

HYPEREOSINOPHILIES

L. Mauvieux

Item N° 311

L'hyperéosinophilie est définie par la présence de plus de 0,5 Giga/L polynucléaires éosinophiles (PE) dans le sang.

Les causes d'hyperéosinophilie peuvent être retrouvées dans toutes les spécialités médicales. Cette hyperéosinophilie peut être transitoire (allergique par exemple) ou persister plusieurs mois, entraînant alors des conséquences viscérales importantes, notamment cardiaques, et peuvent faire craindre le développement sous-jacent d'une hémopathie ou d'un cancer. L'origine d'une hyperéosinophilie peut rester inexpiquée malgré un interrogatoire soigneux, le contexte clinique, les examens complémentaires. Cette situation nécessite alors une recherche parfois longue pour aboutir au diagnostic. A l'extrême, aucune cause ne peut être retrouvée, et on parlera alors de syndrome d'hyperéosinophilie essentielle, de grande hétérogénéité dans l'expression clinique et les modalités évolutives.

Le contexte clinique oriente le diagnostic dans la plupart des cas.

On prendra en compte :

- Origine géographique, la notion de séjour à l'étranger (parasitoses autochtones ou tropicales)
- Notion de prise médicamenteuse
- Antécédents personnels ou familiaux d'atopie
- Signes cliniques associés (cutanés, respiratoires, digestifs...)
- Importance de l'hyperéosinophilie sanguine
- Evolution (transitoire, constante, fluctuante)

1. Etiologies :

1.1. Hyperéosinophilies réactionnelles :

Allergie

Le plus souvent, il s'agit d'un mécanisme d'hypersensibilité dépendante des IgE, qui induit la production de facteurs capables d'agir sur la production médullaire des éosinophiles (GM-CSF, IL-3, IL-5), sur leur recrutement (IL-5), sur leur localisation (molécules d'adhésion), ainsi que sur leur activation locale (cytokines).

Les données de l'anamnèse orientent souvent le diagnostic.

Les manifestations cliniques d'accompagnement souvent retrouvées : asthme, rhinite, conjonctivite, dermatite atopique, urticaire

L'hyperéosinophilie est souvent modérée (< 1 x 10⁶ éléments/litre), transitoire

Elle est associée à une élévation, inconstante et rarement importante, des taux sériques d'IgE totales.

Parasitoses

Les parasites impliqués sont pratiquement limités aux helminthiases

L'hyperéosinophilie est souvent importante (>1.5 Giga/L).

Elle est souvent associée à une hyperleucocytose et à une élévation des IgE.

L'hyperéosinophilie y est fluctuante, avec élévation du chiffre des PE importante (ascaris, ankylostomes, filaires, bilharzies, distomatoses hépatiques), ou plus modérée (tœnia, oxyures), suivie d'une décroissance rapide ou parfois prolongée.

L'hyperéosinophilie peut également persister (réinfestation, enkystement tissulaire), ou être cyclique (cycles d'auto infestation de l'anguillulose)

On recherchera la notion de voyage à l'étranger : principalement bilharzioses, filarioses, ankylostomose, anguillulose.

Sans notion de voyage, on évoquera en premier lieu : toxocarose, taeniasis à *T. saginata*, distomatose hépatique à *Fasciola hepatica*, puis oxyurose, ascaridiose, trichocéphalose, hydatidose, trichinose.

On recherchera les signes respiratoires (syndrome de Loeffler), des signes cutanés et musculaires (oxyures, trichines), des signes hépatiques et digestifs (distomatoses), urogénitaux (bilharzioses)

On réalisera, si nécessaire, en fonction du contexte (voir cours correspondant):

- 1 à 3 examens parasitologiques des selles
- Coproculture parasitaire
- Scotch test (oeufs d'oxyures)
- Examen parasitologique des urines (bilharzioses):
- Sérologies parasitaires

Si le bilan parasitologique reste négatif, un traitement d'épreuve anti-helminthique pourra être proposé.

Dans tous les cas, une corticothérapie à l'aveugle doit être proscrite (risque de parasitose généralisée).

Autres hyperéosinophilies d'origine infectieuses :

- Endocardite d'Osler, Scarlatine ou chorée post- streptococcique
- Brucellose
- Mycobactéries (mais pas en phase aiguë de tuberculose)
- Aspergillose (surtout lors de l'abcès aspergillaire aigu)
- Syphilis secondaire
- Mononucléose infectieuse, VIH, HTLV-1

Hyperéosinophilies iatrogéniques

De nombreux médicaments peuvent induire une hyperéosinophilie :

Sels d'or, psychotropes, hypoglycémiant oraux, cytolytiques et cytostatiques, antibiotiques, anti-fongiques, antalgiques, anti-inflammatoires, ...

L'hyperéosinophilie est de niveau variable, souvent retardée.

Les examens complémentaires n'ont qu'une valeur indicative : Recherche d'IgE spécifiques, test d'histaminolibération, test de transformation lymphoblastique

la liste actualisée des médicaments concernés est disponible :

<http://www.biam2.org/www/SpEIIIMCEOSINOPHILIE.html>

Maladies systémiques

- Angéite de Churg et Strauss
- Périartérite noueuse

Maladies inflammatoires du tube digestif

- Maladie coeliaque,
- Maladie de Whipple
- Rectocolite hémorragique
- Maladie de Crohn

Cancers

L'hyperéosinophilie peut accompagner, voire précéder la survenue de nombreuses tumeurs.

