

Syndromes myéloprolifératifs A propos de 53 cas et revue de la littérature

A.ZOURAIR, M.CHAKOUR*

*Service d'Hématologie. Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. CHU de Rabat.

ملخص: متلازمات التكاثر النقوي اعتلال دموي خبيث مزمن ينتج عن إصابة الخلية الجذعية المكونة للدم متعددة الإمكانات ، تتصف بتكاثر أحادي النسلية من دون حصر النضج الخلوي وتصيب على الأقل واحدة من السلالات النقوية الثلاث (المحبيبة، الحمر، النوانية). تشمل متلازمات التكاثر النقوي المزمن أربعة عطل رئيسية: الإبيضاض النقوي المزمن، كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات الأساسية ثم التليف النقوي الأولي. يثير هذا العمل الجانب الوبائي وجميع الإشارات السريرية و البيولوجي التي تمكن من تشخيص مختلف متلازمات التكاثر النقوي. هذه دراسة استرجاعية على مدى 6 سنوات من 2005 إلى 2010. تم جمع البيانات من سجلات مختبر دراسة الدم في المستشفى العسكري، محمد الخامس بالرباط. استند تشخيص مختلف متلازمات التكاثر النقوي على بيانات الصيغة الدموية، مسحة من الدم، صيغة خلايا النقوي، و عند الحاجة دراسة الوراثة الخلوية للخلايا النقوية. تمت دراسة 53 حالة، موزعة على النحو التالي: 44 حالة إبيضاض نقوي مزمن، 4 حالات لكثرة الحمر الحقيقية، 3 حالات لكثرة الصفيحات الأساسية وحالتين للتليف النقوي الأولي. متوسط الاعمار كان على التوالي 15±42 سنة، 14±56 سنة، 5±50 سنوات ثم 5±43 سنوات مع هيمنة ذكورية واضحة. سن الإصابة في متسلسلتنا يوافق السن المذكور في المتسلسلات الأوروبية إلا في ما يخص التليف النقوي الأولي حيث تم تشخيصها في سن مبكرة. تشخيصنا لهذه الأمراض اعتمد على التوجه السريري و الإضطرابات الدموية، في حين حالت إمكانية المتواضعة دون الرجوع إلى التقنيات الحديثة بما في ذلك البيولوجيا الجزيئية.

الكلمات الأساسية: متلازمات التكاثر النقوي، تشخيص

Résumé Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP), sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale des cellules myéloïdes. La leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MP) constituent les principales pathologies du groupe des SMP. Dans notre travail, nous avons étudié le profil épidémiologique, clinique, et biologique des différents syndromes. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 6ans, allons de 2005 à 2010. Les données ont été colligées à partir des registres du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V. Le diagnostic était retenu en se basant sur la symptomatologie clinique, les données de l'héogramme, l'étude histologique et éventuellement l'étude cytogénétique. Cinquante trois cas de SMP, sont rapportés, repartis comme suit : 44 cas de LMC, 4 cas de PV, 3cas de TE et 2 cas de MP. La moyenne d'âge était respectivement de 42±15ans, 56±14ans, 50±5ans et de 43 ans ±5ans avec prédominance masculine nette. Dans notre série, l'âge correspond à celui rapporté dans la littérature, sauf pour la MP qui est diagnostiquée à un âge plus précoce. Pour le sexe, nous avons noté une nette prédominance masculine pour tous les SMP. Pourtant dans la littérature, le sexe ratio est de 1.Le diagnostic repose sur l'orientation clinique et hématologique. Nos moyens limités ont lutté contre le recours aux nouvelles techniques, notamment la biologie moléculaire

Les mots clés : syndromes myéloprolifératifs, diagnostics

Abstract Myeloproliferative disorders (MPD) are hematological malignancies characterized by clonal proliferation of myeloid cells. Chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (MP) are the main pathologies MPD group. In our work, we studied the epidemiological, clinical and biological profile, of the various syndromes. It is about a retrospective study realized over a period of 6 years; let us go from 2005 till 2010. The data were brought together from the registers of the laboratory of hematology of the hospital of instruction Mohamed V. The diagnosis was held (retained) by basing itself on the clinical symptomatology, the data of the hemogram, the histological study and possibly the study cytogenetics. 53 cases of MPD are brought reported, restarted as follows: 44 cases of CML, 4 cases of PV, 3cas of ET and 2 cases of PM. The mean age was respectively of 42±15 years, 56±14 years, 50±5 years and 43 ±5ansyear with clear male predominance. In our series, the age corresponds to that brought reported in the literature, except for the MP which is diagnosed at an earlier age. For the sex, we had noted a clear male predominance for all the SMP. Nevertheless in the literature, the sex ratio is 1. The diagnosis is based on clinical and haematological orientation, our limited resources we fight against the use of current techniques, including molecular biology.

