

Les syndromes Myéloprolifératifs

Dr. Khebri. M. K

2020-2021

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

-BATNA-

1

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

Dr. Khebri

Hémobiologie

Transfusion Sanguine

Année universitaire

2020-2021

I. INTRODUCTION :

Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP) sont des hémopathies malignes, ce sont des maladies chroniques caractérisées par une **prolifération clonale des cellules myéloïdes** (précurseurs des lignées granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires) avec une **conservation de leur capacité de différenciation**.

L'anomalie moléculaire somatique à l'origine des SMP touche une cellule souche myéloïde avec des conséquences plus ou moins spécifiques sur les lignées érythroïdes (**polyglobulie de Vaquez**), granulocytaires (**leucémie myéloïde chronique**) et mégacaryocytaires (**thrombocytémie essentielle ou Myélofibrose primitive**).

Les SMP peuvent, au cours de leur évolution naturelle, **se transformer** en leucémies aiguës avec arrêt de la différenciation cellulaire.

II. CLASSIFICATIONS :

L'OMS définit 7 entités :

- LMC : qui est Ph1+ (BCR-ABL) → lignée granuleuse
- Thrombocytémie essentielle TE → ↑ des mégacaryocytes
- Polyglobulies vraie (maladies de Vaquez) → lignée granuleuse
- Myélofibrose chronique idiopathique MF → ↑ granulocytes et fibrose.
- Leucémie neutrophile chronique → ↑ PNN
- Leucémie éosinophile chronique → ↑ PNE
- SMP inclassables instables.

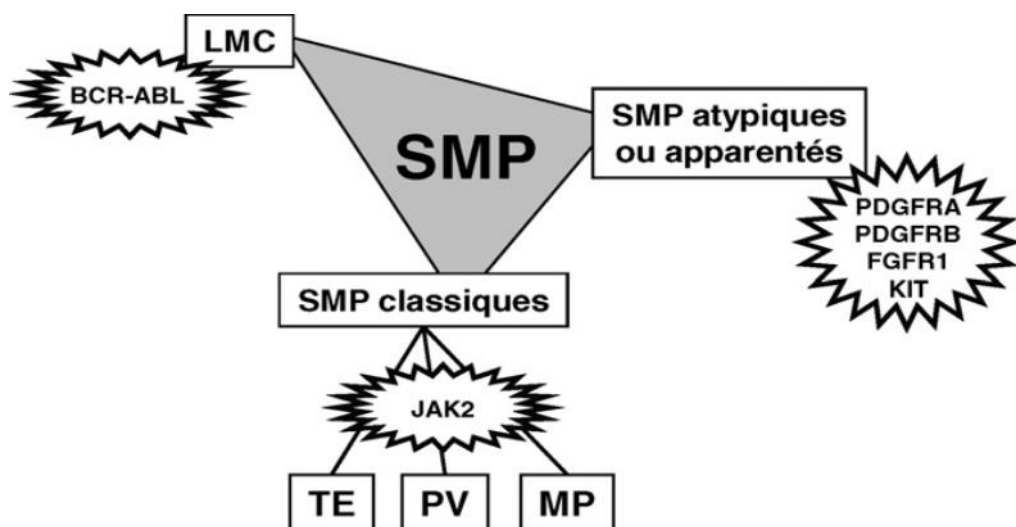


Figure : Classification simplifiée des syndromes myéloprolifératifs (SMP). Polyglobulie de Vaquez (PV), thrombocytémie essentielle (TE) et Myélofibrose primitive (MP).

III. CRITERES COMMUNS :

- Hyperplasie des trois lignées myéloïdes (érythroïde, granuleuse, et mégacaryocytaire)
- Splénomégalie est très fréquente
- Evolution chronique
- Myélofibrose possible
- Transformation possible en LA (acutisation)
- Hématopoïèse Extramédullaire (métaplasie myéloïde au niveau de la rate, le foie et parfois les ganglions).

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

1. DEFINITION :

La leucémie myéloïde chronique appartient à la famille des néoplasies myéloprolifératives. Elle est due à une **atteinte clonale** de la cellule souche hématopoïétique (CSH) touchant les 3 lignées myéloïdes avec **prédominance sur la lignée granuleuse**.

C'est la première maladie maligne qui fut associée à une **anomalie chromosomique acquise**, le **chromosome Philadelphie**, et qui est présente dans 95 % des cas, et son équivalent moléculaire le transcrit BCR-ABL présent dans 100% des cas selon l'OMS.