Particulièrement : carcinomes bronchiques et gastriques, mais aussi : rein, surrénales, thyroïde, foie, pancréas, sein

Déficits immunitaires :

- *Syndrome de Wiskott-Aldrich*
 - *Thrombopénie néonatale (plaquettes de petite taille)*
 - *Eczéma chronique d'apparition précoce*
 - *Hyper IgE et IgA sériques*
 - *Infections sévères*
 - *L'hyperéosinophilie ne représente qu'un élément accessoire du tableau clinique et biologique*

- *Syndrome hyper IgE (Syndrome de Buckley)*
 - *Atteinte cutanée*
 - *Infections cutanées et respiratoires*
 - *Dysmorphie faciale*
 - *Signes osseux*
 - *Altération inconstante du chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes*
 - *L'hyperéosinophilie est associée à une élévation considérable des IgE sériques (30 à 50 000 UI/ml) et oriente d'emblée vers le diagnostic*
 -
- *Syndrome d'Omenn*
 - *Rare, autosomique récessif*
 - *Lié à des mutations des protéines de la recombinaison V(D)J (Rag1 et Rag2)*
 - *Apparaît chez l'enfant dès les premiers mois de la vie, caractérisé par hyperéosinophilie massive avec hyperleucocytose,*
 - *Erythrodermie, diarrhée, hépatosplénomégalie, infections sévères, troubles de croissance*
 - *Hypogammaglobulinémie et hyper IgE sérique*
- *Une hyperéosinophilie peut aussi être observée dans un déficit sélectif en IgA.*
- *Quelques cas d'hyperéosinophilies associées à une infection par le VIH ont été rapportés.*

Maladie auto-immune

- L'hyperéosinophilie, souvent modérée, est rare hormis dans les maladies bulleuses de la peau (pemphigoïde bulleuse).
 - *Syndrome de Gougerot Sjögren*
 - *Lupus érythémateux disséminé*
- Dans certaines formes de maladies rhumatoïdes (présence de nodules cutanés, signes de vascularite...) l'hyperéosinophilie peut être élevée.

Insuffisance surrénalienne chronique :

A évoquer systématiquement devant toute hyperéosinophilie chronique.

1.2. Hyperéosinophilies des hémopathies

L'hyperéosinophilie peut être liée à une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique ou à un progéniteur, liée à un processus leucémogène.

Syndromes myéloprolifératifs :

- *Leucémie myéloïde chronique*
- *Polyglobulie de Vaquez*
- *Leucémie à éosinophiles (translocation t(5 ;12)(q33 ;p13) ⇔ PDGFR bêta – TEL) ; anomalies du chromosome 8 (gène FGFR1)*
- *LAM4 à éosinophiles médullaires anormaux (inversion du chromosome 16 ⇔ CBF-MYH11)*
- *Mastocytose*
- *Syndrome myéloprolifératif atypique dit « 8p11 » (le gène en cause est le Fibroblast Growth Factor Receptor 1 ou FGFR1) : rare, évolution très rapide : souvent pris au début pour une LMC avec forte éosinophilie, la phase chronique est très brève (9 mois en moyenne), suivie d'une transformation aiguë caractérisée par l'apparition d'adénopathies renfermant des lymphoblastes le plus souvent de phénotype T. Si la phase chronique passe inaperçue, le diagnostic de lymphome avec éosinophilie est porté à tort car toutes les cellules (myéloïdes et lymphoblastiques) sont caractérisables par une anomalie cytogénétique dont le dénominateur commun est une translocation de la bande 8p11, les partenaires étant variables : 6q27, 9q33, 11p15, 12q15, 13q12, 17q25, 19q13, 22q11. Il y*

a en fait atteinte d'une cellule précurseur qui explique la double différenciation. La greffe de moelle est la seule thérapeutique ayant donné quelques rémissions (survie de 3 ans au mieux à ce jour), ce syndrome ne répond pas à l'Imatinib.

- Autres syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératif atypiques

L'hyperéosinophilie peut également être liée à une anomalie clonale oncogénique affectant une autre lignée, qui produit alors de façon anormale des facteurs actifs sur la production des éosinophiles

- LAL de la lignée B, en particulier avec t(5 ; 14)(q31 ; q32) ⇔ IL-3-IgH. Cette translocation rapproche la séquence régulatrice des immunoglobulines du gène de l'IL-3, induisant l'hyperéosinophilie.
- Syndromes lymphoprolifératifs :
 - Maladie de Hodgkin
 - Lymphomes malins non Hodgkiniens T
 - Lymphomes T épidermotropes (Sézary, MF)
 - Lymphadénopathie angio-immunoblastique
 - ATL lié au rétrovirus HTLV-1
 - Macroglobulinémie et myélome multiple
 - Maladie des chaînes lourdes gamma

Anomalies de la régulation lymphocytaire T

Certains cas d'hyperéosinophilie sont associés avec des populations anormales lymphocytaires T de type Th2, clonales ou polyclonales, d'origine peu claire. Le plus souvent, les cellules T anormales sont activées (expression du CD25, HLA-DR+), et produisent de l'IL-5, voire de l'IL-4). Rarement, on note l'évolution vers un lymphome.

1.3. Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

Lorsque la démarche diagnostique reste négative, on est amené à considérer le diagnostic d'exclusion que représente le SHE. Ce syndrome regroupe des affections de sévérité très variable, et dont les mécanismes sont probablement multiples. L'atteinte viscérale observée n'est alors que la conséquence des propriétés des éosinophiles.

Définition :

- hyperéosinophilie sanguine importante (>1,5 Giga/L) pendant plus de 6 mois
- infiltration tissulaire diffuse
- atteintes multiviscérales
- d'origine inconnue, même si récemment on a constaté dans la moelle de certains de ces patients une expansion médullaire parfois clonale de lymphocytes T de phénotype anormal CD3+CD4-CD8- ou CD3-CD4+, sécrétant de l'interleukine-5 (de type TH2), et pouvant être responsable de la maladie.