Key words: Myeloproliferative disorders, diagnosis

Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies malignes, caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes avec une conservation de leur capacité de différenciation [1]. Ce groupe d'affection avait été décrit par William Dameshek 1951, les principales pathologies incluses dans ce groupe sont : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle TE et la myélofibrose primitive (MP). La LMC avait bénéficié depuis 1960, d'un marqueur chromosomique. Il s'agit du chromosome Philadelphie qui résulte de la translocation (9,22) (q34, q11), l'équivalent

moléculaire de cette anomalie chromosomique et le réarrangement entre deux gènes, l'oncogène ABL et le gène BCR (BCR-ABL), aboutissant à la formation d'une protéine dotée d'une activité tyrosine kinase anormalement active [2].

La physiopathologie des autres syndromes est restée longtemps inconnue, jusqu'à l'avènement de la mutation JAK2V617F en 2005, qui code pour une protéine également dotée d'une activité tyrosine kinase anormalement active [3]. Cette mutation est trouvée dans 95% des cas de PV, et 50% des cas de TE et de MP. L'évolution qu'a reconnue la physiopathologie a abouti au développement de la thérapie ciblée et à

l'amélioration du pronostic matériels et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective étalée sur 6ans, s'étendant de 2005 à 2010. Les données ont été colligées à partir des registres du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Les patients inclus dans notre série, étaient soit des malades hospitalisés dans divers service de médecine soit des malades vus en consultation externes (tableau I), et qui présentent une symptomatologie clinique faisant suspecter un SMP, ou suite à la découverte fortuite d'une anomalie hématologique à l'hémogramme. Notre étude a pour but d'établir le profil épidémiologique, clinique et biologique des différents syndromes.

Tableau I : répartition des cas des SMP en fonction du service

Services	Nombre de cas	Pourcentage
Médecine A	27	52%
Hémato-clinique	14	26%
Médecine B	8	15%
Externes	3	6%
Urgences	1	2%

Résultats

Cinquante trois cas ont été colligés, et ils sont répartis comme suit : 44 cas de LMC, 4 cas de PV, 3cas de TE et 3 cas de MP (figure 1). Les moyennes d'âge étaient respectivement de 42±15 ans, 56±14ans, 50±5ans et 43±5ans. Nous avons noté une prédilection masculine avec un sexe ratio de 3 pour la LMC et de 2 pour la TE ; par contre tous les patients atteints de PV et de MP étaient de sexe masculin. Quarante cinq pour cent des cas de la LMC étaient asymptomatiques ; par contre l'autre moitié avait une symptomatologie faite d'une altération de l'état général, associé à un syndrome hémorragique chez 39% des cas, dont 14% avaient également une thrombose veineuse. La splénomégalie était constante chez ces patients. Les données de l'hémogramme avaient montré une hyperleucocytose entre 11 et 363,5 10⁶ éléments/L, associée à une anémie chez 37 cas et une thrombose chez 6 cas. Le frottis sanguin périphérique avait montré une myélémie comprise entre 55 et 88%, chez tous les patients sans anomalie fonctionnelle ni morphologique. Le myélogramme réalisé chez les 44 patients, avait montré une moelle très riche, avec de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques. La lignée granuleuse était hyperplasique et représentée à tous les stades de maturation, avec un taux de myéloblaste de 10%. Le myélogramme de contrôle avait montré chez six patients un taux de myéloblaste dépassant les 30%. Le caryotype

était réalisé chez 14% des cas (n=6) qui avait montré la présence du chromosome Philadelphie.

