

Les syndromes myéloprolifératifs

Dr Fatiha Boulmerka

Laboratoire CHdN ETTELBRUCK

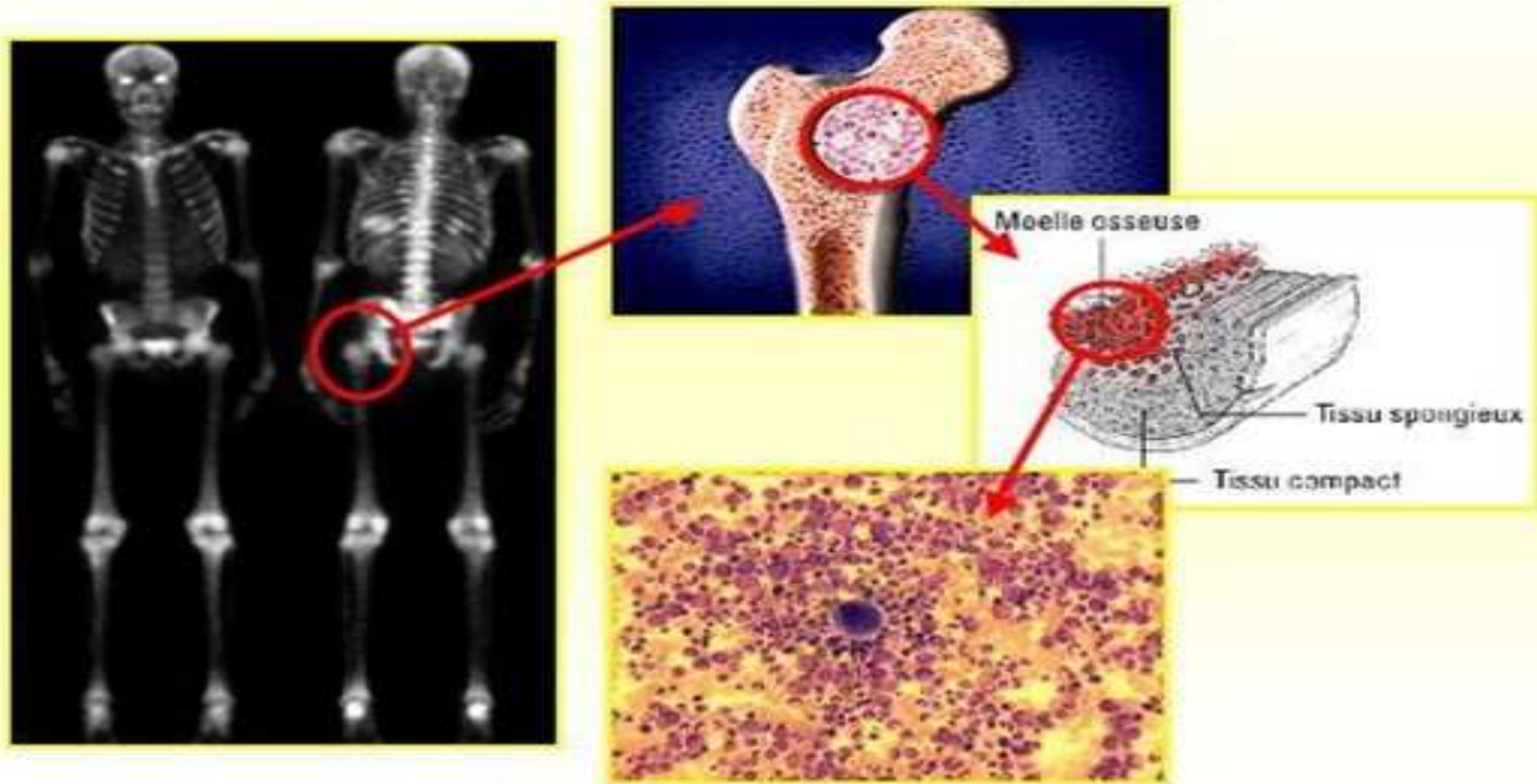
26 mars 2015

Hématopoïèse

- ❑ L' hématopoïèse représente l'ensemble des processus physiologiques qui concourent à la fabrication, maturation, libération dans le sang et donc au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.

Où sont fabriquées les cellules du sang ?

la moelle osseuse hématopoïétique



Hématopoïèse

1- Cellule souche

Totipotente

2- Les progéniteurs

Premier stade du processus de différenciation des cellules souches: Lymphoïde et Myéloïde