Clinique

Il est observé surtout chez l'homme (80% des cas)

- Age de survenue : entre 20 et 50 ans (plus rare chez l'enfant, où il est souvent associé à des complications cardiovasculaires)
- Manifestations viscérales diverses :
 - rash ou angio-oedèmes
 - Signes cardiaques (défaillance cardiaque, insuffisance aortique ou mitrale, troubles du rythme)
 - Pneumopathie interstitielle, protéinurie.
 - Manifestations neurologiques (neuropathie périphérique, ataxie, confusion mentale,...)
 - Hépto-splénomégalie.

Ces manifestations ne sont pas spécifiques et peuvent se voir dans toute éosinophilie élevée et persistante.

Evolution en général mortelle en 3 ou 4 ans sans traitement, le pronostic étant lié à l'atteinte cardiaque

Rares formes familiales (région chromosomique 5q31-5q35 impliquée)

Découverte fortuite ou à l'occasion de complications sévères (cardiaques, neurologiques), entraînant un risque vital.

Diagnostic

Hémogramme :

Eosinophilie majeure, constituée de PN éosinophiles matures, avec une proportion modérée de précurseurs : myélocytes éosinophiles et promyélocytes. Parfois anémie et/ou thrombopénie.

Les polynucléaires peuvent présenter quelques altérations (vacuoles, anomalies de segmentation du noyau, anomalies de taille). Ces anomalies ne sont pas spécifiques.

Hypergammaglobulinémie et augmentation des IgE

Myélogramme

Retrouve l'excès des éosinophiles, quelques signes de dysgranulopoïèse neutrophile et de dysérythropoïèse sont possibles, sans excès de blastes.

Immunophénotype

Pas d'anomalies spécifiques

Caryotype

L'absence de translocation t(9 ;22) éliminera une LMC.

La détection d'anomalies orientera également le diagnostic :

- *t(5 ;12) pour la leucémie à éosinophiles*
- *Translocations impliquant le chromosome 8q11 (gène FGFR1) dans différents syndromes de type myélodysplasiques (voir plus haut).*
-

Des réponses thérapeutiques significatives (50 à 70% selon les études) ont été récemment observées avec l'imatinib (Glivec®) dans des syndromes hyperéosinophiliques, suggérant que des protéines à activité kinasique pouvait être impliquées, comme ABL, cKIT, ou le récepteur au « platelet derived growth factor (PDGFR)».

Dans la moitié des cas étudiés, il a été montré que le syndrome hyperéosinophilique était dû à une protéine de fusion anormale impliquant le gène FIP1L1 et PDGFR alpha, conséquence d'une délétion interstitielle (de petite taille, invisible avec des techniques classiques de caryotype) sur le chromosome 4q12. C'est le domaine kinase de PDGFR alpha, constitutivement activé en raison de l'anomalie chromosomique, qui est la cible de l'imatinib, comme l'a démontré l'échappement au traitement secondaire à une mutation acquise au niveau du site actif.

Cependant, près de 40% des patients répondant à l'imatinib n'ont pas la fusion FIP1L1-PDGFR alpha, suggérant la présence d'une d'autres mécanismes génétiques

LA NOUVELLE CLASSIFICATION DES HEMOPATHIES (OMS / WHO, 2001)

Cette classification essaie d'unifier à partir des points forts de classifications antérieures. Son établissement a nécessité des réunions de spécialistes internationaux pour aboutir à un consensus le plus large qui garantira sa diffusion et son succès. Elle utilise les acquis de ces deux dernières décennies que sont les données cliniques, histo-cytopathologiques, morphologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires. Comme pour les classifications antérieures, les cellules normales restent les éléments de références à partir desquels le biologiste définit les cellules pathologiques. Cette classification par sa cohérence et ses bases est amenée à devenir un « langage » de portée mondiale.

Elle distingue **11 groupes de pathologies pré malignes et malignes** des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes :

- 1 **Syndromes myéloprolifératifs chroniques**
- 2 **Syndromes myéloprolifératifs - myélodysplasiques.**
- 3 **Syndromes myélodysplasiques**
- 4 **Leucoses aiguës myéloïdes**
- 5 **Tumeurs à cellules précurseurs B et T**
- 6 **Tumeurs à cellules B matures**
- 7 **Tumeurs à cellules T et NK matures**
- 8 **Lymphome de Hodgkin**
- 9 **Syndromes lymphoprolifératifs associés aux déficits immunitaires**
- 10 **Tumeurs à cellules histiocytaires et dendritiques**
- 11 **Mastocytoses**

Ces 11 groupes de pathologies diffèrent par de multiples caractères (âge d'apparition, évolution plus ou moins rapide, incidence annuelle dans la population, complications, taux de guérison, etc...) et n'ont évidemment pas la même importance. Certaines de ces pathologies seront mentionnées seulement, d'autres vues plus en détail.

Les syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP) sont un ensemble dont la composante vedette est la leucémie myéloïde chronique (LMC) en raison du « modèle » historique qu'elle a été et qu'elle reste : La LMC est la première maladie pour laquelle le mot leucémie a été utilisé, la première maladie maligne à être associée spécifiquement à une anomalie chromosomique, la première caractérisée par une translocation formant un gène de fusion (BCR-ABL) et la première maladie répondant à un médicament anti-tyrosine kinase.

La classification distingue donc la LMC, la leucémie chronique à neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles et le syndrome hyperéosinophilique, la polyglobulie vraie, la myélofibrose idiopathique chronique, la thrombocytemie essentielle, et enfin les syndromes myéloprolifératifs chroniques inclassables, catégorie d'attente, hétérogène, appelée à se préciser.

