



UE 90

HEMOPATHIES MALIGNES

Laurence Bonhomme-Faivre / Marc Vasse

2024

DOSSIER N°1

Madame B, 62 ans, 58 kg, se plaint depuis quelques mois de douleurs rachidiennes et d'un amaigrissement de 10 kg. Elle est traitée depuis 3 ans par Fosamax® (acide alendronique) en raison d'une fracture du poignet qui a révélé une ostéoporose importante. Un bilan biologique montre les résultats suivants:

- Leucocytes: 8,8 G/L (PNN = 63% - Ly = 27%)
- Hématies: 4,09 T/L
- Hémoglobine = 112 g/L
- Plaquettes: 396 G/L
- TP: 60% (FII: 105%, FV 98%, FVII 84%, F X 112%)
- TCA: 0,95
- Fibrinogène: 2,52 g/L
- Urée: 13,9 mmol/L
- Créatinine: 210 µmol/L
- Protides: 98 g/L
- Calcium: 2,95 mmol/L

QUESTIONS

- 1) Commentez le bilan biologique. Quel est le diagnostic clinique le plus probable? Justifiez votre réponse.
- 2) Quels sont les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic? Comment expliquez-vous la diminution du TP?
- 3) Quel traitement est habituellement envisagé? Pour chaque médicament, indiquer son mécanisme d'action et les effets indésirables les plus fréquents.

Question 1: Commentez le bilan biologique

Leucocytes : 8,8 G/L (PNN = 63 % – Ly = 27 %)

Hématies: **4,09** T/L (< 4,2 T/L),

Hb = **112** g/L (< 120 g/L) **anémie normochrome** (TCMH = 27,3)

Plaquettes : 396 G/L TP : **60%** (< 70 %)

(FII : 105 %, FV 98 %, FVII 84 %, F X 112%) **discordance avec TP**

TCA : 0,95

Fibrinogène : 2.52 g/L

Urée : **13,9** mmol/L (> 7,5 mmol/L)

Créatinine : **210** µmol/L (> 105 µmol/L)

Protides : **98** g/L (> 80 g/L)

Calcium : **2,95** mmol/L (> 2,6 T/L)

Quel est le diagnostic clinique le plus probable? Justifiez votre réponse.

Calcium $\nearrow$

Insuffisance Rénale (Cockroft = 22 ml/mn)

Anémie

Douleurs osseuses (Bone) $\Rightarrow$ **Myélome multiple des os (Kahler)**

Question 2: Quels sont les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic?

- **VS** $\nearrow \nearrow \nearrow$ en absence de pathologie infectieuse
- **Électrophorèse des protéines.** Pic à base étroite, pouvant représenter 30 à 50 % des protides souvent dans la zone des γ -globulines, mais aussi en position β ou α

$\searrow$ des Ig normales

- **Immunofixation** +++

Fréquence Ig G > Ig A, IgD rare, Ig E exceptionnelles, Chaînes légères plus fréquentes que λ

- **Myélogramme** : Infiltration plasmocytaire > 10 % (VU < 5%), Plasmocytes souvent anormaux, noyau jeune, binucléés

- **Caryotype** : Peu d'intérêt

Perte chromosome 13 (50%), réarrangement IGH Pas de valeur pronostique

Autres examens complémentaires pour confirmer le diagnostic

- **Bilan rénal :**

- Protéinurie des 24 heures
- Élimination urinaire des chaînes légères : protéinurie de Bence-Jones

Pas détectée par les bandelettes

- thermosolubilité variable □ précipite à 50-60°C, se redissout à 90 – 100°C, précipite en refroidissant (plus fait)
- caractérisation par immunofixation après concentration des urines

• **Bilan phospho-calcique :**

- ↑ du calcium sanguin et urinaire (ostéolyse)
- Phosphore normal, sauf si Insuffisance Rénale
- ↑ PAL d'origine osseuse

• **β-2 microglobuline:** valeur pronostique (score ISS)

• **Chaînes légères plasmatiques libres (CLL):** si taux > 100 mg/L

CLASSIFICATION

International Staging System			
Stade	Critères	Survie médiane (mois)	Patients (%)
I	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L Albumine > 35 g/L	62	28
II	Ni stade I, ni stade III	44	33
	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L Albumine < 35 g/L β_2 -microglobuline de 3,5 à 5,5 mg/L		
III	β_2 -microglobuline > 5,5 mg/L	29	39