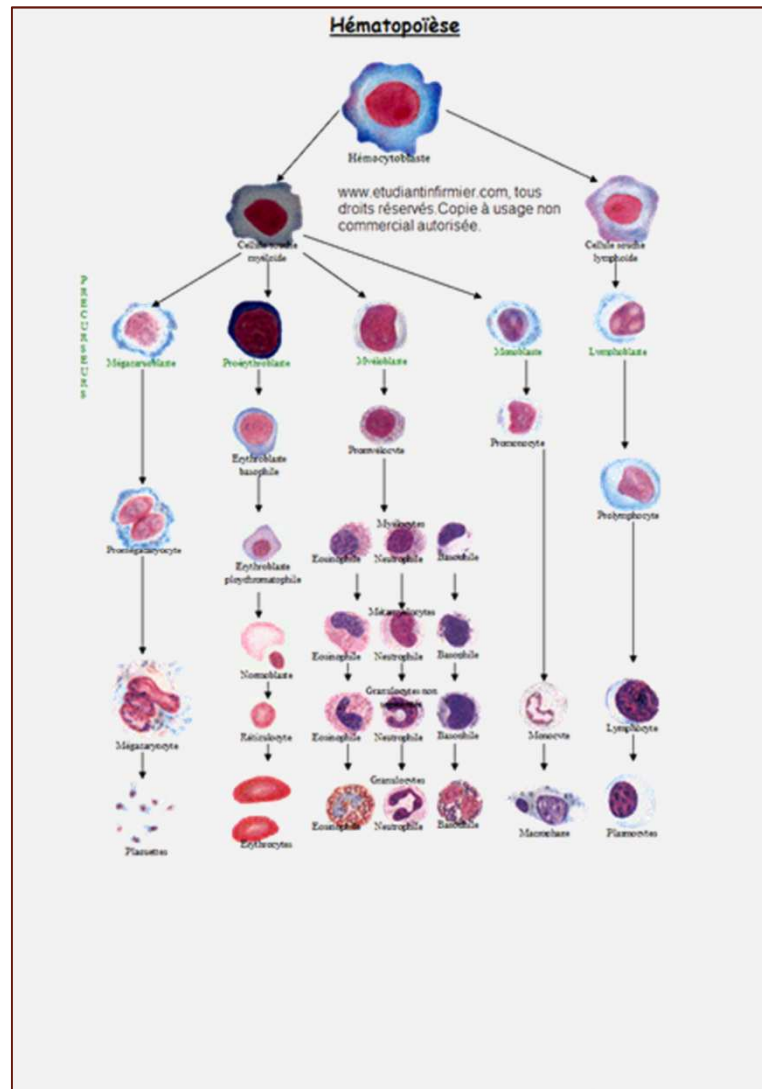
3- Les précurseurs

Premières cellules morphologiquement identifiables

(frottis médullaires)

Multiplication et maturation

4- Cellules matures et passage dans le sang périphérique



Durée de vie des cellules du sang

- ❑ Érythrocytes 120 jours
- ❑ Leucocytes 1 à 3 jours
- ❑ Thrombocytes 7 à 10 jours
- ❑ Monocytes qq mois
- ❑ Lymphocytes qq mois à plusieurs années

➤ Nécessité de les remplacer !