Les syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs constituent une catégorie créée en raison de l'existence de formes qui associent des aspects myélodysplasiques (dysplasie, anomalies de maturation) et prolifératifs (myélémie sanguine) comme souvent la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) en raison notamment de la variation considérable du chiffre des leucocytes. On distingue par ailleurs la forme de l'enfant (dite juvénile) qui s'oppose à celle de l'adulte.

Une seconde entité est la leucémie myéloïde chronique atypique. Par définition la recherche du transcrit ou du gène de fusion BCR-ABL est négative.

Enfin une dernière entité est appelée syndrome myélodysplasique - myéloprolifératif inclassable ; il s'agit d'une entité provisoire qui se précisera dans le temps et selon les observations faites. Par définition la recherche du transcrit ou du gène de fusion BCR-ABL est négative.

Les syndromes myélodysplasiques se décomposent en 7 formes principales :

- Anémie réfractaire (AR),
- AR avec sidéroblastes en couronne (AR-S),
- AR avec dysplasie multi-lignée / avec ou sans sidéroblastes;
- AR avec excès de blastes, type I (AREB-I) : 5 à 10 % de blastes ;
- AR EB –II : 10-19% de blastes (NB si blastes \geq 20 % il s'agit d'une leucémie aiguë);
- SMD inclassable
- Syndrome 5q-

Certains de ces syndromes myélodysplasiques se transforment en leucose aiguë plus ou moins rapidement et sont souvent secondaires à des effets toxiques (thérapeutiques cytotoxiques en rapport avec une néoplasie antérieure, effets toxiques liés à l'environnement, exposition professionnelle, radiations).

Les leucémies aiguës myéloïdes (LA) correspondent à l'expansion clonale de cellules immatures myéloïdes (blastes) dans la moelle, le sang ou d'autres tissus de l'organisme. On entend ici « myéloïde » dans le sens le plus large : érythroblastique, mono, mégacaryoblastique, par opposition à « lymphoïde ».

Il en existe de nombreuses variétés qu'il est très important de reconnaître avec précision : leur pronostic est corrélé à certaines particularités chromosomiques et les traitements sont de plus en plus spécifiques du type. Aussi la nouvelle classification distingue-t-elle :

Formes avec anomalies cytogénétiques récurrentes, dont les plus fréquentes sont :

- LAM avec t(8 ;21) et transcrit de fusion AML1/ETO
- LAM avec éosinophiles anormaux : inv(16) / t(16 ;16) et gène CBFb/MYH11 ;
- LAM à promyélocytes et ses formes variantes : t(15 ;17)(q22 ;q12) et (v ;17)(v ;q12)
- LAM avec anomalies 11q23 (MLL).

Cette catégorie se complètera dans les années qui viennent, certaines formes sont en cours de classement.

Leucémies aiguës avec dysplasie multi-lignée

Leucémies aiguës myéloïdes et syndromes myélodysplasiques liés aux thérapeutiques, catégorie malheureusement en très forte augmentation ;

Leucémies aiguës myéloïdes autres : dans ce groupe on trouve des entités plus rares ou des formes qui sont en attente de complète définition, comme certaines monoblastiques ayant des anomalies cytogénétiques et cytologiques très précises [par ex la forme à t(8 ;16)] :

Leucémies aiguës de lignée ambiguë

Leucémies lymphoblastiques / Lymphomes à précurseurs B : plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes

Leucémies lymphoblastiques / Lymphomes à précurseurs T : selon le site initial on parlera de leucémie (début médullaire) ou de lymphome (organe lymphoïde secondaire)

INTRODUCTION A LA BIOLOGIE DES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

M. Lessard, L. Mauvieux

Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par un dysfonctionnement médullaire (atteinte des cellules progénitrices multipotentes) avec hyperplasie d'une ou plusieurs lignées de la série érythromyéloïde. Le passage plus ou moins rapide, pour une bonne proportion d'entre eux, en leucémie aiguë myéloïde (LAM) fait partie de leur histoire naturelle, ce qui les a fait considérer comme des **états préleucémiques**, au même titre que les syndromes myélodysplasiques (MDS) qui trouvent aussi leur origine dans une atteinte des cellules progénitrices médullaires: pour les SMP et les MDS 2 phases se succèdent.

Une phase chronique de durée variable (quelques mois à quelques années) suivie d'une phase de transformation aiguë aboutissant à une L.A.M. après une période d'accélération pendant laquelle on observe une baisse des cellules différenciées et matures au profit de formes plus jeunes, moins différenciées.

Jusqu'à récemment (2001) 4 formes classiques étaient distinguées:

LMC, actuellement considérée à part, à laquelle on ajoutait des formes atypiques ;

la polyglobulie primitive, la myélofibrose chronique idiopathique (anciennement myélofibrose primitive ou encore splénomégalie myéloïde) et la thrombocytémie essentielle

Depuis 2001, la nouvelle classification de l'OMS a rajouté aux 4 précédents :

- La leucémie chronique à neutrophiles
- La leucémie chronique à éosinophiles
- Le syndrome hyperéosinophilique
- Les syndromes myéloprolifératifs chroniques inclassables, catégorie d'attente.