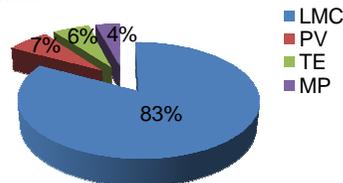


Figure1:Fréquence des différents types des SMP selon notre étude

La PV venait au 2^{ème} rang avec 4 cas, chez qui nous avons trouvé à l'interrogatoire la notion de prurit acquagénique, et une splénomégalie à l'examen clinique. L'hémogramme avait révélé une hémoglobine supérieure à 18g/dl, avec un taux d'hématocrite supérieur à 60%, une hyperleucocytose comprise entre 14 et 20 10⁶ éléments/l, une hyperplaquettose comprise entre 465 et 630 10⁶ éléments/l. La biopsie ostéomédullaire réalisée chez nos quatre patients révélait une moelle de cellularité abondante, avec hyperplasie des trois lignées, et la présence de mégaloblaste géants et polyploïdes sans fibrose réticulinique ni collagène. La TE venait au 3^{ème} rang, avec trois cas, dont deux étaient asymptomatiques, et le troisième présentait une thrombose veineuse du membre inférieur. L'hémogramme avait montré une hyperplaquettose comprise entre 600 et 900 10⁶ éléments/l, vérifiée sur deux hémogrammes après un intervalle de deux mois, et une hyperleucocytose comprise entre 13 et 18 10⁶ éléments/l, avec absence d'anémie. Le frottis sanguin avait montré une anisocytose plaquettaire, avec présence de plaquettes géantes. La biopsie ostéomédullaire révélait une cellularité normale. Les mégacaryocytes étaient nombreux et augmentés de taille, avec un noyau multilobé ayant un aspect en « ramure en cerf », regroupé en petits amas. La myélofibrose venait en dernier lieu, avec deux cas, qui présentaient une altération de l'état général, et une splénomégalie. Les anomalies révélées à l'hémogramme, étaient une anémie modérée entre 9 et 9,2g/dl, normochrome normocytaire, une hyperleucocytose dépassant les 20 10⁶ éléments/l, et une hyperplaquettose chez un des patients, de l'ordre de 563 10⁶ éléments/l. Le frottis sanguin montrait des hématies en larme (dacryocytes) et une érythromyélie constante ne dépassant pas les 10%. La biopsie ostéomédullaire avait montré une myélofibrose massive et une ostéosclérose.

Discussion

les syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies malignes rares. Il y a peu de donnée sur leur épidémiologie. La LMC représentait le syndrome le plus fréquent dans notre série (83%) avec une moyenne de 7 cas par an. En France, l'incidence de la LMC est

de 1,5 nouveaux cas/an/100 000 habitants [4]. La médiane d'âge est observée entre 20 et 50 ans [4]. Dans notre série la moyenne d'âge était de 42 ans, avec des extrêmes entre 27 et 57 ans. Nous n'avions pas rapporté de cas chez l'enfant, tout en sachant que la LMC représente environ 3% des leucémies de l'enfant [4]. La prédominance masculine est soulignée dans la littérature, avec un sexe ratio de 2 [5]. Dans notre série le sexe ratio était plus élevé. L'histoire naturelle de la LMC passe par trois phases [4] : la phase chronique, qui dure entre 4 à 5 ans. Dans 30 à 40% des cas, le diagnostic est de découverte fortuite à ce stade, suite à des anomalies de l'hémogramme, cas de 45% de nos patients. Cependant, les grandes symptomatologies qui peuvent être rencontrées à ce stade sont, une altération de l'état général, un syndrome tumoral fait surtout d'une splénomégalie, des signes de leucostase, et un syndrome hémorragique et/ou thrombotique, qui sont en fait, des complications de tout SMP, et qui peuvent exister au moment du diagnostic. Dans notre série, les patients symptomatiques représentaient 55%, chez qui nous avons trouvé une altération de l'état général, avec une splénomégalie. 25% des patients avaient un syndrome hémorragique, et 14% d'entre eux associaient des signes hémorragiques et thrombotiques. La deuxième phase, appelée phase d'accélération, correspond à la transition entre la première et la troisième phase. Elle dure entre 12 et 18 mois. L'International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération (tableau II) [6]. La phase d'accutisation ou crise blastique, est défini par un taux de blaste médullaire de 20% [4]. Cliniquement, cette phase se caractérise par une profonde altération de l'état général, une fièvre, des signes d'insuffisance médullaire, et une majoration du syndrome tumoral. L'hémogramme en matière de LMC, montre une hyperleucocytose qui dépasse les 20×10^6 E/l, faite majoritairement de polynucléaire neutrophile, avec une myélémie constante ; le taux de blaste qui définit la phase de la maladie, ne dépasse pas 5% lors de la phase chronique. Une anémie normochrome normocytaire peut être présente dans 50% des cas. La thrombocytose est fréquente, souvent supérieur à 500×10^6 E/l. Le frottis sanguin ne montre pas d'anomalie morphologique ou fonctionnelle des granuleux [4,5]. Dans notre travail, les anomalies révélées par l'hémogramme chez nos 44 patients, correspondaient exactement à celles décrites au dessus. L'hyperleucocytose a fluctué entre 11 et $363,5 \times 10^6$ E/l, avec une myélémie comprise entre 57 et 88%. L'anémie était présente chez 96% de nos patients. Quatorze pour cents avaient une thrombocytose. Le frottis sanguin répondait à l'aspect rapporté dans la littérature. L'hémogramme confirme que tous nos patients

