

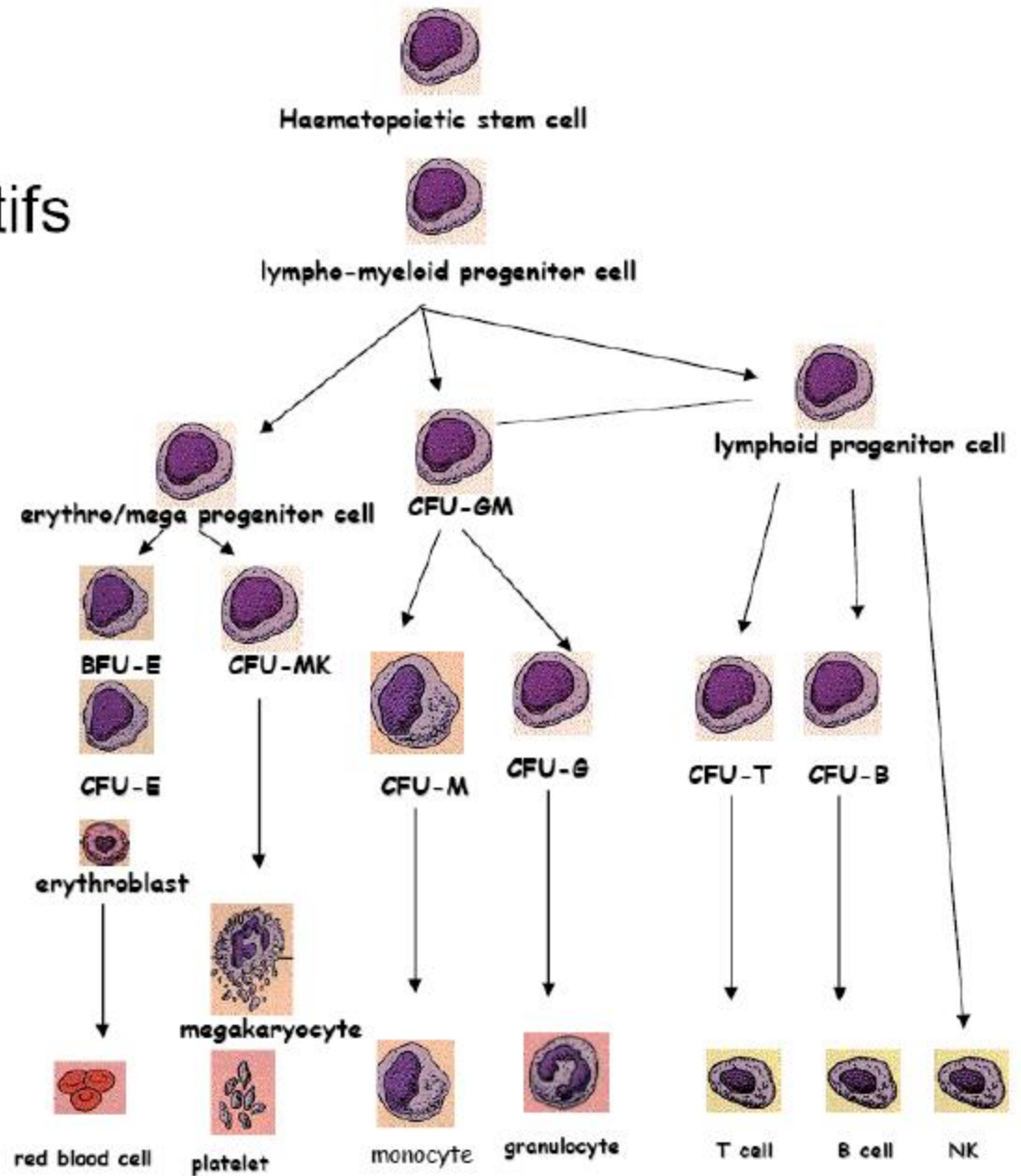
Les syndromes myéloprolifératifs

Pr Z. OUCHENANE

INTRODUCTION

- C'est un groupe de maladies caractérisé par la prolifération clonale et maligne d'un ou de plusieurs lignées myéloïdes.
- Il s'agit d'une pathologie de la cellule souche hématopoïétique

Syndromes myéloprolifératifs



WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (2008)

Myeloproliferative Neoplasms

Ph1-neg

- Chronic myelogenous leukemia (CML) BCR-ABL1 positive
- Chronic neutrophilic leukemia
- Polycythemia vera (PV)
- Primary myelofibrosis (PMF)
- Essential thrombocythemia (ET)
- Chronic eosinophilic leukemia, NOS
- Mastocytosis
- Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable


Classical Ph1-neg MPNs

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

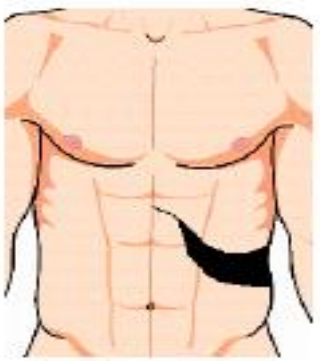
Introduction

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare .
- Appartient au groupe des syndromes myéloprolifératifs prédominant sur la lignée granuleuse
- Caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique : le chromosome **Philadelphie (Ph)** = translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [**t(9 ; 22) (q34 ; q11)**]
- Mettant en continuité les gènes **BCR** (chromosome 22) et **ABL** (chromosome 9)
- La conséquence : production d'un ARN de fusion et d'une protéine à forte activité tyrosine kinase responsable de la transformation maligne .

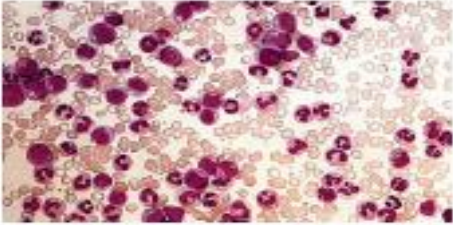
Historique




A A Velpeau




Splénomégalie




**Hyperleucocytose
Myélémie
Thrombocytose**



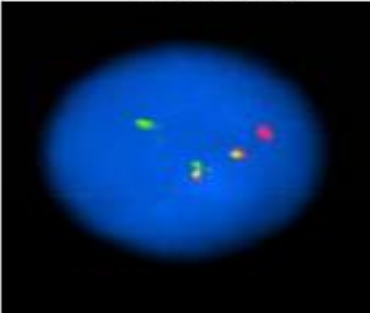
Nowell & Hungerford



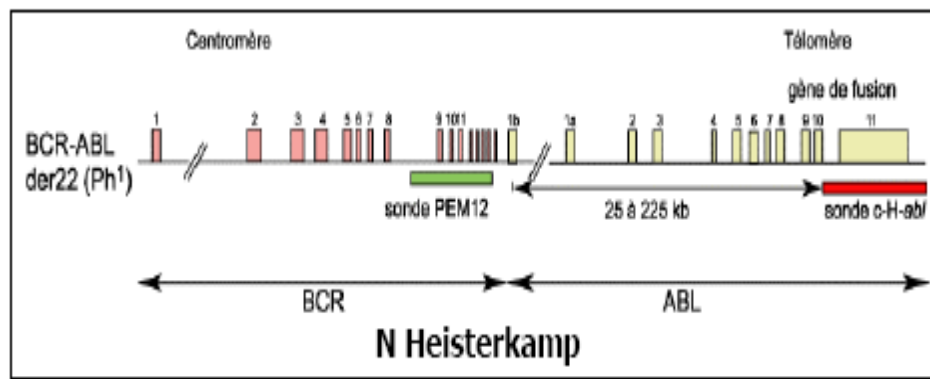
J Rawley



Ph1



Chromosome Philadelphie



**1960, Philadelphia (USA):
Raccourcissement du bras long du chromosome 22
(22q-)**

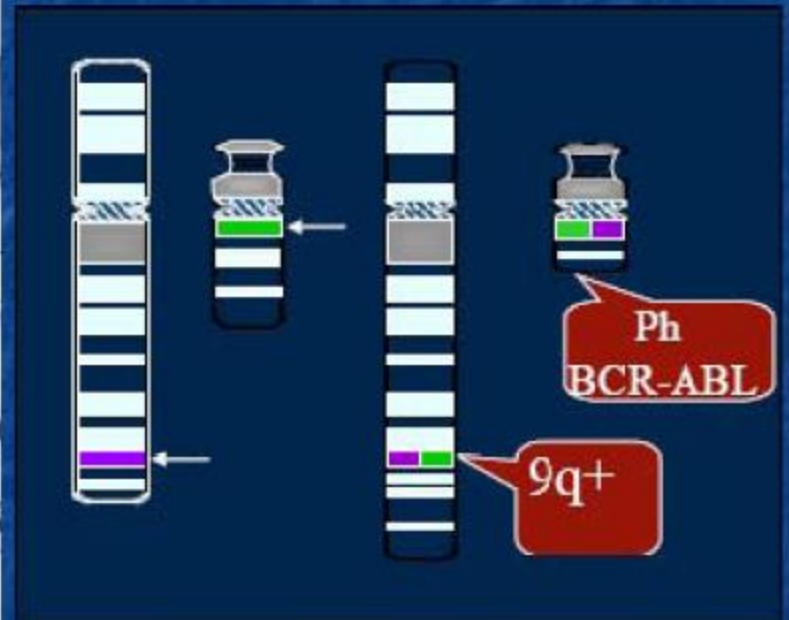
The Philadelphia chromosome



Nowell & Hungerford

**Biologie moléculaire:
translocation réciproque t(9,22), (q34,q11)**

1974: another important year



Rowley Janet

Epidémiologie

- La LMC est peu fréquente, elle représente approximativement **7 à 15%** des Leucémies de l'adulte selon les séries publiées,

- L'incidence varie en fonction des pays, La plus basse est de 0,7 retrouvée en Suède et en Chine et la plus haute est de 1,7 retrouvée en Suisse et aux Etats unis.