Une catégorie nouvelle apparaît : syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs

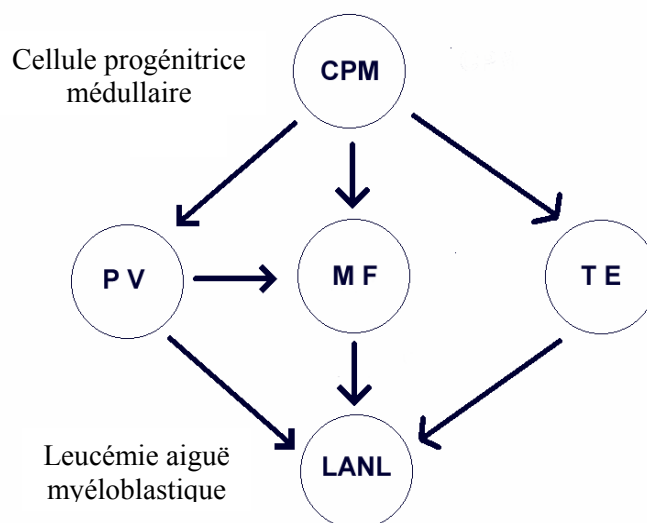
La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

La leucémie myéloïde chronique atypique

La leucémie myélomonocytaire juvénile

Les SMD/SMP inclassables

Figure 1 : Polyglobulie, thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive sont susceptibles de se transformer en LA non lymphoïde en passant par une phase d'accélération qui survient au bout d'un temps extrêmement variable ; ce passage en leucémie aiguë est la règle pour la MF, il est moins fréquent pour la PV et la TE.



LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

M. Lessard, L. Mauvieux, R. Herbrecht

La leucémie myéloïde chronique (LMC), première leucémie décrite il y a plus de 150 ans, a été la première maladie définie spécifiquement par une anomalie chromosomique acquise [chromosome Philadelphie, translocation t(9;22)], puis la première des leucémies ayant un marqueur moléculaire caractérisé par un gène de fusion (BCR-ABL) aboutissant à la production d'une protéine de fusion à activité tyrosine kinase.

La **LMC** est caractérisée par une **prolifération clonale** portant sur la lignée granulocytaire et à un moindre degré sur la lignée mégacaryocytaire (plaquettaire).

Il y a surproduction de ces deux lignées au cours d'une **phase chronique** qui a une durée moyenne de 3 ans, suivie d'une **phase d'accélération** (quelques semaines à quelques mois) au terme de laquelle survient irrémédiablement une **transformation en leucémie aiguë**, caractérisée par l'apparition d'au moins 20% de cellules blastiques, d'aspect cytologique variable, dans la moelle.

Pour retenir le diagnostic de LMC il faut démontrer l'existence de la translocation t(9 ; 22) (ou une des variantes) ou du gène de fusion BCR-ABL.

EPIDEMIOLOGIE

On recense approximativement 500 nouveaux cas par an en France (1 nouveau cas pour 100 000 habitants par an).

L'âge médian est de 50 ans avec une prédominance masculine (ratio homme/femme : 1,5/1).

CLINIQUE

La maladie s'installe insidieusement et les signes amenant au diagnostic sont :

- Le plus souvent, il s'agit d'une **découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme systématique** ou réalisé pour une autre raison montrant une hyperleucocytose et/ou une thrombocytose avec une myélémie.
- Il peut s'agir de la découverte d'une **splénomégalie** à l'occasion de signes d'appel (douleurs ou pesanteur de l'hypochondre gauche) ou à l'occasion d'une imagerie demandée pour d'autres raisons. La splénomégalie n'est pas constante. Lorsqu'elle existe, elle peut être très volumineuse.
- Quelquefois l'hémogramme est effectué dans le cadre d'une **altération de l'état général** (asthénie, fièvre, hypersudation, amaigrissement, douleurs osseuses) ou d'une **complication** (crise de goutte secondaire à une hyperuricémie, priapisme, ...).

BIOLOGIE

- **Hémogramme :**
 - **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles** associant une myélémie (promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes mais avec un **taux de blastes inférieur à 5%**), une basophilie et une éosinophilie.
En moyenne, l'hyperleucocytose est > à 50 Giga/L. Quelquefois elle est minime (de l'ordre de 20 Giga/L) mais peut aussi être massive (> 500 Giga/L).
 - **Les plaquettes** sont augmentées dans la moitié des cas.
 - L'hémoglobine est le plus souvent normale au diagnostic.

- **Moelle osseuse :**
 - le médullogramme fait apparaître une **hyperplasie de l'ensemble de la lignée granulocytaire** qui représentent plus de 80 % des éléments cellulaires de la moelle. **Le contingent des cellules jeunes (blastés, promyélocytes) reste < à 5 %**. La population érythroblastique est diminuée. Les mégacaryocytes sont souvent nombreux.
 - Sur le plan histologique, il existe en règle une intense hyperplasie avec disparition complète du tissu adipeux. Le réseau de réticuline est habituellement normal.

- **Cytogénétique**

L'étude cytogénétique est préférentiellement effectuée sur les cellules médullaires.

La LMC a été la première tumeur maligne associée à une anomalie chromosomique spécifique, le chromosome Philadelphie (Ph) par référence au lieu de sa découverte.

D'abord mis en évidence chez 2 sujets masculins, ce chromosome est également observé chez une femme atteinte de LMC ce qui permet d'affirmer qu'il ne dérive pas de l'Y. Rapidement des anomalies cytogénétiques additionnelles caractéristiques ont été décrites: duplication du Ph, trisomies de chromosomes de différents groupes sans que l'on puisse évidemment identifier ces marqueurs.

Jusqu'en 1970, il est supposé être un chromosome 21 délété d'une partie du bras long. Mais le marquage par la quinacrine montre qu'il provient d'un 22 par perte des deux tiers du bras long. En 1973, J. Rowley montre grâce aux méthodes de marquage en bandes que **ce Ph provient d'une translocation entre les bras longs d'un 9 et d'un 22**, les segments échangés étant de longueur inégale; la cassure survient pour le 9 à la bande q34 et pour le 22 dans la bande q11 : **cette translocation s'écrit: t (9;22) (q34;q11)**.

La quantification de l'ADN démontre que la translocation est équilibrée, sans perte de matériel.

