

Stratégie Diagnostique Devant Un Syndrome Myéloprolifératif

Imane Tlamçani* , Zineb Azzine* , Fahd Bouhou* , Moncef Amrani Hassani*

*Service d'hématologie, Laboratoire Centrale d'analyses médicales , Centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc.

*Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Université Sidi Med Ben Abdellah , Fès , Maroc .

Résumé

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) chroniques sont des hémopathies myéloïdes malignes de la moelle osseuse, liées à l'acquisition d'anomalies clonales par des cellules souches hématopoïétiques . Les stratégies diagnostiques devant un SMP ont été révolutionnées par la découverte de marqueurs moléculaires , notamment la recherche du transcrite de fusion BCR-ABL dans le cadre d'une leucémie myéloïde chronique ainsi que la découverte de la mutation JAK2 V617F dans le cadre des SMP BCR-ABL négatifs: Polyglobulie de vaquez , thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive. La mise en évidence de la mutation JAK2 V617F a facilitée grandement la démarche diagnostique. Toutefois la recherche des causes secondaires de polyglobulie ou de thrombocytose revêt un grand intérêt , ainsi que l'importance du diagnostic différentiel entre myélofibrose primitive débutante et thrombocytémie essentielle. Les critères de l'organisation mondiale de la santé intègrent les nouvelles classifications moléculaires , néanmoins la démarche diagnostique doit rester rigoureuse .

Mots-clés : Syndrome myéloprolifératif, BCR-ABL, JAK2 V617F, CALR, MPL

Date of Submission: 23-04-2023

Date of Acceptance: 05-05-2023

I. Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) chroniques sont des hémopathies myéloïdes malignes de la moelle osseuse, liées à l'acquisition d'anomalies clonales par des cellules souches hématopoïétiques, responsables d'une production médullaire excessive de cellules myéloïdes sans blocage de maturation. Les syndromes myéloprolifératifs sont répartis en leucémie myéloïde chronique (LMC) , polyglobulie de vaquez (PV), thrombocytémie essentielle (TE) et splénomégalie myéloïde chronique (SMC).

L'objectif de ce travail est d'établir une conduite à tenir diagnostique devant un syndrome myéloprolifératif.

Conduite à tenir devant une leucémie myéloïde chronique

Le diagnostic d'une hémopathie maligne est à considérer devant une polynucléose neutrophile persistante , même modérée et isolée .

En pratique, une leucémie myéloïde chronique (LMC) est suspectée , en l'absence d'un syndrome infectieux, devant une polynucléose élevée avec une myélémie importante au frottis sanguin ; Elle est associée à une basophilie et à une éosinophilie . La numération plaquettaire peut être normale ou augmentée . L'anémie est modérée et inconstante.(Figure 1)

Le myélogramme est indispensable pour définir la phase de la maladie (% de blastes) et pour l'étude cytogénétique (caryotype médullaire) . Il met le plus souvent en évidence une moelle hyper cellulaire avec hyperplasie granulocytaire neutrophile , une conservation de la pyramide de maturation avec absence d'anomalies cytologiques et absence d'excès de blastes en phase chronique [1] .

Toute suspicion de LMC implique de rechercher un transcrite de fusion BCR-ABL par la reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) . Le caryotype, réalisé sur échantillon médullaire, met en évidence dans 95 % des cas la présence du chromosome Philadelphie, et permet détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées et donc de préciser la phase de la maladie. Dans 5 à 10 % des cas, il pourra s'agir d'une translocation plus complexe impliquant 3 ou 4 chromosomes. L'hybridation in situ ou FISH visualise directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux et a une meilleure sensibilité que le caryotype, mais ne permet pas, en contrepartie, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostique péjoratif [2].

Le diagnostic biologique de la LMC doit être complété d'analyses biochimiques permettant la recherche de complications (uricémie, créatininémie) et apportant des éléments nécessaires aux options thérapeutiques (bilan hépatique et métabolique). **Tableau 1**

Conduite à tenir devant une polyglobulie de vaquez

Le diagnostic de polyglobulie de vaquez (PV) est généralement suspecté devant un taux d'hématocrite élevé. Il peut également être envisagé devant un taux d'hématocrite normal associé à des signes cliniques propres à la polyglobulie de vaquez à savoir : une splénomégalie, un prurit aquagénique, des crises érythromélagiques, un événement thrombotique ou présence d'une hyperleucocytose ou d'une hyperplaquetose à l'hémogramme.