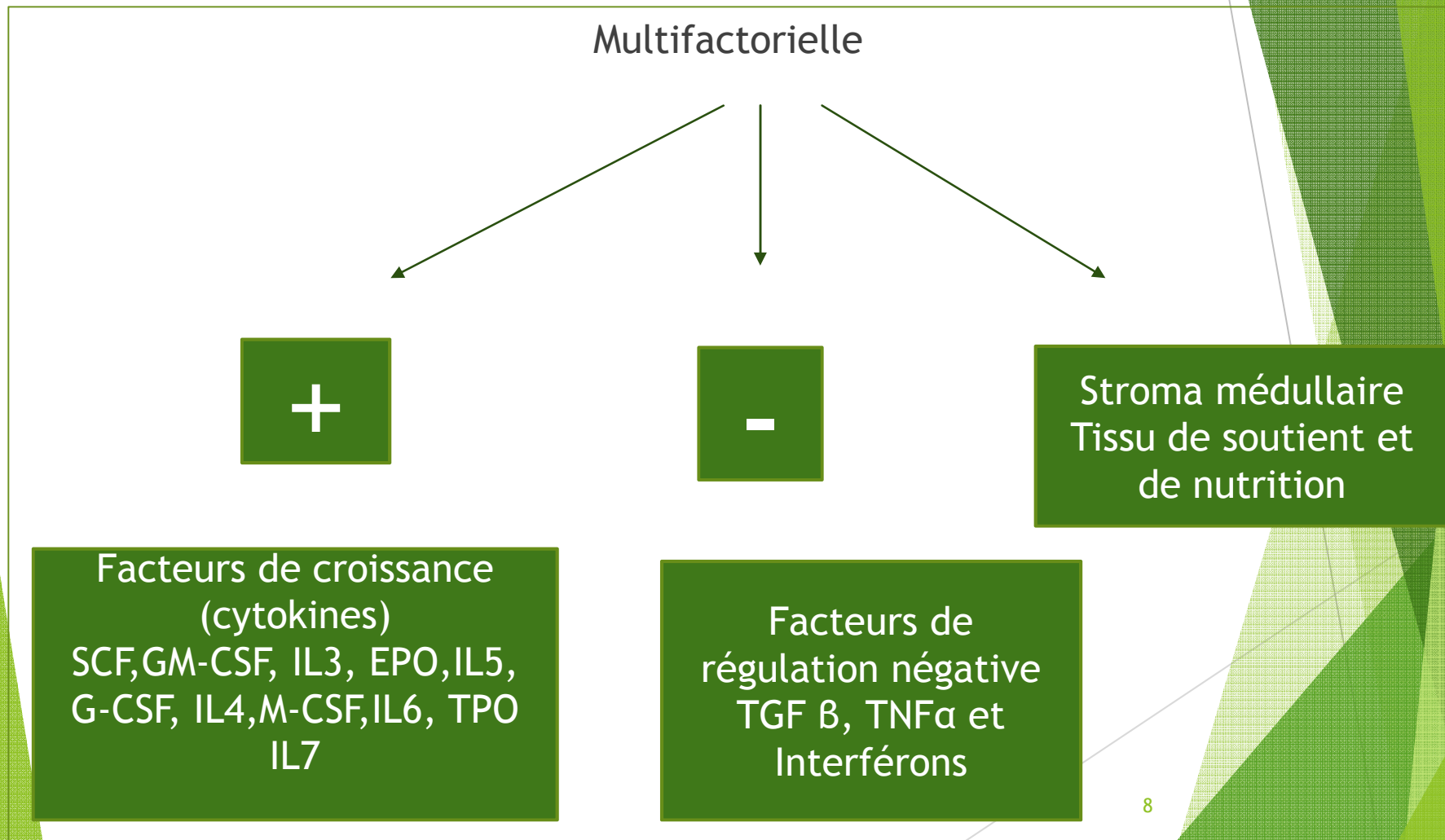
Production

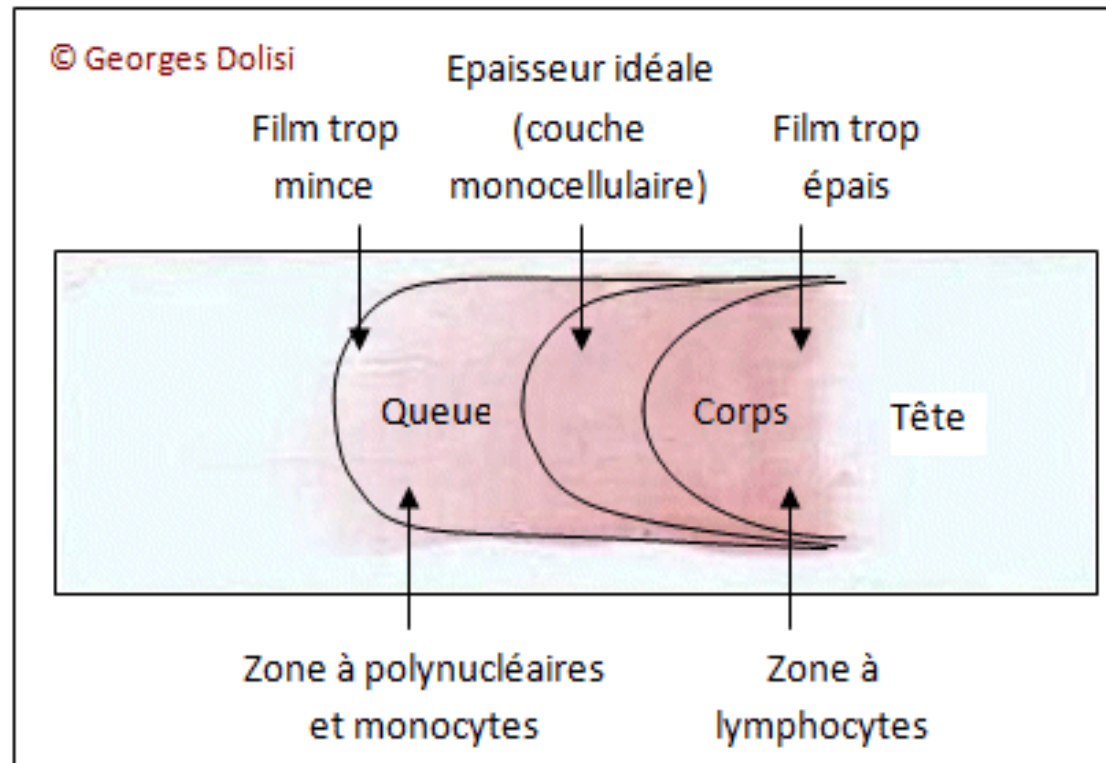
- ❑ $200 \cdot 10^9$ par jour Hématies (soit 2 millions par sec)
- ❑ $50 - 100 \cdot 10^9$ par jour Leucocytes
- ❑ $100 \cdot 10^9$ par jour Plaquettes
- ❑ 28 g de sang nouveau par jour

Composition cellulaire de la moelle hématopoïétique adulte

❑ Cellules granuleuses	60%
❑ Cellules érythroïdes	25%
❑ Lymphocytes*	10%
❑ Plasmocytes	3%
❑ Cellules mégacaryocytaires	0.5%

Régulation de l'hématopoïèse





Résumé -1

- ❑ La majorité des cellules sanguines matures sont destinées à **vivre** seulement de **quelques heures** (PN) à **quelques semaines** (GR) avant d'être détruite
- ❑ Afin de compenser cette destruction rapide, le système hématopoïétique doit **produire environ 10^{13} cellules par jour**

Résumé -2

- Cette intense production journalière a lieu normalement dans la **moelle osseuse** chez l'homme et est régulée par un système complexe **de facteurs de croissance et d'inhibiteurs**, le tout dans un écosystème très adapté: le micro-environnement ou **stroma médullaire**.

Les syndromes myéloprolifératifs

- ❑ Néoplasie myéloproliférative, sont caractérisés par :
 - Une prolifération sans blocage de maturation
 - Une atteinte d'une cellule souche pluripotente
 - Une prolifération monoclonale
 - Une évolution assez fréquente vers une leucémie aiguë
 - La possibilité d'une myélofibrose

La Classification 2008 de l'OMS

- La leucémie myéloïde chronique *BCR/ABL* positive
- La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez
- La thrombocytémie essentielle
- La myélofibrose primitive ou splénomégalie myéloïde
- Les néoplasies myéloprolifératives hors classification