Un concept, l'évolution clonale, a émergé de ces études: apparition de clones caractérisés par des anomalies qui ne sont pas le fait du hasard mais suivent une progression caractéristique de la maladie chez les patients porteurs de l'anomalie initiale (voir plus loin : anomalies additionnelles)

Cette anomalie qui est considérée comme la caractéristique de la maladie reste un modèle très important pour la compréhension des hémopathies, car elle a permis la découverte du premier gène hybride d'une pathologie maligne acquise.

Ce Ph peut également être observé dans certaines leucémies lymphoblastiques aiguës (LAL) et myéloblastiques (LAM) porteuses de la translocation.

Fialkow (1977) montre par des études enzymatiques cellulaires (G6PD), chez des personnes atteintes de LMC et hétérozygotes pour la G6PD, que pour une personne donnée, c'est le même variant enzymatique qui est présent dans toutes les cellules porteuses de la translocation : **ceci est la preuve de la clonalité et de l'origine monocellulaire de la maladie**. De plus, c'est le même 9 et le même 22 (par ex le 9 d'origine paternelle) qui sont transloqués dans toutes les cellules porteuses de la translocation.

Translocations de la LMC différentes de la t(9 ;22)

Dès 1973, des translocations différentes de la t(9 ;22) sont observées.

Ces observations sont rapidement confirmées et on retient trois types de translocations :

- 1- *Les translocations inhabituelles, sans participation apparente du 9 [exemples : t (2;22) (q37;q11) ; t(13;22)]*
- 2- *Les translocations complexes avec le 9, le 22 et un 3, 4 ou 5ème chromosome*

- 3- Les translocations avec Ph masqué, selon l'expression maintenant consacrée, qui peuvent résulter de translocations inhabituelles ou de translocations complexes. Ultérieurement, par des techniques plus complexes, il sera démontré que même dans les translocations inhabituelles le 9q est toujours impliqué, même si les deux chromosomes 9 paraissent normaux ; quelques cas cependant nécessitent des techniques d'hybridation in situ pour démontrer que la translocation inframicroscopique implique bien la bande 9q34. L'apparition des techniques de biologie moléculaire a en partie simplifié le diagnostic des translocations atypiques.

Les anomalies additionnelles de la LMC

En plus de cette translocation déterminant le chromosome Philadelphie, **il existe dans la LMC des anomalies additionnelles qui peuvent être observées pendant les 2 périodes de la maladie (phase chronique ou transformation aiguë).**

Rowley (1980) estime à 30 % les anomalies chromosomiques observées en plus du Ph pendant la phase chronique, il s'agit principalement :

- 1- d'une seconde translocation,
- 2- d'une trisomie 8,
- 3- d'un iso17q,
- 4- d'un second Philadelphie par duplication,
- 5- de la perte d'un chromosome Y chez les hommes dans les cellules porteuses de la translocation.

Ces anomalies apparaissent progressivement par additions successives qui viennent augmenter le nombre de chromosomes de la cellule (hyperploïdie) et apportent un déséquilibre génomique : excès de matériel sous forme de trisomies partielles ou complètes éventuellement associées à des monosomies partielles (ex iso chromosome 17q) ; ce mécanisme a été appelé évolution clonale ; identifié d'abord dans la LMC, il est général et commun à toutes les tumeurs malignes (leucémies aiguës, lymphomes, tumeurs solides...) ; on lui attribue un rôle dans les mécanismes d'extension et de résistances.

La seconde translocation (en phase chronique) n'intéresse généralement pas les mêmes paires chromosomiques, sa signification est difficile à interpréter. Annonce-t-elle la transformation aiguë, lui est-elle contemporaine, ou préexiste-elle?

Si l'étude faite au diagnostic porte sur un grand nombre de mitoses (300 à 500), il est possible d'observer des anomalies qui ne seraient retrouvées qu'à la période de transformation aiguë si on se limite à un petit nombre de mitoses.

Pour certains auteurs une seconde translocation n'est pas péjorative et n'a pas de signification particulière ; Pour d'autres l'observation de ces secondes translocations est un indicateur de l'imminence de la transformation aiguë.

Certaines de ces translocations s'observant également dans des myélodysplasies secondaires peuvent être induites et/ou sélectionnées par les traitements, par exemple la t(3;21) assez fréquemment observée pendant la transformation aiguë.

On peut aussi remarquer que certaines LMC sont également induites même si d'apparence, elles restent des leucémies de novo, ceci cachant simplement notre méconnaissance actuelle des mécanismes physiopathologiques (la notion d'exposition professionnelle existe pour la LMC).

- **Autres examens biologiques**

- Les phosphatases alcalines leucocytaires sont en règle franchement diminuées voire nulles. Cet examen est pratiquement abandonné.
- L'uricémie est classiquement augmentée, surtout si l'hyperleucocytose est très forte

EVOLUTION

Il s'agit d'une affection régulièrement mortelle après une durée variable (médiane de survie de 4 ans). L'évolution naturelle se fait vers une transformation en leucémie aiguë, soit directement, soit après une phase intermédiaire dite phase d'accélération.

Seule l'allogreffe de moelle chez des sujets jeunes et disposant d'un donneur histocompatible a permis de modifier l'évolution constamment fatale.

Phase d'accélération

Les signes les plus caractéristiques sont :

- Altération de l'état général
- Augmentation du volume splénique
- Hyperleucocytose ne répondant pas au traitement
- Aggravation de l'anémie
- Polynucléaires basophiles du sang $\geq 20\%$
- Apparition d'une thrombopénie (< 100 Giga/L) ou au contraire thrombocytose résistante au traitement (> 1000 giga/L)
- Augmentation dans le sang et la moelle du pourcentage des formes jeunes (blastes compris entre 10 et 20 %)
- Evolution clonale cytogénétique

Phase d'acutisation

L'état général se dégrade d'une manière sévère et une fièvre évolutive apparaît. L'hémogramme objective une anémie et une thrombopénie importante. La blastose sanguine et médullaire augmente dépassant 20 % (= critère de transformation en LA).