IMWG 2014

Myélome asymptomatique (*Smoldering Multiple Myeloma*)

Protéine monoclonale ≥ 30 g/L (Ig G ou Ig A)
ou Protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h

Et/Ou

$10\% \leq$ plasmocytes médullaires $< 60\%$

Et

Absence d'évènement définissant le myélome
= **pas de CRAB**, pas de nouveaux marqueurs

Un rapport des Chaînes légères Libres *Freelite*®
Kappa / Lambda $< 0,125$ ou > 8 :
facteur de progression vers le MM ou vers l'amylose

Myélome multiple

Avant
Nov.2014...
Kyle et al,
Leukemia
2009

- Protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire



Et/ou

- Plasmocytose médullaire > 10%



- Critère non obligatoire dans la définition du myélome
- Permet de distinguer Myélome Secrétant / Non Secrétant

Plasmocytose médullaire > 10%
ou plasmocytome médullaire ou extra médullaire



- Au moins un signe **CRAB**
HyperCalcémie
Insuffisance Rénale
Anémie
Lésions osseuses (Bone)



Au moins un évènement définissant le Myélome (*Myeloma defining event*)

- Au moins un signe **CRAB**
et / ou
- Au moins un marqueur de malignité
 - lésions focales IRM > 1
 - plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
 - ratio CLLi/CLLni ≥ 100

2014 - IMWG
Rajkumar et al
Lancet Oncol

NOUVEAUX CRITERES DIAGNOSTIQUES

International Myeloma Working Group

- Re-définition des critères CRAB
- **Nouveaux marqueurs validés**
 - lésion focale IRM > 1
 - plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
 - ratio iFLC/uFLC ≥ 100

progression vers MM
> 80 % dans les 2 ans

CRAB et Hypercalcémie

- Calcémie $> 2,75$ mmol/L ou à plus de $0,25$ mmol/L supérieure à la limite haute des valeurs de référence

CRAB et Anémie

- Hémoglobine < 100 g/L ou à plus de 20 g/L inférieure à la limite basse des valeurs de référence
(attribuable au myélome)

CRAB et Fonction rénale

- *IMWG 2014* : DFG < 40 mL/min
Diminution de plus de 40% de la limite inférieure
- DFG mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI)