Leucémie Myéloïde Chronique

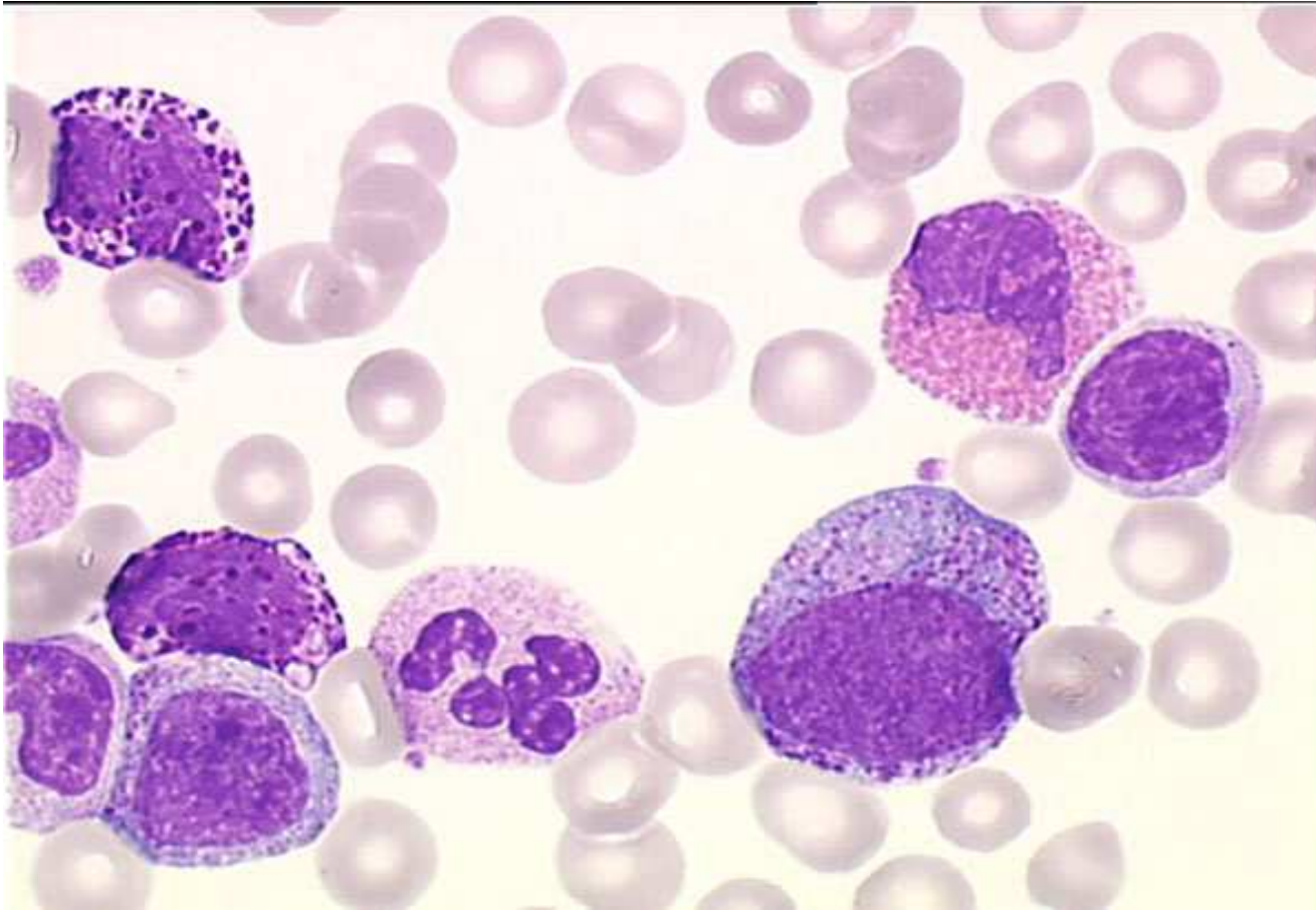
- ❑ Maladie rare: 1-2 nouveaux cas / 100 000 H/an
- ❑ médiane d'âge au diagnostic = 67 ans
- ❑ Discrète prédominance masculine
- ❑ Etiologie inconnue (5% des cas/ une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes).
- ❑ La découverte est fortuite avec l'hémogramme
- ❑ **La splénomégalie** est quasi constante

Leucémie Myéloïde Chronique

□ NFS caractéristique+++

- Hyperleucocytose > 100 000/mm³ à 500 000/mm³
- Basophilie ++ (10 à 15%) et éosinophilie
- Myélémie (30 à 60%) métamyélocytes> myélocytes>promyélocytes(<5%)
- Rares blastes
- Sans hiatus de maturation+++
- Autres lignées sanguines
- Anémie modérée: centrale ou périphérique, normochrome normocytaire
- Plaquettes normales ou élevées (abaissées, craindre une acutisation)
- Présence de quelques noyaux nus de mégacaryocytes sur frottis sanguin dans 25% des cas

