

Leucémie myéloïde Chronique

Hémopathie chronique faisant partie des **syndromes myéloprolifératifs (SMP)**. Elle apparaît chez les sujets de 30 à 60 ans et sa **médiane de survie est de 5 ans**. Elle résulte d'une anomalie acquise : translocation t (9 ;22) ou **chromosome de Philadelphie (Ph+)**. Elle **s'acutise toujours en leucémie aiguë secondaire**.

1 Diagnostic

1.1 Clinique

- **Svt asymptomatique et détectée sur NFS**
- **Altération de l'état général** : anorexie, fatigue, perte de poids
- **Splénomégalie +++** (mais inconstante) -----> Syndrome tumoral, sans insuffisance médullaire
- Douleurs osseuses diffuses.
- Parfois, **complications** :
 - **Leucostase** : Troubles neurologiques, visuels, et troubles respiratoires.
 - **Thromboses** (TVP, infarctus splénique, priapisme)
 - **Métaboliques** : **HYPERURICEMIE** (Goutte, IRA)

1.2 Biologique

1 **Hémogramme :**

- Généralement, pas d'anémie (sinon ANNA)
- **Hyperleucocytose** GB = 50-200 G/l (N=5-10 G/l) avec près de **90% de cellules granuleuses, basophilie++**
- **Myélémie (pyramide de maturation)**
- **Thrombocytose fréquente(50%)**: 400-600 G/l

2 **Myélogramme :**

- **Confirme le diagnostic**
- **Moelle riche** avec **hyperplasie myéloïde** et blastes < 5%.
- Pas de hiatus de maturation.
- Permet de réaliser le caryotype et bio mol.

3 **Biopsie ostéo-médullaire :**

- Hyperplasie cellulaire + **disparition des adipocytes**.

4 **Caryotype :**

- Présence du **chromosome de Philadelphie** avec translocation (t9 ;22)(q34 ;q11)
- Positif chez 90 à 95% des patients.
- Faire une RT-PCR ou FISH si non informatif.

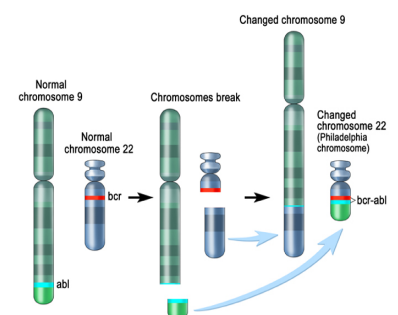
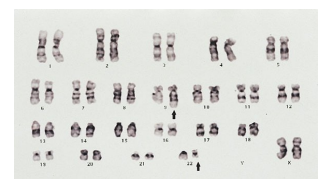
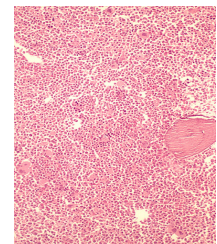
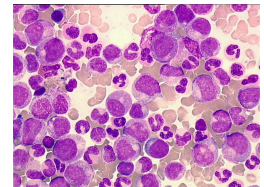
5 **Biologie moléculaire :**

- RT-PCR : Réarrangement **BCR/abl** dans 100% des cas
- 3 gènes de fusion : p210-abl, p190 et p230

6 **Autres examens biologiques (hypercatabolisme cellulaire) :**

- **HYPERURICEMIE** → Goutte, risque rénal
- ↑ des LDH
- ↑ de la Vit B12 et lysozyme

NB : Plus de score des PAL



1.3 Diagnostic différentiel

Hyperleucocytose avec myélémie +++ :

- Infections bactériennes, tuberculose
- Syndrome inflammatoire
- Régénération médullaire (suite à une aplasie ou hémorragie importante)
- LMMC (SMD)
- Métastases médullaires de cancers solides

Autres syndromes myéloprolifératifs :

- Thrombocytémie essentielle (TE)
- Maladie de Vaquez (PGI)
- Splénomégalie myéloïde (OMF)

2 Evolution (C,A,A)

Phase chronique : 3-4 ans

Phase d'accélération : 16 mois : AEG, fièvre, augmentation de la splénomégalie, de l'hyperleucocytose et des blastes (mais toujours < 20%) et augmentation des anomalies caryotypiques.