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Attribuable au myélome

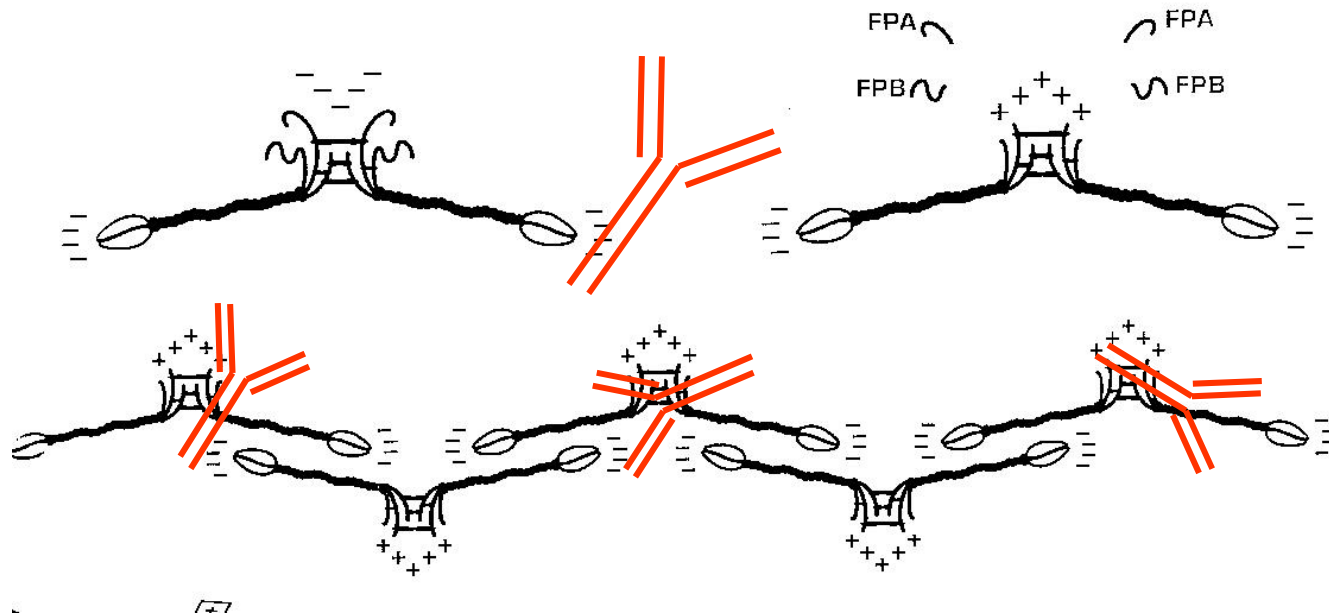
Hors néphropathie diabétique, toxique

Hors atteinte rénale pouvant être associée au myélome mais non due au myélome

Recours à la biopsie rénale, surtout si CLL < 500 mg/L

Comment expliquer-vous la diminution du TP ?

Anomalie de la fibrinoformation, par interférence de l'immunoglobuline monoclonale sur la formation du caillot



Comment expliquer-vous la diminution du TP ?

Exploration de la fibrinoformation



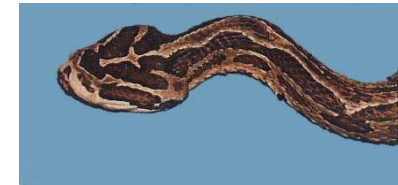
Bothrops jararaca

↓
Normal
↓

- Héparine
- (Ac) Anti-thrombine
- Certains cas de dysfibrinogène

Temps de Thrombine ↗

Temps de Reptilase



↓
Allongé
↓

- Fibrinogène < 1g/l ou > 6g/l
- Dysglobulinémie
- PDF ↗ ↗ ↗
- Dysfibrinogène ⇒
dosage immunologique

Question 3: Quel traitement est habituellement envisagé? Pour chaque médicament, indiquer son mécanisme d'action et les effets indésirables les plus fréquents.

Patients symptomatiques jeunes (≤ 65 ans), autogreffe précédée d'un traitement d'induction

Schéma de référence:

- **Chimiothérapie de réduction tumorale.** Association d'un corticoïde à forte dose + bortézomib et/ou thalidomide, administrée selon des séquences jusqu'à obtention d'une réponse maximale, généralement durant 2 à 4 mois.
- puis **prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues** dans le sang en vue d'une autogreffe.
- puis **intensification chimiothérapique** (+ melphalan à forte dose), suivie d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (autogreffe).

Durée environ 6 mois.

TRAITEMENT

- Chimiothérapie dite d'**induction** (ne nécessitant pas d'hospitalisation en secteur protégé d'hématologie).
- Une fois le patient en rémission, Intensification thérapeutique immédiatement suivie d'une **autogreffe** (procédure très aplasante nécessitant une hospitalisation en secteur protégé).
- Traitement d'entretien peut ensuite être mis en place.

Protocoles d'induction 3 à 4 cycles	Protocoles, les plus utilisés sont : - VELCADE® (Bortézomib) + Déxaméthasone - VELCADE® + (Thalidomide ou Lénalidomide) + Déxaméthasone + Daratumumab
Intensification et autogreffe	- Conditionnement par Melphalan IV à forte dose puis autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédemment recueillies
Consolidation	- 1 à 2 cycles du traitement d'induction
Entretien + ou -	- Thalidomide ou Lénalidomide ou Bortézomib (durée 2 ans)

- Cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang périphérique par 1 ou 2 cytophérèses après stimulation par G-CSF ou Cyclophosphamide + GCSF.

MÉCANISME D'ACTION DES MÉDICAMENTS

Melphalan (ALKÉRAN®) - Agent alkylant

Bortézomib (VELCADE®) - Inhibiteur du protéasome (inducteur apoptose des cellules myélomateuses).

Thalidomide	{	- Inhibiteur de l'angiogénèse
Lénalidomide (REVLIMID®)		- Immunomodulateur
		- Agent proapoptotique

Corticoïdes – Induction de l'apoptose de nombreuses cellules de l'immunité dont les plasmocytes.

