

SYNDROMES MYELOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES

Soraya Bougherira
Faculté de Médecine
Annaba

Introduction

- Les SMP: hémopathies malignes se développant au dépend du tissu myéloïde.
- Prolifération cellulaire SANS blocage de maturation (# des LA).

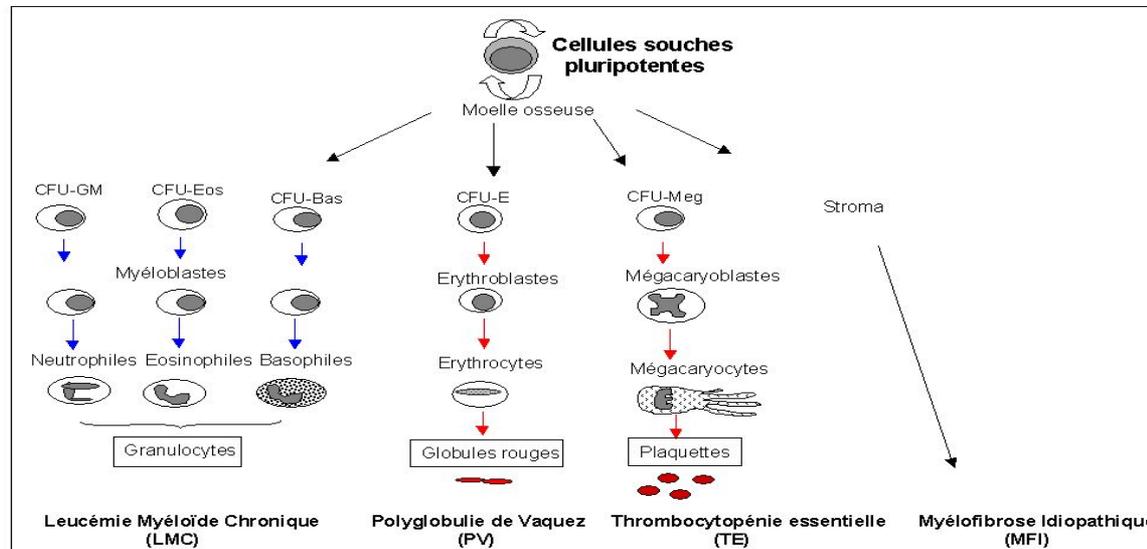
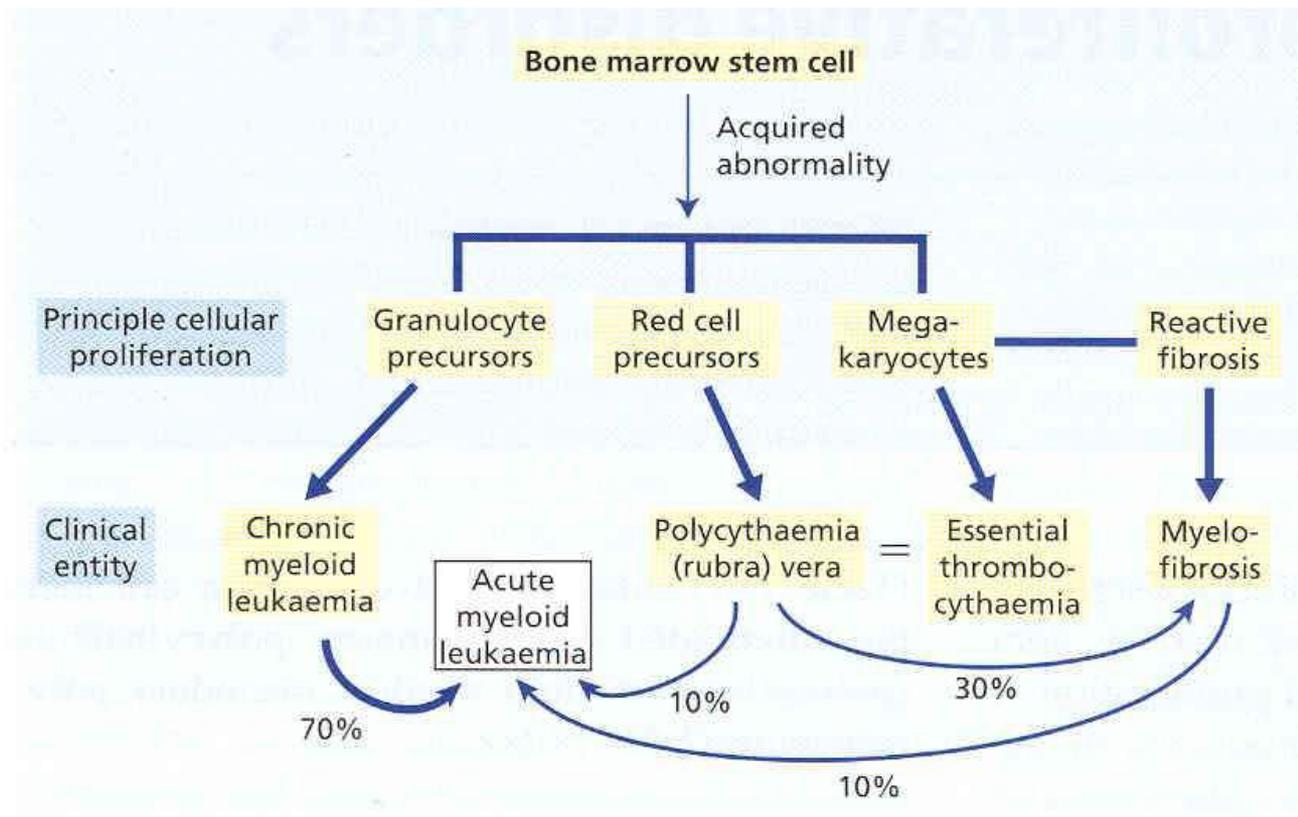


Figure 1: Classification des principaux Syndromes Myéoprolifératifs

Relation entre les SMP

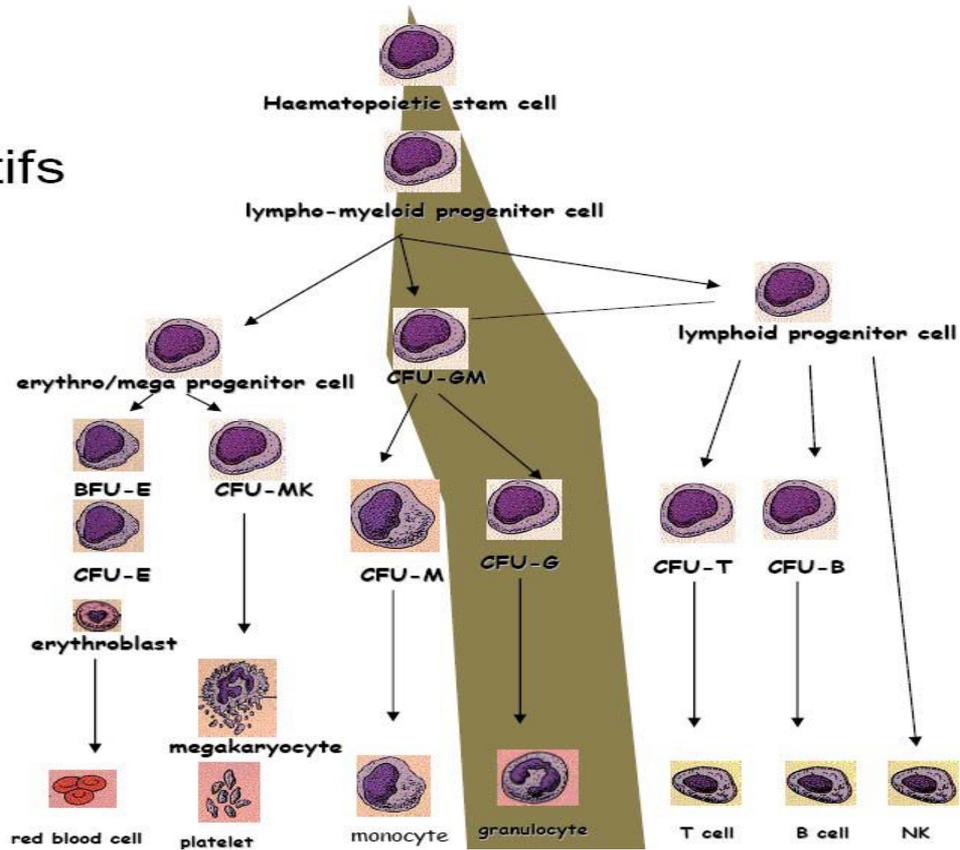


Leucémie Myéloïde Chronique



Syndromes myéloprolifératifs

Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)



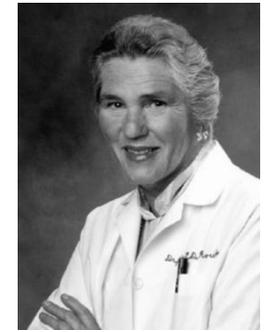
Définition

- **SMP monoclonal**
- **Anomalie génétique acquise: le chromosome Philadelphie (Ph1) ou son équivalent moléculaire**
- **Évolution tri-phasique (chronique, accélérée, transformation aiguë)**
- **Diagnostic nécessite :**
 - L'Hémogramme**
 - Le Myélogramme**
 - Le Caryotype**
 - L'Etude en Biologie Moléculaire**

