

## SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques. Elles se caractérisent par une prolifération des lignées cellulaires granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires – soit de manière isolée soit en combinaison –

Les syndromes myéloprolifératifs se caractérisent par la production non contrôlée, par la moelle osseuse, de cellules matures myéloïdes, morphologiquement et fonctionnellement normales ils sont répartis en:

- Leucémie myéloïde chronique (LMC).
- Polyglobulie de Vaquez (PV).
- Thrombocytémie essentielle (TE).
- Splénomégalie myéloïde (SPMM).

### LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC)

#### I. Définition:

La LMC est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération clonale exagérée et chronique, touchant les 3 lignées myéloïdes avec prédominance de la lignée granuleuse sans blocage de la maturation.

La première description de la maladie remonte au début du 19<sup>em</sup> siècle sous le terme d'« hypertrophie de la rate et du foie, conduisant au décès par suppuration du sang ».

En 1960: mise en évidence chez les patients atteints de ce syndrome, d'un Chr 22 anormalement court, il est nommé chromosome Philadelphie.

La LMC représente 15% des leucémies de l'adulte, elle touche la population jeune (30 à 50).

#### II. Physiopathologie

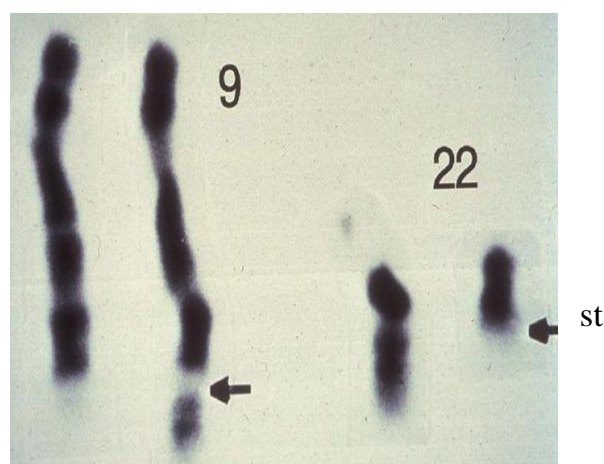
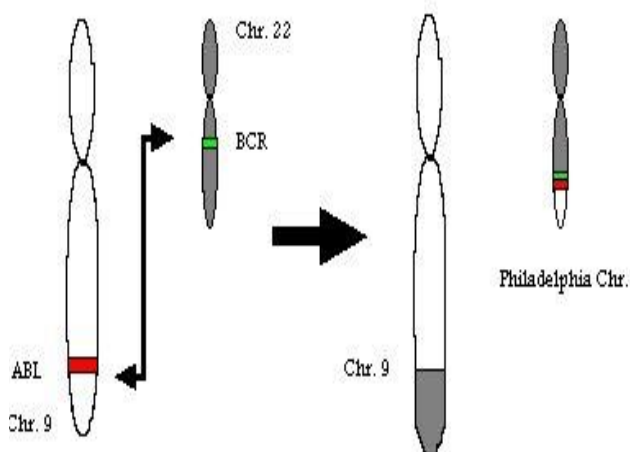
Dans la LMC, la régulation de l'hématopoïèse est perturbée par atteinte acquise de la cellule souche hématopoïétique, cette dernière étant caractérisée par une aberration chromosomique qui est la translocation entre le bras long du Chr 22 et celui du Chr 9.

Cette translocation chromosomique aboutit à la juxtaposition du proto-oncogène ABL, du bras long du Chr 9, et de la région BCR du bras long du Chr 22.

Le néogène de fusion BCR/ABL code pour une protéine, de très forte activité tyrosine kinase.

La protéine BCR-ABL bloque les mécanismes d'apoptose, entraînant un signal de prolifération et une survie des progéniteurs myéloïdes.

En outre l'oncogène BCR-ABL, joue un rôle dans la progression de la maladie, par la génération d'une instabilité chromosomique, conduisant à l'accumulation des mutations leucémogène.



Translocation (9,22) BCR-ABL

## **2- Diagnostic positif:**

### a- Hémogramme:

FNS: hyperleucocytose > 50 G/l.

Anémie normocytaire normochrome arégénérative.

Taux de plaquettes: souvent augmenté.

Frottis: il montre une myélémie importante > 20%, la myélémie est faite essentiellement de myélocytes et métamyélocytes, tandis que les éléments immatures sont rares (blastés et promyélocytes).

### b- Médullogramme:

Il est inutile pour le diagnostic, son intérêt réside dans la détermination de la phase de la leucémie, ainsi que pour la réalisation du caryotype.

## **3- Mise en évidence du chromosome Philadelphie**

### a- Cytogénétique (caryotype):

Il affirme le diagnostic de la LMC par la m.e.v du Chr Philadelphie dans 95% des cas.

### b- Cytogénétique moléculaire:

Par la technique FISH (Hybridation Fluorescence In Situ), basé sur l'utilisation des sondes d'ADN complémentaire à la séquence BCR et ABL marquées par des fluorochromes différents.

Intérêt: mise en évidence de tous les Chr Philadelphie même ceux non visible au caryotype.

### c- Biologie moléculaire:

Met en évidence l'équivalent moléculaire de la t(9,22), c-à-d le gène de fusion BCR-ABL.

La technique utilisée est la RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymérase Chaîne Réaction).

Intérêt: Transcrit BCR-ABL retrouvé dans 100% des LMC.