Daratumumab (DARZALEX®) – Voie IV ou SC

- Anticorps monoclonal anti-CD38 exprimé à la surface des plasmocytes clonaux

COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS

Chimiothérapie

Principaux effets indésirables :

- infections
- nausées, vomissements, diarrhées
- hématotoxicité
- asthénie
- alopécie
- neuropathies périphériques et/ou des troubles de l'audition (acouphènes, hypoacousie)
- risque de thrombose veineuse profonde.

Complications de la corticothérapie (diabète, rétention sodée, amyotrophie, excitabilité ou dépression...) observées surtout chez les sujets âgés.
décompensations diabétiques fréquentes.

EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TRAITEMENTS DU MYÉLOME MULTIPLE

Molécule	Effets indésirables
Thalidomide	Événements thrombo-emboliques Somnolence, constipation Neuropathies périphériques Tératogénicité
Lénalidomide	Somnolence, constipation Événements thrombo-emboliques Tératogénicité – Toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie)
Bortézomib	Neuropathies périphériques Hypotension Diarrhée
Daratumumab	Réactions liées à la perfusion, fatigue, anémie, thrombopénie, neutropénie, infections respiratoires

Autogreffe

Complications immédiates peu graves (infections, mucite et troubles digestifs). Certaines peuvent nécessiter une prise en charge nutritionnelle et sont rapidement résolutives.

À plus long terme le risque de développer un syndrome myélodysplasique n'est pas nul.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Douleur: Antalgiques mais AINS CI, radiothérapie, biphosphonate, orthopédie
- Hypercalcémie: Biphosphonate.
- Anémie: Culot érythrocytaire et/ou érythropoïétine.
- Neutropénie: Prophylaxie par G-CSF.
- Thrombose veineuse: Prophylaxie antithrombotique.
- Infections: Antibiotique, antiviraux en préventif, Immunoglobulines Humaines et vaccination antigrippale.

DOSSIER N°2

Madame G appelle le médecin en raison d'une angine avec hyperthermie importante (39,2°C) chez son fils Hugo, 7 ans.

Il s'agit du troisième épisode infectieux ORL en moins d'un mois.

A l'examen clinique il est pâle et très dyspnéique. Le médecin remarque de nombreux hématomes sur tout le corps et des adénopathies multiples.

Devant ce tableau clinique le médecin prescrit un bilan sanguin qui montre les résultats suivants :

- Hématies	2,15 T/L
- Hémoglobine	86 g/L
- Hématocrite	0,20
- Plaquettes	21 G/L
- Leucocytes	1,2 G/L

Formule sanguine

Polynucléaires neutrophiles	25 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	59 %
Monocytes	13 %
Réticulocytes	1,5 %

CRP : 250 mg/L

QUESTIONS

- 1- Commentez le bilan biologique. Quel est le diagnostic clinique le plus probable? Justifiez votre réponse.
- 2 - Quels sont les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic ?
- 3 - Quel traitement est habituellement envisagé? Pour chaque médicament, indiquer son mécanisme d'action, et les effets indésirables les plus fréquents
- 4 - Le caryotype retrouve une translocation t (9 ;22). Comment est appelé cette anomalie ? Quelle est sa valeur pronostique ? Quel traitement spécifique doit être instauré ?

Le traitement conventionnel est instauré. Après la 4^{ème} cure de chimiothérapie, Hugo se plaint de céphalées, puis devient hémiparétique. Le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale est porté.

- 5 - Quel médicament est plus particulièrement impliqué dans ce genre d'accident ?
Quelle surveillance biologique est proposée, quel produit administrer pour prévenir ce type d'accident ?
Comment traiter cet épisode aigu, comment effectuer la surveillance biologique, Quelle cible thérapeutique obtenir ?

Question 1: Commentez le bilan biologique.