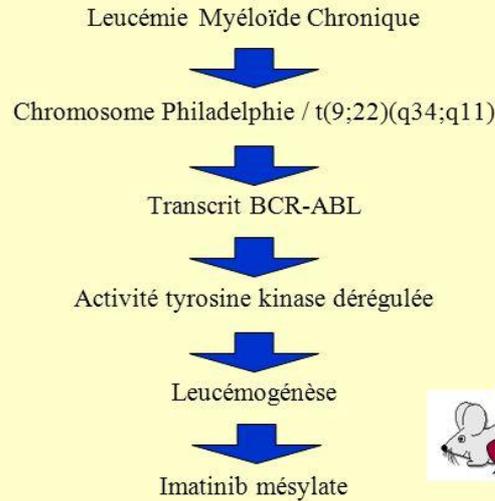


Nowell & Hungerford

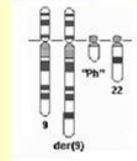
Historique



LMC : historique



Bennett, 1845

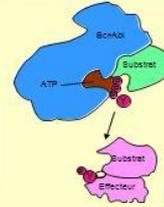


Rowley, 1973

Shtivelman, 1985



Kurzrock, 1987



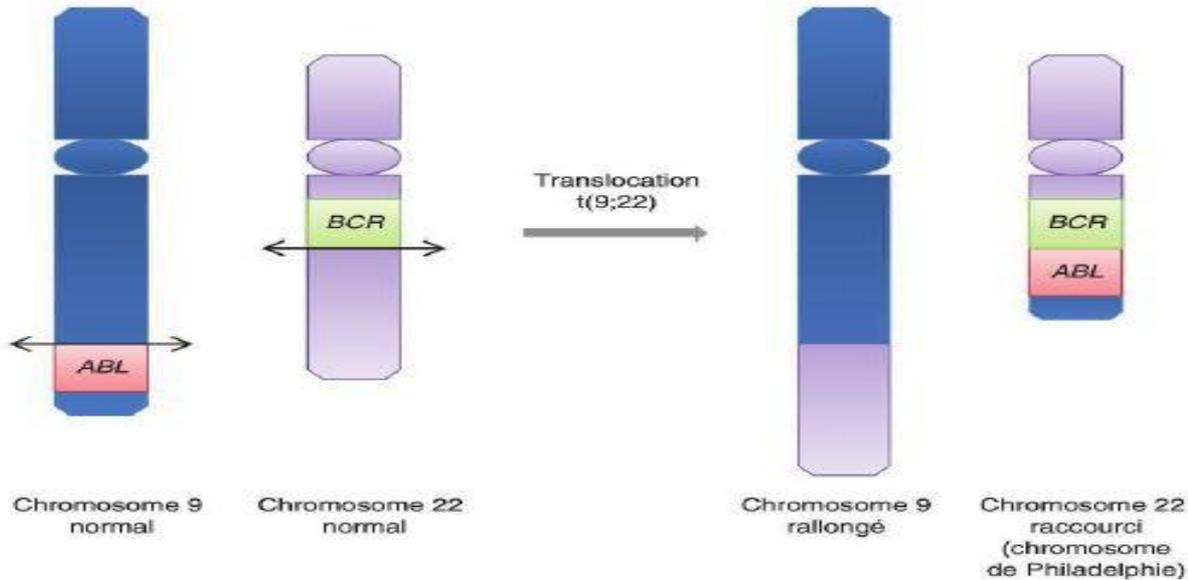
Daley, 1990

Druker et Lydon, 1996

Épidémiologie

- Incidence de 1 à 2/100 000 hab/an en France
DZ: 0,53/100 000 habitants.
- Tous les âges, surtout l'adulte entre 20 et 50 ans
- H > F
- Étiologie: - inconnue,
- exposition au benzène et aux radiations ionisantes.

Physiopathologie



Transcrit et protéine de fusion BCR-ABL

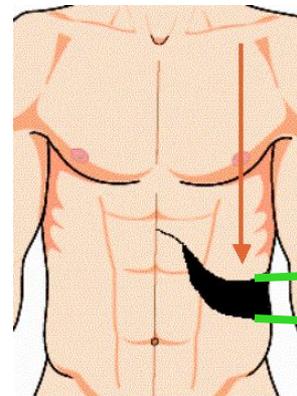


Activité tyrosine kinase dérégulée

La translocation réciproque t(9;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 raccourci de taille plus petite, appelé : chromosome Philadelphie; ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique *BCR-ABL*

Clinical examination

- Circonstances révélatrices :
- Signes peu caractéristiques : asthénie, amaigrissement, sensation de pesanteur de l'HCG
- SPM
- Complications (thrombose, goutte, infections, ↑ uricémie, leucostase)
- NFS de routine
- Examen: 30 à 40% asymptomatique;
SPM 70% +/- HPM,
Signe de Craver inconstant,
Pas d'ADP (leur présence est de pronostic fâcheux)



Diagnostic

1. NFS caractéristique+++

Sexe : Homme

Age : 48

Globules rouges :

Nb : 3.800.000

Hb : 12,5

Ht : 36

VGM : 95

CGM : 33

TGM : 35

Réticulo : 1 %

Globules blancs :

Nb : 185.500

Formule (%)

PN : 45 PE : 2

PB : 7

Ly : 2

Mo : 1

Autres cellules :

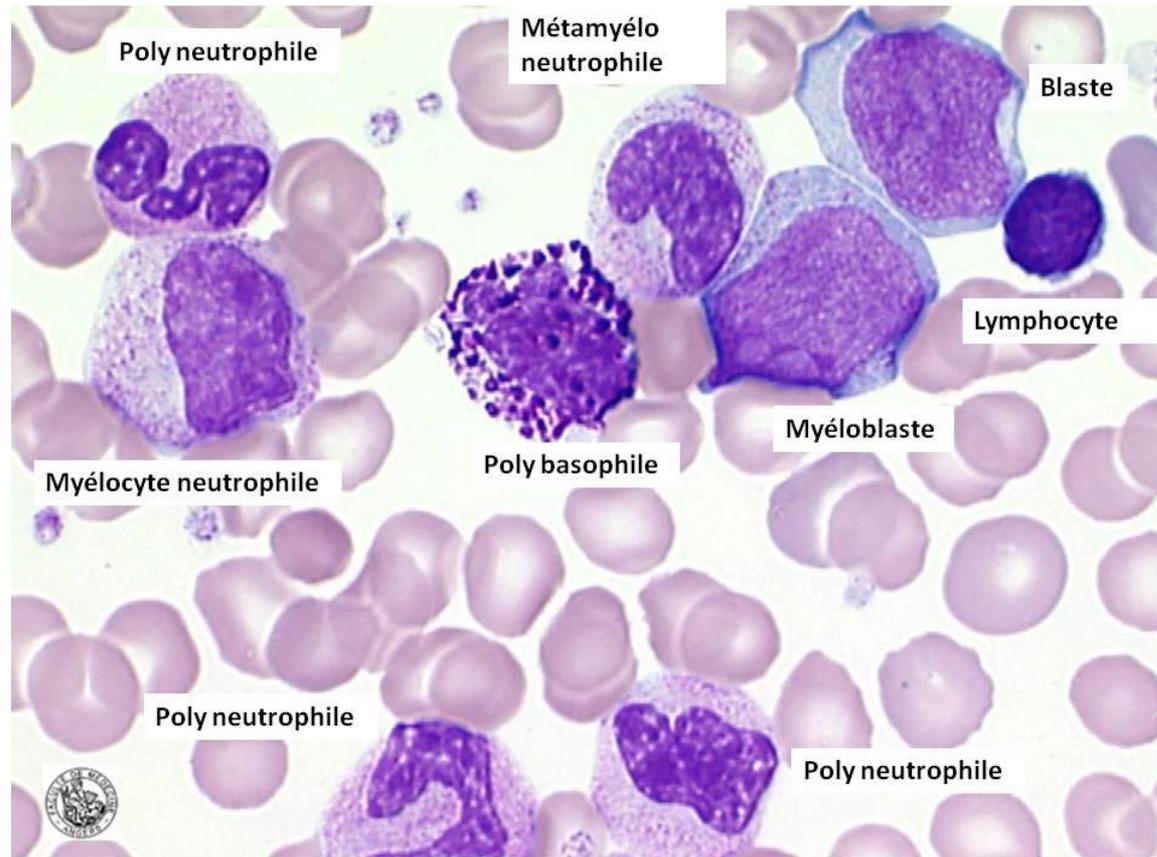
Méta : 19 Myélo : 15

Promyélo : 6 Blastés : 3

Plaquettes : 650.000

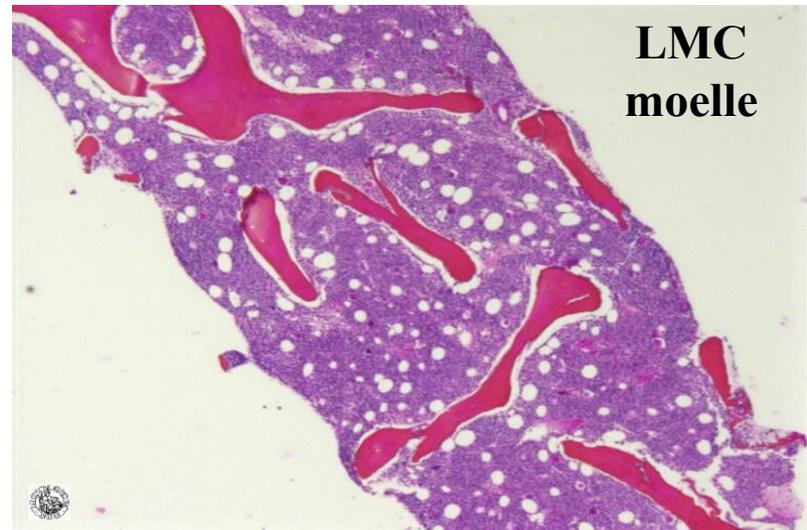


LMC sang

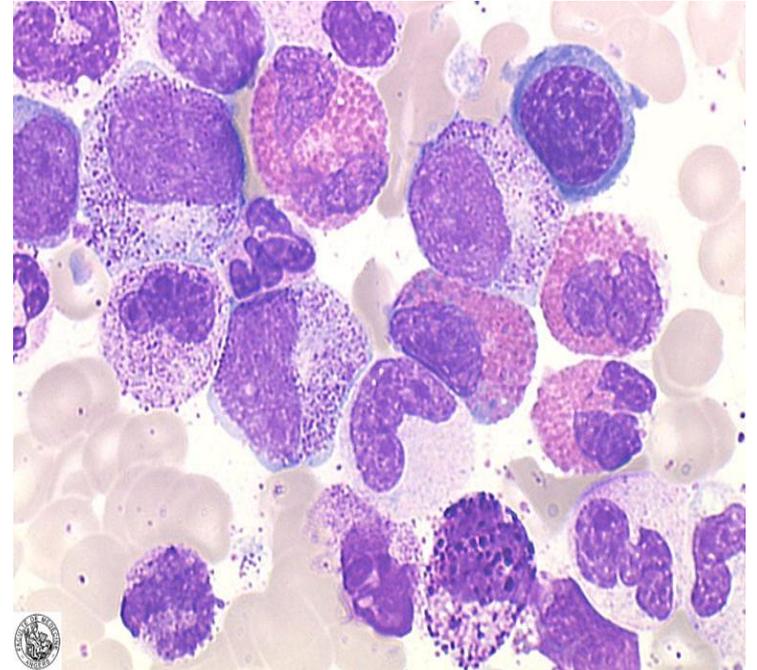
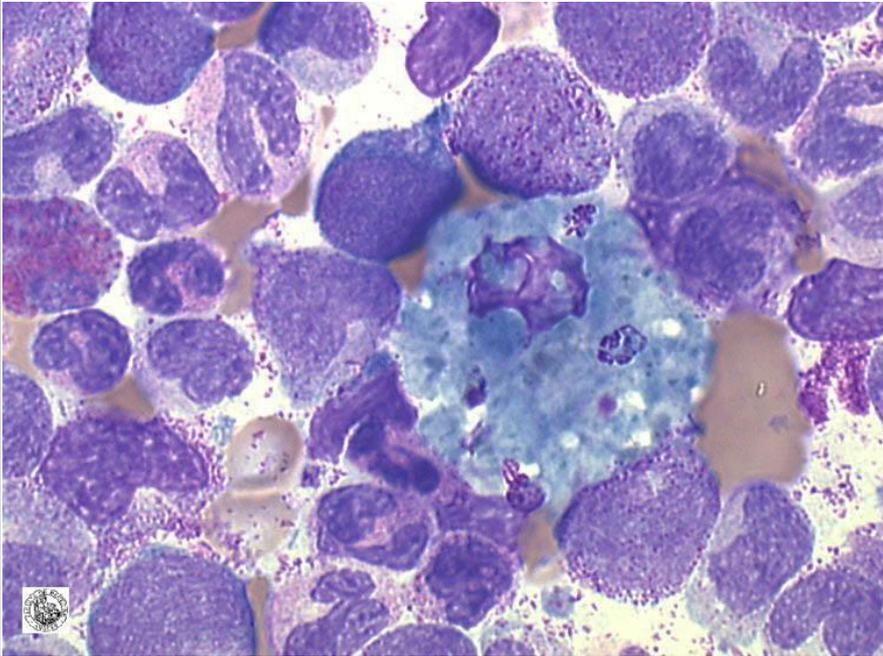


