



K-KLINIK-1

Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr COITO Sylvie
Médecin spécialiste en biologie
Laboratoires Ketterthill

UNE LMC EN PHASE D'ACCÉLÉRATION

Vous recevez en consultation un homme de 65 ans qui vous dit avoir eu « une maladie du sang il y a 3 ans mais avoue ne pas avoir suivi son traitement depuis au moins 2 ans et ne pas être allé aux consultations de suivi ».

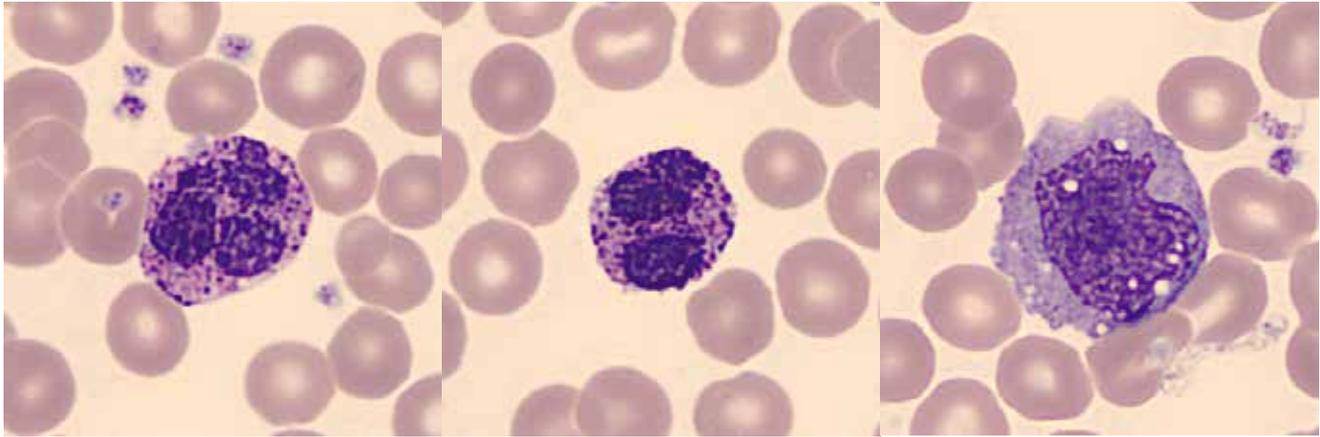
Il consulte pour des douleurs de l'hypocondre gauche apparues spontanément depuis 5 jours, avec une mauvaise tolérance digestive (ralentissement du transit).

A l'examen, la rate déborde de 4 à 5 cm, et est sensible à la palpation. L'abdomen est par ailleurs météorisé mais souple et non douloureux.

Vous demandez un hémogramme :

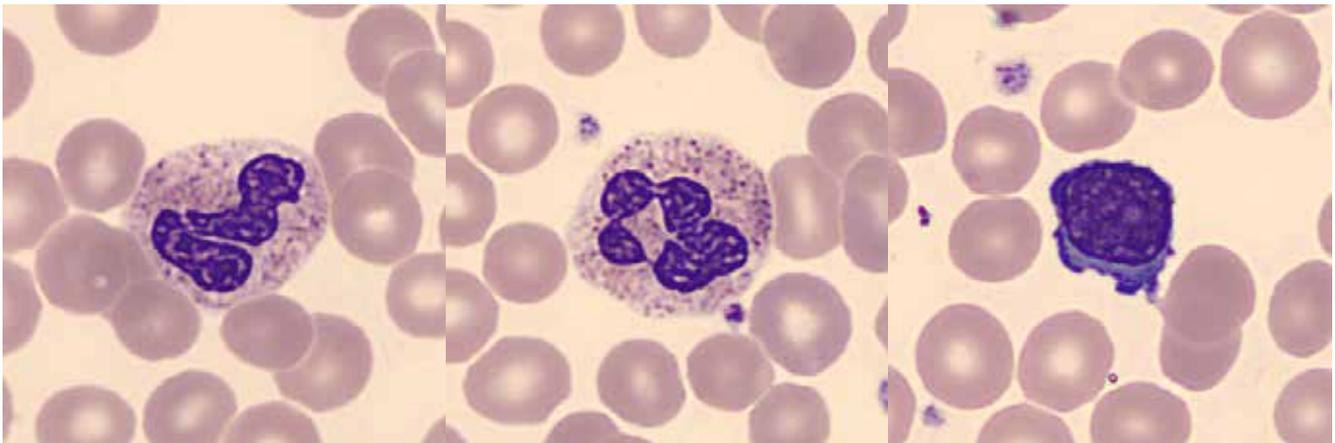
Leucocytes :	72	G / L	Neutrophiles :	27.36	G / L	(38 %)
Erythrocytes :	3.97	T / L	Lymphocytes :	4.32	G / L	(6 %)
Hémoglobine :	10.3	g / dL	Monocytes :	0.720	G / L	(1 %)
Hématocrite :	37.3	%	Eosinophiles :	7.20	G / L	(10 %)
TCMH :	26.4	pg	Basophiles :	18.72	G / L	(26 %)
CCMH :	32.1	g / dl	Métamyélocytes :	5.76	G / L	(8 %)
MCV :	94	fL	Myélocytes :	4.32	G / L	(6 %)
Plaquettes :	266	G / L	Blastes :	3.6	G / L	(5 %)