- Hématies **2,15** T/L car < 4 G/L
- Hémoglobine **66** g/L car < 130 g/L ⇒ anémie
- Hématocrite **0,20** car < 0,42

VGM = 93 femtolitres; TCMH 30,7 pg/GR; CCMH = 33 %

- Plaquettes **21** G/L car < 150 G/L
- Leucocytes **1,2** G/L car < 4 G/L

Formule sanguine

Polynucléaires neutrophiles **25 %** agranulocytose (0,3 G/L)

Polynucléaires 2 %

éosinophiles 1 %

Polynucléaires basophiles **59 %** lymphopénie car < 1 G/L

Lymphocytes 13 %

Monocytes **1,5 %** car > 150 G/L si anémie

Réticulocytes

CRP : **250** mg/L car > 5 mg/L

Pancytopénie (anémie arégénérative, leucopénie avec neutropénie, thrombopénie) montrant un tableau d'**insuffisance médullaire** ⇒ **Leucémie aiguë** car *a priori* pas d'autre facteur de risque (absence de prise médicamenteuse, première cause d'insuffisance médullaire toxique, sans doute **lymphoblastique** car enfant

2 - Quels sont les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic ?

- **Myélogramme** (> 20% de blastes dans un moelle riche)
- **Coloration des peroxydases (lignée myéloïde) et des estérases (monocytes)**
- **Immunophénotypage** (intérêt pronostique +++ si LAL), Recherche de P-gp
- **Caryotype médullaire** (nombre de chromosomes, translocations....),
- **Cytogénétiques** : recherche de transcrits spécifiques
- **Ponction lombaire** : recherche envahissement méningé

Autres paramètres analysés (mais pas indispensables au diagnostic)

- **Examens bactériologiques** (car neutropénie et fièvre, donc hémocultures) + écouvillonnage des « orifices » (points d'entrée des bactéries)
- **Examens d'hémostase** à la recherche d'une **coagulopathie de consommation**, (TP, TCA, fibrinogène en dépistage). Si diminution du TP (< 70%, bilan de CIVD : D-dimères, complexes solubles ou monomères de fibrine)
- **Bilan biochimique** (phosphore, calcium, potassium, acide urique)

TRAITEMENT LAL

4 phases

- Induction:
 - Objectif → Rémission Complète – hémogramme normal
 - Moelle riche avec maturation normale des différentes lignées et moins de 5% de cellules blastiques
- Consolidation : → Réduire la maladie résiduelle avec prévention des rechutes neuro-méningées.
- Réinduction
- Entretien prolongé : → Eradication des cellules leucémiques, éviter la survenue d'une rechute.

TRAITEMENT D'UNE LAL DE L'ENFANT

(exemple de protocole)

<u>Induction</u>	<u>Consolidation</u>	<u>Réinduction/ Intensification</u>	<u>Entretien</u>
<u>Prednisone PO</u> <u>Vincristine IV</u> <u>Daunorubicine IV</u> <u>Asparaginase IV</u> (Cytarabine) (Durée 4 à 6 semaines)	<u>6-Mercaptopurine PO</u> <u>Méthotrexate IV</u> <u>Méthotrexate IT</u>	<u>Dexaméthasone PO</u> <u>Vincristine IV</u> <u>Doxorubicine IV</u> <u>Asparaginase IV</u> <u>Cyclophosphamide IV</u> <u>Cytarabine IV</u> <u>6-Mercaptopurine PO</u> <u>Méthotrexate IT</u>	<u>Mercaptopurine PO</u> <u>Méthotrexate</u> Hebdomadaire Parfois en + vincristine et corticostéroïdes (Dexaméthasone) (durée environ 2 ans)

TRAITEMENT LAL DE L'ENFANT

- **Prophylaxie neuro-méningée** : Injection intrathécale de corticoïdes, méthotrexate et cytarabine; forte dose de MTX complète effet chimio IT ou chimiothérapie à base d'un corticoïde, de cytarabine à forte dose et de méthothrexate à forte dose.
- **Irradiation encéphalique** à 18 Gy utilisée que dans les formes à haut risque de localisation méningée ou à 24 Gy dans le traitement curatif des atteintes méningées.
- **Allogreffe** : En 2^{ième} RC pour les LAL à risque standard
 - En 1^{ère} RC s'il existe un facteur pronostique défavorable
 - Les rechutes sous traitement ou < 6 mois après son arrêt.

MODE D'ACTION

Alkylants: Forme des adduits covalents avec l'ADN. Inhibiteur de la transcription et de la réplication de l'ADN.

- **Cyclophosphamide:** Famille des moutardes azotées.