Les examens à réaliser à visée diagnostique sont le dosage de l'érythropoïétine sérique (EPO) et le dosage de la phosphatase alcaline leucocytaire (PAL). Un taux d'EPO sérique élevé rend le diagnostic de PV très improbable. En revanche, un taux faible d'EPO sérique est très évocateur du diagnostic et impose la réalisation d'une biopsie ostéo médullaire (BOM). Par ailleurs, un taux normal d'EPO sérique, n'exclut pas la possibilité d'une PV et n'impose pas nécessairement la réalisation d'une BOM, cette dernière n'est recommandée dans ce cas que si présence de signes cliniques caractéristiques d'une PV ou d'un taux élevé de PAL[4,5].

La valeur diagnostique de la biopsie ostéo médullaire dans la PV est grandement améliorée par son association à des études cytogénétiques et un dépistage d'une mutation JAK2V617F. Dans le cas de la PV, on retrouve à la BOM : une moelle très riche avec une hyperplasie globale prédominante sur la lignée érythroblastique, un pléomorphisme des mégacaryocytes pouvant être associé ou non à une fibrose réticulinique. Les anomalies cytogénétiques sont détectées dans moins de 20 % des cas de PV au moment du diagnostic et ne sont donc pas très utiles à des fins diagnostiques. D'autre part, le gène JAK2 V617F a été décrit chez la majorité des patients atteints de PV [5]. Parallèlement l'absence de cette mutation chez les patients atteints d'érythrocytose secondaire justifie son incrimination dans le diagnostic. **(Figure 2)**

L'affirmation d'une polyglobulie vraie devant l'absence d'une mutation JAK2 V617F se fait par une détermination isotopique du volume globulaire qui est réalisée par une technique de dilution isotopique d'hématies autologues marquées au chrome 51 ou au technétium 99 par les services de médecine nucléaire. Une polyglobulie vraie est définie par un volume globulaire supérieur à 125% du volume théorique ; Cependant cet examen n'est pas nécessaire si l'hématocrite est supérieure à 56% chez une femme ou à 60% chez un homme ou en cas d'hémoglobine supérieure à 16.5 g/dl chez une femme et supérieure à 18.5 g/dl chez un homme. **Tableau 2**

Stratégie diagnostique devant une thrombocytémie essentielle

Le diagnostic de thrombocytémie essentielle ne doit être retenue qu'après avoir écarté les autres diagnostics responsables d'hyperplaquetose :

L'élimination d'une thrombocytose secondaire doit se faire en premier lieu, en excluant les infections, les maladies inflammatoires chroniques ou une maladie néoplasique, grâce au contexte clinique et biologique (VS, dosage du fibrinogène ou CRP), une carence martiale (abaissement du taux de ferritinémie, parfois associé à une microcytose), ou une asplénie (présence de corps de Jolly au frottis). La deuxième étape consiste à éliminer les causes de thrombocytoses primitives, à savoir un syndrome myélodysplasique par un hémogramme avec frottis sanguin, qui révèlent presque toujours des anomalies quantitatives et morphologiques leucocytaire et érythrocytaire. Le myélogramme avec coloration de Perls pour la recherche des sidéroblastes en couronne, l'étude cytogénétique est nécessaire pour identifier une anémie sidéroblastique acquise ou autres variétés de syndrome myélodysplasiques ou de leucémies aiguës pouvant révéler une hyperplaquetose. L'exclusion des autres syndromes myéloprolifératifs à savoir la LMC, se fait par la recherche du chromosome Philadelphie. La polyglobulie de Vaquez, suspectée devant une hyperplaquetose avec une hémoglobine élevée par la mesure du volume globulaire total, et enfin une myélofibrose primitive par la réalisation d'une biopsie ostéo médullaire[7,8].