La nature de ces blastes est majoritairement myéloïde, mais peut également être lymphoïde B. Le pronostic est particulièrement sévère et la survie courte quelles que soient les modalités de traitement.

Sur le plan phénotypique, les T A sont myéloïdes dans 70% des cas et lymphoblastiques dans 30 % des cas

La transformation aiguë (TA) s'accompagne d'anomalies cytogénétiques additionnelles chez 80% des patients;

- *La trisomie 8 est classique dans la période de TA, c'est l'anomalie la plus fréquente et il est probable que l'observation de cette anomalie en période chronique annonce la proximité de la phase aiguë.*
- *La duplication du Ph est également très fréquente.*
- *La présence d'un i(17q) est classique dans l'évolution clonale des LMC.*
- *Les cas de LMC avec perte de l'Y sont assez rares et la signification pronostique de cette anomalie est controversée : le pronostic serait meilleur pour certains, non significatif pour d'autres. On remarque que ces cas 45 - Y sont en général des sujets plus jeunes que la moyenne des LMC de l'homme.*

Pour Rowley (1980), dans 80 % des cas les anomalies supplémentaires apparaissent avec la phase aiguë et en général la précèdent de 2 à 4 mois ; dans certains cas cependant il arrive que la TA ne survienne que 1 voire 2 ans après l'apparition des anomalies additionnelles.

Biologie moléculaire de la LMC

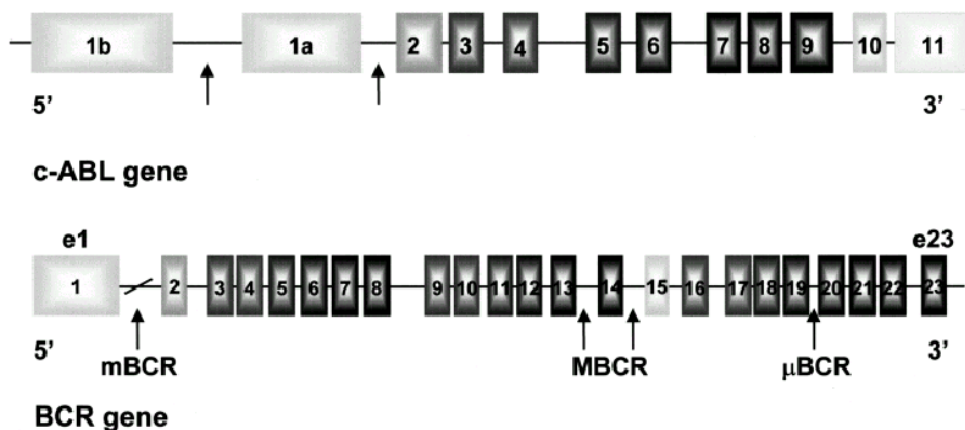
Il est habituel de dire que la translocation t(9 ;22) (q34 ;q11) est retrouvée dans 90 à 95% des cas de LMC. **En pratique on ne parle de LMC que si la translocation est retrouvée : il faut le tableau biologique et la t(9 ;22) ou son équivalent moléculaire.** Cette translocation fusionne les gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9), produisant deux gènes chimériques : BCR-ABL sur le chromosome 22 et, réciproquement, ABL-BCR sur le chromosome 9.

Le gène ABL contient 11 exons, et s'étend sur près de 230Kb, codant pour une protéine de type tyrosine kinase (non récepteur), de 145KD. Le point de cassure dans ABL se situe préférentiellement dans le premier intron, qui s'étend sur près de 200Kb.

Le gène chimérique BCR-ABL est transcrit en un messenger de 8.5kb, et traduit en protéine BCR-ABL, responsable de l'effet oncogénique. L'ARN messenger réciproque ABL-BCR est retrouvé dans 60% des cas, mais n'a pas de rôle fonctionnel dans la LMC.

En fonction de la position du point de cassure chromosomique dans le gène BCR, trois types principaux de transcrits BCR-ABL peuvent être formés:

- Dans **95 %** des cas, la cassure survient dans une région de 8.5 kb, appelée « major break point cluster » (**M-bcr**), conduisant à la formation de transcrits chimériques de type **b3a2** et ou **b2a2** (voir schéma). Le produit final est une protéine de fusion de 210kD, p210^{BCR-ABL}.
- Le deuxième groupe de points de cassure sur le chromosome 9 est présent sporadiquement dans les LMC, mais est détecté dans près de 60% des LAL Ph positives. Il est localisé dans l'intron 1 et est appelé le « minor break point cluster » (**m-bcr**). En conséquence, seul l'exon 1 de BCR est fusionné avec l'exon2 d'ABL (transcrit **e1a2**), dont le produit final est la protéine p190^{BCR-ABL}.
- Un troisième point de cassure a été localisé en amont de la région M-bcr entre les exons e19 et 20 (« micro breakpoint cluster », **μ-bcr**), produisant un transcrit de type **e19a2** (ou c3a2), et une protéine p230^{BCR-ABL}.
- Enfin, un nouveau transcrit a été détecté récemment, dans lequel l'exon e8 de bcr est fusionné avec une partie de l'intron 1b d'ABL (e8-int-a2), aboutissant à la production d'une protéine de 1804 AA, p200^{BCR-ABL}. Cette forme est peu fréquente.



d'après Holyoake, Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory. British Journal of Haematology 113 (1), 11-23.

Conséquences de la fusion BCR-ABL.

La présence du gène chimérique BCR-ABL est responsable de la relocalisation de BCR-ABL dans le cytoplasme et de la dérégulation d'ABL, dont l'activité tyrosine kinase devient alors permanente, stimulant la croissance des cellules et leucémiques et/ou l'inhibition de leur apoptose, ainsi que leur caractéristiques d'adhésion cellulaire.