Leucémie Myéloïde Chronique

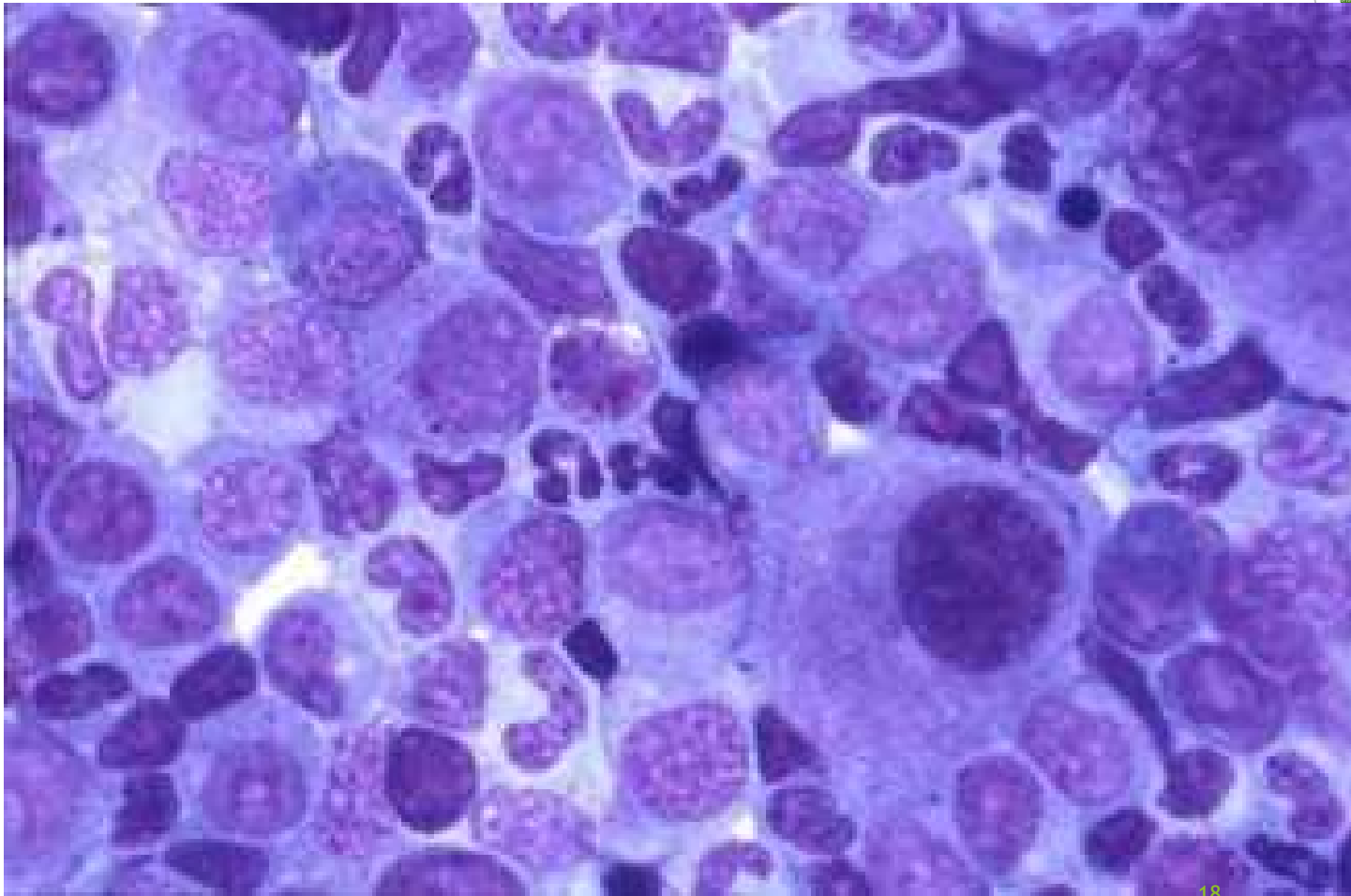


Leucémie Myéloïde Chronique

□ Myélogramme

- le mélogramme est identique au frottis sanguin
 - une hyperplasie granuleuse (80à 90%)
 - maturation normale
 - éosinophilie et basophilie médullaire
 - définir le % blastes (phase d'accélération ou blastique débutante ?)
 - réaliser le caryotype et l'étude moléculaire

Leucémie Myéloïde Chronique



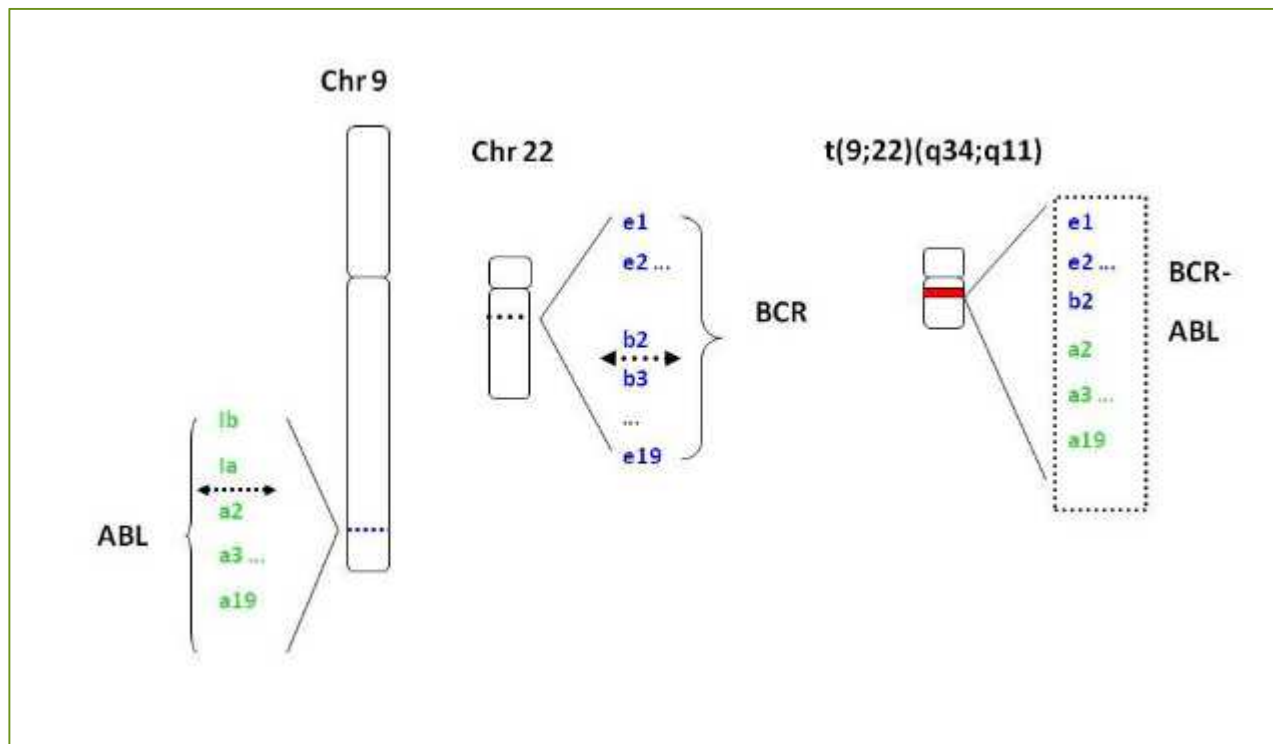
Leucémie Myéloïde Chronique

□ **Caryotype:** le chromosome philadelphie:

Sur prélèvement de sang si myélémie nette, sinon sur prélèvement médullaire

- Quasi-totalité des patients(95%
- Suivi de la réponse thérapeutique

Caryotype médullaire montrant un chromosome 22 raccourci



Leucémie Myéloïde Chronique

□ Biologie moléculaire

- Le chromosome Philadelphie (Ph1), génère une protéine de fusion à forte activité tyrosine kinase, responsable de l'hématopoïèse leucémique.
- **Mise en évidence de l'anomalie sous forme de ratio BCR-ABL/ABL** : reflète la masse leucémique totale
- Il sera mesuré régulièrement pour le suivi de l'efficacité thérapeutique.