La majorité des patients atteints de thrombocytémie essentielle (environ 60 %) présentent la mutation JAK2 V617F, tandis que les autres sont porteurs des mutations de la CALR (environ 20 %) ou MPL (environ 3 %) ou d'aucune des trois mutations (10 à 20 % sont triple-négatifs) [9]. **(Figure 3)**

L'OMS a adopté des critères diagnostiques pour la TE, en se basant sur quatre éléments : le nombre des plaquettes, l'aspect caractéristique de la BOM, absence d'élément en faveur des autres syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques, et la présence de la mutation JAK2 et /ou l'absence d'élément en faveur d'une thrombocytose réactionnelle ; pour aboutir au diagnostic. **Tableau 2**

Conduite à tenir devant une myélofibrose primitive :

Une myélofibrose primitive est suspectée devant la présence d'une splénomégalie, d'un infarctus splénique, ou d'une anémie .

Les examens à réaliser à visée diagnostique sont : l'hémogramme avec réalisation d'un frottis sanguin mettant en évidence : une anémie avec au frottis sanguin des dacryocytes , un taux de plaquettes variable , une hyperleucocytose modérée et une érythromyélie .

La confirmation diagnostique se fait par la réalisation d'une biopsie médullaire qui met en évidence la présence de fibrose et des anomalies de la lignée mégacaryocytaire . La présence de myélofibrose impose la recherche d'autres étiologies par le biais des bilans cliniques et biologiques appropriés. **Tableau 2**

La détection d'une mutation JAK2, CALR, ou MPL constitue une aide au diagnostique .La mutation JAK2 V617F est retrouvée chez 60 % des cas de myélofibrose primitive.La mutation sur le gène de la calréticuline R (CALR; protéine chaperone du Réticulum Endoplasmique liant le calcium) est retrouvée chez 22- 35 % des patients . Cette mutation a permis de mieux apprécier le caractère prolifératif et clonal des patients avec stigmatisme pro-myélofibrotique et/ou hyperplaquettose . Elle a également permis d'identifier des patients « triples négatifs » qui présentent pour les myélofibroses primitives un groupe plus agressif . Les patients CALR mutés semblent en revanche, présenter un risque thrombotique moindre et avoir une survie prolongée comparé aux patients JAK2.La mutation sur le gène MPL (W515 K/L) est retrouvée chez 13,6 % des patients . Dans certains cas, aucune de ces mutations n'est exprimée (myélofibrose triple négative)[10,11,12,13] . **(Figure 4)**

II. Conclusion

Les néoplasies myéloprolifératives sont des affections rares et d'évolution relativement lente,rendant difficile les essais thérapeutiques . Toutefois , la découverte de marqueurs moléculaires a ouvert de nouvelles voies thérapeutiques prometteuses.Une compréhension approfondie des anomalies moléculaires et du statut mutationnel a permis d'affiner la stratification des risques. Les données relatives aux anomalies moléculaires ont permis de guider le développement de traitement ciblé tel que les inhibiteurs de JAK, qui améliorent la survie et la qualité de vie de certains patients atteints de néoplasies myéloprolifératives et permettent de contrôler la maladie chez les patients atteints de polyglobulie de vaquez et résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. L'immunothérapie utilisant l'IFN a récemment été introduit et a le potentiel d'améliorer l'évolution de la maladie.

III. Annexes :

Tableaux :

Tableau 1 : Critères cliniques et hématologiques définissant les phases de la LMC (chronique, accélérée et crise blastique) selon la classification de L'OMS [3] .

Tableau 2 : Critères diagnostiques des SMP BCR-ABL négatifs (OMS2016) [14] .

Figures :

Figure 1 : Conduite à tenir devant une leucémie myéloïde chronique .

Figure 2 : Conduite à tenir devant une polyglobulie de vaquez

Figure 3 : Conduite à tenir devant une thrombocytémie essentielle

Figure 4 : Conduite à tenir devant une myélofibrose primitive

Tableau 1 : Critères cliniques et hématologiques définissant les phases de la LMC (chronique, accélérée et crise blastique) selon la classification de L'OMS [3] .