En Algérie, l'incidence est plus **faible** mais **croissante**.

La LMC est une pathologie qui survient surtout entre 30 et 40 ans, mais peut se voir à tout âge, y compris chez l'enfant.

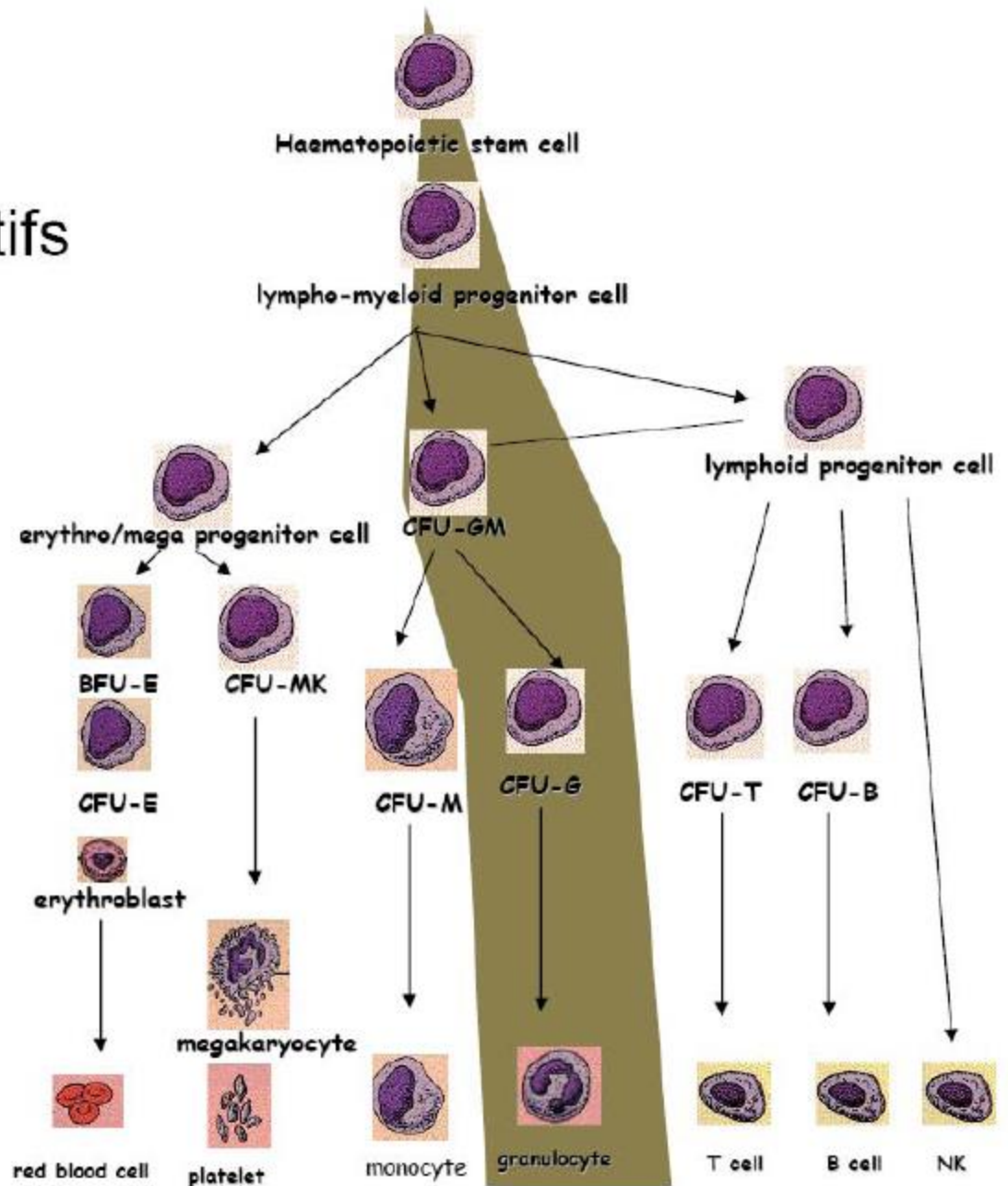
- En Algérie, l'âge moyen du diagnostic est de **44 ans**.

- Prédominance **masculine** modérée.

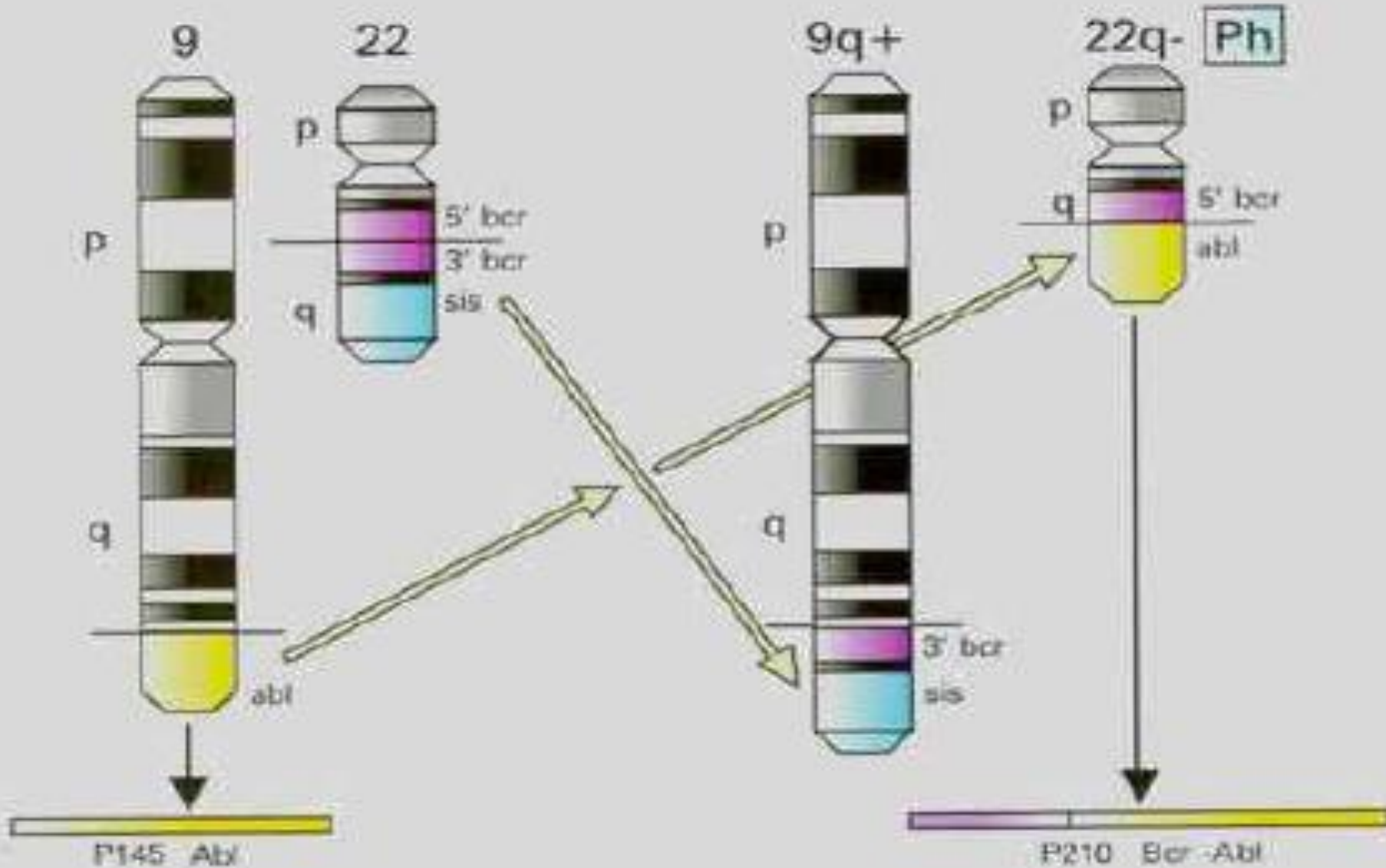
-L'étiologie : **inconnue**. pas de prédispositions génétiques, il existe des facteurs favorisants tels que les radiations ionisantes, l'**exposition** prolongée au Benzène ou certaines thérapies anticancéreuses.

Syndromes myéloprolifératifs

Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)



Translocation t(9;22)



DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE

Circonstances de découverte:

- Découverte fortuite à l'occasion d'un examen systématique dans 40% des cas.
- Sensation de pesanteur / douleur de l'hypocondre gauche (splénomégalie) dans 50% des cas.
- AEG : asthénie, amaigrissement, anorexie, fébricule et sueurs nocturnes.
- Complication inaugurale : priapisme, grise de goutte, lithiase urinaire, infarctus splénique, accident vasculaire cérébral, troubles visuels insuffisance respiratoire par leucostase ($GB > 50.10^9/L$).

Examen clinique :

SPM : c'est le signe majeur retrouvé dans 50 à 70%

Biologie

Hémogramme :

- Hyperleucocytoses : franche entre $20 \cdot 10^9$ - $500 \cdot 10^9$ leucocytes/l faite de polynucléaires neutrophiles et d'une myélémie caractéristique sup à 20% (métamyélocytes, myélocytes , promyélocytes plus rarement de myéloblastes <5%), sans blocage de maturation.