Leucémie Myéloïde Chronique

❑ Autres examens biologiques

- Hyperuricémie
- Augmentation des LDH sériques.
- Augmentation de la vitamine B12 sanguine
- Pseudohyperkaliémie
- Hypoglycémie et hypoxémie de consommation

Leucémie Myéloïde Chronique

❑ Pronostic

- **Plusieurs scores sont utilisés pour définir le pronostic initial du patient**, tenant compte de l'âge, du volume splénique, de la N° plaquettaire, du nombre de blastes, éosinophiles et basophiles sanguins. On peut calculer des scores (risque faible, intermédiaire, élevé d'évolution vers la phase blastique)
- Score EUTOS (2011) voir http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html

Leucémie Myéloïde Chronique

Evolution-1

- ❑ **LES CRITÈRES DE LA PHASE CHRONIQUE** (Jabbour et al. Blood 2011 ;117 :1822-7).
 - blastes < 15 %
 - blastes + myéloblastes < 30 %
 - basophiles < 20 %
 - N° PLT > 100 G/L

Leucémie Myéloïde Chronique

Evolution-2

□ Evolution-2

□ LA PHASE ACCÉLÉRÉE

	OMS 2008	ELN (BACCARINI 2009- 2013)
▪ % blastes Sg ou MO	10 - 19 %	15 - 29 %, ou : blastés + promyélo (Sg ou Mo) > 30% mais blastés < 30 %
▪ % basophiles Sg	≥ 20 %	≥ 20 %
▪ Thrombopénie persistante et non liée au ttt	< 100 G/L	< 100 G/L
▪ Apparition d'anomalies clonales dans les cellules Ph1+ pendant le ttt	+	+
▪ Augm. du vol. splénique ou augm. du Nb de leuco. ne répondant pas au ttt	+	

Leucémie Myéloïde Chronique

Evolution-3

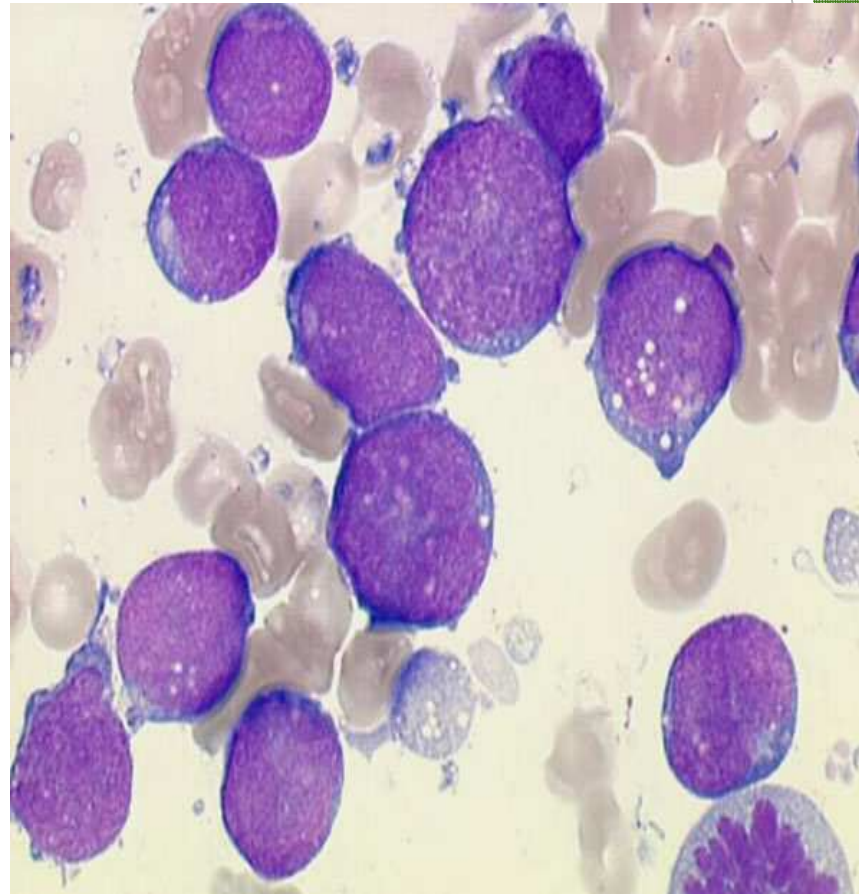
□ LA PHASE BLASTIQUE

[les critères « blastes > 30% » et « blastes + promyélocytes > 30% »] sont équivalents.

- La phase blastique se présente sous forme d'une LA lymphoblastique dans 1/3 des cas
- et sous forme de LA myéloïde dans 2/3 des cas.