Phase chronique Présence de tous les critères	Phase accélérée Au moins un des critères ci-dessous	Crise blastique Au moins un des critères ci-dessous
Fatigue , anorexie, perte de poids	Entre 10 -19% de blastes sanguins ou médullaires	≥ 20 % de blastes sanguins ou médullaires
Splénomégalie	Persistance ou élévation du taux de leucocytes sous traitement	Localisation blastique extramédullaire
Hépatomégalie	Persistance d'une thrombocytose > 1000 ×10 ⁹ /L non contrôlée par le traitement ou thrombopénie < 100 ×10 ⁹ /L non liée au traitement	Larges foyers ou dusters de blastes à la biopsie médullaire
Hémogramme Augmentation du nombre de leucocytes(habituellement>25G/l) Augmentation de plaquettes dans 30 à 50 % des cas Basophilie	Basophiles sanguins ≥ 20 %	
Présence sur le frottis de tous les stades de la différenciation granulocytaire	Persistance ou augmentation de la splénomégalie	
Myélogramme	Nouvelle anomalie additionnelle clonale dans les cellules Ph1+	

Hypercellularité Augmentation du rapport érythroblastes sur granuleux Augmentation du nombre de Mégacaryocytes Blastes sanguins ou médullaires < 10% Aucun critère de phase accélérée ou de crise blastique	Critères provisoires : Mauvaise réponse au traitement (pas de réponse hématologique après une première ligne d'ITK ou mauvaise réponse moléculaire après deux lignes d'ITK) Apparition de mutations du domaine tyrosine kinase d'ABL 1 sous ITK	
Environ 40 % des patients sont asymptomatiques		

Abréviations : MO : Moelle osseuse , Ph1 : chromosome Philadelphie , ITK : inhibiteur de tyrosine kinase .

Tableau 2 : Critères diagnostiques des SMP BCR-ABL négatifs (OMS2016) [14] .

Polyglobulie de Vaquez	Thrombocythémie essentielle	Myélofibrose
<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb > 16.5 g/dl ou Ht > 49% chez l'homme Hb > 16 g/dl ou Ht > 48% chez la femme <p>Ou</p> <p>Masse sanguine augmentée</p> <ul style="list-style-type: none"> BOM : hypercellularité 3 lignées Mutation JAK2^{V617F} OU exon 12 <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosage sérique bas <p>3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et un critère mineur</p>	<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Plaquettes > 450 G/L BOM : grands mégacaryocytes matures au noyau hyperlobé , fibrose rare Exclusion des autres SMP et SMD Mutation JAK 2, CARL ou MPL <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Marqueur clonal Absence de thrombocytose réactionnelle <p>4 critères majeurs ou 3 premiers majeurs et 1 critère mineur</p>	<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> BOM : mégacaryocytes atypiques Exclusion des autres SMP et SMD Mutation JAK2^{V617F} , CALR , MPL <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Anémie GB > 11 G/L Splénomégalie palpable LDH sériques élevés Erythromyélocytose <p>3 critères majeurs et 1 critère mineur + fibrose = MF 3 critères majeurs et 1 critère mineur sans fibrose = MPF</p>

Abréviations : BOM: biopsie ostéo médullaire, SMD:syndrome myélodysplasique, SMP : syndromes myéloprolifératifs

