

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5****Enoncé**

Lors de la visite médicale annuelle à la médecine du travail de Monsieur A, 52 ans, l'examen clinique retrouve une splénomégalie isolée.

Par ailleurs, son bilan biologique révèle la numération suivante :

Sg Leucocytes : 80 G/L

Sg Erythrocytes : 4,7 T/L

Sg Hémoglobine : 132 g/L

Sg Hématocrite : 0,40

Sg Plaquettes : 495 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 56 %

Polynucléaires éosinophiles : 2 %

Polynucléaires basophiles : 8 %

Lymphocytes : 5 %

Monocytes : 2 %

Métamyélocytes : 13 %

Myélocytes neutrophiles : 10 %

Promyélocytes : 3 %

Blastes : 1 %

Questions**QUESTION N° 1 :**

Commenter ces résultats après avoir calculé les constantes érythrocytaires et en mentionnant les valeurs usuelles des paramètres biologiques.

Proposition de réponse

Calcul des constantes érythrocytaires : VGM : 85 fL - CCMH : 33 % - TCMH : 28 pg

Formule leucocytaire (valeurs absolues) : polynucléaires neutrophiles : 44,8 G/L, polynucléaires éosinophiles : 1,6 G/L, polynucléaires basophiles : 6,4 G/L, lymphocytes 4,0 G/L, monocytes : 1,6 G/L

Le patient présente une forte hyperleucocytose (valeurs usuelles : 4 - 10 G/L), une thrombocytose (valeurs usuelles : 150 - 450 G/L), sans anémie. Les constantes érythrocytaires sont normales. L'hyperleucocytose est liée à une neutrophilie (valeurs usuelles : 2,5 - 7,5 G/L), une hyperéosinophilie (valeurs usuelles : 0,04 - 0,5 G/L), une hyperbasophilie (valeurs usuelles : inférieur à 0,10 G/L), une monocytose (valeurs usuelles : 0,2 - 1 G/L) et à la présence des éléments médullaires immatures de la lignée granuleuse (myélémie) sans hiatus de maturation (blastes 1 %).

QUESTION N° 2 :

Vers quel diagnostic vous orientent en priorité ces résultats ? Justifier votre réponse en listant les

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5**

arguments.

Proposition de réponse

Le diagnostic le plus probable est celui d'un syndrome myéloprolifératif et plus particulièrement la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Les arguments orientant vers ce diagnostic sont les suivants :

- âge moyen
- splénomégalie isolée
- hyperleucocytose > 50 G/L, prédominant sur les polynucléaires neutrophiles
- hyperbasophilie, hyperéosinophilie
- hyperplaquettose
- présence d'une myélémie importante, avec tous les stades de maturation (du métamyélocyte au blaste)

QUESTION N° 3 :

Quels sont les examens biologiques complémentaires nécessaires pour poser ce diagnostic ? Quels en sont les résultats attendus ?

Proposition de réponse

Les examens biologiques nécessaires à réaliser chez ce patient sont :

- la recherche du transcrite de fusion bcr-abl dans le sang par biologie moléculaire (toujours mis en évidence) ; la quantification du transcrite permet en outre d'évaluer la réponse au traitement et le suivi de la maladie résiduelle.
- un myélogramme : moelle très riche, hyperplasie myéloïde avec hyperéosinophilie et hyperbasophilie, pas de signes majeurs de dysplasie dans les lignées érythroblastique et granuleuse (dysplasie mégacaryocytaire possible). Le pourcentage de blastes dans la moelle est indispensable pour définir le stade de la maladie : < 10 % dans la phase chronique, entre 10 et 20% dans la phase d'accélération, > 20 % dans la phase acutisée.
- un caryotype sur le sang ou la moelle pour rechercher la présence du chromosome Philadelphie t(9;22), présent dans 95 % des cas.
- l'hybridation in situ (FISH) avec sondes bcr et abl. La mise en évidence de la t(9;22) permet d'éliminer les autres syndromes myéloprolifératifs (thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive et polyglobulie primitive).

QUESTION N° 4 :

Une prise en charge thérapeutique est-elle indispensable ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Une prise en charge thérapeutique est indispensable.

En l'absence de traitement, il y a une acutisation spontanée de la maladie avec une médiane de survie à 3 ans.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 5

QUESTION N° 5 :

Quelle est la molécule de première génération utilisée en 1^{ère} intention pour traiter cette pathologie ? Préciser la physiopathologie de cette maladie, le mécanisme d'action de cette molécule et le suivi du traitement.

Proposition de réponse

La molécule de première génération utilisée en 1^{ère} intention est l'imatinib (GLIVEC[®]) (400 - 600 mg en phase chronique) : molécule inhibitrice de l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion bcr-abl, par compétition avec l'ATP, empêchant la phosphorylation de ses substrats sur leurs résidus tyrosyl.

La translocation t(9;22) entraîne la fusion du gène bcr du chromosome 22 avec le gène abl du chromosome 9. La protéine anormale de fusion qui en résulte a une activité tyrosine kinase constitutive. L'activation de plusieurs cascades de transmission de signaux qui en résulte est à l'origine de la prolifération non contrôlée de la lignée granuleuse.

La réponse au traitement est contrôlée en réalisant régulièrement les examens suivants :

- l'hémogramme : la normalisation de l'hémogramme (avec des critères précis) définit la réponse hématologique (partielle ou complète)
- le caryotype : la normalisation du caryotype définit la réponse cytogénétique
- la quantification du transcrite bcr-abl (par PCR quantitative) au niveau sanguin : la diminution ou la disparition du transcrite définit la réponse moléculaire (partielle ou complète).

QUESTION N° 6 :

Trois mois plus tard, le myélogramme révèle la présence de 12 % de blastes.

Que pouvez-vous conclure en ce qui concerne l'évolution de la maladie de ce patient ?

Comment expliquer ce résultat ? Que proposer pour la prise en charge thérapeutique ?

Proposition de réponse

La LMC est en phase d'accélération.

Le patient est probablement résistant à l'imatinib par mutation du gène bcr-abl qui code alors une protéine de fusion avec peu d'affinité pour l'inhibiteur de tyrosine kinase. L'identification de mutations peut aider à l'orientation de la stratégie thérapeutique.

Il faut alors utiliser un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième ou de troisième génération, comme le dasatinib (SPRYCEL[®]), le nilotinib (TASIGNA[®]) ~~NB : XXXXXXXXXXXXX~~ ou l'enfotinib (TARCEVA[®]). L'allogreffe de moelle osseuse doit être discutée selon l'état clinico-biologique du patient.

NB Corrigendum juin 2018 :

le ponatinib (ICLUSIG[®]) ou le bosutinib (BOSULIF[®]) peuvent aussi être utilisés.