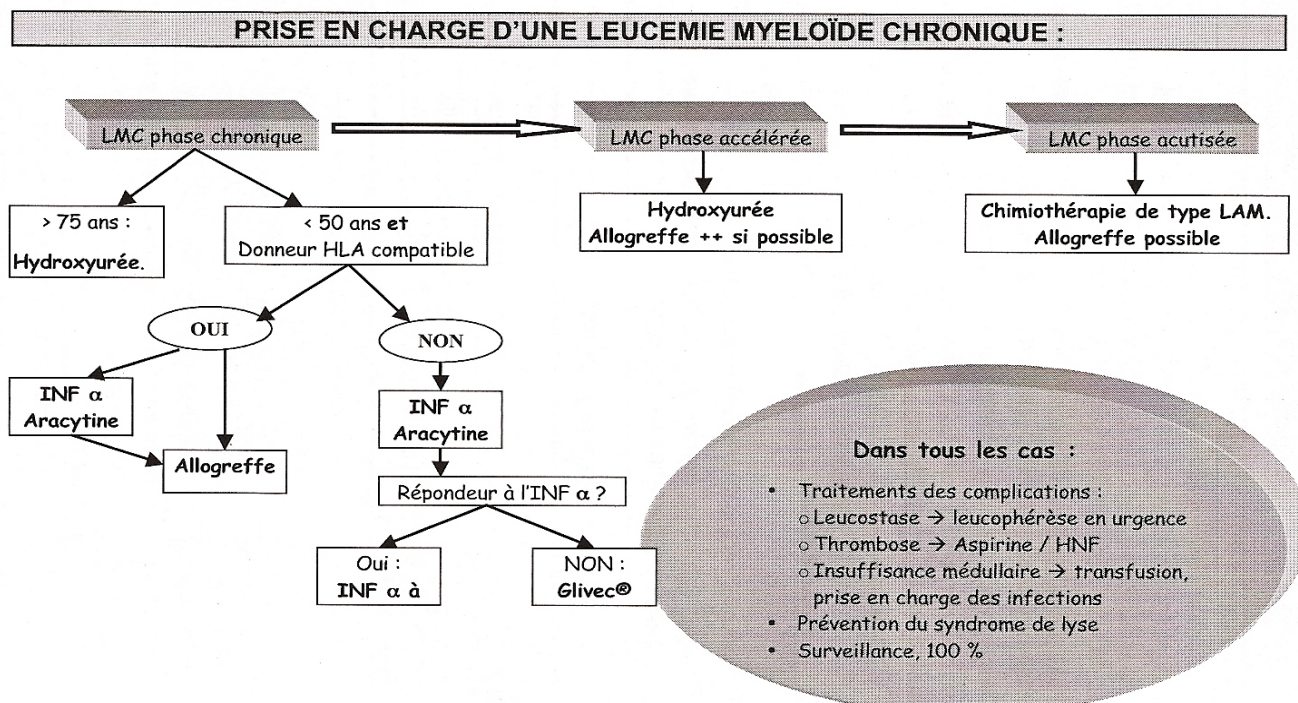
Phase d'accutisation : (décès en 6 mois) correspond à une leucémie aigue secondaire avec anémie, hémorragies, thromboses et **blastes > 20%** => **signe la Leucémie aigue secondaire** + chimiorésistance.