Inhibiteurs de la topo-isomérase: Induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN.

- **Daunorubicine:** Anthracycline, intercalant, inhibiteur de topo-isomérase II.

Poisons du fuseau mitotique: Interagissent avec la tubuline

- **Vincristine:** Alcaloïde de la pervenche, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline. Inhibiteur mitotique.

Antimétabolites: Inhibent la synthèse de l'ADN.

- **Méthotrexate:** Antifolique.

- **6-mercaptopurine:** Antagoniste purique.

Cytarabine: Antipyrimidique.

Dexaméthasone: Corticoïde.

Asparaginase: Enzyme cytostatique inhibant la synthèse protéique.

TOXICITÉ

Immédiate et semi-retardée

- Digestive: Nausées, vomissements.
- Cardiaque: Anthracyclines : (troubles du rythme, surveillance échographique, ECG)
- Cytarabine: Fièvre, toxicité neurologique, toxicité conjonctivale, réactions immunoallergiques (fièvre, rash).
- Alcaloïdes de la Pervenche (VINCRIStINE®) : Toxicité neurologique, parésies intestinales, paresthésies (constipation, douleurs abdominales, douleurs des membres et des mâchoires).
- Corticothérapie: Retard de croissance, pubertaire.

TOXICITÉ

Immédiate et semi-retardée

Cyclophosphamide : Cystite hémorragique et cancer de la vessie.

Asparaginase : Diabète, pancréatite, manifestations allergiques, thrombose, hépatique.

Méthotrexate: Pneumopathie immunoallergique,
Toxicité: Rénale, digestive, hépatique.

Différée

- Cataractes liées à l'irradiation de l'encéphale.
- Insuffisance cardiaque secondaire à l'utilisation des anthracyclines
- Ostéonécrose dû à la corticothérapie
- Tumeurs secondaires 10% à 20 ans (centrales et thyroïdiennes).

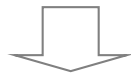
Question 4: Le caryotype retrouve une translocation t(9 ;22). Comment est appelé cette anomalie ? Quelle est sa valeur pronostique ? Quel traitement spécifique doit être instauré ?

Chromosome Philadelphie

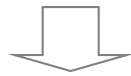
- **Caryotype** : t(9;22) = chromosome **Philadelphie** (95 % des cas)

Cassure sur chromosome 9 : oncogène **abl** (⇒ protéine activité TK)

Cassure sur chromosome 22 : **bcr**
(*breakpoint cluster region*)



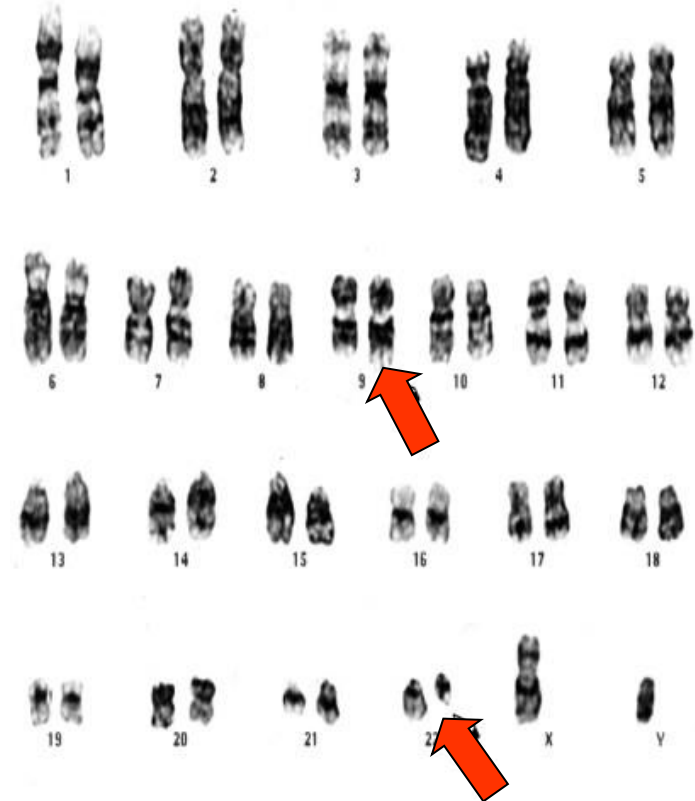
Gène de fusion hybride



Protéine hybride p210 à
activité **tyrosine - kinase**



Pouvoir prolifératif



LEUCÉMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES PHILADELPHIA+ (LAL Ph+)

**Imatinib en association à la chimiothérapie (induction, consolidation et entretien):
Traitement de référence patient pédiatrique atteint de LAL Ph+.**

Chimiothérapie exclusive: taux de longs survivants inférieur à 20%

Imatinib = Actif contre la tyrosine kinase Bcr-Abl.