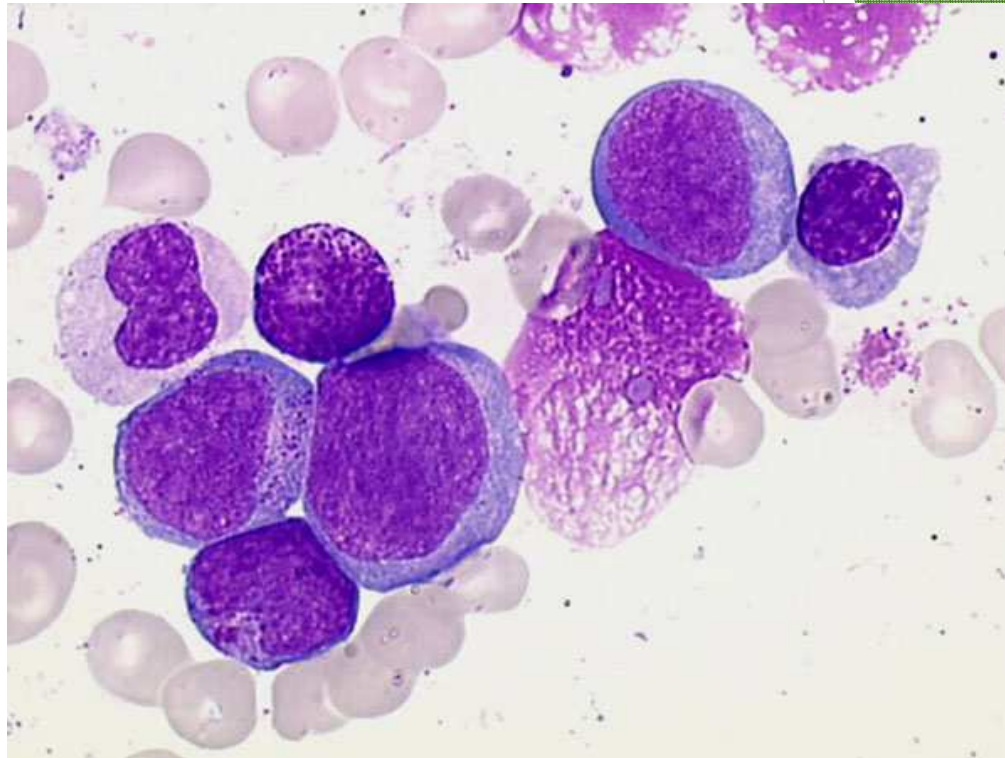
Aspect évocateur de LAL

- MO au cours d'une phase blastique de LMC
- la blastose médullaire est souvent massive (> 80 - 90 %)
- Morphologie et immunophénotype = ceux d'une **LAL commune**
BII, CD19+, CD22+, CD79a+, CD10.



LA myéloïde

- Basophiles fréquent
- Blastoses sanguine et médullaire variables : 30 - 100%
- Phase blastique myéloïde : présence dans la MO d'un excès de grands myéloblastes
- Dysgranulopoïèse : notamment l'hyposegmentation du noyau des granulocytes (anomalie « pseudo Pelger-Huët »)



Principaux aspects thérapeutiques

- ❑ Le traitement est nécessaire (décès < 2 ans sans ttt).
- ❑ **TRAITEMENT POTENTIELLEMENT CURATIF : GREFFE DE CELLULES SOUCHES ALLOGÉNIQUES.**
- ❑ Résultats d'une étude récente (Saussele et al, Blood 2010) :
 - Décès liés à la transplantation = 8 %
 - GVH chronique = 46 %
 - Survie globale à 3 ans : 88 % pour les pts greffés en phase chronique, 94 % pour les pts greffés en phase accélérée, 59 % pour les pts greffés en phase blastique.

Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

- ❑ Incidence : 3-5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants
- ❑ Souvent après 50 ans (médiane vers 60 ans) et plus fréquente chez l'homme
- ❑ La maladie est découverte:
 - accident thrombotique
 - splénomégalie
 - signes vasculaires ou neurosensoriels...

Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

BIOLOGIE

□ Hémogramme

- **Hématies et hémoglobine**
- Nb de GR > 6 T/L chez l'homme et 5.5 T/L chez la femme
- Augmentation parallèle de l'hémoglobine et de l'hématocrite:
- **Hb > 18,5 g/dL et Hte > 54% chez l'homme**
- **Hb > 16,5 g/dL et Hte > 47% chez la femme**

Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

- ❑ Morphologie érythrocytaire normale
- ❑ **Leucocytes**
- ❑ Nb normal ou peu augmenté (jusque 20 G/L) avec polynucléose neutrophile, éosinophilie, basophilie modérée (< 3%).
- ❑ Myélémie absente ou discrète (<5%)
- ❑ **Plaquettes**
- ❑ Thrombocytose fréquente mais modérée (jusque 600 G/L), mais parfois > 1000 G/L
- ❑ Présence de macrothrombocytes (thrombopathie fréquente)

Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

❑ Critères diagnostiques de l'OMS 2008

➤ CRITÈRES MAJEURS

- (1) Hémoglobine > 18.5 g/dL (H) ou > 16.5 g/dL (F)
- (2) Présence de la mutation JAK2

➤ CRITÈRES MINEURS

- (1) BOM montrant une hypercellularité avec prolifération excessive des 3 lignées,
- (2) EPO sérique N ou < N
- (3) formation spontanée de colonies érythroblastiques in vitro

Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

- ▶ En pratique on doit envisager le diagnostic de polyglobulie (ou érythrocytose) quand l'Hte est > 54% chez l'homme et > 47% chez la femme.
- ▶ Maladie d'évolution lente et prolongée: médiane de survie > 10 ans

Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

❑ LES FACTEURS DE RISQUE

- Age > 60 ans
- Thromboses documentée(s)
- N° PLT > 1000 G/L
- Diabète et HTA avec traitement
- Splénomégalie > 5 cm ou symptomatique (qui constitue aussi une indication de traitement)

Thrombocythémie Essentielle

- ❑ Thrombocytose chronique avec hyperplasie mégacaryocytaire
- ❑ Diagnostic parfois délicat : il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique, et c'est souvent un diagnostic d'exclusion.
- ❑ Touche l'adulte (50 - 60 ans) avec une égale fréquence de sexe et pic de fréquence vers 30 ans (femmes)
- ❑ Incidence = 1 à 2.5 / 100 000 H/an.

Thrombocythémie Essentielle

❑ DIAGNOSTIC : LES CRITÈRES OMS 2008 POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TE.

Les quatres critères suivants sont nécessaires

- 1- Thrombocytose constamment > 450 G/L
- 2- BOM avec augmentation du nombre des MK
- 3- Aucun critère OMS évoquant le diagnostic de LMC
- 4- Présence de la mutation du gène JAK2

Thrombocythémie Essentielle

❑ Pronostic

- **Espérance de vie**
- Normale pour certains auteurs, raccourcie (de 5 à 10 ans) pour d'autres

Thrombocytémie Essentielle

□ Evolution

- Risque thrombotique et risque hémorragiques doivent être contrôlés
- Après 10 - 15 ans:
 - Environ 10 % des pts vont voir leur maladie évoluer vers une myélofibrose
 - Environ 3 - 5 % des pts présenteront une LA secondaire, presque toujours myéloïde, pas toujours secondaire à la chimiothérapie instaurée.