2. Myélogramme (identique au frottis sanguin)

- une hyperplasie granuleuse (80-90 %)
maturation normale
éosinophilie et basophilie médullaire
- inutile au diagnostic: cytogénétique médullaire, phase de la maladie
- BOM: inutile



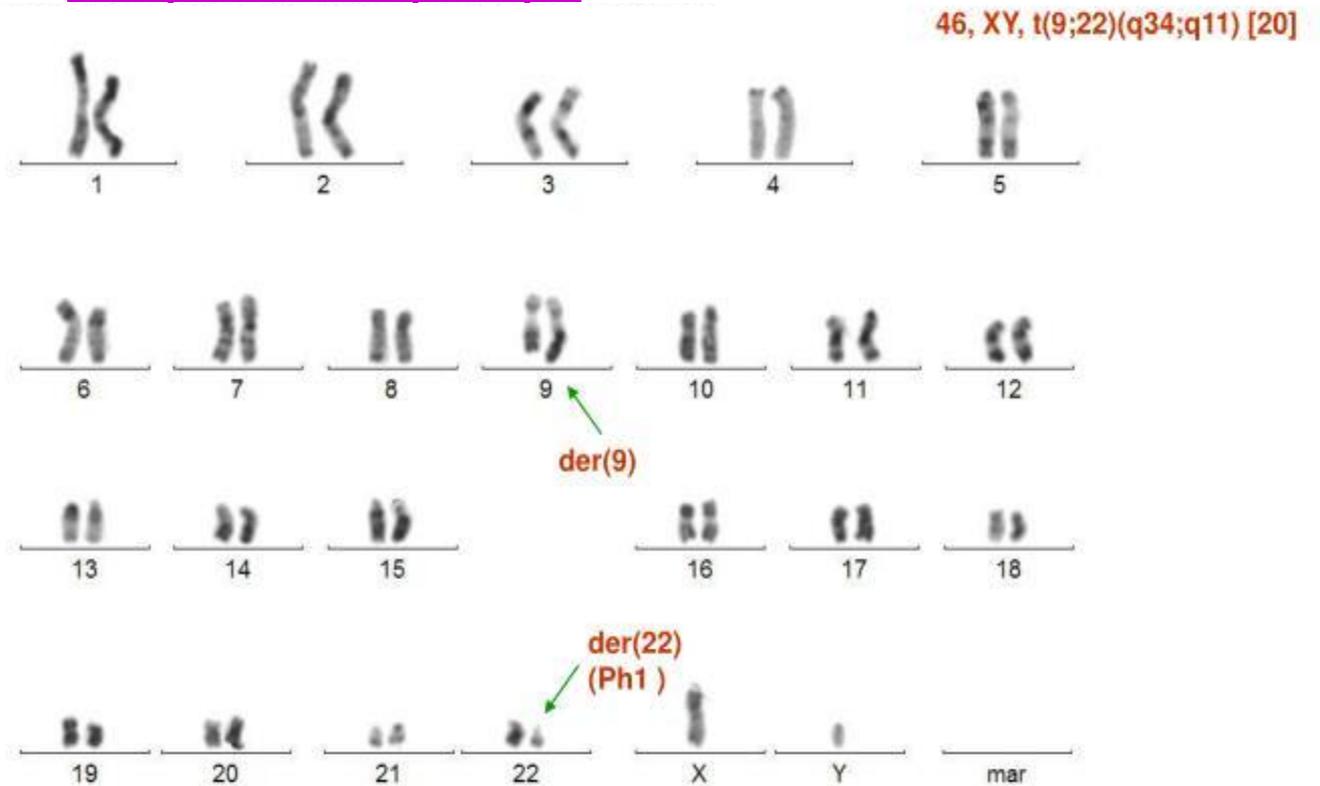
LMC Moelle



Histiocytes « bleu de mer » ≈
(Gaucher)

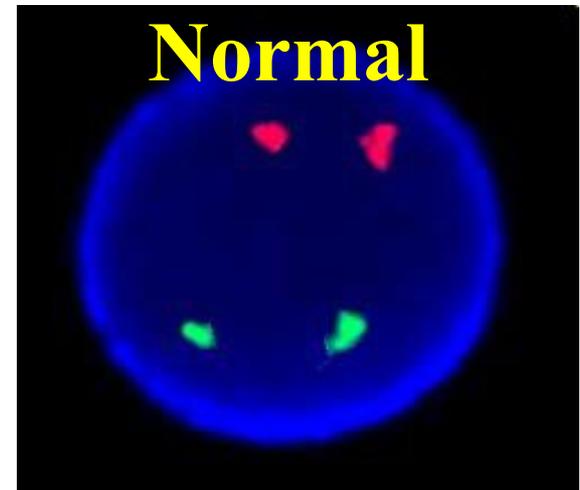
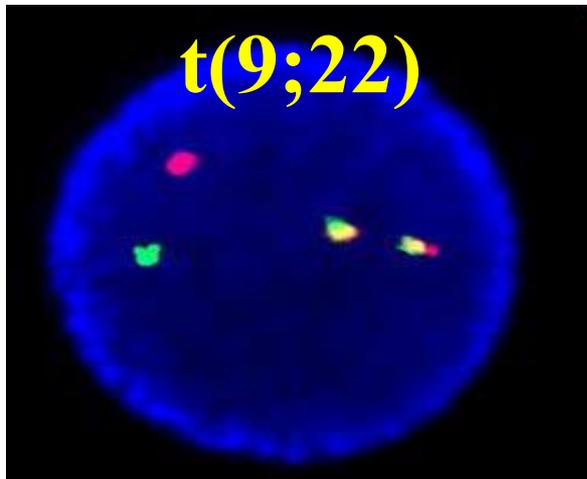
Diagnostic

- 3. Caryotype médullaire:** Ph1 est présent dans 95 % des cas, non spécifique (LAL Ph+).
- Intérêt diagnostique (Ph1), valeur pronostique (ACA)
 - Suivi de la réponse thérapeutique.



Diagnostic

4. **FISH:** indiquée quand Ph1 masqué (5% des cas) ou translocation complexe

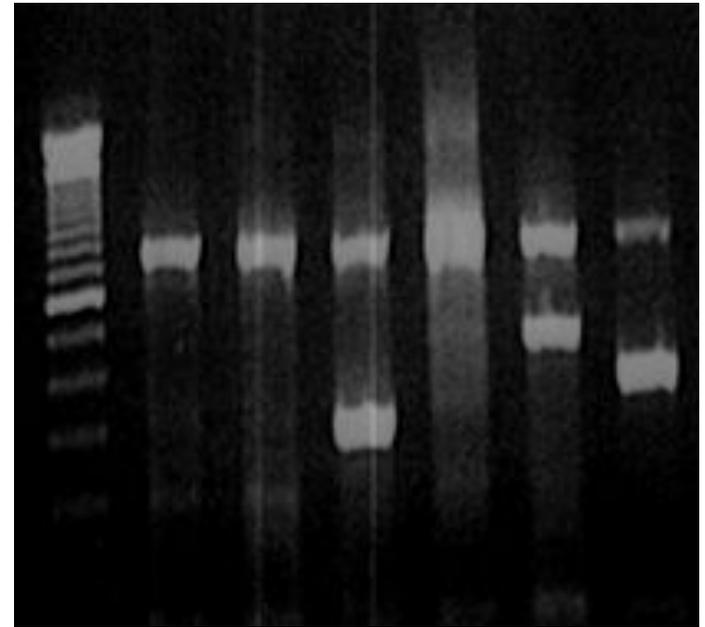
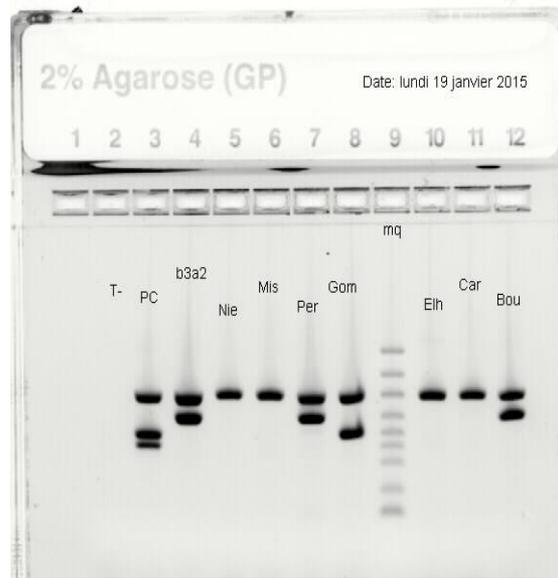


Green: Abl Red: Bcr Yellow: fusion

Diagnostic

5. **Biologie moléculaire** (PCR qualitative et quantitative) [sang]:

- Type de transcrit selon la région de cassure,
- Suivi de la réponse



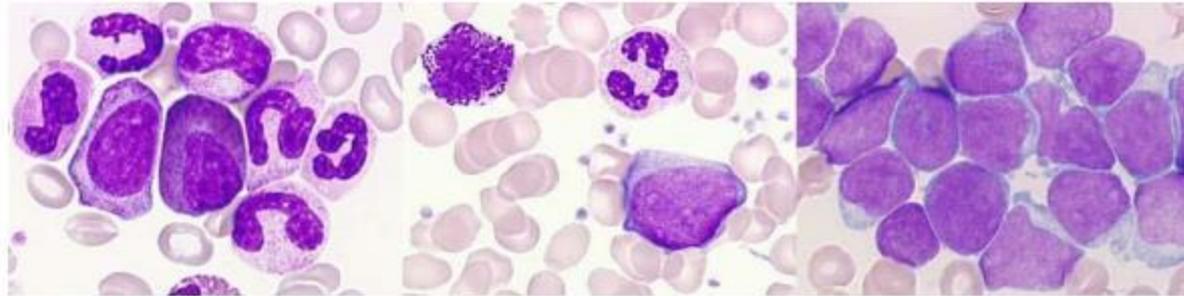
Évolution

Evolution naturelle de la LMC

Phase Chronique

Phase Accélérée

Phase Blastique



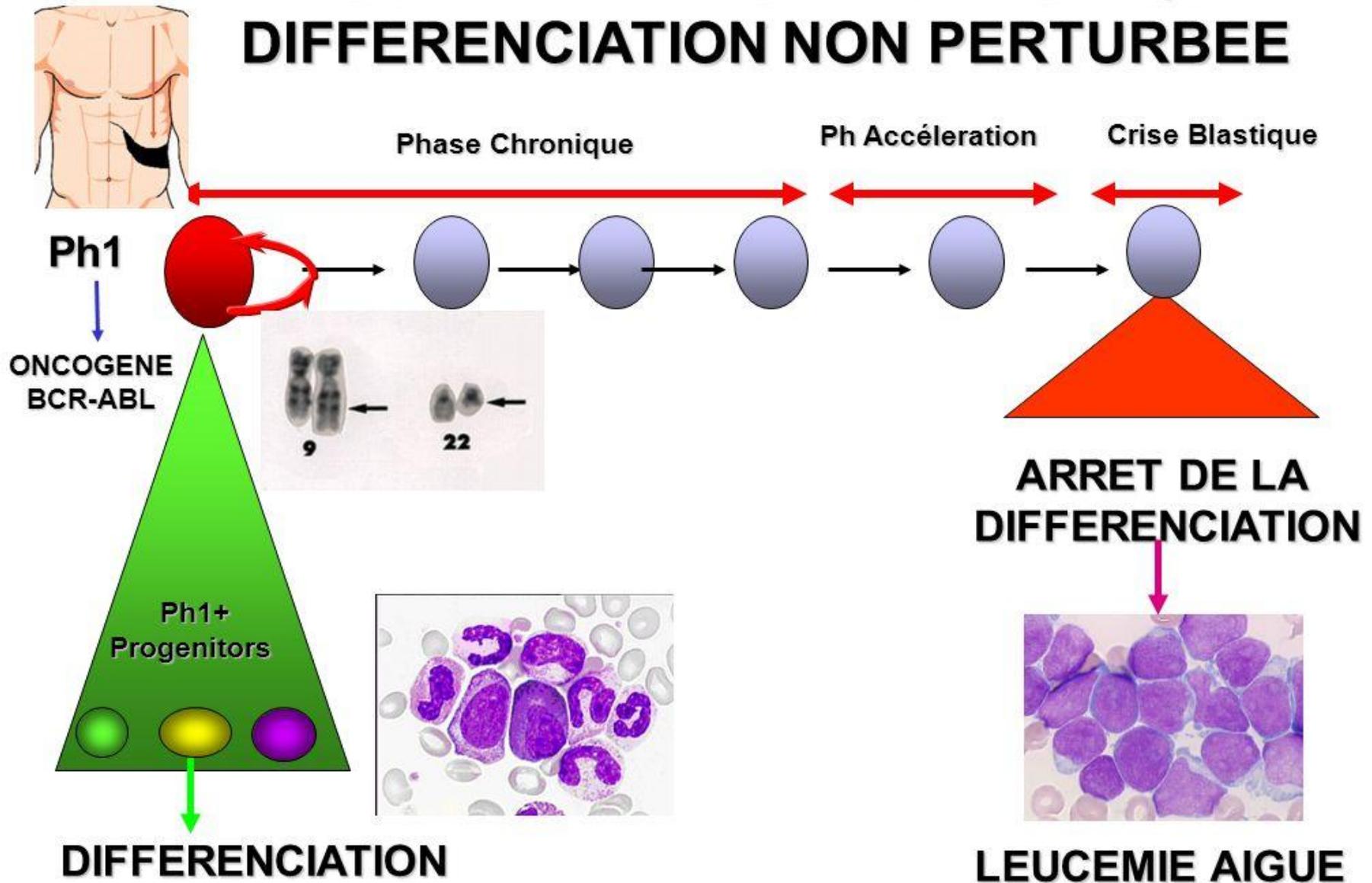
Survie médiane

PC: 35-65 mois

PA: 12-24 mois

PA: 3-12 mois

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE: DIFFERENCIATION NON PERTURBEE



Pronostic

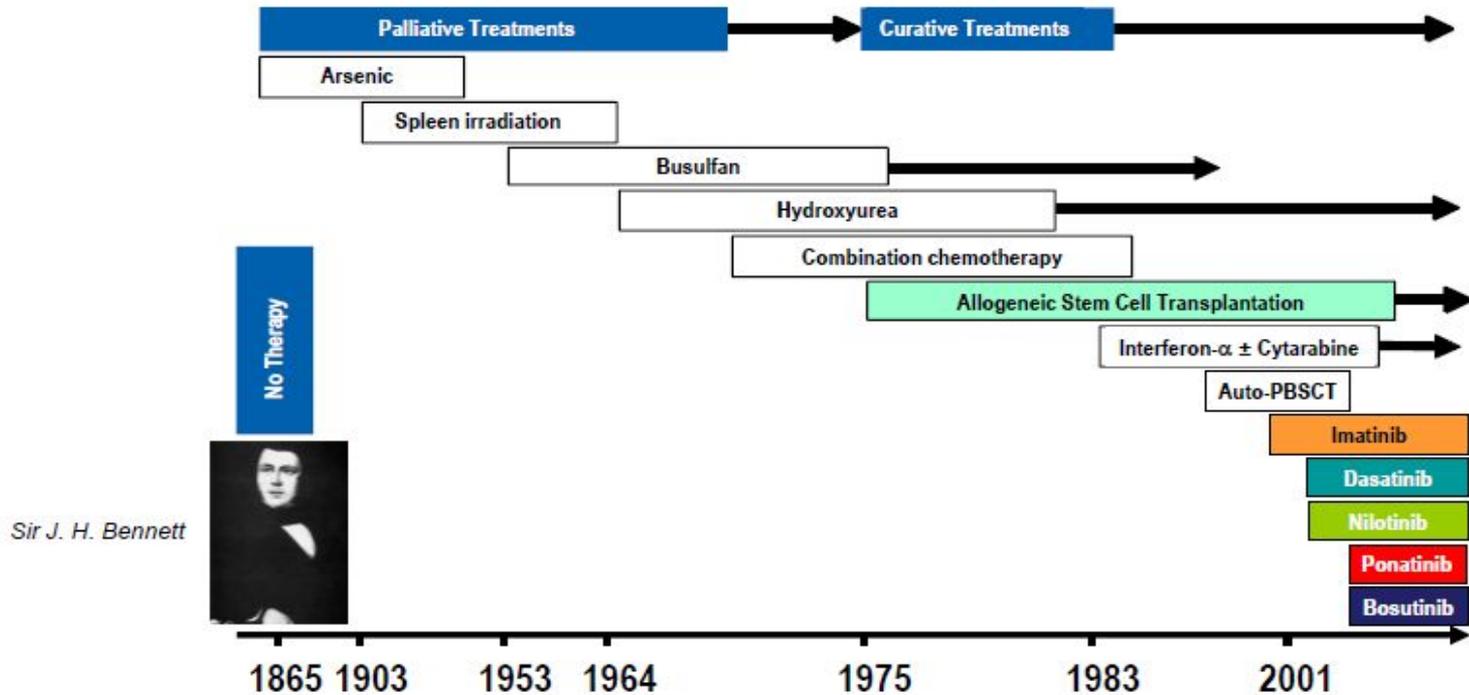
- A calculer avant tout traitement cytoréducteur ++
- Impact majeur sur la réponse au traitement

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA CALCULATION OF RELATIVE RISK (RR)	
Age:	<input type="text"/> years
Spleen:	<input type="text"/> max. distance from costal margin cm x 10 (e.g. 6 cm = 60)
Platelet:	<input type="text"/> per 10^9 L (e.g. 350000 μ l = 350)
Blood Basophils:	<input type="text"/> % x 10 (e.g. 1.5% = 15)
Blood Eosinophils:	<input type="text"/> % x 10 (e.g. 2.5% = 25)
Blood Myeloblasts:	<input type="text"/> % x 10 (e.g. 0.7% = 7)
Sokal RR:	<input type="text"/>
Hasford RR:	<input type="text"/>
<input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="Reset"/>	
<ul style="list-style-type: none">• Sokal JE et al, Blood 1984; 63: 789-799• Hasford J et al, JNTL Cancer Inst 1996; 90: 859-858	
Notice Spleen size, platelet count and differential must be measured and performed before any treatment. No calculation should be made to assess the RR of pretreated or late chronic phase patients.	