étaient diagnostiqués à la phase chronique. Le myélogramme montre une moelle riche essentiellement de cellule granuleuse avec tous les stades de la maturation, les mégacaryocytes sont également nombreux et dystrophiques [7]. Tous les cas étudiés avaient bénéficié de cet examen, qui avait montré les mêmes anomalies. Le myélogramme de contrôle a montré un taux de blaste supérieur à 30% chez

Tableau II : Critères clinicobiologiques d'accélération selon l'IBMTR [6]

- Leucocytose difficile à contrôler avec un traitement conventionnel : hydroxyurée ou busulfan
- Doublement rapide du taux de leucocytes (5 j)
- Présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
- Présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires
- Présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins
- Anémie ou thrombopénie non due au traitement
- Thrombocytose persistante
- Anomalies cytogénétiques surajoutées
- Majoration brutale de la splénomégalie
- Développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome
- Patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique

14% des patients, ce qui signifie leur passage à la phase blastique. L'intérêt du myélogramme est de permettre la réalisation du caryotype, pour rechercher le chromosome Philadelphie, qui est présent dans 95% des cas de LMC, confirmant ainsi le diagnostic [2]. Seulement six patients (14%) avaient bénéficié de cet examen. L'équivalent moléculaire de cette anomalie chromosomique, est le réarrangement BCR-ABL, sa détection se fait par reverse transcriptase polymérase chain reaction (RT-PCR), ou par technique d'hybridation in situ en fluorescence ; ces techniques ont l'avantage d'être réalisées sur un échantillon du sang périphérique. La recherche de ce réarrangement permet la surveillance de la rémission moléculaire, la détection la maladie résiduelle et la confirmation de la LMC chez les patients dont la recherche du chromosome Philadelphie est négative [8]. Le coût de ces examens à lutter contre leur standardisation au Maroc, et de ce fait ils n'ont pas été réalisés dans notre série.

La PV, est une affection clonale, caractérisée par une augmentation de la masse érythrocytaire totale et de l'hémoglobine, sans stimulation par l'érythropoïétine. Son incidence est de 3 à 5 nouveaux cas/100 000 habitants/an en France [1]. Dans notre série, la PV venait au 2^{ème} rang, en représentant 7% des cas étudiés, avec une moyenne de 0,66 cas par an.

La TE est caractérisé par une augmentation persistante des plaquettes, avec tendance à l'hémorragie et à la thrombose [9]. Son incidence est entre 0,1 et 2,4 nouveaux cas par 100 000 habitant par an [9]. Cette affection venait au 3^{ème} rang dans notre étude, avec un pourcentage de 6% et une moyenne de 0,5 cas par an.

La MP est SMP qui associe une prolifération des cellules souches hématopoïétiques en particulier

les mégacaryocytes, a une réaction polyclonale fibroblastique ; son incidence est de 0,5 à 1,5 cas /100 000 habitants/an [10]. Dans notre série la MP viens en dernier lieu, et représentait 4% des cas, avec une moyenne de 0,33 cas par an. Ces affections sont l'apanage du sujet âgé, elles sont souvent diagnostiquées après l'âge de 50 ans [1]. Elles touchent les deux sexes de la même façon ; pour la TE une prédominance féminine a été rapportée avant l'âge de 30 ans. Dans notre série seule la MP, avait été diagnostiquée à un âge plus précoce. La prédominance masculine était nette pour ce groupe d'affection. Le diagnostic de ses trois syndromes est difficile, vue l'absence de symptomatologie clinique propre et de marqueurs biologiques spécifiques, on ne peut les évoquer qu'après avoir éliminé les diagnostics différentiels. L'organisation mondiale de la santé (OMS), a adopté des critères pour les trois affections afin de standardiser la prise en charge diagnostique (tableau III, IV, V). Dans notre série, nos patients répondaient parfaitement aux critères cliniques, hématologique et histologique ; cependant la détection de la mutation JAK2V617F qui fait partie de ces critères, n'a pas été réalisé dans notre étude, d'autre examens biologiques non pas étaient effectués également, notamment dans le cadre de la PV, il s'agit de la mesure du volume globulaire total, le dosage de l'érythropoïétine et la culture des progéniteurs érythroïde. Le caryotype n'est utile que pour écarter une éventuelle LMC, et détecter des mutations qui surviennent suite au traitement cytoréducteur.