- 1- Comment interpréter la NFS ?
- 2- Quel est le bilan complémentaire ?
- 3- Quelle est l'évolution des LMC ?
- 4- Comment expliquer l'échec du traitement ?
- 5- Quel est le pronostic en phase accélérée ?



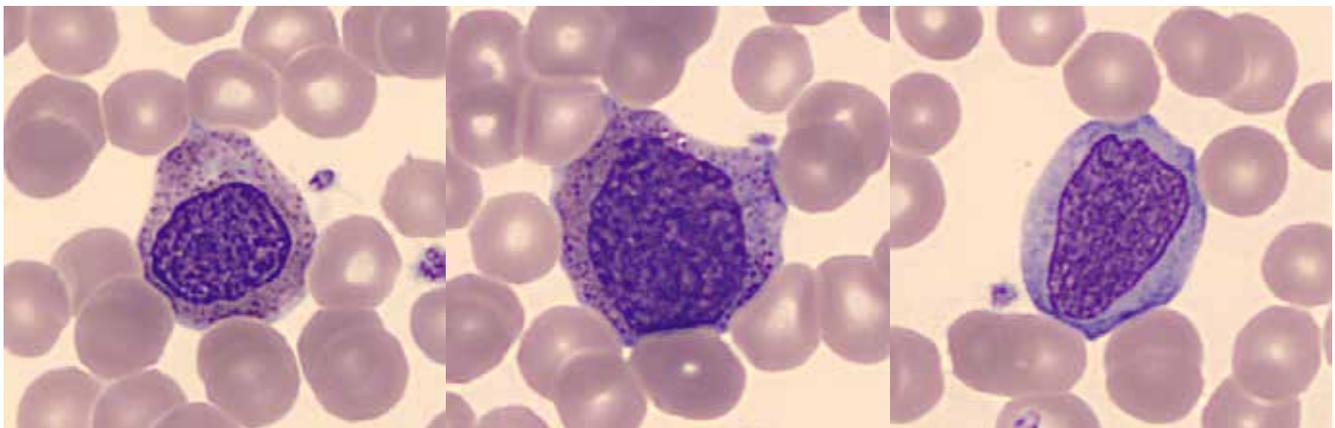
Polynucléaire basophile (x2)

Monocyte



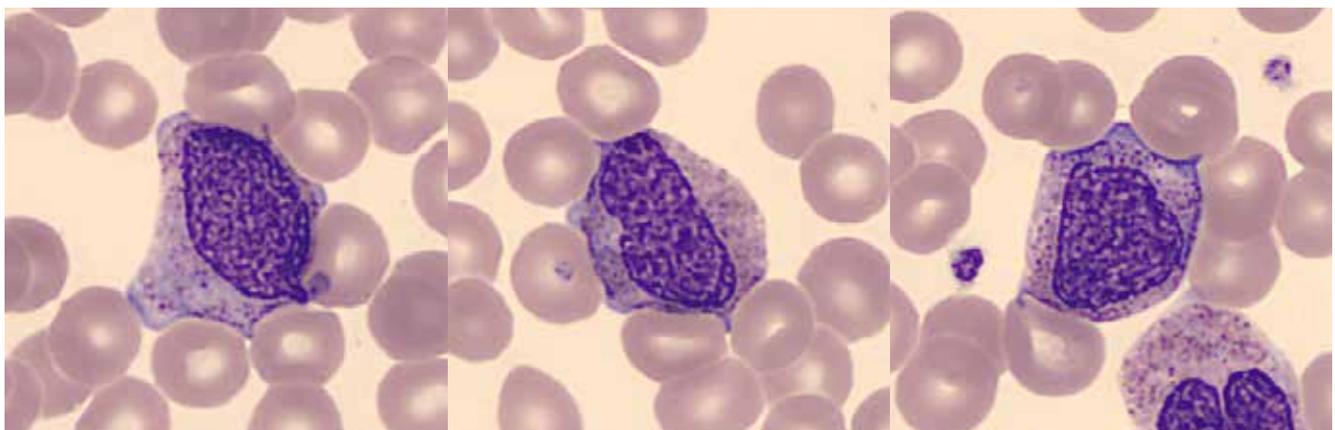
Polynucléaire neutrophile (x2)

Lymphocyte



Myélémie (myélocytes x2)

Blaste



Myélémie (myélocytes – métamyélocyte)

1- Comment interpréter la NFS ?