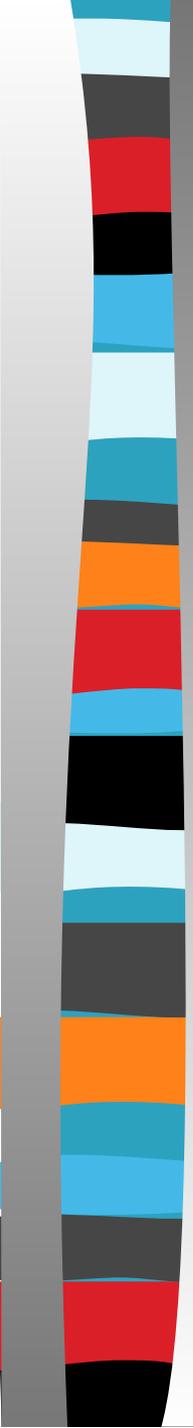
Score de Sokal

- Faible < 0.8
- Intermédiaire: 0.8 à 1.2
- Elevé: > 1.2

Therapeutic history of CML



Adapted from J. Pavlu et al Blood 2011 & F. Nicolini et al. EBMT 2012



Thérapie ciblée

base pair

Adenine
Cytosine
Thymine
Guanine

Glivec
Bcr-abl

Glivec® : 1^{er} inhibiteur de tyrosine kinas

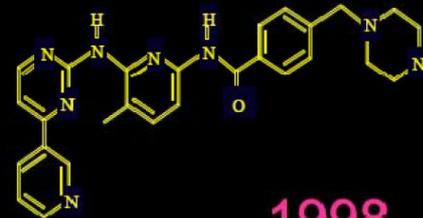
La révolution



28 mai 2001

STI 571: signal transduction inhibitor 571

Imatinib mesylate (STI571 - Glivec)



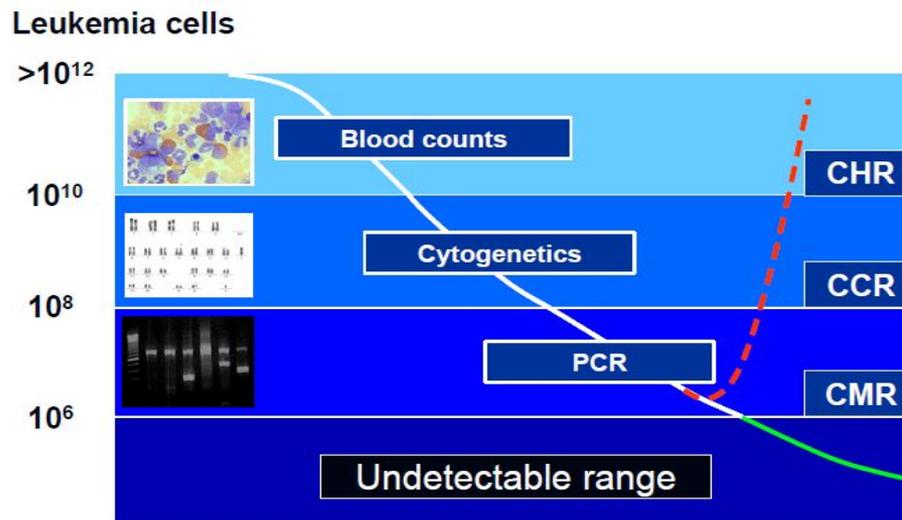
1998



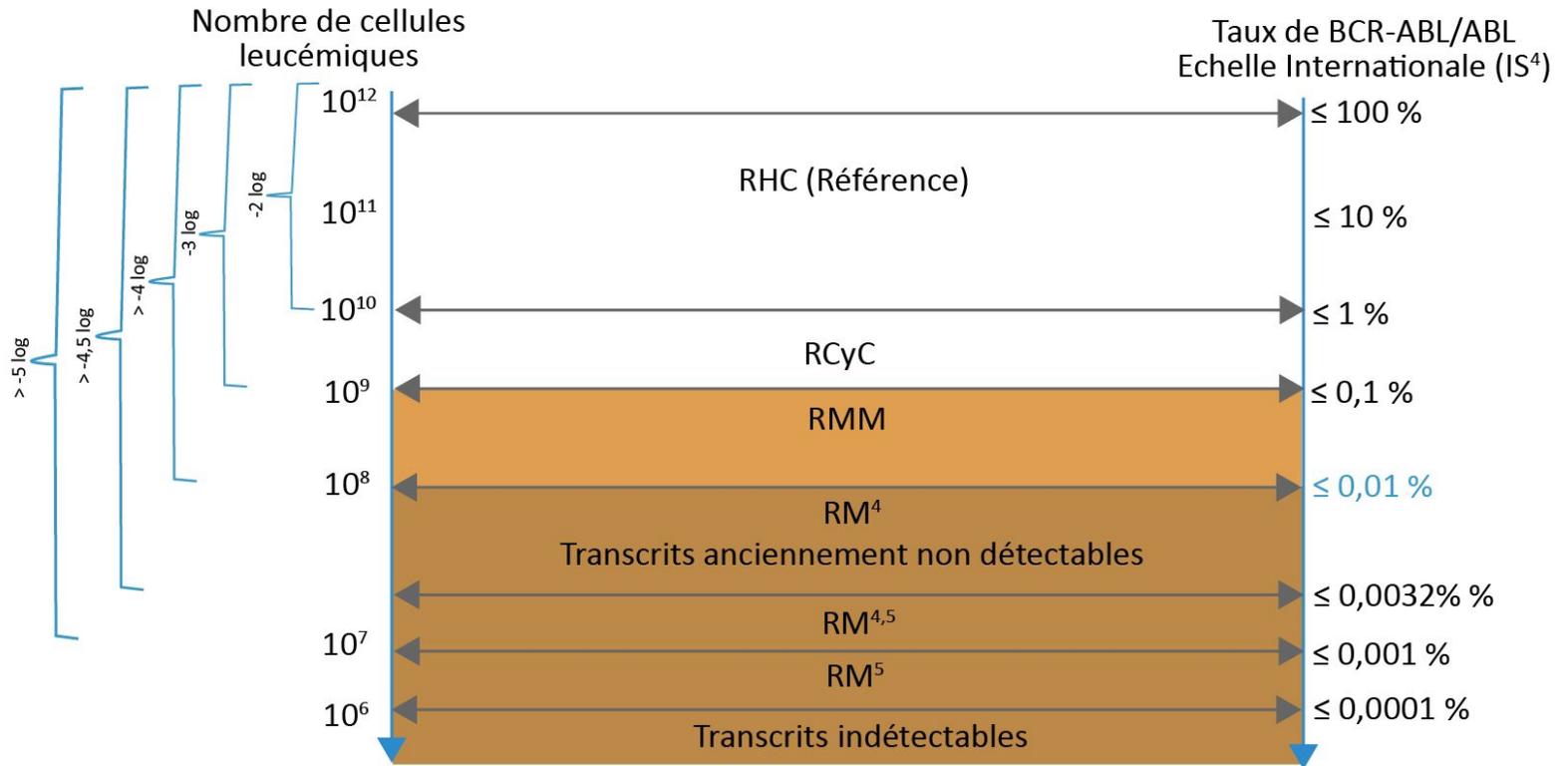
Traitement (1)

- Outils pour le suivi: clinique, NFS, caryotype, Bio Mol (PCR quantitative)
- Buts:

Niveaux de réponse

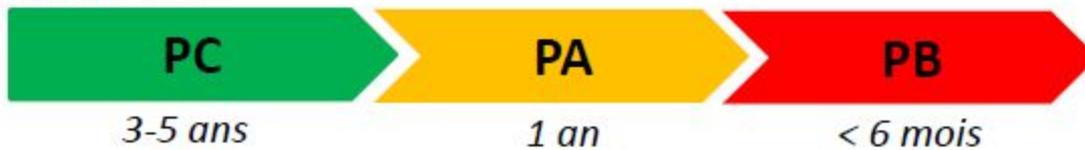


La réponse moléculaire idéale



Objectifs thérapeutiques dans la LMC

Avant 2000



Eviter la progression
SURVIE

Après 2000

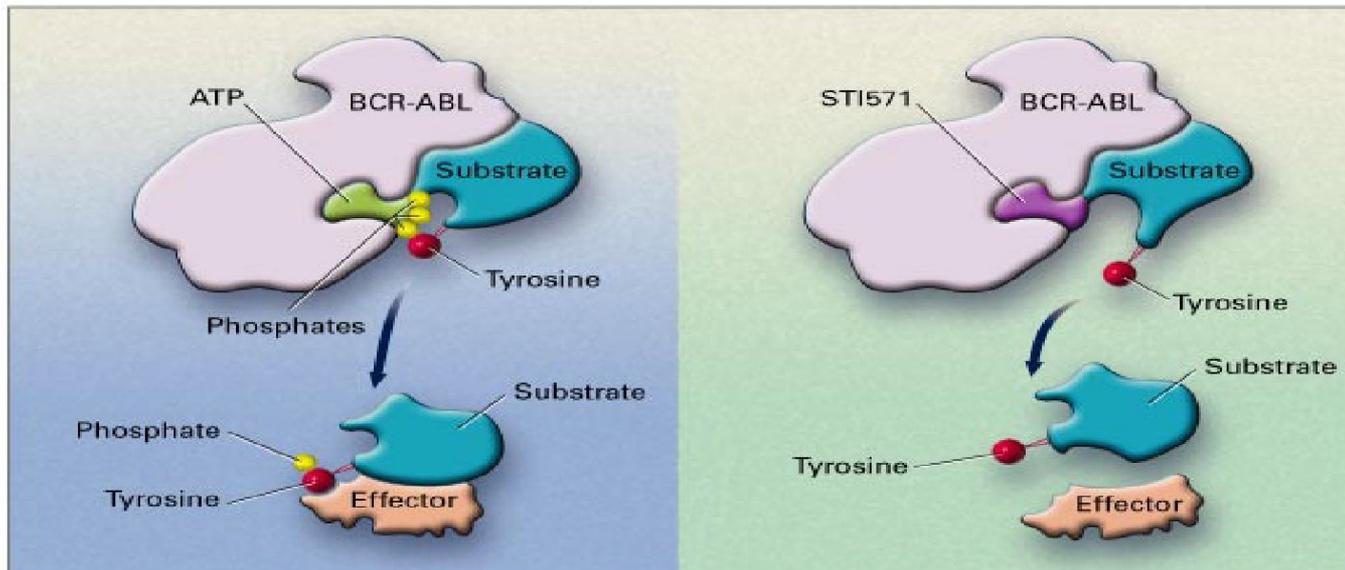
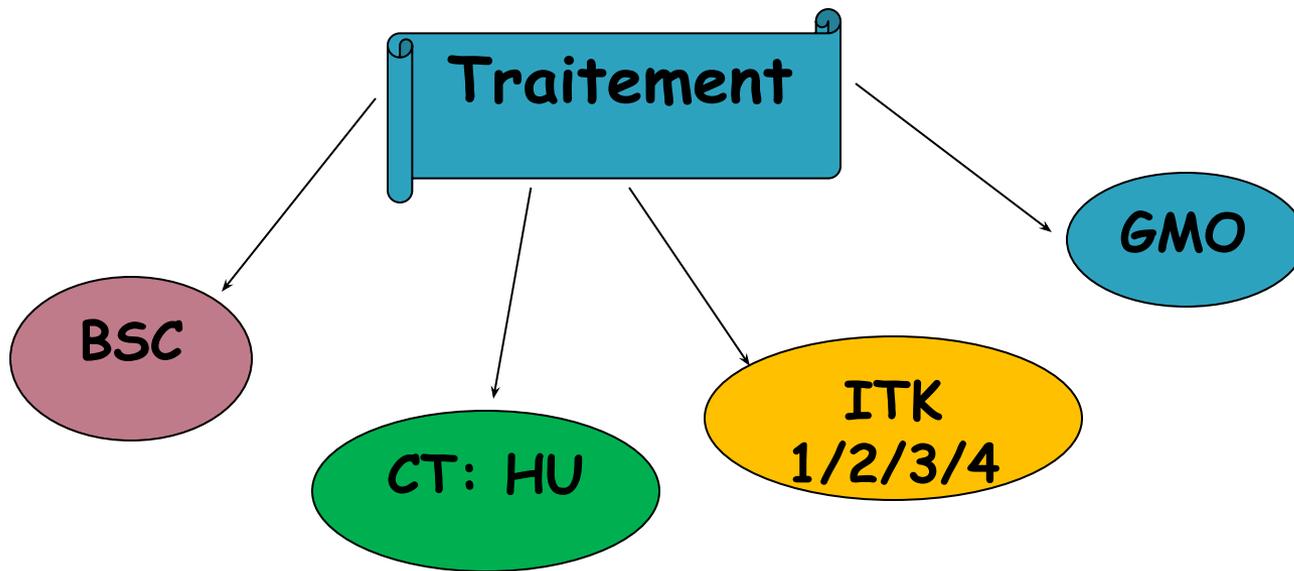