-Anémie modérée normocytaire normochrome

-Thrombocytose : plaquettes entre 500 - $800 \cdot 10^9$

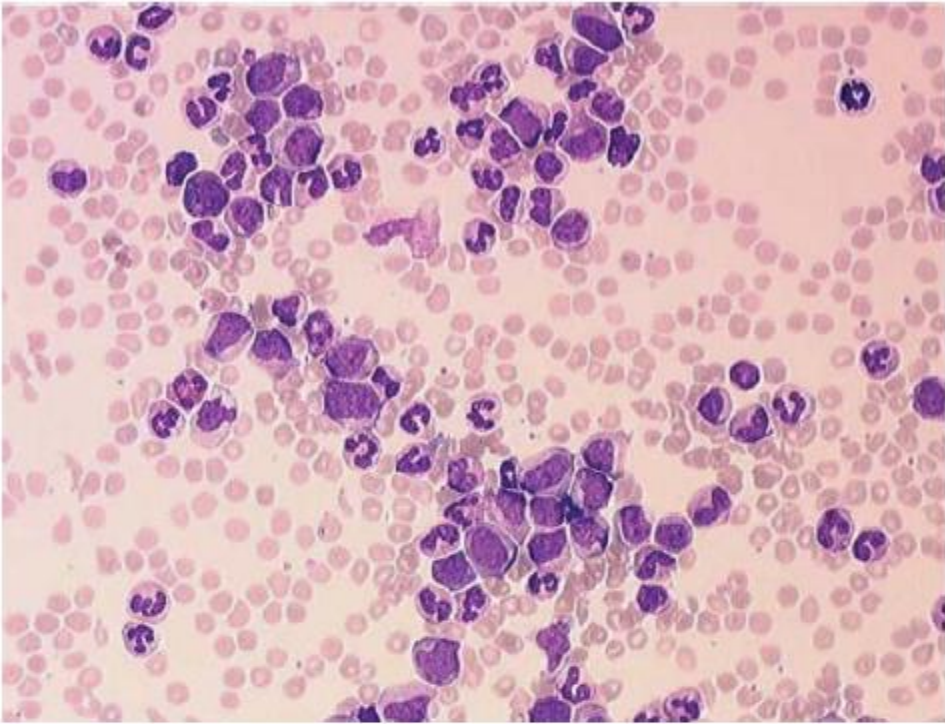
Myélogramme : Hyperplasie granulocytaire

Caryotype +++ : mise en évidence du chromosome Philadelphie Ph

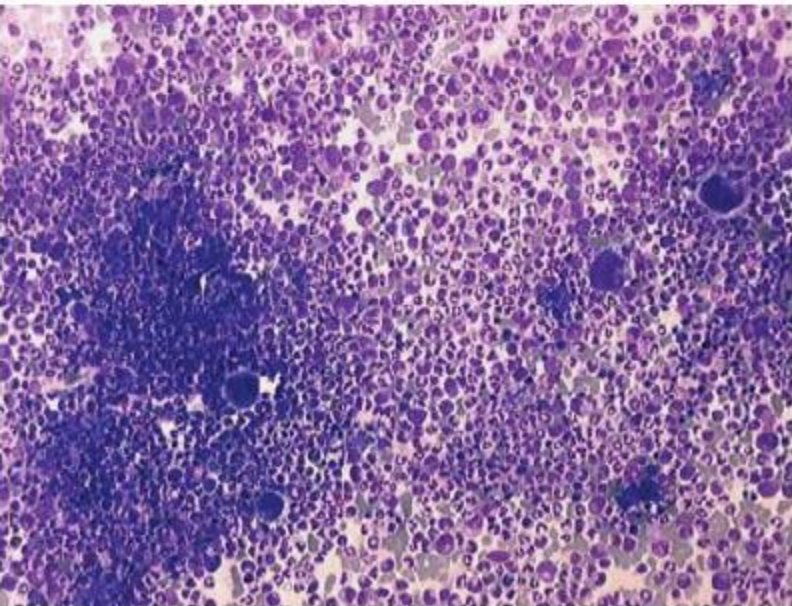
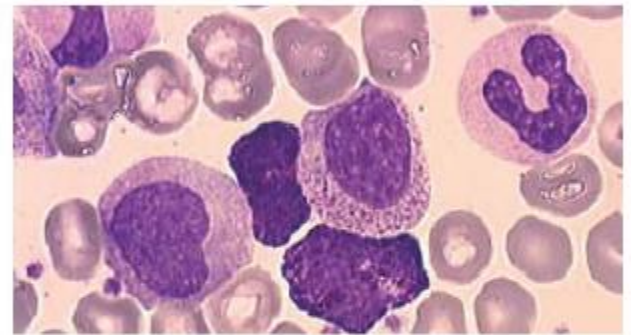
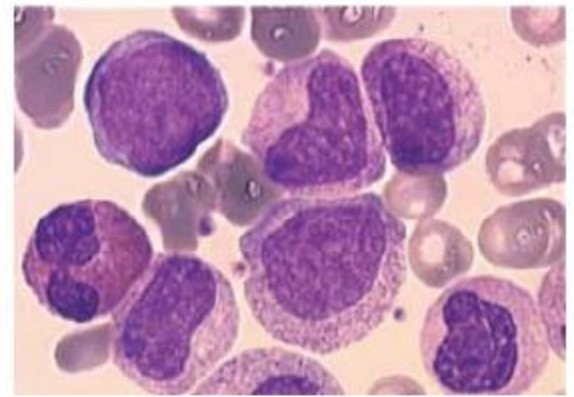
Biologie moléculaire +++ : mise en évidence du gène de fusion BCR-ABL

BOM : non indispensable au diagnostic

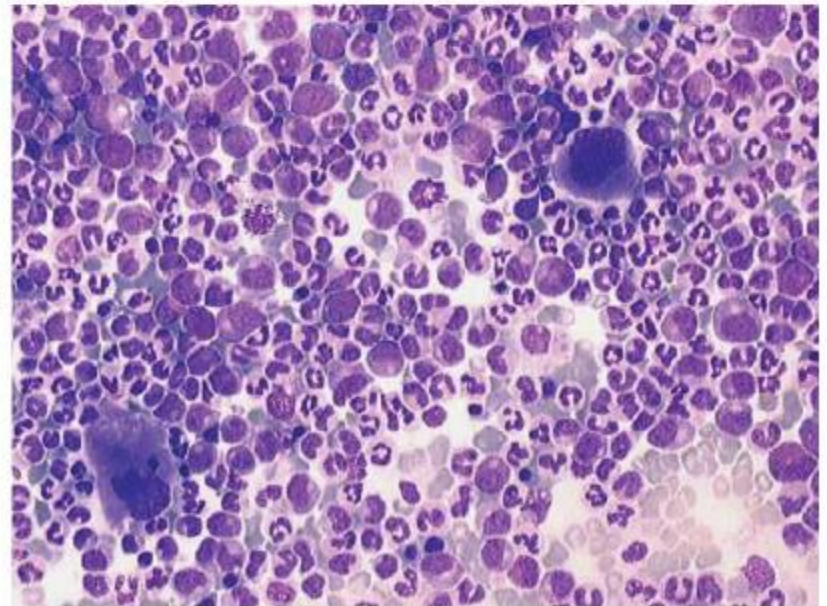
Autres : Ac. Urique, Vit B12, Thrombopathie, Histaminémie