2. EPIDEMIOLOGIE :

- La LMC représente 15 % de l'ensemble des leucémies.
- Son incidence Annuelle est estimée entre 0,6 et 2/100000 habitants.
- Elle peut survenir à tous les âges de la vie, y compris chez l'enfant, cependant, l'âge médian lors du diagnostic est d'environ 65 ans.
- Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, le ratio hommes/femmes étant estimé entre 1.3 et 1.8.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

A. Mécanismes :

- Il y a apparition dans une cellule souche d'une **translocation réciproque** entre le gène ABL sur le bras long du **chromosome 9** et le gène BCR sur le bras long du **chromosome 22**.
- Cette translocation aboutit à la formation d'un gène hybride BCR-ABL, ce gène code pour une protéine : BCR-ABL **210kD**
- Cette protéine est douée d'une activité tyrosine kinase, qui dérégule l'hématopoïèse normale et entraîne l'expansion des clones myéloïdes.
- Les effets de cette protéine sont :
 - ☒ Blocage du mécanisme de l'apoptose
 - ☒ Entraîne un signal de prolifération
 - ☒ Entraîne une instabilité chromosomique → accumulation des mutations leucémogènes responsables du passage de la forme chronique vers la forme aigue.

B. Les conséquences :

- **Infiltration médullaire :**
 - ☒ Hyperplasie myélocytaire et granulocytaire.
 - ☒ Érythroblastopénie.
- **Infiltration sanguine :**
 - ☒ Hyperleucocytose par passage des cellules produites par le clone tumoral vers le sang périphérique.
- **Syndrome tumoral :**
 - ☒ Envahissement des autres organes hématopoïétiques par le clone malin : splénomégalie, hépatomégalie.

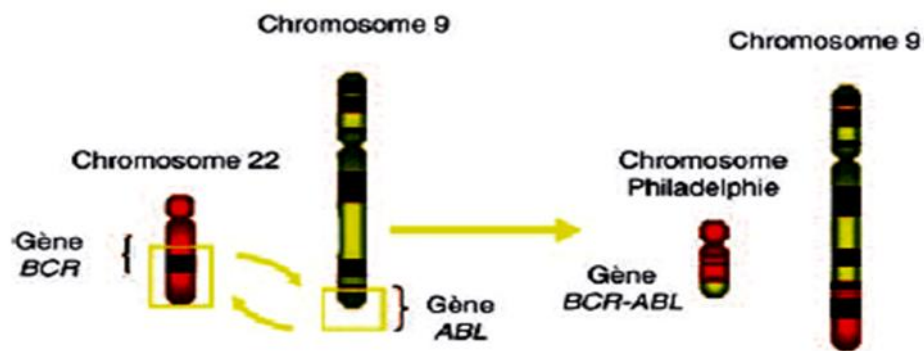


Figure : Translocation $t(9;22)(q34.1;q11)$

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

A. Circonstance de découverte :

- Chez un adulte de 20 à 50 ans soit :
 - ☒ Découverte fortuite suite à la réalisation d'un hémogramme systématique
 - ☒ Une splénomégalie : présente chez 90% des cas, le patient ressent comme une pesanteur au niveau de l'hypochondre gauche
 - ☒ Suite à une hépatomégalie tardive.
- Parfois le sujet consulte pour une asthénie ou un amaigrissement.
- Adénopathies rares ou absentes.

B. Diagnostic positif :

a. Hémogramme :

- GB :
 - Une **Hyperleucocytose** d'importance variable souvent supérieure à 25 G/L pouvant aller jusqu'à 100 à 300 G/L avec :
 - Une polynucléose neutrophile
 - Une éosinophilie
 - Une basophilie
 - Taux normal de lymphocytes
 - Une Monocytose modérée mais moins importante que la polynucléose.
- GR : L'installation d'une **anémie normocytaire normochrome** survient à un stade évolutif avancé de la maladie.
- PLQ : Une **thrombocytose** d'intensité variable est fréquente, parfois isolée.

b. Frottis sanguin :

- Polynucléose neutrophile avec myélémie où tous les stades de maturation sont présents (**myélémie > 20%**).
- Hyper éosinophilie, hyper basophilie et Monocytose modérée
- Lymphocytes normaux
- Erythroblastose de 1 à 2% (érythroblaste acidophile).
- Si thrombocytose ou thrombopénie : elle est confirmée sur FSP.

c. Taux de réticulocytes :

Si anémie, elle est arégénérative.

d. Recherche du chromosome Philadelphie et/ou transcrit BCR-ABL :

La définition de LMC est aujourd'hui moléculaire (caryotype ou biologie moléculaire).

e. Médullogramme :

Il a très peu de valeur pour détecter ou affirmer le diagnostic, mais permet de détecter des signes d'accélération ou de transformation vers LA en chiffrant la blastose médullaire.

