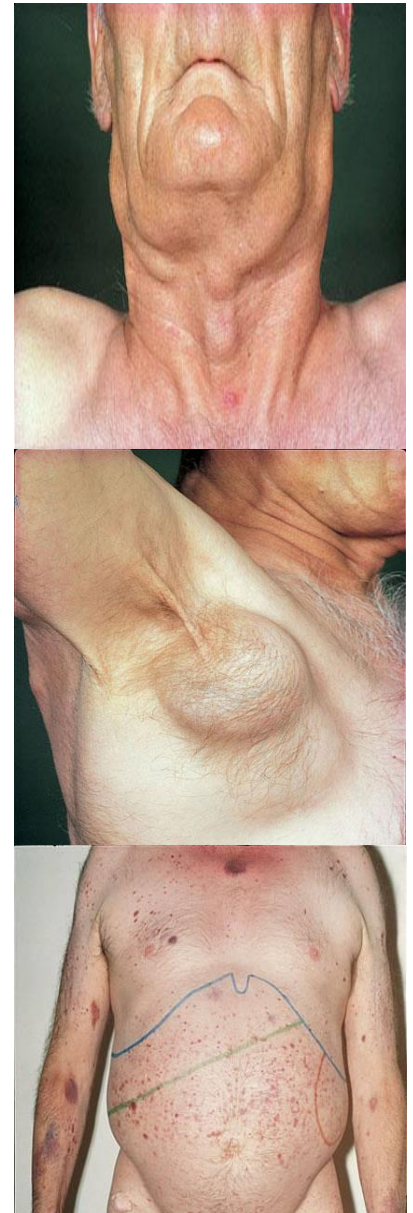
- **Hémogramme** :
 - Hyperleucocytose par hyperlymphocytose (relative et absolue) est un signe constant et nécessaire pour le diagnostic de la maladie. Aux alentours de 50.000/mm³ parfois > 1.000.000/mm³ ; le taux minimum pour évoquer une LLC est :
 - Soit une lymphocytose > 15000/mm³
 - Soit une lymphocytose > 4000/mm³ constatée depuis plus de 3 mois
 - Lymphocytose > 5000/mm³. Petits lymphocytes matures.

- **Frottis** :

- Petits lymphocytes matures au noyau arrondi et à la chromatine mottée, au cytoplasme peu abondant
- Ombres de Gumprecht : correspondant à des noyaux de cellules écrasées lors du frottis (fragilité cellulaire) → spécifiques et de bon pronostic
- Selon les cas : anémie ou thrombopénie

- A ne pas faire systématiquement :

- Pas de myélogramme et pas de Biopsie de Moelle Osseuse, pas de biopsie ni ponction ganglionnaires si petits ganglions bilatéraux et symétriques
- Myélogramme si suspicion d'érythroblastopénie, thrombopénie dont il faut préciser le mécanisme (périphérique ou central)
- Biopsie Ganglionnaire si suspicion de transformation (Richter)



- **Immuno-phénotypage** : examen clé
 - On étudie la population lymphoïde B :
 - Exprimant les marqueurs B habituels : CD19, CD20 CD22
 - Exprimant le CD5 de manière caractéristique
 - Monotypique : l'immunoglobuline de surface est le plus souvent une IgM avec un seul type de chaîne légère (kappa ou lambda)
 - N'exprimant pas le le CD10 ni le FMC7
 - Immunophénotypage permet de déterminer le score de Matutes. Un point est accordé à chaque item, si Score de Matutes = 4 ou 5 ➔ LLC

	1 point	0 point
Immunoglobuline de surface	Expression faible	Expression forte
Expression du CD5	+	-
Expression du CD23	+	-
Expression du CD79b	Faible ou nulle	Forte
Expression de FMC7	-	+

- **Autres examens** : Electrophorèse des protides sériques (hypo-gammaglobulinémie fréquente, pic monoclonale possible : le plus souvent IgM), Test de Coombs direct, Beta 2 microglouline, Marqueurs biologiques d'hémolyse : LDH, Haptoglobine, Bilirubine non conjuguée, Hémoglobinurie

Mécanisme des cytopénies

Ne pas oublier les causes d'anémies au cours de la LLC :