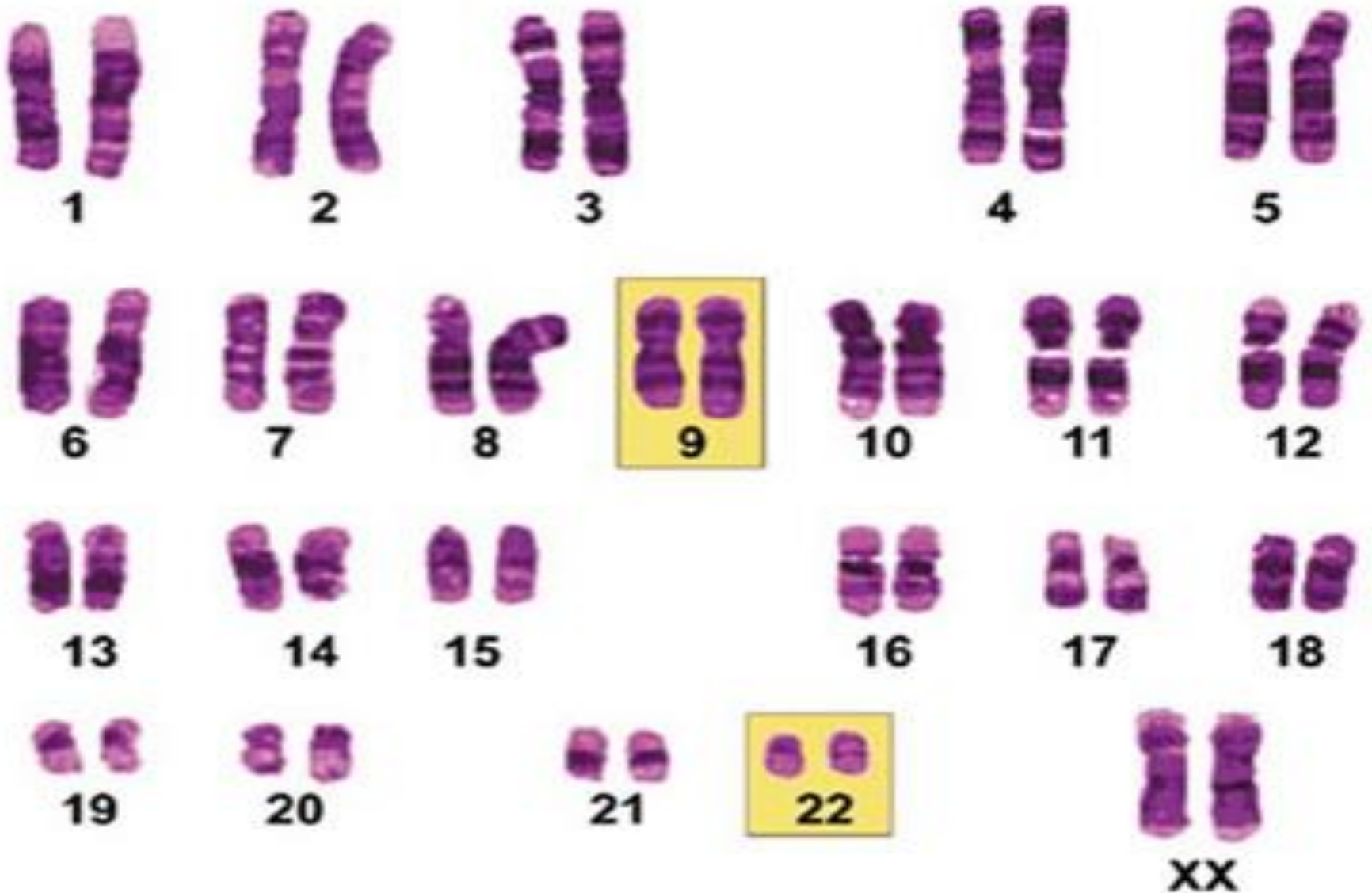
LMC
sang



LMC
moelle




Caryotype objectivant le chromosome Philadelphie



Evolution

Phase Chronique	Phases Avancées	
	Accélération	Crise Blastique
Durée Médiane: 4-6 ans Stabilisation	Durée Médiane: Jusqu'à 1an	Survie Médiane: 3-6 mois Phase Terminale

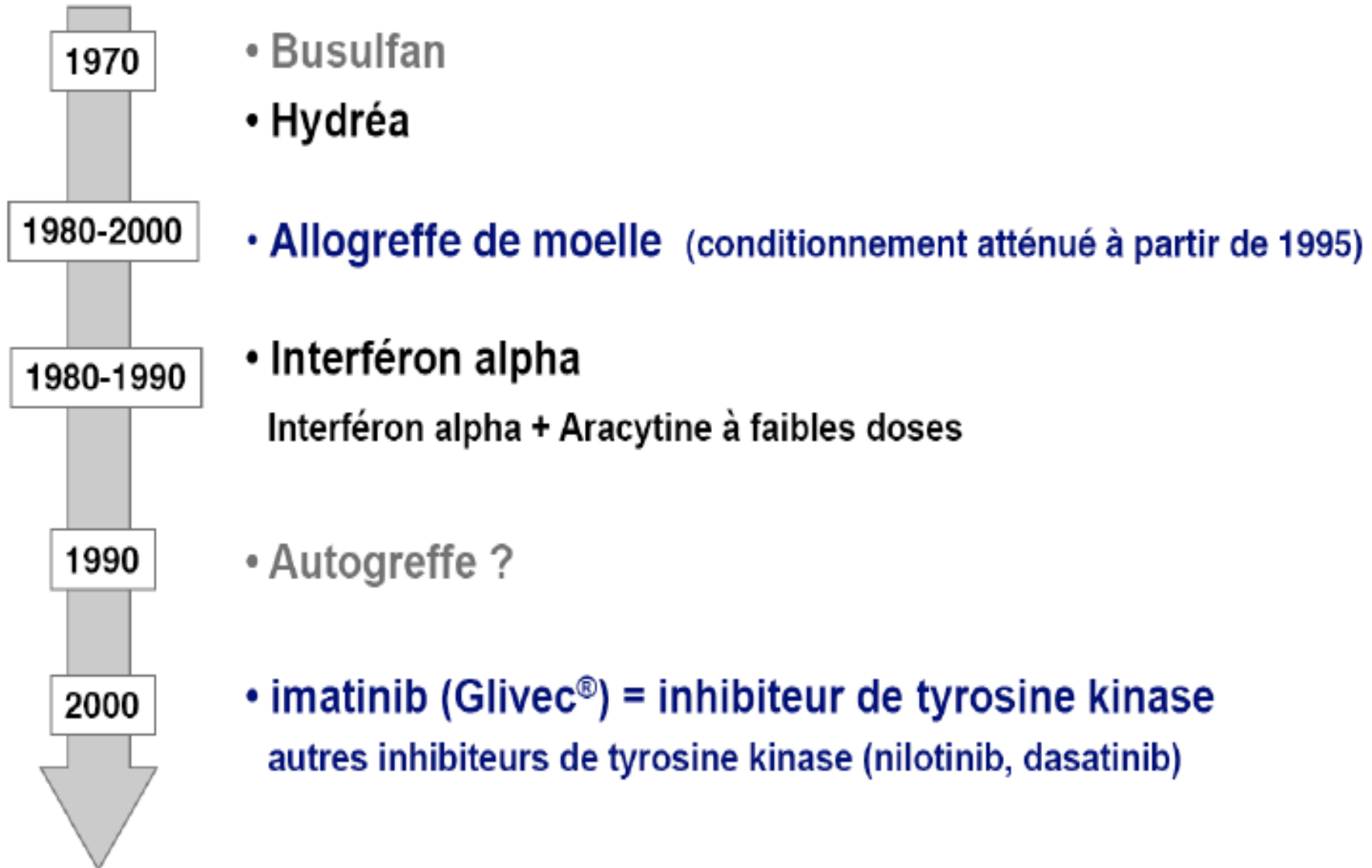


Pronostic

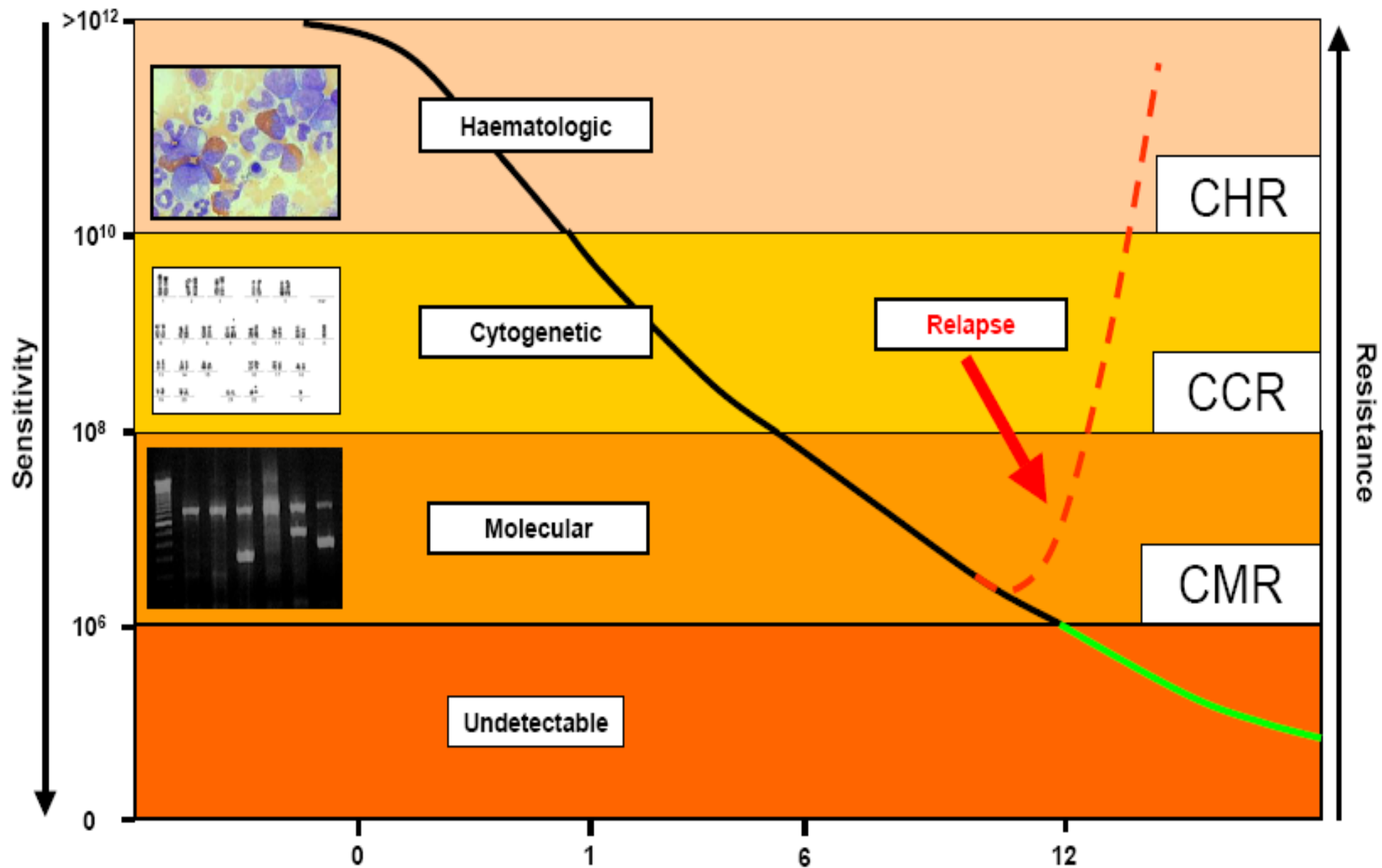
Score de Sokal : ++++

- **Le plus utilisé**
- **Prend en compte : âge, % blastes, taux de plaquettes, DS en cm.**
- **Définit 3 groupes : faible, intermédiaire, élevé**