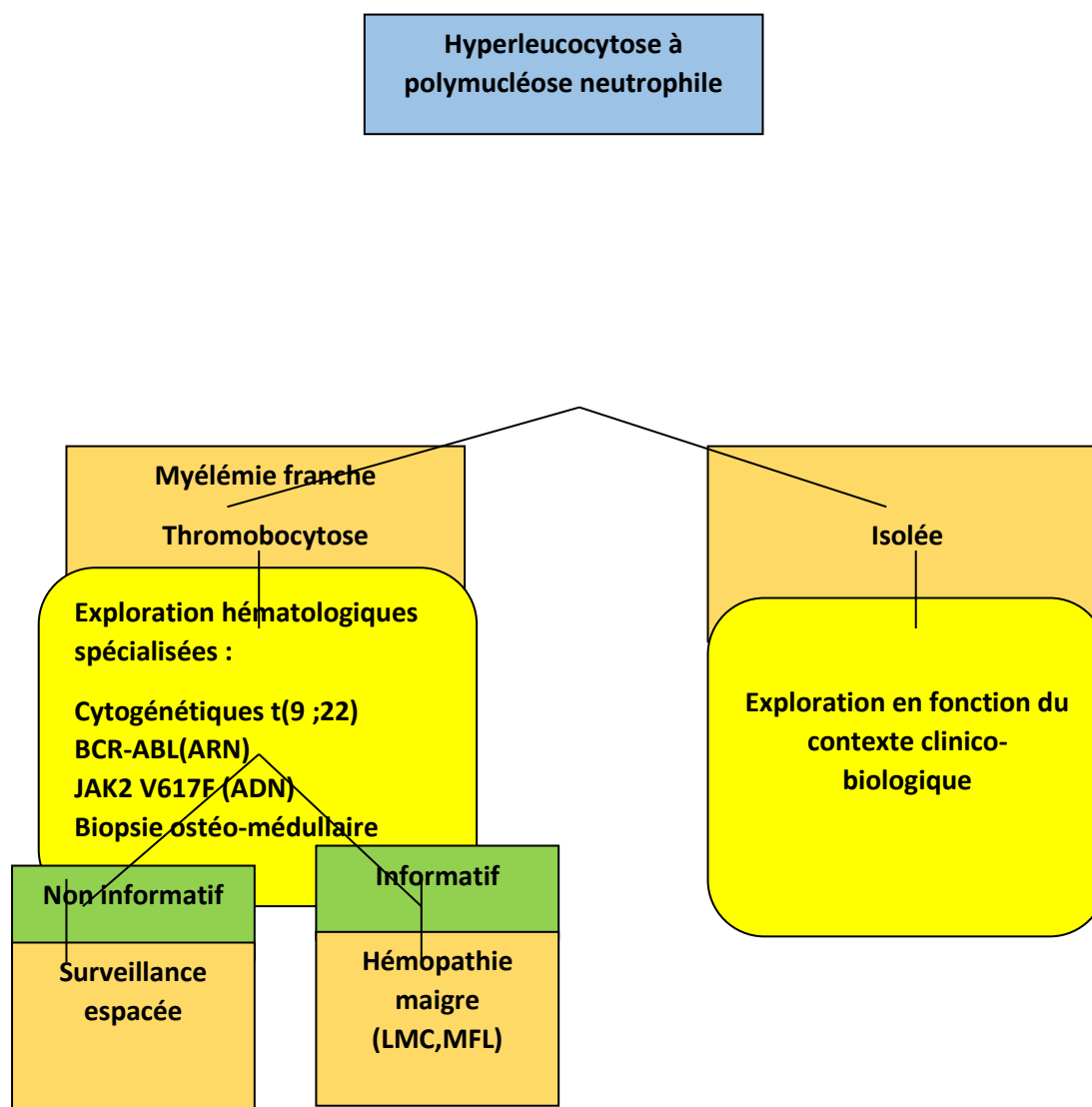


Figure 1 : Conduite à tenir devant une leucémie myéloïde chronique .
Abréviations : LMC : Leucémie myéloïde chronique . MFI : Myélofibrose primitive