Les transcrits p210 et p200 et p190 sont rencontrés dans les LMC typiques. On notera cependant que la présence d'une protéine p190 est caractérisée par un âge plus élevé, une monocytose, un nombre de polynucléaires plus importants, une proportion plus grande de progéniteurs immatures et une évolution plus agressive chez la plupart des patients.

Une LMC variante, la leucémie à neutrophiles, est associée aux transcrits de type e19a2 (p230), et à une évolution bénigne, même si des cas de progression en phase leucémique ont été décrits.

Diagnostic et suivi moléculaire des LMC

Pour le diagnostic, il est nécessaire de réaliser différentes amplifications par RT-PCR pour détecter les transcrits typiques (b2a2 ou b3a2), et les atypiques, par exemple les transcrits dans lesquels l'exon2 d'ABL est absent (b2a3 et b3a3), ou lorsque le point de cassure survient en dehors du M-bcr (m-bcr, μ -bcr).

L'identification du transcrit permet ensuite, au cours de la maladie, le suivi de la maladie résiduelle, quantitatif (par RT-PCR quantitative), capable de détecter 1 cellule pathologique sur 10^5 voire 10^6 . Après greffe de moelle par exemple, cette détection peut permettre de distinguer les patients qui vont rester en rémission (BCR-ABL non détectable) de ceux qui vont rechuter (PCR positive de façon prolongée), bien avant l'apparition du chromosome Philadelphie au caryotype.

COMPLICATIONS DE LA LMC

La principale complication, aussi bien en terme de gravité que de fréquence, est la transformation aiguë.

L'évolution peut également se faire vers une fibrose médullaire secondaire se traduisant par une anémie et une thrombopénie couplée à une forte poussée splénique.

Des thromboses peuvent survenir en phase chronique. Elles sont liées à l'hyperleucocytose et/ou à la thrombocytose.

Infections (par neutropénie) et hémorragies (par thrombopénies) peuvent compliquer les phases d'accélération ou d'acutisation.

TRAITEMENT DE LA LMC

De la phase chronique :

- Le traitement a beaucoup évolué durant les dernières années.
 - La classique monochimiothérapie orale par hydroxyurée (Hydréa®) entraîne de bonnes réponses hématologiques, mais aucune amélioration cytogénétique ou moléculaire. L'hydroxyurée est donc essentiellement un bon traitement d'attaque, maniable et peu toxique, permettant une réduction rapide de l'hyperleucocytose en attendant la mise en route et l'efficacité d'autres traitements. Un traitement hypouricémiant (allopurinol) associé à des boissons abondantes est nécessaire en cas d'hyperleucocytose importante.
 - L'interféron alpha seul ou en association avec la cytarabine (Aracytine®), est à même d'entraîner des reversions cytogénétiques complètes (exceptionnelles) ou partielles et semble devoir allonger la durée de vie.

- **Les progrès les plus récents viennent de la mise sur le marché de l'imatinib (Glivec®) qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase bcr-abl.** L'amélioration est spectaculaire avec possibilité non seulement de bonne réponse hématologique mais aussi de réponse cytogénétique complète ou majeure (dans près de 90 % des patients) et de réponse moléculaire majeure (réduction d'un facteur 1000).
Une bonne réponse moléculaire a été corrélée à un allongement de la survie. **L'imatinib est devenu le traitement de choix face à une LMC** nouvellement diagnostiquée en l'absence de donneur histocompatible apparenté.
- **L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste indiquée si l'âge du malade et l'existence d'un donneur histocompatible le permettent.** Il s'agit du seul traitement susceptible de guérir définitivement le patient.
La survie à 5 ans dépasse 80 % lorsque la greffe est faite en phase chronique à partir d'un donneur apparenté HLA identique. Les résultats sont beaucoup moins satisfaisants (survie < 20 % à 5 ans) lorsque les greffes sont faites en phase d'accélération ou d'acutisation (essentiellement du fait de rechutes en post-greffe).

De la phase acutisée :

Si l'état et l'âge du patient le permettent, le traitement sera comparable à celui des leucémies aiguës (chimiothérapie intensive). A défaut, le traitement sera palliatif (chimiothérapie orale et transfusion selon besoins).

Perspectives à court terme

De nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase sont en développement et semblent extrêmement prometteurs y compris en cas d'échec de l'imatinib.

LEUCEMIE CHRONIQUE A NEUTROPHILES

Rare mais diagnostic difficile parce que se fait par élimination;

Pour parler de leucémie chronique à neutrophiles, il faut les critères

Clinique

Hépatosplénomégalie constante

Hémogramme

Leucocytes du sang périphérique > 25 Giga/L et persistante

- Les cellules leucocytaires doivent être à 80 % des neutrophiles segmentés donc matures ;
- Les granuleux immatures (promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes) inférieurs à 10 %
- Les myéloblastes inférieurs à 1 %
- Pas de dysplasie sur les cellules

Pas de cause identifiable de neutrophilie physiologique :

- pas de processus inflammatoire
- pas de tumeur sous jacente, ou si elle est présente, il faut une preuve de la clonalité des cellules myéloïdes par des études cytogénétiques ou moléculaires

Myélogramme

Hypercellularité avec prolifération neutrophile : les granulocytes sont augmentés en pourcentage et en nombre, sans augmentation en pourcentage des blastes et des promyélocytes. Les myéloblastes sont inférieurs à 5% des éléments nucléés

Cytogénétique

Pas de chromosome Philadelphie, pas de gène hybride BCR-ABL

Tout autre SMP ou MDS ou MDS/SMP doit être éliminé.