Traitement



Le suivi de la A LMC



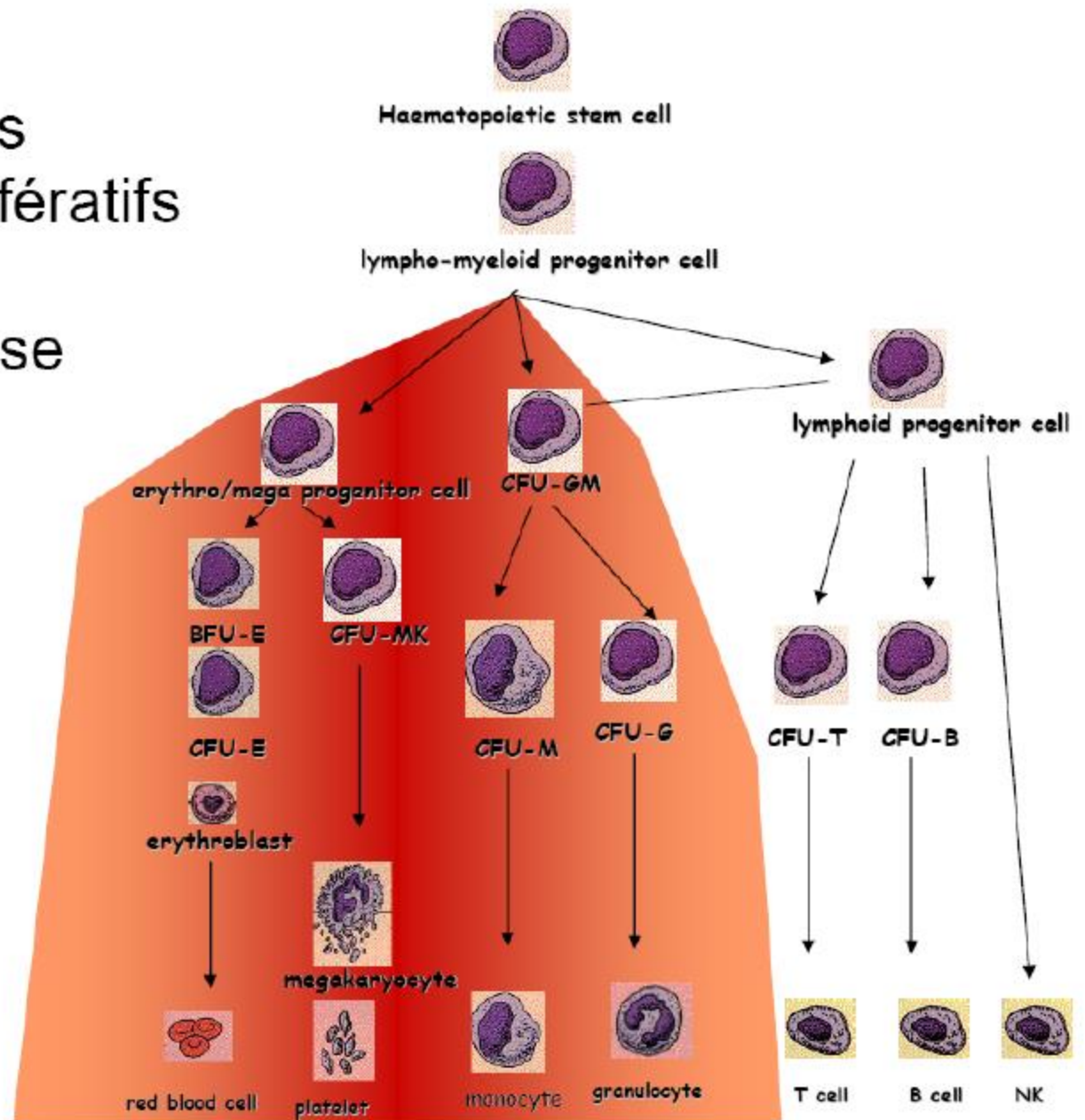
MYELOFIBROSE PRIMITIVE

La splénomégalie myéloïde (SM)

- Appelée aussi myélofibrose primitive (MP)
- le plus **rare** des syndromes myéloprolifératifs (SMP).
- Elle touche les sujets âgés de plus de 60 ans
- Se caractérise par une **SPM** avec **erythromyélocytémie** et des anomalies morphologiques des hématies (**hématies en larmes**).
- La **moelle** osseuse est le siège d'une **fibrose**
- le chromosome **Philadelphie** est **absent**.
- Une **mutation JAK2** est retrouvée dans **50%** des SM.

Syndromes myéloprolifératifs

Myélofibrose Primitive (MF)



DIAGNOSTIC POSITIF

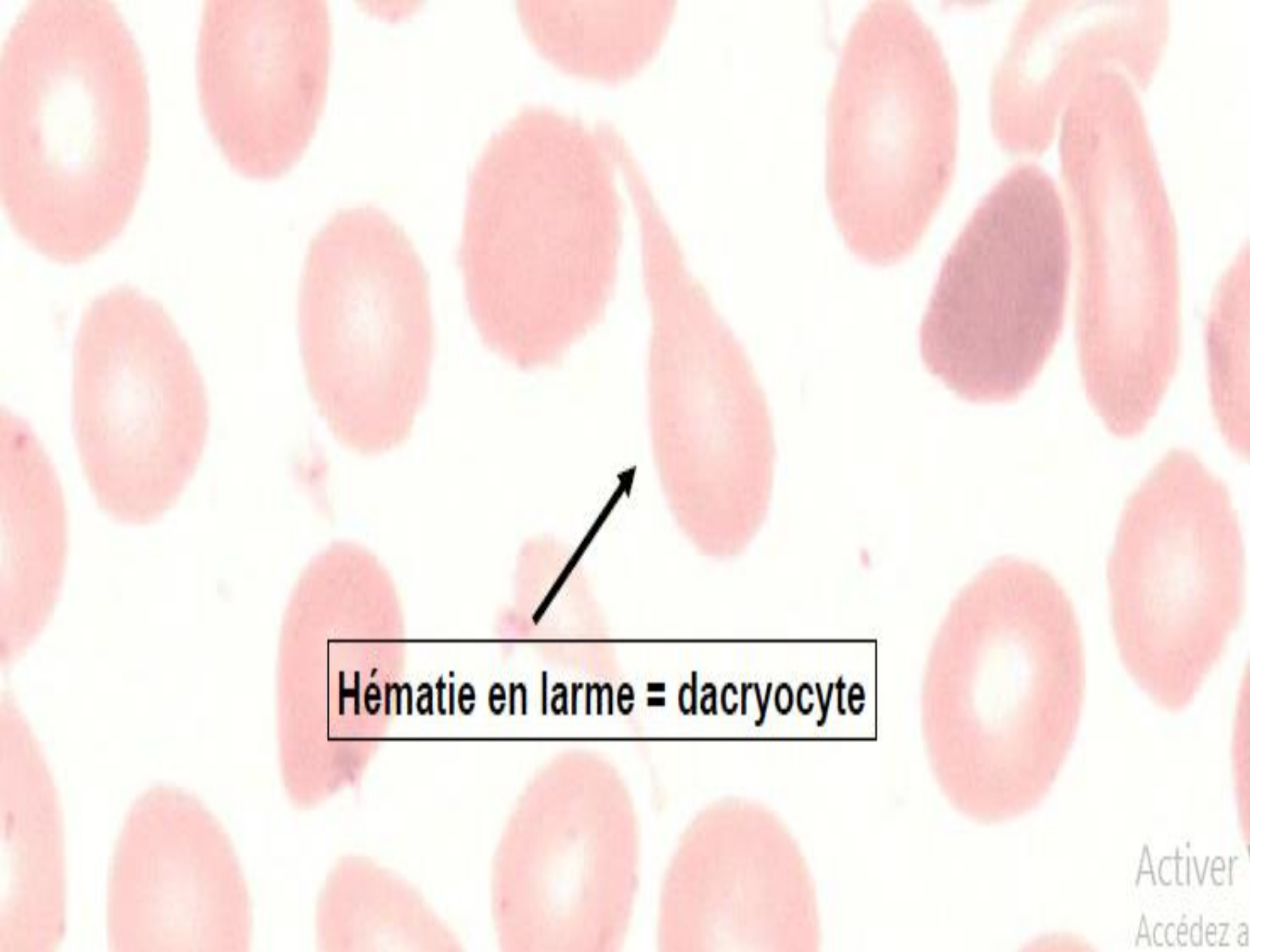
Critères majeurs

- 1-Biopsie médullaire : Présence d'une prolifération de mégacaryocytes (MGK) atypiques, habituellement associées à une **fibrose réticulinique et/ou collagène**.
- 2-**Absences** de critères OMS de la polyglobulie de Vaquez, de la leucémie myéloïde chronique, des syndromes myélodysplasiques ni d'autres néoplasmes myéloïdes
- 3-Présence de la **mutation de JAK2 V617F** ou d'un autre marqueur de clonalité , en l'absence de marqueur clonal, pas de myélofibrose due à une maladie inflammatoire ou un néoplasme autre.