Monothérapie permet:

- un taux de rémission élevé mais de brève durée.

Chimiothérapie d'induction + consolidation à l'imatinib à forte dose (600 mg/jour) en association, avant une greffe de CSH allogénique chaque fois que possible.



Taux de rémission: 95%

Négativation de la maladie résiduelle dans 50 à 60% des cas

Survie globale à 4 ans 84%

Autre ITK avec AMM : Dasatinib

Le traitement conventionnel est instauré. Après la 4^{ème} cure de chimiothérapie, Hugo se plaint de céphalées, puis devient hémiparétique. Le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale est porté.

Question 5: Quel médicament est plus particulièrement impliqué dans ce genre d'accident. ? Quelle surveillance biologique est proposée ?

L-Asparaginase. Faire un dosage biologique de l'antithrombine régulièrement

	Controls	At diagnosis	After 7 d of GC treatment	Induction	
				4× L-ASP	8× L-ASP
WBC count (×10 ⁹ /l)	7.1 ± 2.7	30.9 ± 56.3***	3.15 ± 1.95	2.23 ± 1.9	1.7 ± 2.05
Blast count (×10 ⁹ /l)	0	3.6 ± 1.3***	1.8 ± 0.9	0.03 ± 0.02	0
Platelet count (×10 ⁹ /l)	305 ± 109	66 ± 80***	130 ± 70***	145 ± 65***	160 ± 70***
PT (%)	91 ± 8	85 ± 12*	98 ± 9**/†††	87 ± 11	85 ± 12*
aPTT (s)	30.9 ± 3.8	29.8 ± 2.9	25.4 ± 5.2***/†††	28.3 ± 6.2	29.9 ± 5.8
Fbg (g/l)	2.80 ± 0.13	3.52 ± 0.92***	2.89 ± 0.68††	1.52 ± 0.48***/†††	1.11 ± 0.47***/†††/‡‡
FII (%)	88.2 ± 10.3	93.4 ± 13.1	104.2 ± 37.1*	86.2 ± 15.8	76.4 ± 15.3**/†††/‡
FVII (%)	85.2 ± 10.9	85.2 ± 11.8	103.5 ± 14.6***/†††	100.5 ± 31.5*/†	99.8 ± 27.8*/††
FIX (%)	75.4 ± 7.1	109.5 ± 11.3***	132.3 ± 23.1***/†††	101.2 ± 21.3***	70.5 ± 20.2†††/‡‡‡
FX (%)	75.2 ± 8.3	88.4 ± 15.1***	121.4 ± 17.6***/†††	95.4 ± 21.2***	75.2 ± 14.3††/‡‡‡
FV (%)	90.3 ± 10.1	96.6 ± 17.2	121.2 ± 19.8***/†††	128.1 ± 13.2***/†††	138.6 ± 21.1***/†††
AT (%)	109.2 ± 4.1	91.2 ± 18.3***	117.5 ± 17.3*/†††	87.4 ± 28.1***	56.2 ± 19.1***/†††/‡‡‡
PC (%)	85.2 ± 9.8	85.4 ± 10.8	132.4 ± 18.5***/†††	78.4 ± 17.8	72.5 ± 15.4***/†††
PS (%)	78.3 ± 10.1	82.5 ± 11.1	95.6 ± 16.2***/†††	71.6 ± 12.9*/††	68.5 ± 13.8**/†††
D-Di (µg/ml)	0.28 ± 0.11	0.52 ± 0.42**	0.62 ± 0.58***	0.54 ± 0.62*	0.50 ± 0.66

Quel produit administrer pour prévenir ce type d'accident ?

Antithrombine (Aclofine®) car la L-Asparaginase fait baisser l'AT

Comment traiter cet épisode aigu ?