La NFS montre une importante hyperleucocytose, une anémie encore modérée, normochrome et normocytaire, un nombre normal de plaquettes.

La polynucléose neutrophile associée à une basocytose majeure (26 %), une hyperéosinophilie (10 %), une myélémie > à 10 % ainsi que la blastose circulante estimée à environ 5 % évoque en première intention une leucémie myéloïde chronique.

Après investigation, l'hémopathie diagnostiquée trois ans auparavant était en effet une LMC en phase chronique, pour laquelle un traitement par imatinib (GLIVEC) avait été prescrit, plus ou moins bien suivi pendant quelques mois par le patient puis interrompu.

La LMC est désormais en phase d'accélération (polynucléaires basophiles > 20 %).

2- Quel est le bilan complémentaire ?

- Le myélogramme a mis en évidence un grand excès de précurseurs et polynucléaires basophiles (23 %) ainsi qu'un excès de blastes de l'ordre de 10 %, permettant de confirmer la phase accélérée et d'écarter une phase blastique (> 30 % blastes)
- Le caryotype a montré dans toutes les mitoses analysées la présence d'un chromosome Philadelphie issu d'une translocation t(9;22) sans autres anomalies chromosomiques additionnelles.
- La biologie moléculaire a confirmé la persistance du transcrite BCR-ABL1 à un taux élevé

3- Quelle est l'évolution des LMC ?

La leucémie myéloïde chronique a une évolution en 3 phases.

La plupart des patients se présentent dans la phase chronique, qui est souvent asymptomatique et associée au meilleur résultat thérapeutique. En l'absence de traitement ou si la maladie ne répond pas au traitement, la phase chronique perdure 3 à 6 ans puis évolue naturellement vers une phase accélérée de moins d'un an et finalement vers la phase blastique (=leucémie aiguë secondaire), caractérisée par une prolifération des cellules blastiques et une hématopoïèse défailante. La survie médiane de la phase blastique est de 12 mois, même après l'arrivée des inhibiteurs de la tyrosine-kinase.

Critères de définition des 3 phases de la LMC selon l'European LeukemiaNet

Phase chronique : tous les critères suivants sont réunis

- Cellules blastiques : < 15 % du total dans le sang
- Cellules blastiques et promyélocytes : < 30 % du total dans le sang et la moelle osseuse
- Basophiles : < 20 % du total dans le sang et la moelle osseuse

- Plaquettes : > 100 G / L
- Aucune autre anomalie chromosomique que le chromosome Philadelphie au moment du diagnostic.

Phase accélérée : au moins un des critères suivants

- Cellules blastiques : ≥ 15 % du total dans le sang ou la moelle osseuse.
- Cellules blastiques et promyélocytes : ≥ 30 % du total dans le sang ou la moelle osseuse.
- Basophiles : ≥ 20 % du total dans le sang ou la moelle osseuse.
- Thrombocytopenie persistante (< 100 G / L) non liée au traitement.
- Anomalies chromosomiques clonales surnuméraires dans les cellules positives pour le chromosome Philadelphie

Phase blastique

- Cellules blastiques : ≥ 30 % du total dans le sang ou la moelle osseuse.
- Maladie extramédullaire avec cellules blastiques immatures.

4- Comment expliquer l'échec du traitement ?

L'échec de traitement de la phase chronique survient chez 10 à 15 % des patients en phase chronique traités en première ligne par l'imatinib, et chez < 10 % des patients traités par ITK de deuxième génération.

Chez certains patients l'échec de la réponse est lié à une mauvaise adhésion au traitement.

Pour environ un tiers des patients en échec en première ligne (non obtention ou perte d'une rémission majeure), la résistance est causée par une mutation KD de BCR-ABL1 codant pour une protéine BCR-ABL1 qui est mal inhibée par les ITK. D'autres mécanismes de résistance peuvent être également incriminés, comme l'évolution clonale (aberrations chromosomiques supplémentaires) et l'activation de voies indépendantes de BCR-ABL1.

5- Quel est le pronostic en phase accélérée ?

La phase accélérée a un pronostic intermédiaire qui s'est considérablement amélioré avec les inhibiteurs de la tyrosine-kinase. Les patients qui ont progressé vers la phase accélérée peuvent avoir des réponses durables aux inhibiteurs de tyrosine-kinase, en particulier avec les ITK de deuxième génération ou de troisième génération. La survie globale à 4-5 ans est de 45 à 66 %. La transplantation de cellules souches allogéniques offre une survie globale similaire et peut être envisagée pour les patients plus jeunes avec des donneurs appropriés.