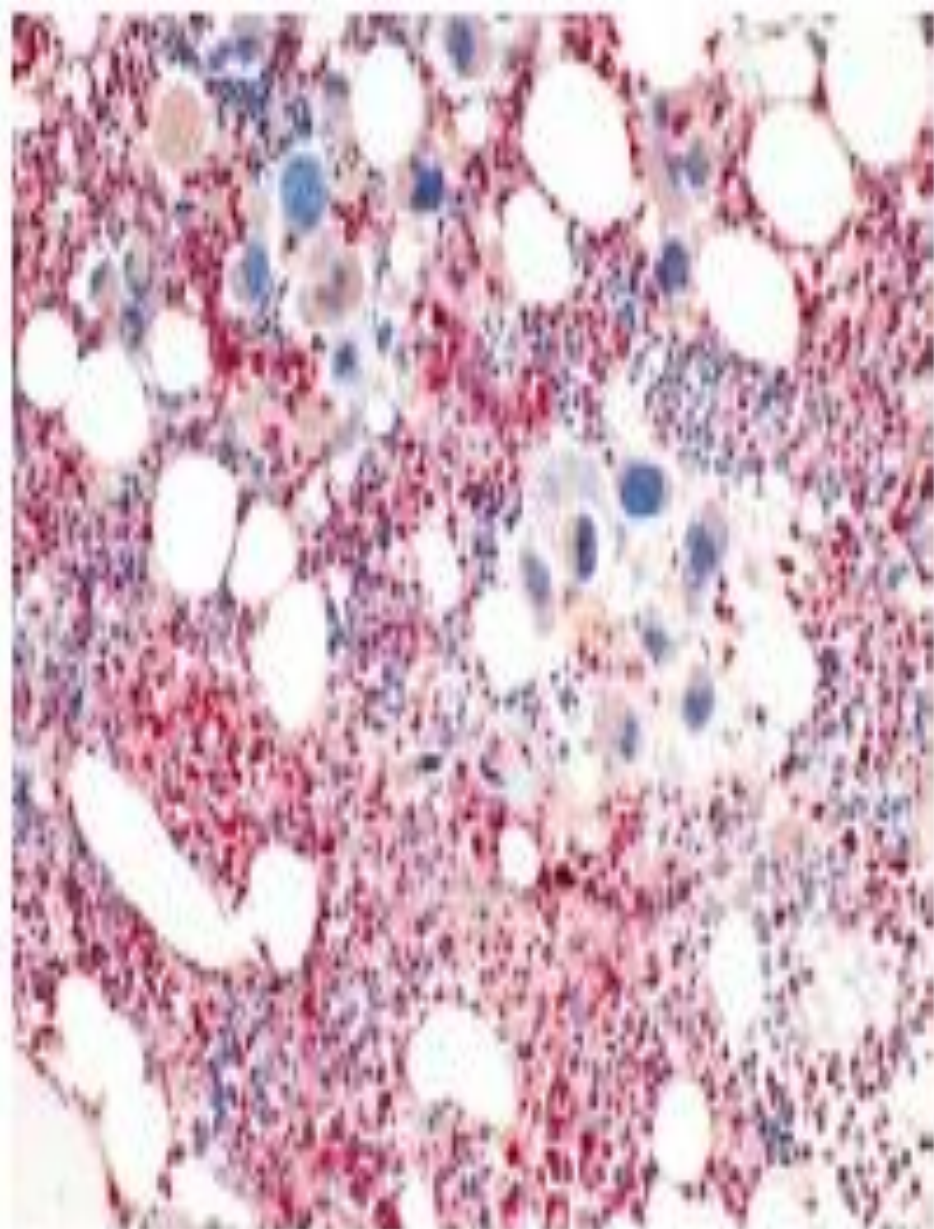
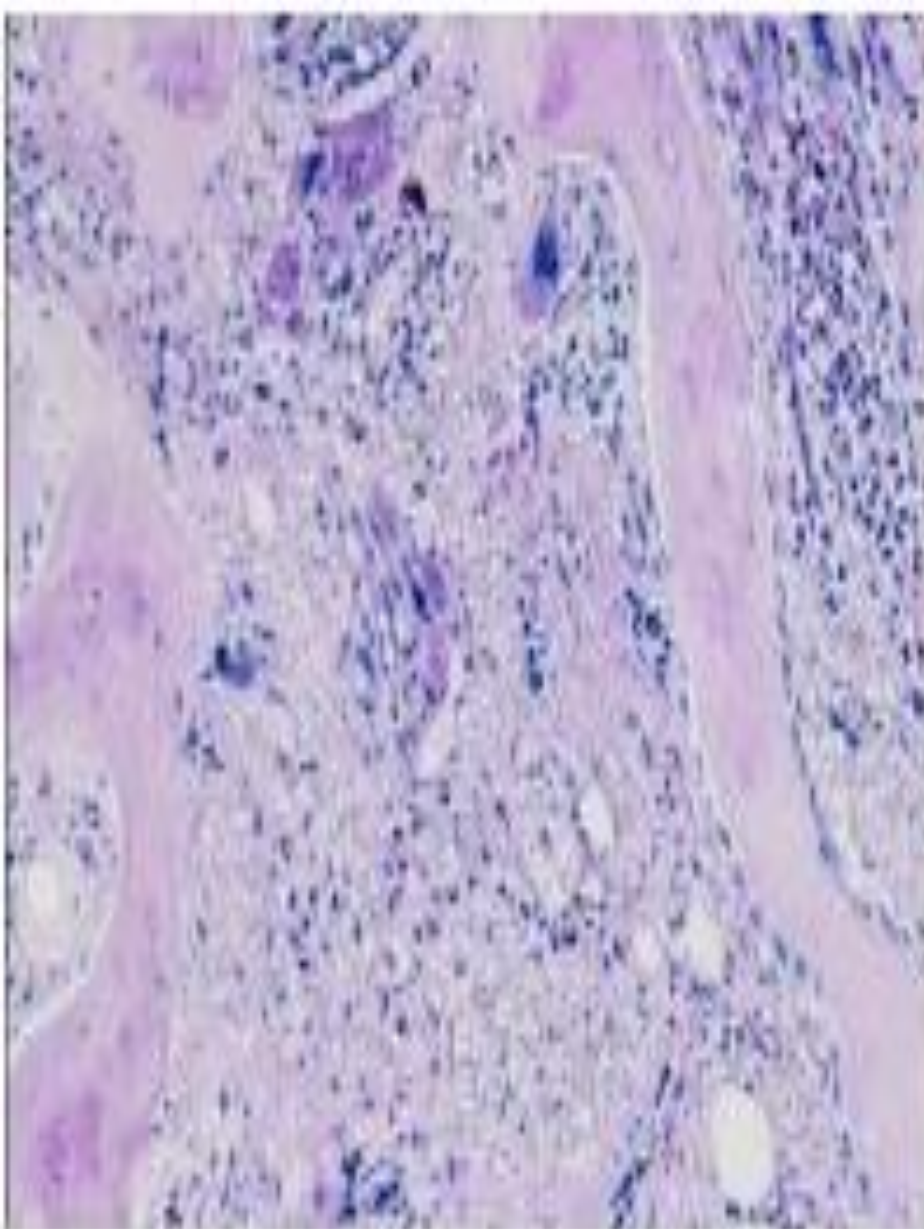
Critères mineurs

- 1-**Érythromylémie**
- 2-Augmentation **LDH**
- 3-**Anémie**
- 4-**SPM** palpable

Diagnostic : 3 critères majeurs + 2 critères mineurs



Hématie en larme = dacryocyte



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- 1. Autres syndromes myéloprolifératifs**
- 2. Syndromes myélodysplasiques**
- 3. Myélofibrose aiguë exp : LAM7**
- 4. Métastases médullaires des cancers exp néo de la prostate**
- 5. Tricholeucocytes et lymphome splénique à lymphocytes villeux**

Traitement

1. Traitement cytoreducteur : HYDROXYUREE
2. TRANSFUSIONS
3. Agents Stimulant l'Erythropoïèse : corticoïdes, androgènes
4. Splénectomie
5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

