

## Définition

### Syndrome myéloprolifératif chronique (SMP).

- Prolifération maligne et systématisée de la lignée granulocytaire sans blocage de maturation.
- Présence d'une anomalie cytogénétique le chromosome Philadelphie (Ph1), qui génère une protéine de fusion à forte activité tyrosine kinase, responsable de l'hématopoïèse leucémique.

## Epidémiologie

Maladie rare : 1000 nouveaux cas / an en France.

Plus fréquente chez l'adulte au-delà de 60 ans.

Etiologie inconnue (5% des cas : secondaire à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes).

## Aspects cliniques

**Dans 50% des cas :** absence de symptômes : découverte fortuite avec l'hémogramme.

**Splénomégalie** modérée quasi constante, absence d'adénopathies.

Autres signes (inconstants) : Asthénie, sueurs nocturnes, perte de poids, complications thrombotiques inaugurales.

## Diagnostic biologique

**Hémogramme** : Anémie modérée normochrome normocyttaire, non régénérative (inconstant).

**Hyperleucocytose franche** : Polynucléose neutrophile avec myélémie importante (PNN : 40 -60 %, Myélémie : 30 - 60 % ; Blastes non différenciés et myéloblastes : < 3 % (si Nb élevé : envisager une phase accélérée), basophilie jusqu'à 10 - 15% du total leucocytaire, hyperéosinophilie:5 - 20% des leucocytes circulants), thrombocytose dans 50 % des cas.

**Myélogramme** : Nécessaire au moment du diagnostic pour définir le stade de la maladie en fonction du % de blastes (phase chronique, accélérée ou blastique) et réaliser le caryotype et l'étude moléculaire.

Richesse augmentée +++, Mégacaryocytes : Nombre normal ou augmenté, Hyperplasie globale de la lignée granuleuse (tous stades bien représentés), habituellement sans excès de blastes (si blastes > 10% : phase accélérée, > 20% : blastique, excès d'éosinophiles et de basophiles, en parallèle de l'excès sanguin, hypoplasie relative de la lignée érythroblastique, classiquement < 10 %).

**Biopsie ostéomédullaire** : Pas indispensable au diagnostic.

**Caryotype** : Prélèvement de sang si myélémie nette, sinon sur prélèvement médullaire.

Dans > 95% des cas : **présence du chromosome Philadelphie ou Ph1** : Translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chr 9 et 22 : **t(9;22)(q34;q11)** : Chromosome 22 très court (= Ph1) sur lequel se trouve le gène chimérique BCR-ABL, formé du début de BCR et la fin d'ABL.

**Biologie moléculaire** : Recherche et quantification du transcript chimérique bcr-abl par technique RT-QPCR et Quantification en temps réel ». Mesure initiale du ratio [BCR-ABL/ABL], reflet de la masse leucémique totale, suivi de l'efficacité thérapeutique.

**Autres examens biologiques** : Hyperuricémie, Augmentation des LDH et de la vitamine B12.

## Evolution

En l'absence de traitement : Evolution en 3 phases successives : Chronique, puis accélérée, puis blastique (leucémie aiguë) et survenant 3 à 8 ans après le diagnostic.

**Phase chronique :** Blastes < 15 %, blastes + myéloblastes < 30 %, basophiles < 20 %, PLT > 100 G/L.

**Phase d'accélération :** Altération de l'état général, fièvre, ↑ de la splénomégalie, de l'hyperleucocytose, des blastes (mais < 20 %), majoration des anomalies caryotypiques.

**Phase d'acutisation (blastique)** (décès en 6 mois) : Tableau de leucémie aiguë secondaire chez un patient atteint de LMC depuis 3-5 ans.

- Anémie, thrombopénie ⇒ Mauvais pronostic, signes de LA.
- Myéloblastes+Blastes > 20% au myélogramme, leucostase possible.

## Prise en charge thérapeutique

### LMC en phase chronique

#### Imatinib : Glivec® :

Inhibiteur de tyrosine kinase quasi spécifique de la protéine bcr-abl.

Traitement de première intention : 400 mg/j.

Effets secondaires : tolérance globale bonne, troubles digestifs, toxicité médullaire, rash cutané, œdème péri-orbitaire et des membres inférieurs.

Surveillance biologique standard et cytogénétique et clinique régulière : dépistage d'une résistance au traitement.

Réponse cytogénétique complète dans 95 % des cas.

Persistante d'une maladie à minima : transcrit bcr-abl détectable par RT PCR.

Apparition de résistances notamment par mutations.

#### En cas de résistance au traitement par Glivec® :

- Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de seconde génération : (Dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib).

- Allogreffe de moelle osseuse (indication largement débattue).

### LMC en accélérée ou acutisée :

- Imatinib +/- chimiothérapies conventionnelles
- Chimiothérapies conventionnelles :

#### Hydréa :

- Effets secondaires cutanés et muqueux.
- A réserver aux patients âgés.

#### Interféron Alpha :

- Effets secondaires : syndrome pseudo-grippal, dépressions secondaires cutanés et muqueux.
- Allogreffe de moelle si résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

## Critères de rémission complète

Hématologique	Hémogramme normal Absence de splénomégalie
Cytogénétique	Absence de chromosome Philadelphie au caryotype
Moléculaire	Transcrit bcr : abl indétectable en biologie moléculaire