Garantir la sécurité
et la qualité de vie
à long terme

Actuellement



Arrêter le traitement





2001

Imatinib



2006 - 2007

Dasatinib



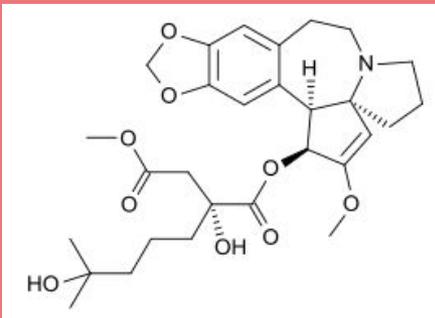
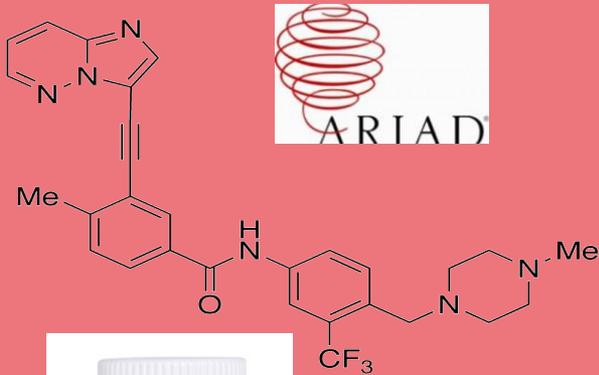
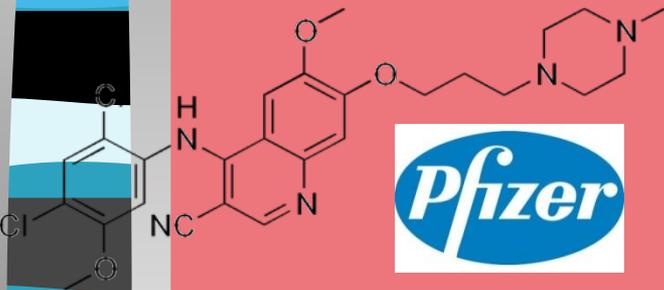
Nilotinib

2012

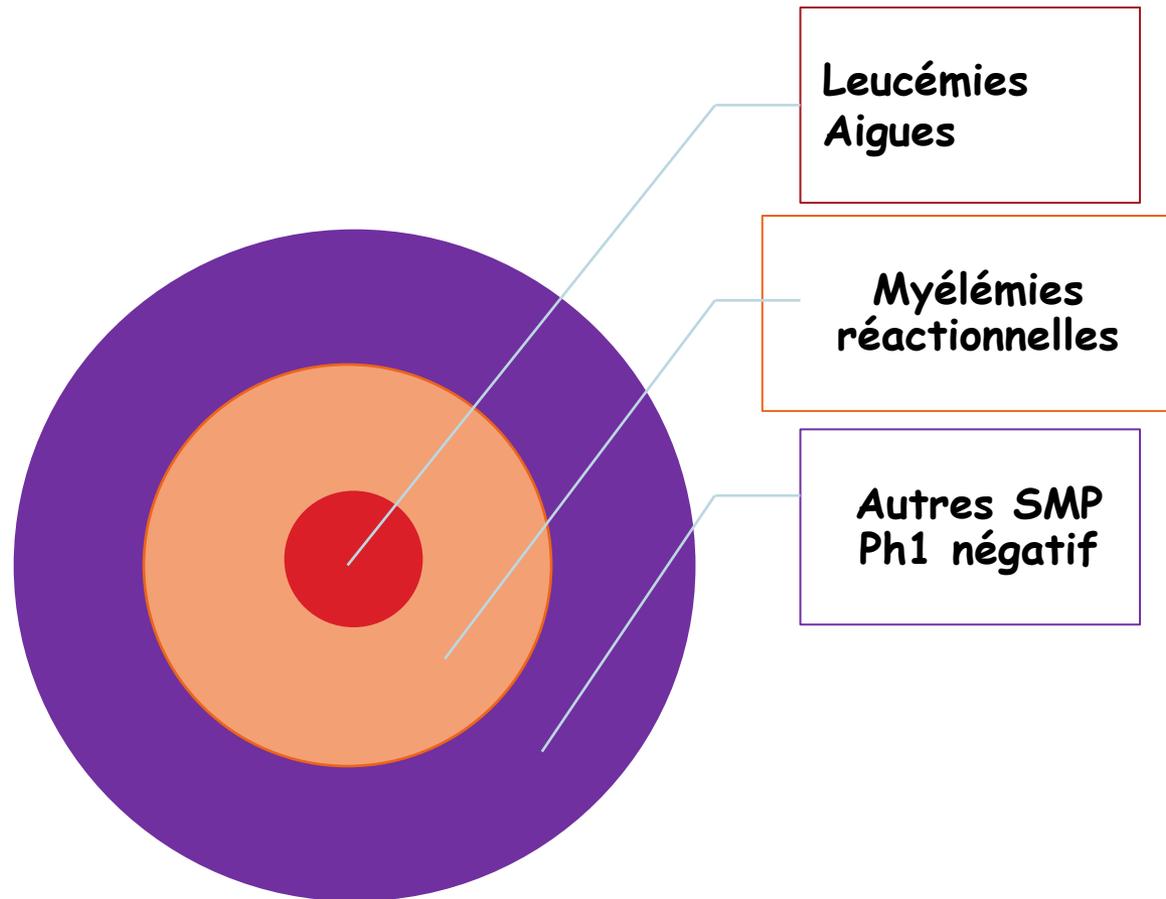
Bosutinib

Ponatinib

Omacetaxine



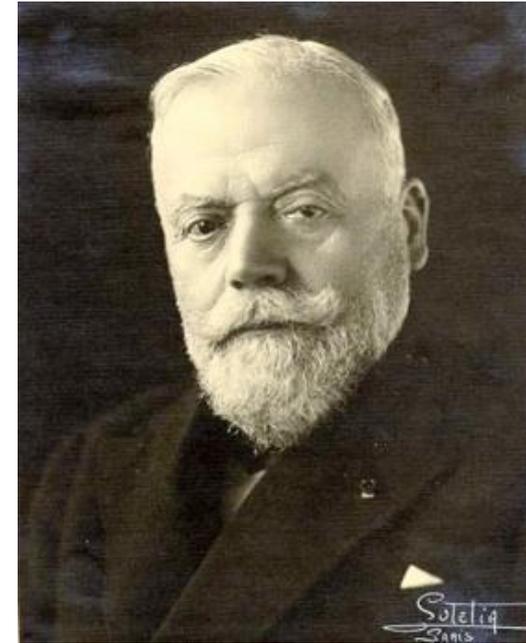
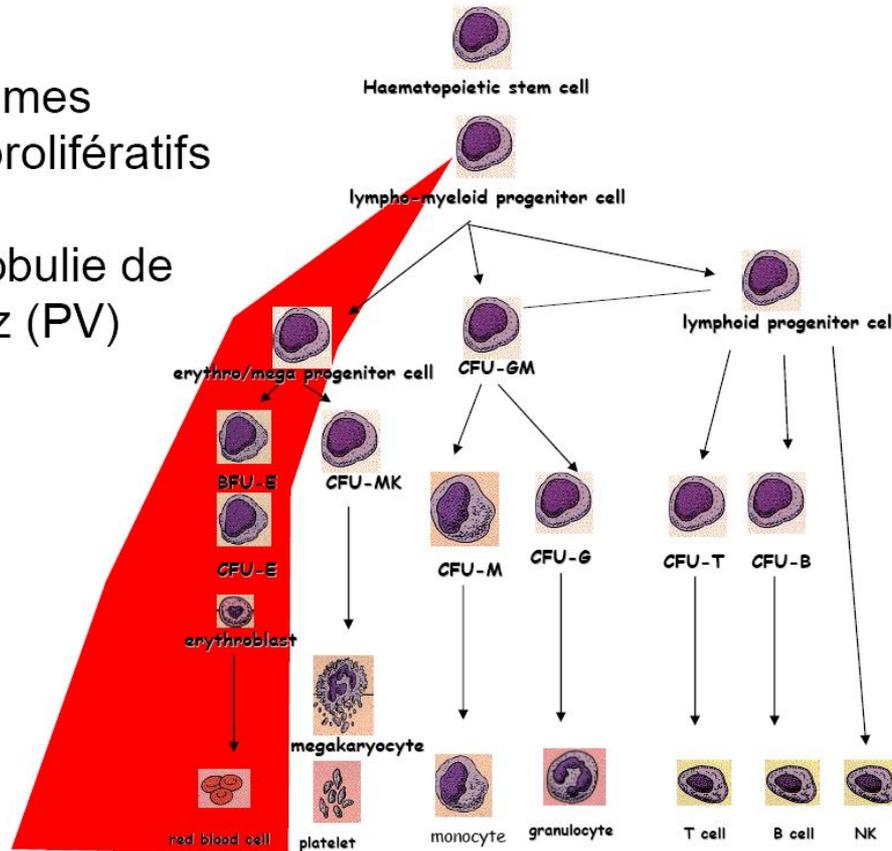
Diagnostic différentiel