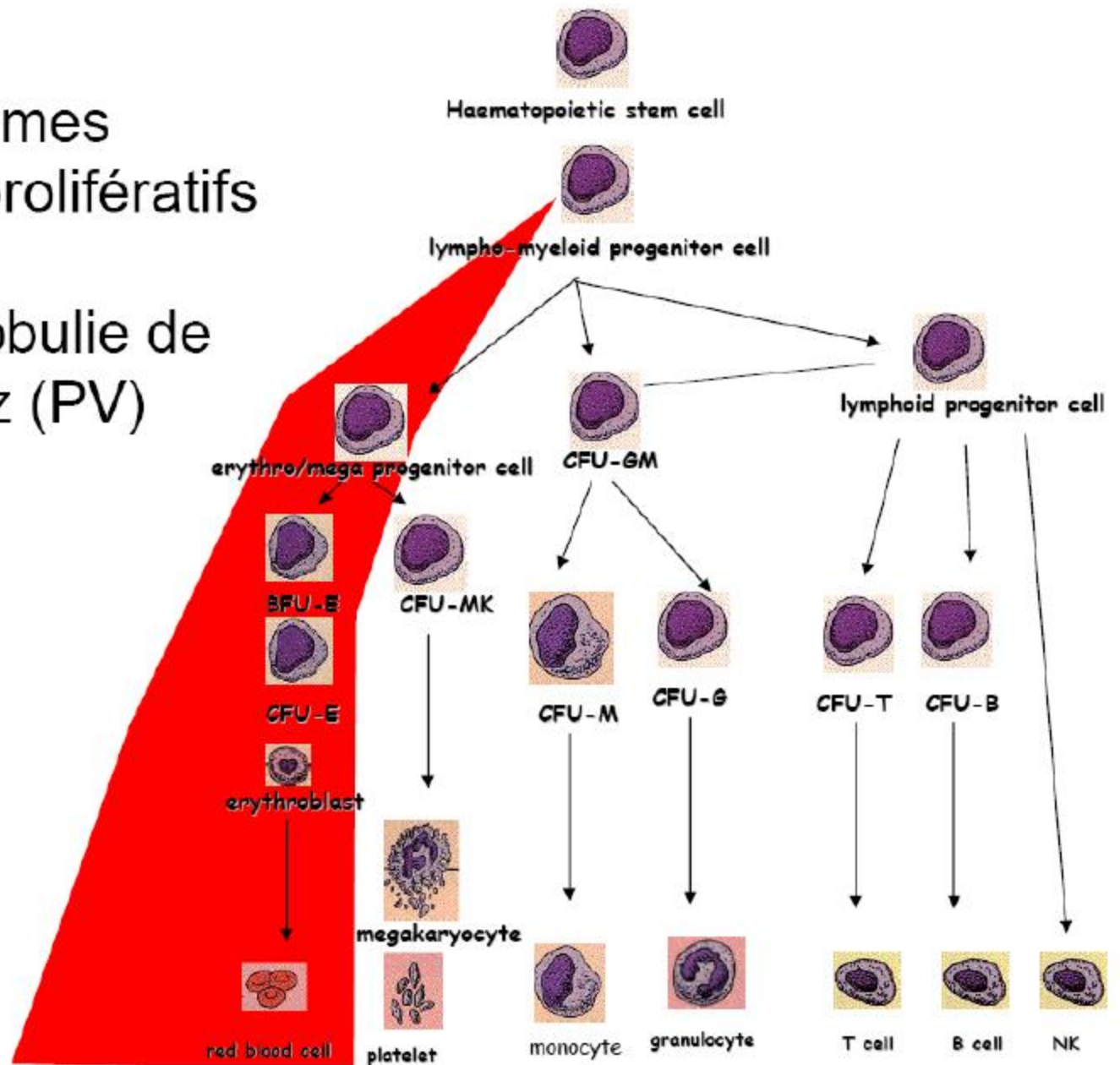
POLYGLOBULIE PRIMITIVE

Définition

- La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive appartient au groupe des syndromes myéloprolifératif.
- Elle se caractérise par une prolifération de la lignée erythroïde qui aboutit à une production excessive de globules rouges (polyglobulie)
- Maladie du sujet âgé.
- elle présente une évolution relativement indolente sous réserve que l'expansion érythrocytaire soit contrôlée.
- Dans le cas contraire, il s'agit d'une maladie potentiellement grave du fait des complications thrombotiques à court terme et à long terme la transformation en leucémie aigue ou en myélofibrose..

Syndromes myéloprolifératifs

Polyglobulie de Vaquez (PV)



Circonstances de découverte

- Anomalie d'un hémogramme pratiqué lors d'un bilan
- Erythrose : au niveau du visage et des mains
- Signes cliniques liés à l'hypervolémie et l'hyperviscosité
- prurit à l'eau, crise de goutte (hyper uricémie).
- Splénomégalie : critère majeur, 50 à 75% des cas
- Hépatomégalie rare ; absence d'adénopathies
- Lors d'une complication vasculaire et thrombotique révélatrice (AVC...)

Diagnostic positif

Le diagnostic positif repose sur :

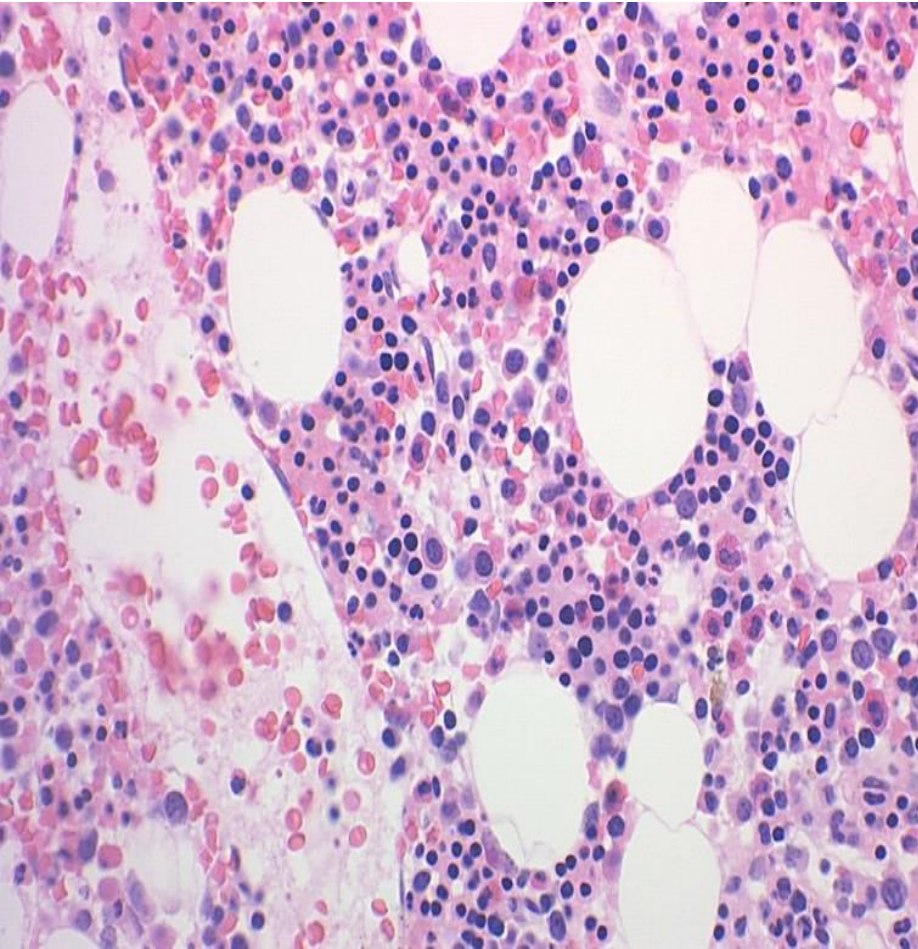
Hémogramme:

chez l'homme, le taux d'hématocrite est supérieur à 50% et le taux d'hémoglobine supérieur à 17 g/dl

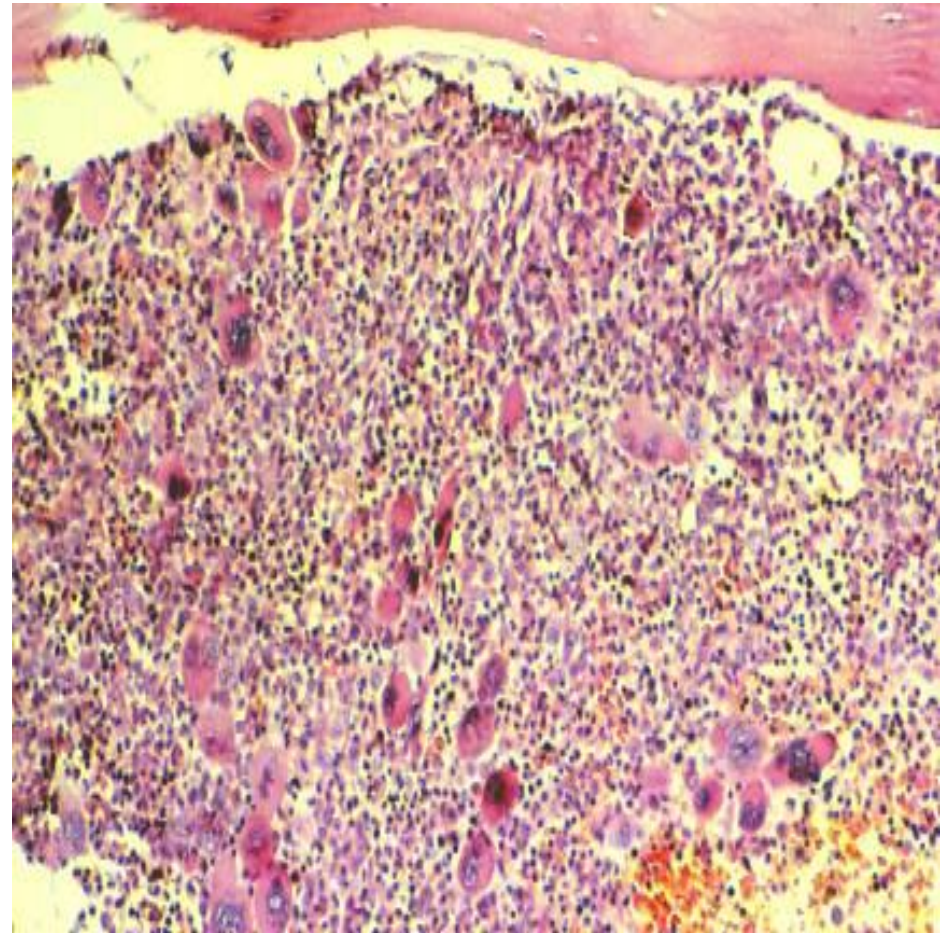
chez la femme, le taux d'hématocrite est supérieur à 45% et le taux d'hémoglobine supérieur à 16 g/dl.