Tableau III : les critères diagnostiques OMS de la TE [11]

Thrombocythémie essentielle (TE) : tous les 4 critères
<ol style="list-style-type: none"> 1. Élévation persistante des plaquettes au-dessus de 450G/l 2. Biopsie médullaire montrant une prolifération essentiellement de la lignée mégacaryocytaire, avec une augmentation du nombre et de la taille des mégacaryocytes matures. Pas d'élévation significative de la granulopoïèse ou de l'érythropoïèse. 3. Absence de critères de diagnostic de l'OMS pour une polyglobulie essentielle, une myélofibrose primitive, une leucémie myéloïde chronique, un syndrome myélodysplasique ou un autre néoplasme myéloïde. 4. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur clonal, ou, en l'absence de marqueur, pas d'évidence de thrombocytose réactive.

Tableau IV : les critères diagnostiques OMS de la PV [11]

Polyglobulie essentielle (PV) : 2 Critères majeurs et 1 critère mineur, ou le premier critère majeur et deux critères mineurs
Critères Majeurs
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hémoglobine > 18,5 g/dl chez l'homme, > 16,5 g/dl chez la femme ou autre évidence d'augmentation de la masse globulaire 2. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'une autre mutation fonctionnellement similaire, comme celles dans l'exon 12 de JAK2
Critères mineurs
<ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsie médullaire montrant une hypercellularité pour l'âge avec hyperplasie des trois lignées hématopoïétiques (prolifération essentiellement érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire) 2. Taux d'érythropoïétine inférieur à la valeur normale 3. Présence de colonies érythroïdes spontanées in vitro

Conclusion

Les SMP constituent actuellement un support indispensable à la recherche liée à l'oncogénèse, ainsi qu'au développement de la thérapie moléculaire ciblée. Dans notre contexte, nos moyens limités luttent contre le recours aux nouvelles méthodes diagnostiques notamment la biologie moléculaire.

Tableau V : les critères diagnostiques OMS de la MP [11]

Myélofibrose primitive (MFP) : Les trois critères majeurs et deux critères mineurs
Critères Majeurs
<ol style="list-style-type: none"> 1. Présence d'une prolifération et d'atypie mégacaryocytaire, souvent accompagnée de fibrose réticulinique et/ou collagène, ou, en l'absence de fibrose réticulinique suffisante, les changements mégacaryocytaire doivent être accompagnés d'une hypercellularité médullaire caractérisée par une prolifération granulocytaire et souvent une érythropoïèse diminuée (pour la phase préfibrotique de la maladie) 2. Absence de critères WHO pour le diagnostic d'une polyglobulie essentielle, d'une leucémie myéloïde chronique, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un autre néoplasme myéloïde 3. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur clonal (comme MPL W515L/K) ou en l'absence d'un marqueur clonal, pas d'évidence d'une fibrose médullaire due à une néoplasie ou un processus inflammatoire sous-jacent
Critères Mineurs
<ol style="list-style-type: none"> 1. Réaction granulocytaire immature 2. Augmentation du taux de LDH 3. Anémie 4. Splénomégalie palpable

Références :

1. Chomel J.C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Tuhiran A.C. Les syndromes myéloprolifératifs, Rev IBS 2009 ; 24, 69-85
2. Pignon J-M. Leucémie myéloïde chronique : données récente. Rev française des laboratoires octobre 1997, Vol 1997 N°296, P7-76
3. Knoops L. Reconnaître et classer les syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs, Louvain medical 2008,127,247-255
4. Leguay T, Mahon F-X. Leucémie myéloïde chronique. Encyclopédie médico-chirurgicale hématologie 2, 2005, 187-205
5. Frazer R, Irvine A-E, McMullin M-F. Chronic myeloid leukemia in the 21st century, Ulster med J 2007; 76(1) 8-17
6. Speck B, Bortin MM, Champli Ret al. Allogeneic bone – marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Lancet 1984; 1:665-8
7. Emilie C. L'hématologie maligne, au carrefour de la cytologie et de la biologie moléculaire. OptionBio 2009, vol 20 ; N°418-419, P21-23
8. Eclache V, Lejeune F. Détection du chromosome philadelphie chez les patient atteints de LMC. Rev française des laboratoires 2002 N°339
9. Pignon J-M. Thrombocythémie essentiel. Revue française des laboratoires ; 1997, N°296, P27-31
10. Duprier B, Demory JL et al. Métaplasie myéloïde primitive avec myélofibrose. EMC hématologie 2001, 13-011-60
11. Teffri A, Thiele J, Vardiman J-W. The 2008 Who classification system for Myeloproliferative neoplasms. Cancer 2009; 115 (17), 3842-7