Maladie de la CSH

Syndromes
myéloprolifératifs

Polyglobulie de
Vaquez (PV)



Polyglobulie de Vaquez

- Dgc: FNS, mesure du VGT, PBO, mutation JAK2.
- La 2^{ème} étape consiste à éliminer une PG II^{aire} (PNP, cardiopathie, altitude, tumeurs diverses.....)
- Traitement: saignées, Phosphore 32, CT, INF α , ASA, anti-JAK2
- Évolution 18 mois si non TRT, 12 ans si TRT.
- CX: thrombose, MF, LA



FNS PV

Sexe : Homme Age : 68

Globules rouges :

Nb : 7.400.000

Hb : 20,1

Ht : 61

VGM : 82

CGM : 27,2

TGM : 33

Réticulo : 1 %

VS : 0,5

Globules blancs :

Nb : 15.500

Formule (%)

PN : 70 PE : 2

PB : 3

Ly : 14

Mo : 8

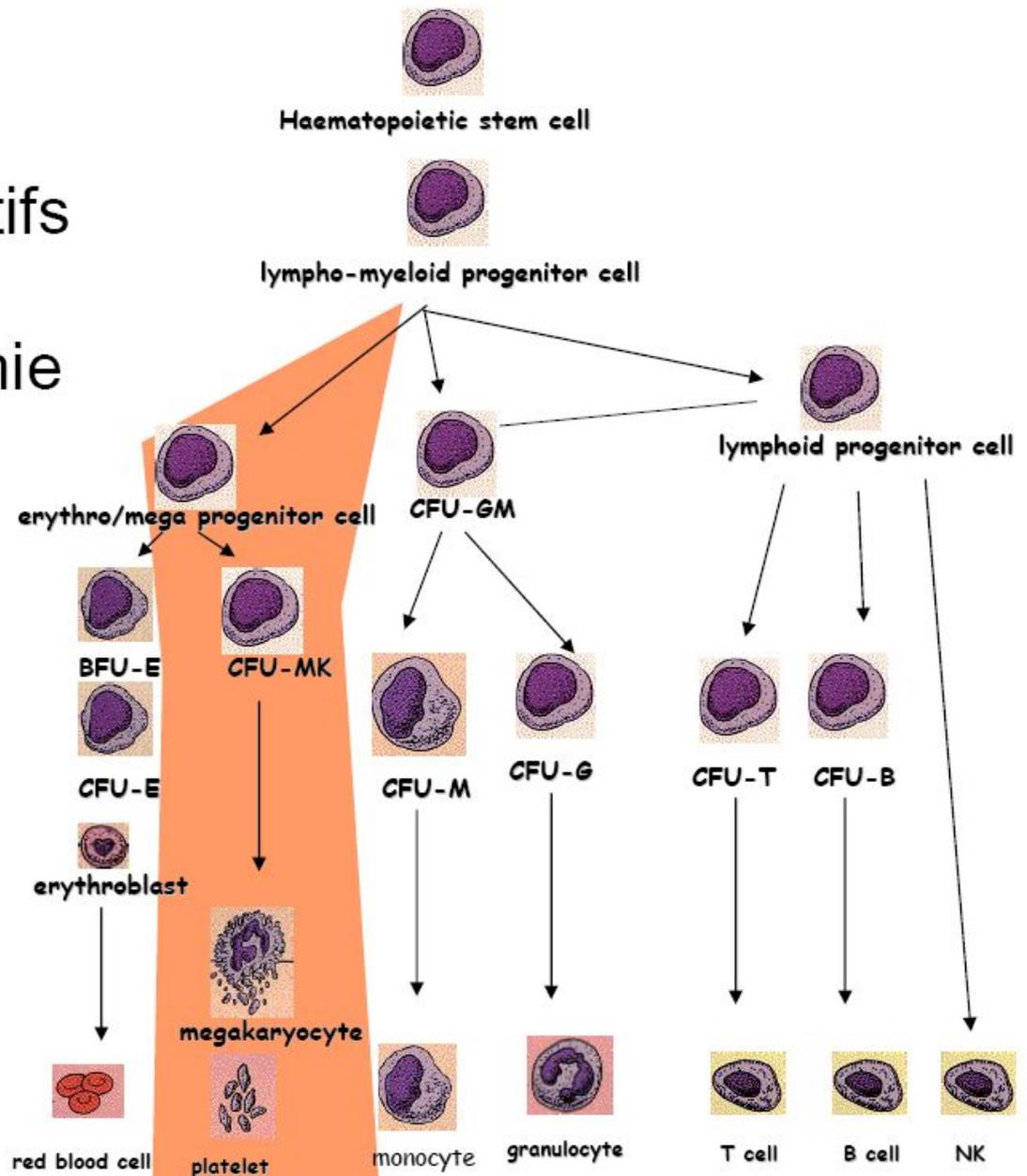
Autres cellules :

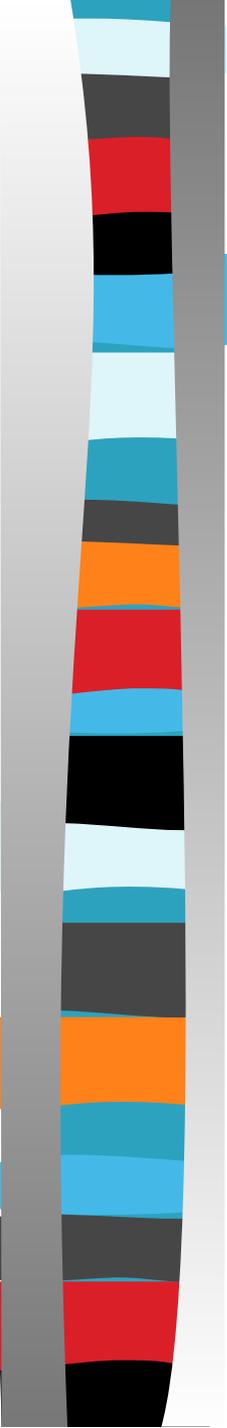
Méta : 2 Myélo : 1

Plaquettes : 580.000

Syndromes myéloprolifératifs

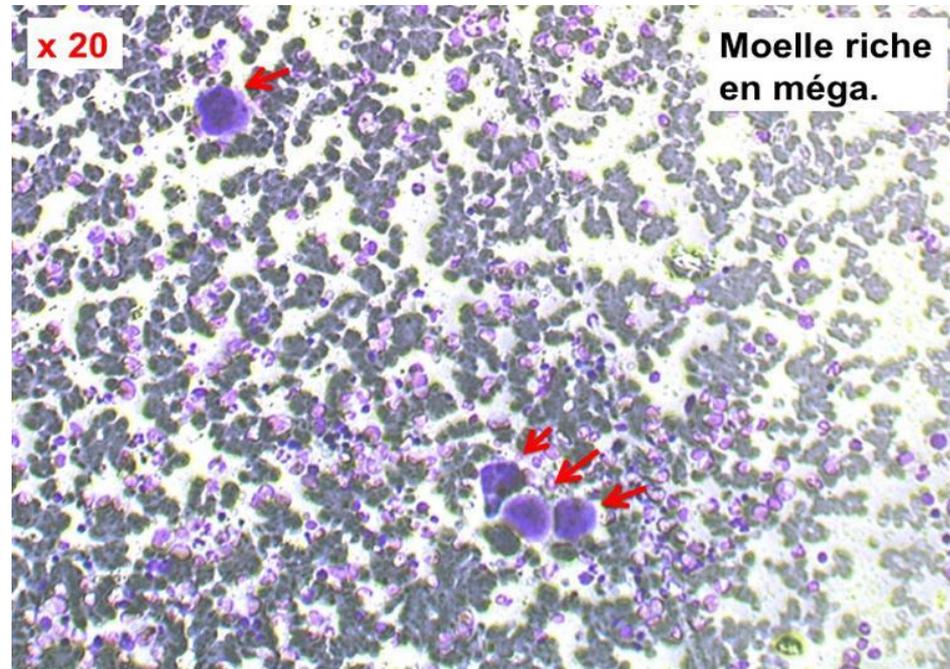
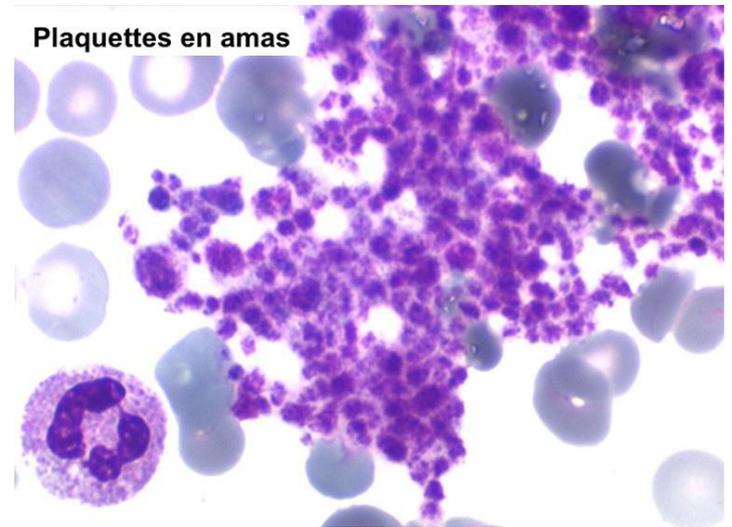
Thrombocytémie Essentielle (TE)