- la polyglobulie étant confirmée par l'étude **du volume globulaire isotopique (VGI)** totale supérieure ou égale à 125% des valeurs normales théoriques pour le poids et la taille.
- la biopsie ostéo-médullaire: hyperplasique
- la culture des progéniteurs érythroblastiques (BFU-E) : poussée spontanée
- la recherche d'une mutation V 617 F de la protéine JAK2 positive

Biopsies ostéo-médullaires



Moelle normale



Maladie de Vaquez

Pour la maladie de Vaquez les critères comportent :

- 2 critères majeurs :

- Augmentation de l'hémoglobine à l'hémogramme
- Présence de la mutation JAK2

- 3 critères mineurs :

- Érythropoïétine (EPO) sanguine basse
- Poussée spontanée des progéniteurs érythroïdes
- Hyperplasie des lignées myéloïdes à la biopsie ostéomédullaire.

- Le diagnostic de maladie de Vaquez est acquis lorsque l'on a :

Les 2 critères majeurs + 1 critère mineur

Ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs.

Diagnostic différentiel

1. Les fausses polyglobulies

- Les syndromes thalassémiques hétérozygotes:

- il existe une augmentation du nombre d'hématies associée à une microcytose
- L'hématocrite et l'hémoglobine ne sont pas augmentés.

- Les hémococoncentrations : brûlures étendues, prise de diurétique, réanimation

2. Les autres vraies polyglobulies :

- Les autres syndromes myéloprolifératifs: et en particulier (Thrombocytémie Essentielle) et la myélofibrose primitive.
- Les polyglobulies secondaires:

Elles ont en commun :

- une augmentation de la masse globulaire
- une absence de mutation JAK2
- une érythropoïétine sérique élevée
- une absence de poussée spontanée des progéniteurs érythroïdes
- la disparition de la polyglobulie après le traitement de la cause.

Il s'agit de causes anoxiques ou tumorales.

Les causes d'une polyglobulie secondaire

Polyglobulie secondaire par hypoxie tissulaire:

- Il s'agit de toutes les hypoxies prolongées et importantes quelle que soit leur cause.
- Elles sont dominées par:
 - ✓ les insuffisances respiratoires chroniques: BPCO, fibrose.
 - ✓ Intoxication chronique au CO.
 - ✓ Déficit en 2,3-DPG.
 - ✓ le syndrome d'apnée du sommeil.
 - ✓ les polyglobulies d'altitude.
 - ✓ les cardiopathies cyanogènes(les shunts artério-veineux).
 - ✓ les hémoglobines hyper-affines pour l'oxygène.

Polyglobulie secondaire par sécrétion inappropriée d'EPO

- Tumeur rénale (cancer, kyste).
- Le foie : Hépatome, cancer secondaire du foie sur cirrhose.
- Tumeurs du cervelet
- Fibrome utérin et les autres tumeurs utérines ou ovariennes.

Polyglobulie d'origine endocrinienne :

- Maladie de Cushing
- Phéochromocytome.

Polyglobulie constitutionnelle :

- Anomalie du récepteur à l'EPO
- Mutation de VHL

L'érythrocytose pure

Traitement

a/ Traitement symptomatique

1. **Les saignées** : C'est le traitement d'urgence, saignée de 300 à 400 cc de sang 2 à 3 fois / semaine permettant une diminution de l'hématocrite en dessous de 45 %.
Ce traitement peut être mis en place chez des patients jeunes < 60 ans et n'ayant pas d'antécédents de thrombose

2. Allopurinol

3. Aspirine

b/ Traitement cytoreducteur : Il est très efficaces

- **Hydroxyurée, vercyte** : pose le problème de son potentiel leucémogène à long terme,
- **Interféron alpha**
- **Le phosphore radioactif P32**

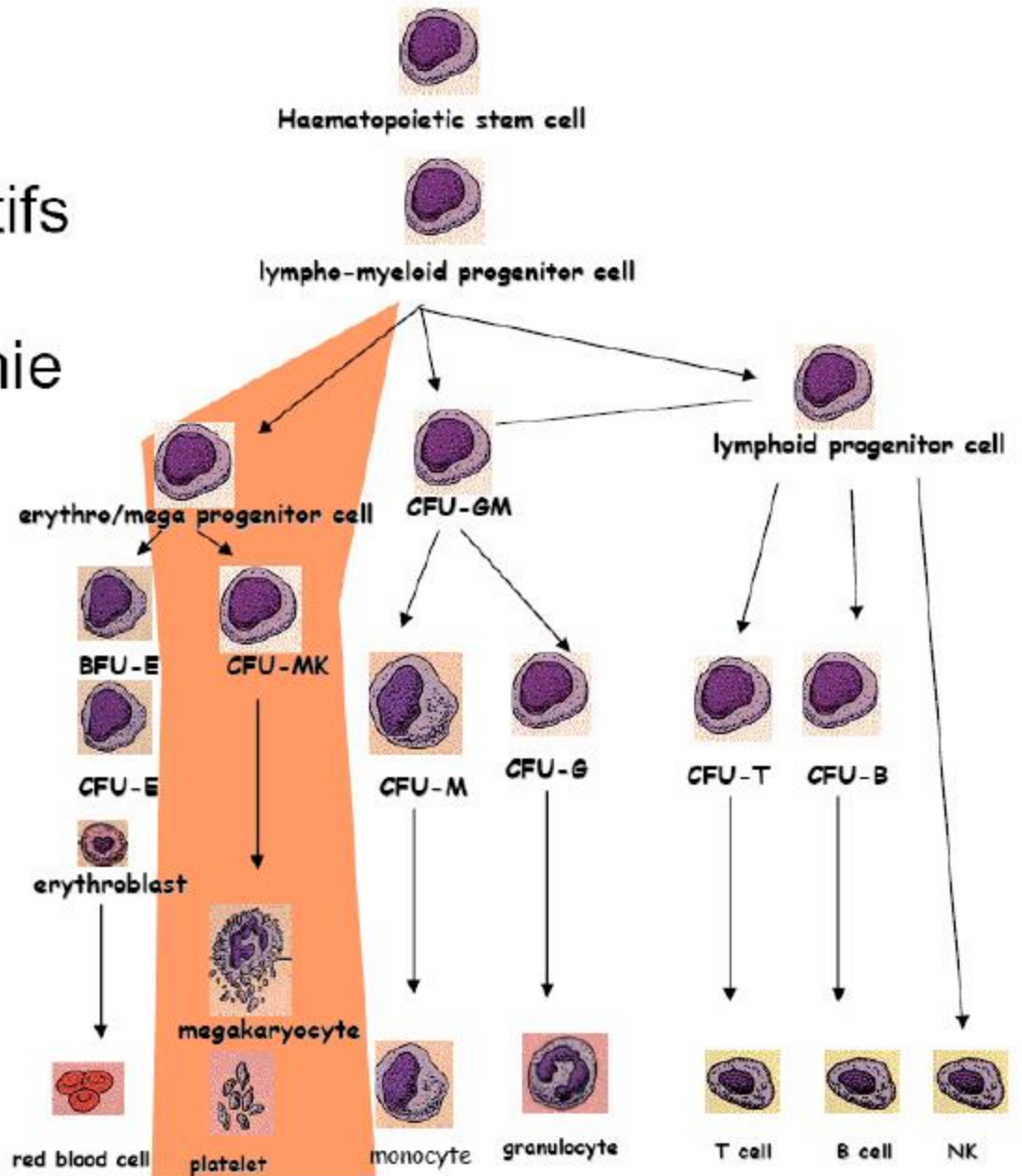
THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Définition

- fait partie des syndromes myéloprolifératifs qui se caractérise par une prolifération mégacaryocytaire clonale avec thrombocytose chronique avec un taux de plaquettes > 450,000 els/mm.
- C'est souvent un diagnostic d'exclusion.

Syndromes myéloprolifératifs

Thrombocytémie Essentielle (TE)



Circonstance de découverte:

- TE est une maladie asymptomatique.
- Pas de signe pathognomonique clinique ou biologique
- Découverte le plus souvent fortuite lors d'un examen hématologique systématique.
- Lors de complication: thrombose ou hémorragie.

Clinique

- TE est asymptomatique dans 2/3 cas.
- 1/3 cas: dominés par les accidents thrombo-hémorragique
- **Les thromboses** surtout artérielles (cerveau, cœur, rein, membre inf.) Veineuses(membre inf, veine porte, hépatique et pulmonaire)
- **Hémorragies**: se voient +++ avec un taux de PLQ sup à 1,5 M els/mm³

Biologie

- **Hémogramme:**
- taux de PLQ sup 450000 els/mm³ ou
- Sup à 1000000 els/mm³ dans 1/3 cas
- Hyperleucocytose sup à 10000 à prédominance neutrophile (risque élevé de thrombose).
- Absence d'anémie dans la majorité des cas .

Diagnostic positif

- *Critères OMS 2008 :*
- **Thrombocytose constante** sup à 450000 els/mm³ à deux reprises (un mois d'intervalle)
- **BOM:** augmentation de nombre de mégacaryocytes avec MK matures de taille anormalement grande
- Sans atteinte des autres lignées
- Absence de réarrangement BCR-ABL
- Présence de la mutation JAK2 ou autre marqueur de clonalité.

Diagnostic différentiel:

- Thrombocytoses réactionnelles:
Carence martiale, splénectomie,
inflammation(connectivites; néoplasies)
- Thrombocytoses avec syndrome
myéloprolifératifs(LMC-MV- MF)
- Thrombocytose avec SMD.
- Thrombocytoses familiales: rares.

traitement:

- **Aspirine:** pour réduire le nombre de PLQ et prévenir le risque de thrombose(100 mg/j)
- **Hydréa**
- **Anagrélide**
- **Interféron alpha**