Elle permet le suivi de la maladie par quantification du transcrit BCR-ABL.

## **IV. EVOLUTION:**

La LMC évolue naturellement en 03 phases:

### 1- Phase chronique:

Durée moyenne de 1 à 10 ans, avec moyenne de 03 ans.

Dans le sang : myélémie > 20%

Dans la MO : Blaste < 10%

### 2- Phase d'accélération:

Elle dure 12 à 18 mois, caractérisé par l'accentuation des signes cliniques.

Dans la MO : blastés [10 – 19%].

### 3- Phase d'acutisation:

Phase de transformation blastique en leucémie aigue.

Blastés dans la MO > 20%, l'acutisation dans 2/3 des cas vers une LAM, et dans 1/3 des cas vers une LAL.

## **V. SUIVI THERAPEUTIQUE:**

La LMC est une maladie constamment mortelle, et le seul traitement curatif reste la greffe de MO, mais elle nécessite un donneur HLA compatible et elle est très lourde pour le malade.

Actuellement une nouvelle thérapie ciblée a été développée, qui vise à bloquer les effets de la protéine BCR-ABL, ce sont:

Les inhibiteurs des tyrosines kinase: Imatinib, Glivec<sup>R</sup> → entraîne une rémission cytologique complète dans 50% des cas.

## POLYGLOBULIE DE VAQUEZ (PV)

### I. Définition:

Elle est appelée aussi "polyglobulie vraie ou essentielle", il s'agit en fait d'une prolifération myéloïde clonale prédominant sur la lignée érythrocytaire au niveau médullaire et splénique, Les 3 lignées médullaires : l'érythroïde, la granuleuse (myéloïde) et la mégacaryocytaire participent à cette hyperactivité. Ce fait distingue la polyglobulie essentielle des polyglobulies secondaires. La maladie de Vaquez est une maladie rare. Sa fréquence est de 1 pour 100 000 habitants

### II. Physiopathologie:

Une mutation de la Janus kinase 2 (ou JAK2, qui fait partie des tyrosines kinases plasmaticque) est retrouvée de manière constante. Cette mutation causerait une hypersensibilité à certains facteurs de croissance dont fait partie l'érythropoïétine. Elle n'est pas cependant spécifique de la maladie de Vaquez et est retrouvée dans d'autres syndromes myéloprolifératifs, et très rarement, chez des sujets normaux.

La pathogénie des symptômes repose sur l'accroissement du volume et de la viscosité du sang, qui entraîne comme conséquence :

- un ralentissement de la circulation
- une augmentation du travail du cœur
- une congestion de la rate

### III. Diagnostic:

1- Signes clinique: Il s'agit d'une maladie de l'adulte, survenant après 50 ans. Elle peut se manifester par :

- une hypertension artérielle ;
- un prurit et érythrose cutanée (aspect rougeâtre de la peau) ;
- une splénomégalie.

2- Biologie:

- Le nombre de globules rouges est fortement augmenté [7 à 10 million/mm<sup>3</sup>]
- Hb > 18,5 g/dl pour l'homme, et > 16,5 g/dl pour la femme.
- Le taux d'hématocrite est supérieur à 55%.
- Une hyperplaquettose > 400.10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>
- Hyperviscosité sanguine, et ralentissement de la VS (vitesse de sédimentation).
- Biopsie de moelle osseuse : élévation de toutes les trois lignées cellulaires (prolifération érythrocytaire et mégacaryocytaire prédominante).

### VI. Complications:

- Hémorragies dues à la thrombopathie, et les thromboses dues à la polyglobulie.
- Décompensation cardiaque, et ulcère gastroduodénale.

### IV. Traitement:

- Symptomatique: aspirine + anti-histaminique.
- Spécifique: repose sur des saignée, pour diminuer le volume globulaire, d'autre traitements peuvent être proposé: L'hydroxyurée , le phosphore 32 radioactifs et l'interféron.

### THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (TE)

C'est une maladie clonale caractérisée par une production excessive de plaquettes par les mégacaryocytes de la moelle osseuse. Le taux de plaquettes doit être supérieur à 600.000/ $\mu$ l pour parler de TE et il est généralement supérieur à 1.000.000/ $\mu$ l.

La symptomatologie clinique et les risques de la TE sont essentiellement vasculaires avec des manifestations transitoires ischémiques au niveau de la microcirculation, de vraies thromboses surtout artérielles et rarement des hémorragies.

La TE ne modifie pas l'espérance de vie des patients.

Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion avec les thrombocytoses réactionnelles ou les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques ou l'on retrouve des thrombocytémies.

### SPLENOMEGALIE MYELOIDE (SPMM)

La **splénomégalie myéloïde** ou **myélofibrose primitive** est une maladie clonale avec prolifération principalement d'éléments mégacaryocytaires et granulocytaires dans la moelle osseuse, liée à une fibrose croissante de la moelle osseuse empêche la formation normale des éléments sanguins et une hématopoïèse extramédullaire (fabrication des éléments sanguins par la rate et le foie).

Une importante splénomégalie est typique. On distingue un stade précoce, riche en cellules avec des altérations pré-fibrotiques et un stade tardif avec des altérations fibrotiques de la moelle osseuse.

Initialement, la myélofibrose primitive se manifeste par une thrombocytose avec leucocytose modérée et présence de cellules myéloïdes immatures dans le sang périphérique.