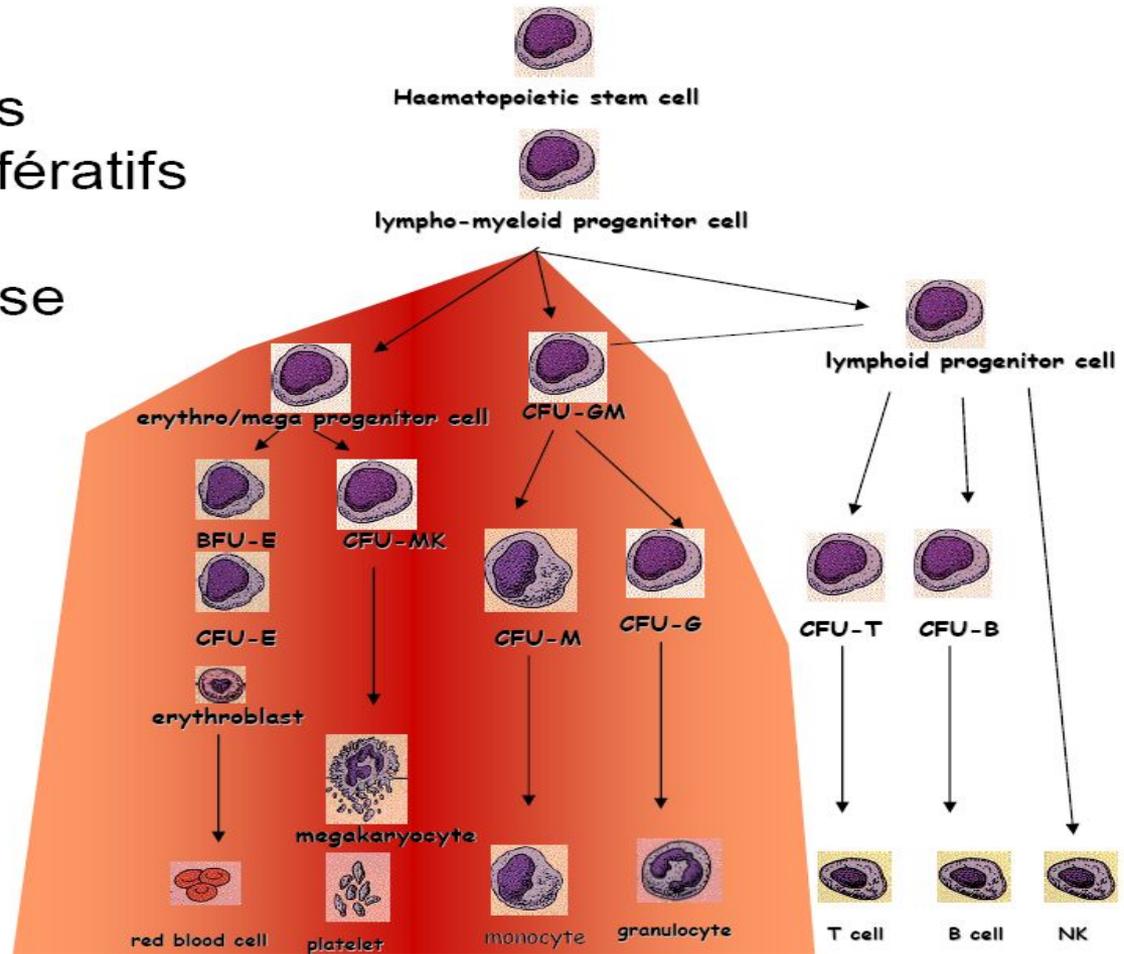
Thrombocytémie essentielle

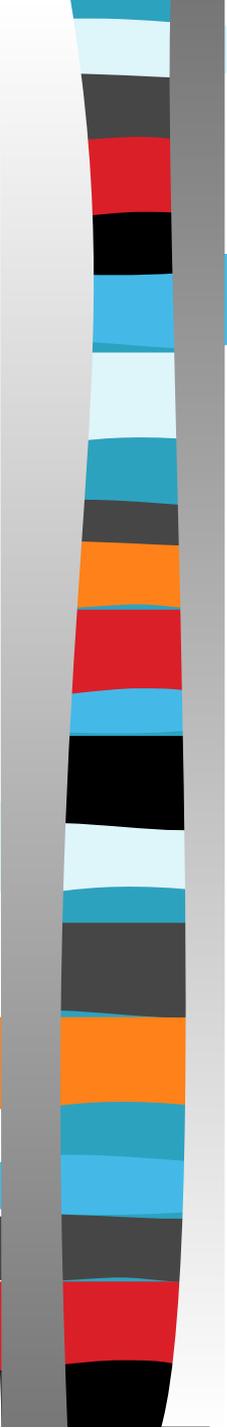
- Excès chronique du nombre des plaquettes > 450 G/L par atteinte monoclonale de la cellule souche mégacaryocytaire, avec une prépondérance chez la femme.
- Diagnostic d'exclusion, écarter les thrombocytoses secondaires (splénectomie ou asplénie, régénération post hémorragie, syndrome inflammatoire, carence martiale)
- NFS : Hyperplaquettose souvent entre 2000 et 5000 G/L.
Hyperleucocytose entre 15 et 40 G/L
- Moelle : hyperplasie mégacaryocytaire dystrophique
- Mutation JAK2 dans 50-60% des cas
- Complications : Hémorragies/ Thromboses +++ (URGENT); myélofibrose et leucémie aigue
- Evolution : survie entre 15-20 ans max puis transformation en LA
- Traitement myélosuppresseur systématique: Hydréa, Vercyte, Xagrid



Syndromes myéloprolifératifs

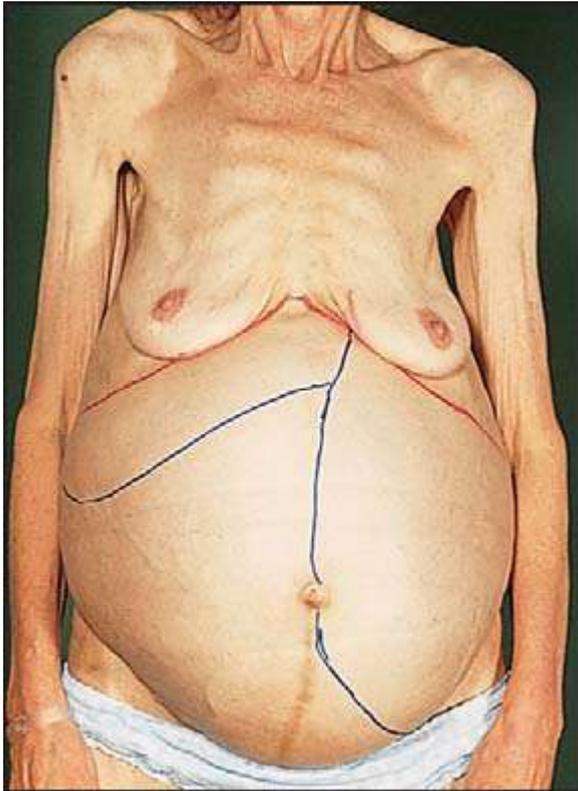
Myélofibrose Primitive (MF)





Myélofibrose primitive

- ✓ C'est une maladie nettement plus rare que la LMC mais proche avec myélofibrose, survient habituellement après 50 ans.
- ✓ Splénomégalie: signe majeur (rate très volumineuse+++)
- ✓ NFS : érythromylémie et dacryocytes+++ , mutation JAK2 dans 60%
- ✓ BM = myélofibrose et des mégacaryocytes dystrophiques
- ✓ Evolution variable de 1 à 15 ans avec transformation en LA (25%) ou pancytopénie
- ✓ Le traitement : symptomatique, la chimiothérapie à un stade de début, anti-JAK2, la greffe de CSH si âge < 50 ans.



Sexe : Homme

Age : 69

Globules rouges :

Nb : 2.700.000

Hb : 7,7

Ht : 24

VGM : 89

CGM : 28,5

TGM : 32

Globules blancs :

Nb : 24.500

Formule (%)

PN : 65 PE : 1

PB : 1

Ly : 12

Mo : 8

Autres cellules :

Méta : 4 Myélo : 3

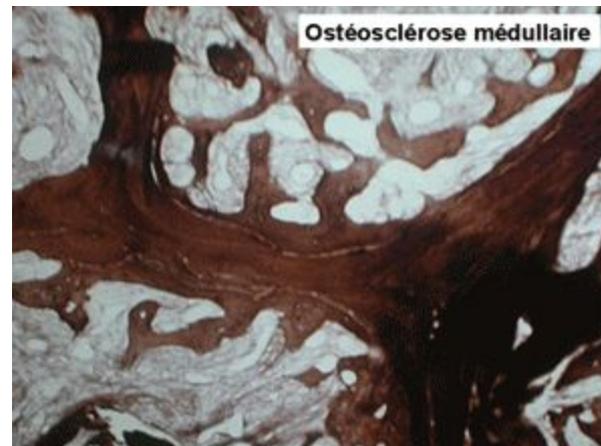
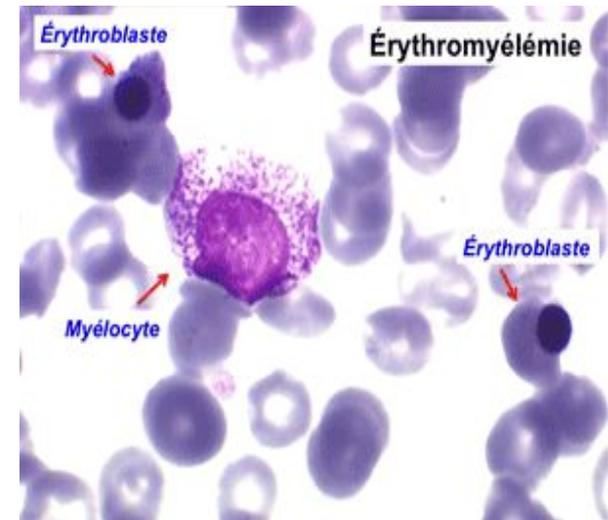
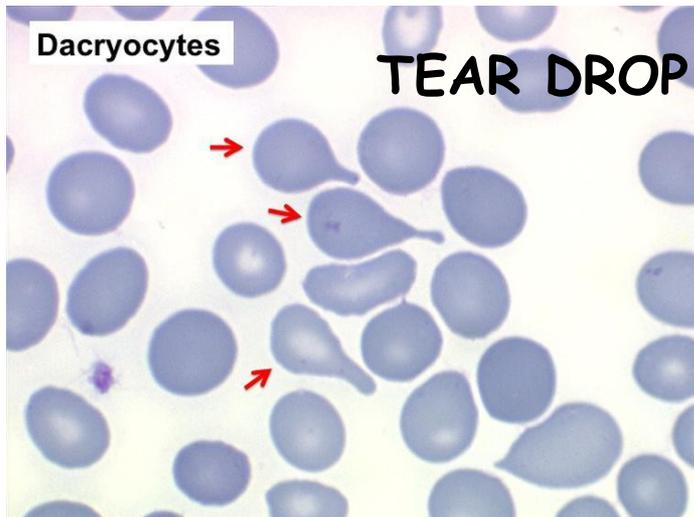
Promyélo : 2 Blastés : 4

Érythroblastes : 2

Réticulo : 0,3 %

Plaquettes : 55.000

Aspect cytologique/histologique



Primary Myelofibrosis