MO très riche : mégacaryocytose, érythroblastose.

Lignée granuleuse représente 80 à 90% → **Hyperplasie granuleuse médullaire.**

f. Biopsie ostéo-médullaire :

Confirme le dg du SMP puisque elle montre une disparition complète du tissu adipeux et un comblement des loges par des cellules de la lignée granuleuse.

Et montre surtout l'absence de Myélofibrose.

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il se pose avec toute hyperleucocytose avec myélémie.

Dans tous les cas le diagnostic d'une LMC est **écarté en absence de réarrangement BCR-ABL.**

❖ **Myélémie réactionnelle:**

- Symptomatologie clinique différente de la LMC.
- L'hyperleucocytose est réactionnelle et $< 50 \text{ G/L}$; la myélémie est transitoire rarement $> 20 \%$, pas d'excès de basophiles, Ph1 : -, BCR-ABL : -
- Rencontrée lors de :
 - Polynucléose infectieuse
 - Phase de régénération d' :
 - Aplasie post-chimiothérapie
 - Agranulocytose médicamenteuse
 - Anémies hémolytiques
 - Post hémorragique
 - Toutes infections avec nécrose tissulaire.

❖ **Autres syndromes myéloprolifératifs :**

• **Formes classiques :**

○ **Splénomégalie myéloïde en phase hypercellulaire :**

Hyperleucocytose modérée, érythroblastose nette, le diagnostic différentiel se fait par :

- ✓ BOM : ou' on trouve une Myélofibrose nette.
- ✓ Caryotype Ph1 : -, BCR-ABL : -

○ **Thrombocytémie essentielle :** le diagnostic se pose avec la LMC avec hyperplaquetose.

- ✓ Hyperleucocytose modérée (myélémie inférieure à 5%).
- ✓ Nombre de plaquettes très augmenté (> 800 G/L voire 1000 G/L).
- ✓ Caryotype Ph1 : -, BCR-ABL : -

○ **Polyglobulie de Vaquez :**

- ✓ Hb↑, GR↑, Ht↑, volume globulaire total > 36 ml/kg ♂ et > 32ml/kg ♀
- ✓ Pas d'hyperleucocytose franche.
- ✓ Caryotype Ph1 : -, BCR-ABL : -

• **Formes atypiques:**

○ **LMC atypiques :**

- ✓ Pas de basophilie.
- ✓ Myélémie modérée mais < 20%
- ✓ Pas de Monocytose.
- ✓ Ph1 -, BCR-ABL +

○ **Leucémie Myélomonocytaire chronique LMMC :**

- ✓ Monocytose importante prépondérante sur la polynucléose.
- ✓ Signes de dysmyélopoïèse.
- ✓ Splénomégalie.
- ✓ Thrombopénie modérée.
- ✓ Ph1-, BCR-ABL-

6. EVOLUTION : Evolution naturelle en trois phases :

Phase myélocytaire chronique	- 2 à 10 ans avec moyenne de vie de trois ans - Asymptomatique sauf complications (crise de la goutte, thromboembolie, néphropathie)
Phase d'accélération	- 18 mois - Signes cliniques et biologiques (fatigue, fièvre, anémie, thrombopénie, blastose médullaire < 20%)
Phase d'acutisation ou transformation en LA	- Ne dure que quelques mois. - Transformation en LA - Survient dans 100% des cas non traités. - S'accompagne de signes biologiques : thrombopénie, anémie, $\nearrow$ PAL, blastose >20%. - Apparition de nouvelles anomalies cytogénétiques en plus de t(9,22) : trisomie 8, trisomie 19 ;

7. TRAITEMENT :

La LMC était une maladie constamment mortelle

La greffe de la moelle allo-génique est le seul traitement.

D'autres traitements : exemple : IMATINIB, sont des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL. Ils peuvent donner une réponse cytogénétique complète ainsi qu'une réponse moléculaire.