3 Pronostic

→ Score de Sokal

4 Traitement

Le but est d'obtenir une rémission cytogénétique et moléculaire mais seules **la greffe de moelle permet la rémission moléculaire.**



→ **Contrôle de la masse tumorale :**

- **Cytostatiques classiques :**
 - Hydroxyurée = **HYDREA®**
 - Busulfan = **MISULBAN®**
 - Cytosine arbinoside = **ARACYTINE®** + **IFN α**
- **Antityrosinekinase/ATP**
 - Imatinib = **GLIVEC®** 400mg
 - Dasatinib = **SPRYCEL®** si R+
 - Nilotinib = **TASIGNA®**
- **Ttt futur ?**
 - Inhibiteur d'histone désacétylase

→ **Rémission cytogénétique si :**

- Allogreffe de MO
 - Si < 50 ans
 - Si HLA compatible
- Autogreffe de MO

Actuellement : Nouveau traitement : **Imatinib GLIVEC**

Inhibiteur spécifique de l'ATP et des tyrosines kinases

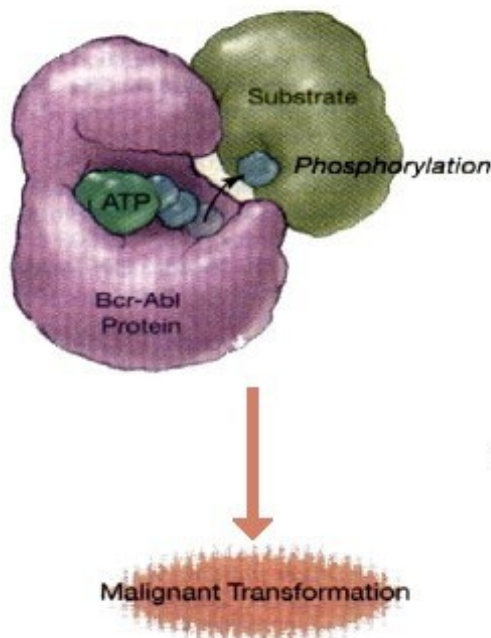
- **80 %** de réponses cytogénétiques complètes à **60 mois**
- **50%** de réponses moléculaires majeures à **24 mois**

NOTE : MAINTENANT GLIVEC EN 1ERE INTENTION QUELQUE SOIT L'AGE MAIS PAS QUELQUE SOIT LE STADE

imatinib-GLIVEC[®]

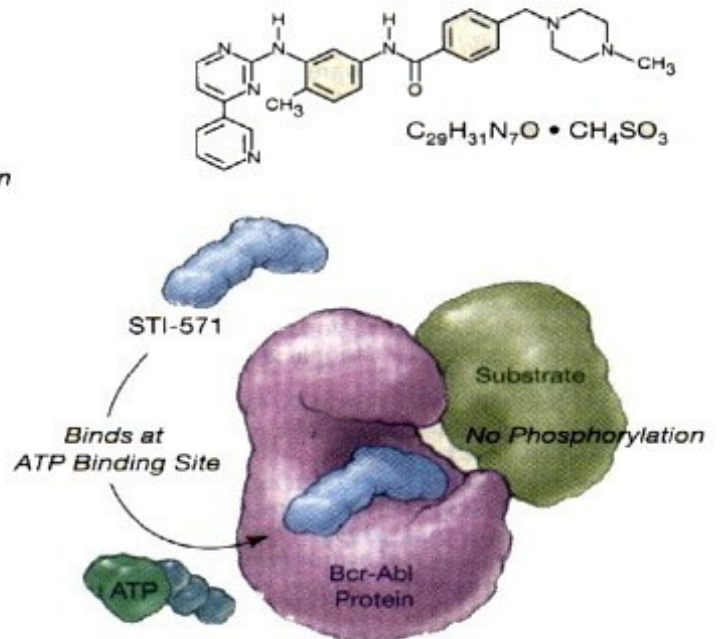
Posologie	400-800 mg/j En une ou deux prises selon posologie au cours d'un repas ➡ Réduction du risque d'irritation gastro-intestinales et nausées/vomissements
Effets indésirables	• Nausées, vomissements, diarrhées • crampes musculaires, douleur abdominales, asthénie, • rashes cutanés, œdèmes péri-orbitaires, • alopecie, Toxicité cardiaque
Interactions médicamenteuses	<u>Inhibiteurs de CYP 3A4:</u> kétoconazole, érythromycine, ritonavir... ⇒ ↑ concentration Imatinib <u>Inducteurs de CYP 3A4:</u> dexaméthasone, antiépileptiques, rifampicine ... ⇒ ↓ concentration Imatinib <u>Substrat Pgp</u>