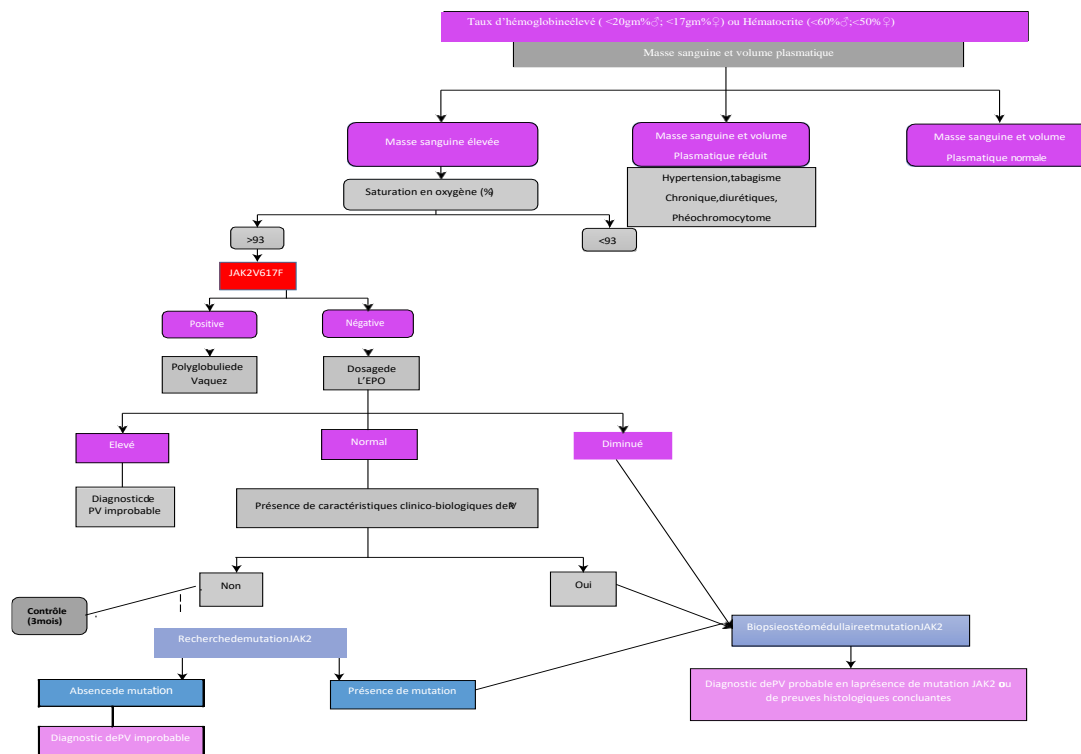


Figure 2 : Conduite à tenir devant une polyglobulie de vaquez

Abréviations : PV : polyglobulie de Vaquez . EPO : érythropoïétine sérique , BOM : biopsie ostéo-médullaire

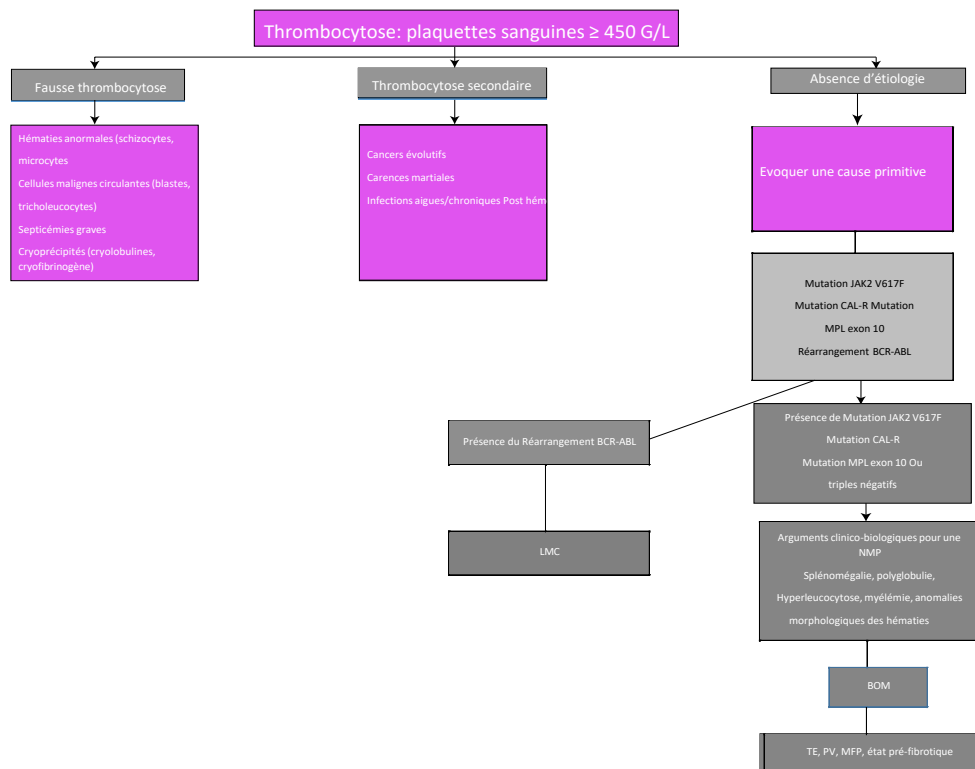


Figure 3 : Conduite à tenir devant une thrombocytémie essentielle

Abréviations : LMC : leucémie myéloïde chronique , NMP : néoplasies myéloprolifératives , BOM : biopsie ostéo-médullaire