Splénomégalie Myéloïde Chronique

- ❑ **Maladie rare** : incidence = environ 1 nouveau cas / 100 000 H / an
- ❑ Atteint l'adulte après 60 ans (médiane = 64 ans)
- ❑ Un peu plus fréquente chez l'homme que la femme.
- ❑ Maladie d'évolution souvent chronique, diagnostiquée parfois à une phase précoce ou peu symptomatique (découverte par une anomalie de l'hémogramme).

Splénomégalie Myéloïde Chronique

Biologie

□ HÉMOGRAMME

- Anémie normocytaire, normochrome
- Hémoglobine < 10 g/dL chez 60% des pts (diminution de l'hématopoïèse, séquestration splénique, parfois érythropoïèse inefficace)
- Réticulocytes parfois un peu augmentés : 120-180 G/L
- Leucocytes : nombre variable
- Hyperleucocytose (50%), puis progressivement cytopénique

Splénomégalie Myéloïde Chronique

❑ Plaquettes : nombre variable mais souvent augmenté.

- N° PLT > 400 G/L chez 30 % des pts,
- N° PLT < 100 G/L chez 15 % des pts

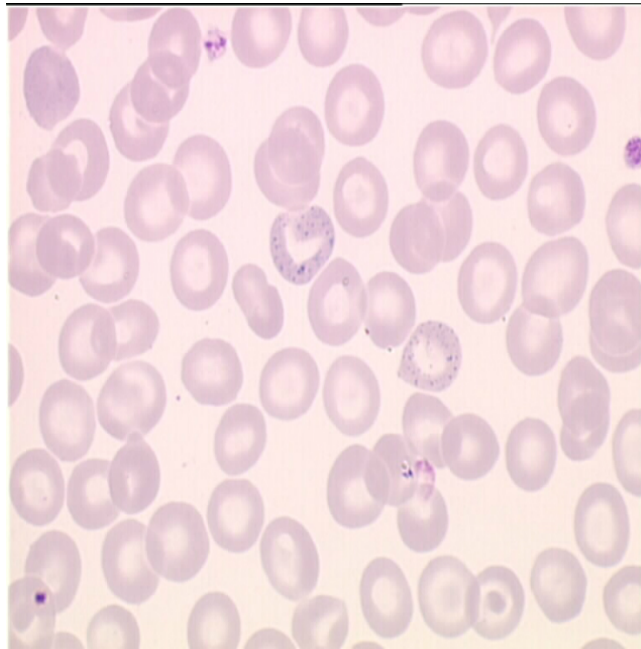
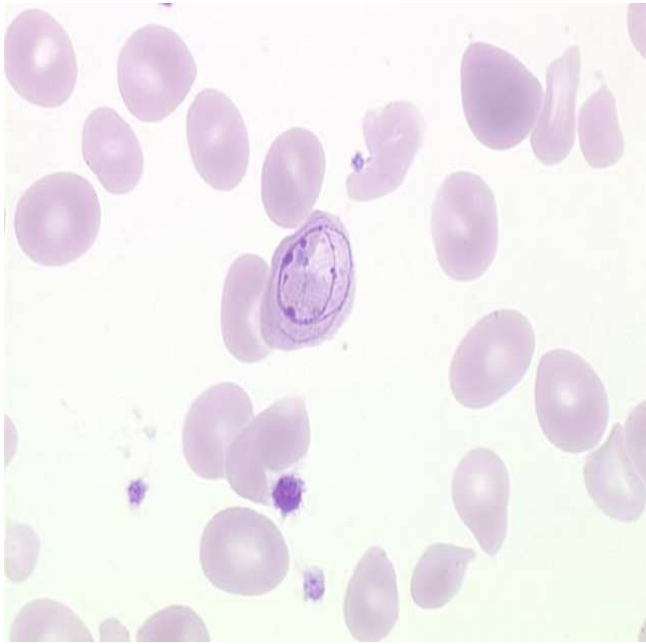
❑ Examen du frottis sanguin

- polynucléose neutrophile avec myélémie modérée (5 - 15%) et souvent 1 - 3 % de blastes
- Erythroblastémie (2 - 20 %)

Splénomégalie Myéloïde Chronique

- ❑ **Anomalies morphologiques des GR** : anisopoïkilocytose avec nombreuses hématies en larme (dacryocytes : liés à la myélofibrose et la splénomégalie), hématies ponctuées, anneaux de Cabot
- ❑ **Anomalies morphologiques des PLT** : plaquettes géantes (macrothrombocytes) parfois vides ou peu granuleuses

Splénomégalie Myéloïde Chronique



Splénomégalie Myéloïde Chronique

□ MYÉLOGRAMME

- Ponction sternale et aspiration très difficiles ou impossibles : os très dur
- **BOM est indispensable au diagnostic et au pronostic.**
- Soit une fibrose réticulinique ou collagène
- **Biologie moléculaire**
- Les mutations de JAK2 et de CALR sont mutuellement exclusives

Splénomégalie Myéloïde Chronique

❑ Les facteurs de pronostic péjoratif.

- | | |
|-------------------------------|--------------|
| ▪ Age > 65 ans | 50 % des pts |
| ▪ Présence de signes généraux | 25 % des pts |
| ▪ Hémoglobine < 10 g/dL | 35 % des pts |
| ▪ N° Leuco > 25 G/L | 10 % des pts |
| ▪ Blastes Sg > 1 % | 35 % des pts |

Splénomégalie Myéloïde Chronique

- Un patient n'ayant aucun critère de mauvais pronostic a une médiane de survie de 11 ans, et s'il en a > 3 , sa médiane de survie est de 27 mois (Cervantes et al. Blood 2009;113:2895-2901).

Splénomégalie Myéloïde Chronique

❑ Complications

- Complications infectieuses et hémorragiques : 1ère cause de décès.
- Risque accru de thromboses.
- Complications liées à la spléno-hépatomégalie: hypersplénisme majorant les cytopénies, hypertension portale, insuffisance cardiaque, compressions digestive
- Hémochromatose post-transfusionnelle.

Leucémie Espoir