A

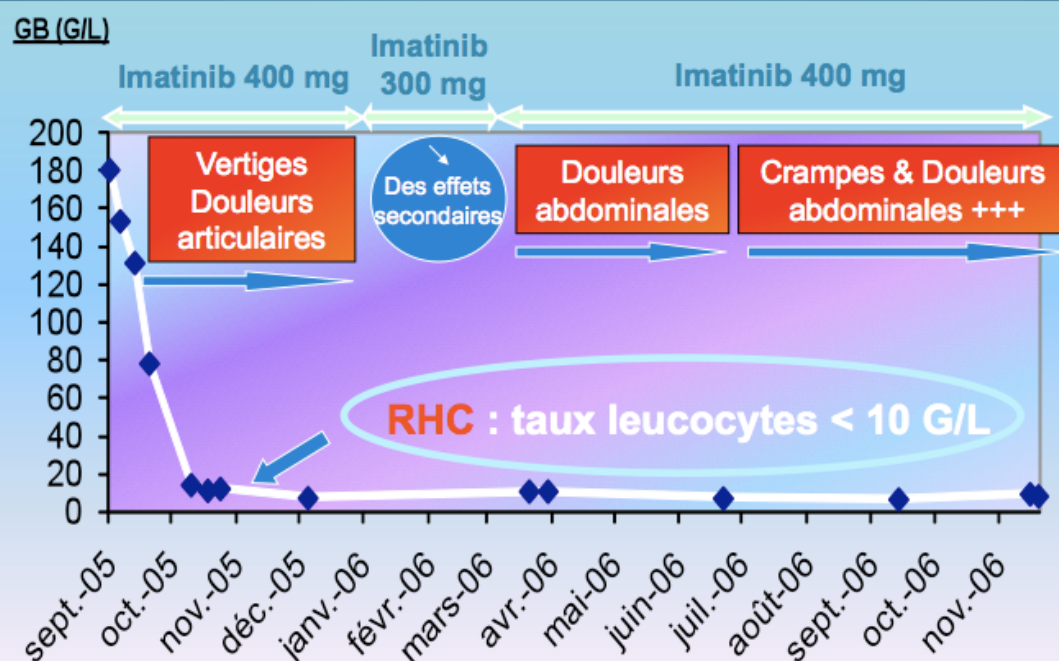


B

Chemical Structure of STI-571

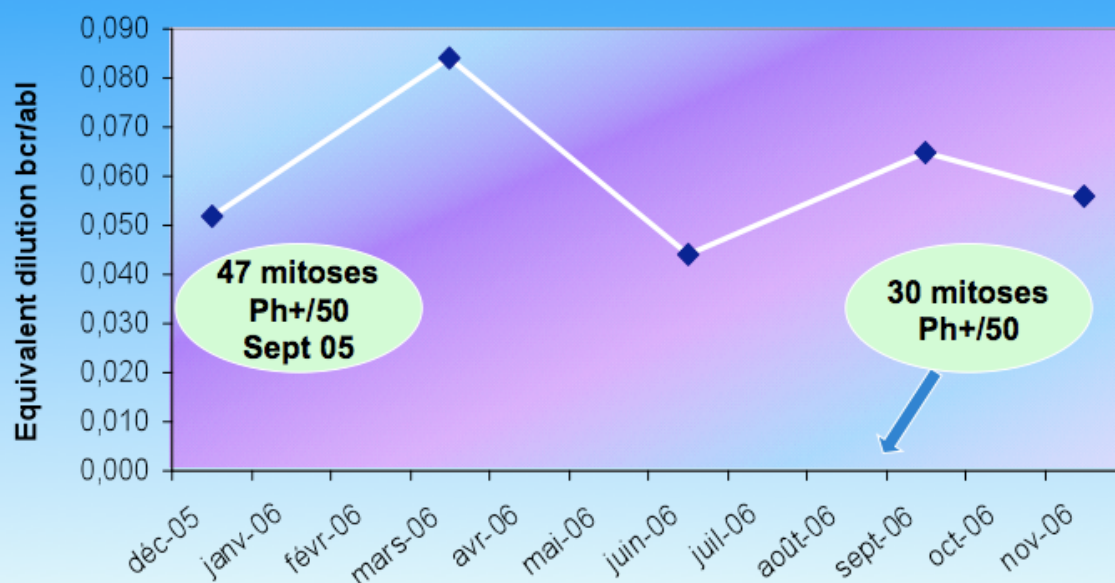


Evolution du taux de leucocytes sous Imatinib



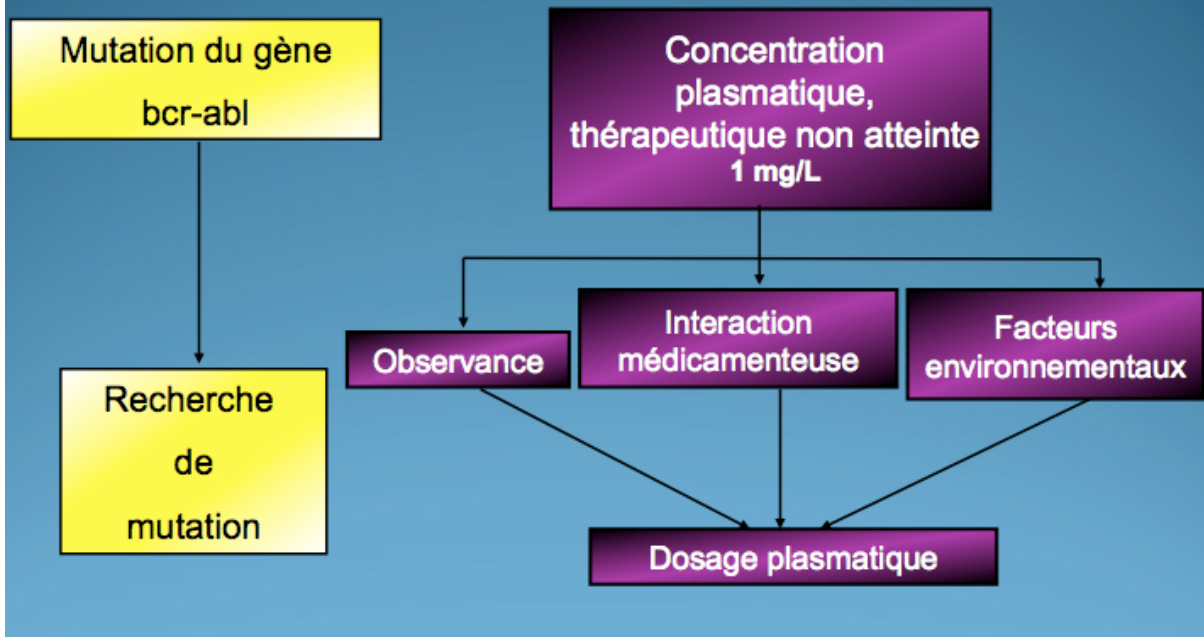
Evolution du transcrit bcr-abl et des mitoses Ph+

→ Réponse moléculaire absente



→ Réponse cytogénétique mineure à 1 an

Résistances à l'imatinib



Dasatinib - Sprycel®

Indications	Première alternative thérapeutique efficace chez l'adulte atteint de LMC résistant ou intolérant à l'Imatinib
Posologie recommandée	Schémas posologiques très récemment modifiés : LMC phase chronique : 100mg x1/J ↘ incidence épanchements pleuraux (10%) et cytopénies Autres indications : 70mg x 2/J
Principaux effets indésirables	● Myélosuppression ● Accident hémorragique ● Rétention hydrique (épanchements pleuraux et péricardiques sévères) ● Allongement de QT
Interactions médicamenteuses	● <u>Inhibiteurs de CYP 3A4</u>: kétoconazole, érythromycine, ritonavir... ⇒ ↗ concentration Dasatinib ● <u>Inducteurs de CYP 3A4</u>: dexaméthasone, antiépileptiques, rifampicine... ⇒ ↘ concentration Dasatinib ● <u>Substrat Pgp</u>