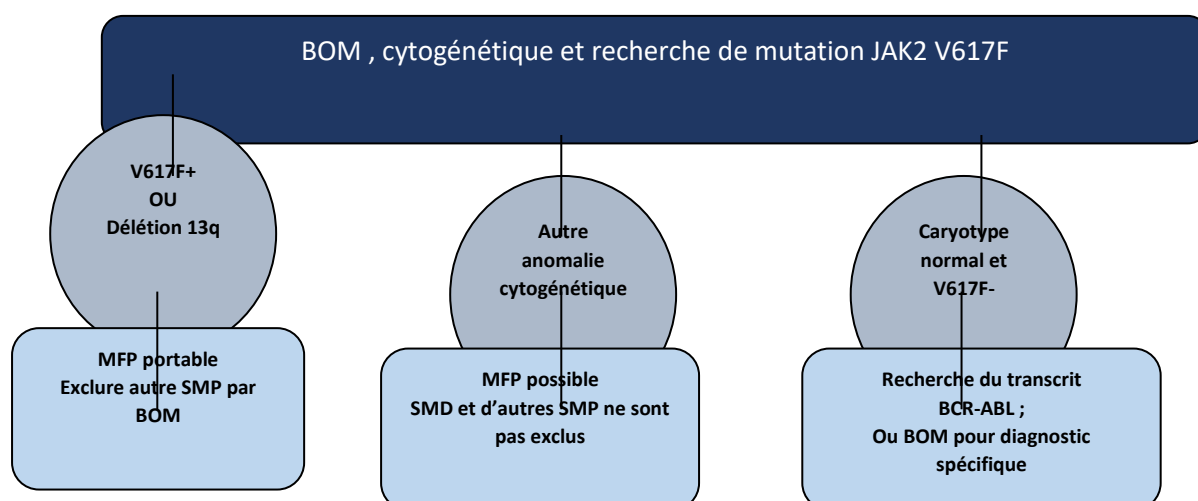


Figure 4 : Conduite à tenir devant une myélofibrose primitive

Abbréviations : **MFP** : Myélofibrose primitive , **SMP** : Syndrome myéloprolifératif , **SMD** : Syndrome myélodysplasique , **BOM** : Biopsie ostéo-médullaire

Références

- [1]. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European Leukemia Net. Chronicmyeloidleukaemia. Lancet. 2007 Jul 28;370(9584):342-50
- [2]. Huntly BJ, Bench A, Green AR. Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronicmyeloidleukemia. Blood 2003;102:1160-8.
- [3]. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloidneoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405. 20
- [4]. Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi I, Marsden JT, Sherwood RS, Pearson TC: Serumerythropoietin values in erythrocytoses and in primarythrombocythaemia. Br J Haematol 117:47-53, 2002
- [5]. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al: Diagnostic value of serumerythropoietinlevel in patients withabsoluteerythrocytosis. Haematologica 89:1194-1198, 2004
- [6]. Vainchenker W, Constantinescu SN. A unique activating mutation in JAK2 V617F is at the origin of polycythemiavera and allows a new classification of myeloproliferativediseases. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005:195-200
- [7]. Vignon, G., Boscagli, A., Labrousse, J et al."Conduite à tenir devant une thrombocytose de l'adulte." Hématologie 28.5 (2022): 217-230.
- [8]. Mialou, V., Kagialis-Girard, S., Galambrun, C et al (2005). Thrombocytoses et thrombocytémies essentielles de l'enfant. Archives de Pédiatrie, 12(8), 1249-1254.
- [9]. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferativedisorders. N Engl J Med 2006;355:2452-66
- [10]. Tefferi A. Primarymyelofibrosis: 2021 update on diagnosis, riskstratification and management. Am J Hematol. 2021 Jan;96(1):145-162.
- [11]. Zahr AA, Salama ME, Carreau N et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targetedstrategies. Haematologica. 2016;101(6):660-71.
- [12]. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferativedisorders. N Engl J Med 2013;369(25):2379-90.
- [13]. Song J, Hussaini M, Zhang H et al. Comparison of the mutational profiles of primarymyelofibrosis, polycythemiavera, and essential thrombocytosis. Am J Clin Pathol 2017;147(5):444-52.
- [14]. Serraj K, Bachir H, Hamaz S et al. Syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs : les nouveautés de 2017. mt 2017 ; 23 (6) : 350-5

Imane Tlamçani, et. al. " Stratégie Diagnostique Devant Un Syndrome Myéloprolifératif." *IOSR Journal of Business and Management (IOSRJBM)*, Vol.25, No. 04, 2023, pp. 11-18.