- **Centrale** : par envahissement ➔ Anémie Normocytaire Normochrome Arégénérative
- **Erythroblastopénies** : Anémie Normocytaire Normochrome Arégénérative (< 10.000 réticulocytes)
 - **Diagnostic** : sur le myélogramme : disparition de la lignée érythroblastique.
- **Parvovirus B19** : en PCR sur moelle
- **Anémie Hémolytique Auto-Immune à Auto-Anticorps chauds** : Anémie Normocytaire Normochrome Régénérative
- **Insuffisance de production médullaire** : associée à un hypersplénisme

Diagnostic positif

- Facile devant une forme habituelle
- Sujet âgé (> 50 ans) présentant des poly-adénopathies généralisées bilatérales et symétriques avec ou sans splénomégalie
- Une hyper-lymphocytose sanguine et médullaire persistant depuis quelques mois en l'absence de pic monoclonal
- Score de Matutes ≥ 4

Diagnostic différentiel

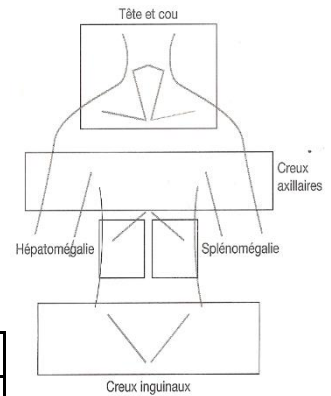
- **Hyper-lymphocytose transitoire** : accompagnant une infection, les pathologies dysimmunitaires (Polyarthrite Rhumatoïde, hyperthyroïdies), cancers
- **Autres hémopathies lymphoïdes** : Waldenstrom
- **Hyper-lymphocytose à Large Granular Lymphocytes**

Pronostic

- **Classification de Binet :**

- **Aires ganglionnaires selon Binet :**

- Tête et cou, que l'atteinte soit uni- ou bilatérale = 1 aire
 - Creux axillaires, que l'atteinte soit uni- ou bilatérale = 1 aire
 - Creux inguinaux, que l'atteinte soit uni- ou bilatérale = 1 aire
 - Hépatomégalie = 1 aire
 - Splénomégalie = 1 aire



	Stade A	Stade B	Stade C
Aires touchées	< 3	≥ 3	Quel qu'en soit
Anémie (< 100 g/L)	Non	Non	Oui
Thrombopénie (< 100.000/mm3)	Non	Non	Oui

- **Autres marqueurs pronostic :**

- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine (< 1 an)
 - Anomalies cytogéniques
 - Caractère non-muté des gènes de la partie variable des immunoglobulines
 - Expression de la protéine ZAP 70
 - Expression du CD38

Evolution

Survie selon le stade :

- **Stade A** : survie médiane = 12 ans (72 mois)
- **Stade B** : survie médiane = 6 ans (52 mois)
- **Stade C** : survie médiane = 4 ans (28 mois)

Complication

- **Infections +++** : cause la plus fréquente de morbidité et de décès
- **Insuffisance médullaire**
- **Manifestations auto-immunes**
- **Transformation cytologique :**
 - **Leucémie aiguë** : 2%
 - **Syndrome de Richter** : 3-10% : suspicion de transformation Richter : Lymphome Non-Hodgkinien à grandes cellules B. A suspecter si :
 - Altération de l'Etat Général, Fièvre, cytopénies
 - Augmentation de taille d'un ganglion (douloureux, compressif)
 - Augmentation des LDH
 - Syndrome inflammatoire...
 - Faire alors un bilan d'extension de Lymphome Non-Hodgkinien → Mauvais pronostic
- **Déficits immunitaires**
- **Cancers** : la survenue d'un néoplasme secondaire se voit dans 6-10% des cas, 3 fois plus fréquentes que chez les sujets normaux. Les cancers cutanés sont les plus fréquents, pulmonaire, prostatique



Quel bilan pronostique ?

- Classification de Binet
- Temps de doublement des Lymphocytes
- Anomalies Cytogénétiques
- CD38 ?
- Dosage sérique de la β 2-micro globuline ?
- Pour tous les patients → pronostic individuel

Traitement

Objectif

- **Sujet jeune** : Traiter la LLC en vue d'une réduction maximale et durable de la maladie
- **Sujet âgé** : Privilégier le maintien de la qualité de vie plutôt que l'obtention d'une réponse

Décision thérapeutique

- Conditions physiques du patient
- Caractéristiques de la maladie

Stratégie thérapeutique de 1^{ère} ligne

- **Conditions physiques du patient permettant d'envisager un traitement intensif**
 - **Clearance de la créatinine** > 70ml/mn
 - $Cl(H) = 1,23 \times \text{poids} \times (140 - \text{âge}/\text{créatinémie} (\mu\text{mol/l}))$
 - $Cl(F) = 1,04 \times \text{poids} \times (140 - \text{âge}/\text{créatinémie} (\mu\text{mol/l}))$
 - **Performans status** < 2
 - **Score de Co-morbidité CIRS** (cumulative illness rating scale) < 6
 - 0 : Aucune atteinte
 - 1 : Atteinte légère qui n'interfère pas sur l'activité normale → Excellent pronostic
 - 2 : Atteinte modérée qui interfère avec l'activité normale, traitement nécessaire → Bon pronostic
 - 3 : Atteinte sévère, invalidante, nécessitant un traitement urgent → pronostic réservé
 - 4 : Atteinte extrêmement sévère, pronostic vital en jeu, le traitement est urgent → pronostic grave

Traitement symptomatique

- Infection
- Anémie / hémorragie
- Splénomégalie

Traitement spécifique : fonction du stade évolutif et âge

Traitement inutile si hyper-lymphocytose isolée

- Chloraminophène (comprimés) mono-chimiothérapie
- **Autres traitements** : poly-chimiothérapie, anticorps monoclonaux...

Stratégie thérapeutique

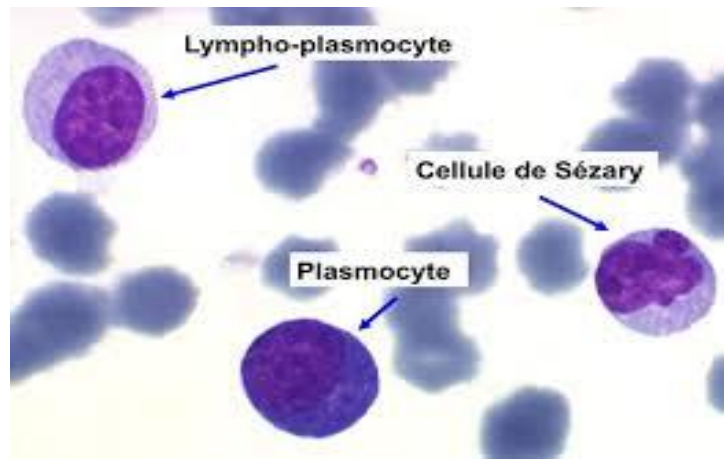
- Abstention, surveillance
- Chloraminophène (0,3 mg/kg/5 j par mois ou 0,1 mg/kg/jr continu) ± Prédnisone ou COP (Cyclophosphamide, Oncovin, Prédnisone)
- CHOP (COP + Doxorubicine) ou FLUDARABINE (25 mg/m²/j, 5 jours/mois, MAX 1 an) intraveineuse ou FCR

Traitement de référence : FCR

- **Fludarabine** : très immunosuppresseur (Bactrim + Zelitrex) et induit des Anémies Hémolytiques Auto-Immunes à Auto-Anticorps chauds
- **Cyclophosphamide**
- **Rituximab** : anticorps monoclonal humanisé anti-CD20

Maladie de Waldenstrom

- Prolifération médullaire de lympho-plasmocytes qui secrètent une immunoglobuline monoclonale type M +++
- Maladie rare, du sujet âgé
- Âge médian : 50 –70 ans
- **Clinique** : ressemble à la LLC sauf hyperviscosité
- **Biologie** : médullogramme + phénotype + Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
- **Evolution** : lente
- **Traitement** : ressemble à celui de LLC
- Pas de guérison à ce jour



Leucémie à tricholeucocytes

- Prolifération médullaire de cellules B qui ressemblent à des lymphocytes avec de nombreuses projections cytoplasmiques lui donnant un aspect chevelu (les tricholeucocytes)
- Splénomégalie +++
- Infections sévères ++++
- Le pronostic a été transformé depuis l'apparition de nouvelles drogues (analogues de purines : cladribine)
- Pas de guérison à ce jour