HBPM à dose curative (plutôt 2 injections / jour car pédiatrie)

Comment effectuer la surveillance biologique, Quelle cible thérapeutique obtenir ?

Activité anti-Xa (inutile chez l'adulte mais ici poids extrême) à prélever entre 4 et 6 heures après 3^{ème} injection sous cutanée. Vérifier tous les jours puis espacer si Taux stable et cible thérapeutique (0,8 – 1,2 activité anti Xa atteinte).

DOSSIER N°3

Mme V est une patiente de 32 ans, sans antécédents particuliers, consulte son médecin traitant pour la survenue d'épistaxis à répétition et de quelques ecchymoses sur les membres depuis une semaine.

Hormis ces hématomes, l'examen clinique est sans particularité et l'état général est satisfaisant. La prise de médicaments pouvant entraîner un syndrome hémorragique cutanéomuqueux est éliminée et un hémogramme est réalisé qui donne les résultats suivants:

- Hématies : 3,3 T/L
- Hb : 97 g/L,
- Hématocrite : 0,29
- Plaquettes : 11 G/L
- Leucocytes : 3,6 G/L,

Formule sanguine :	Polynucléaires neutrophiles	8 %
	Lymphocytes :	45 %
	Monocytes :	3 %
	Myélocytes neutrophiles	2 %
	Blastes	42 %

Le compte-rendu précise que les blastes sont très granuleux et présentent des corps d'Auer

QUESTIONS

- 1- Citer 2 classes de médicaments dont l'utilisation est fréquente, qui peuvent provoquer provoquer un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.
- 2- Quand une prise médicamenteuse a été éliminée, quelle est la pathologie constitutionnelle de l'hémostase qui est la plus fréquemment rencontrée qui peut provoquer une maladie hémorragique de ce type ? Rappeler les principales caractéristiques de cette pathologie et la base du traitement de la forme la plus fréquente.
- 3- Quelles sont les anomalies du bilan biologique?
- 4- Quel diagnostic envisagez-vous ?
- 5- Quels sont les examens complémentaires qui sont nécessaires pour établir le diagnostic de certitude
- 6- Mme V est rapidement hospitalisée. Quel est le traitement qui va être débuté en urgence pour ce type de pathologie ? Rappeler son mécanisme d'action et ses principaux effets secondaires.
- 7- En association avec ce traitement, de la daunorubicine et de l'aracytine sont administrées. Quel est le mécanisme d'action de ces molécules, et quels sont leurs principaux effets secondaires ?

Le bilan d'hémostase montre les résultats suivants :

- TP 54 %,
- Ratio TCA 1,45
- Fibrinogène 1,08 g/L

Question 1: Citer 2 classes de médicaments dont l'utilisation est fréquente, qui peuvent provoquer un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

- AINS (Aspirine et autres...)
- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine

Question 2: Quand une prise médicamenteuse a été éliminée, quelle est la pathologie constitutionnelle de l'hémostase qui est la plus fréquemment rencontrée qui peut provoquer une maladie hémorragique de ce type ? Rappeler les principales caractéristiques de cette pathologie et la base du traitement de la forme la plus fréquente.

Maladie de Willebrand : **Déficit quantitatif** de type 1 qui touche 50 à 75% de la population générale et de type 3 ou **qualitatif** (Type 2)

Le type 1 est caractérisé par une diminution parallèle du facteur Willebrand mesuré par méthode immunologique et de l'activité cofacteur de la ristocétine.

Elle provoque un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

Traitement : quand hémorragie ou prévention d'une situation à risque hémorragique

Question 3: Quelles sont les anomalies du bilan biologique ?

- Hématies : **3,3** T/L car $< 4,2$ T/L
- Hb : **97** g /L, **anémie** car < 120 g/L
- Hématocrite : **0,29** car $< 0,37$
VGM = 88 fL, TGMH = 29,4, CCMH = 33,4 % anémie normocytaire, normochrome
- Plaquettes : **11** G/L thrombopénie sévère
- Leucocytes : **3,6** G/L, leucopénie car < 4 G/L

Formule sanguine :	Polynucléaires neutrophiles	8 %
	(agranulocytose)	
	Lymphocytes :	45 %
	Monocytes :	3 %
	Myélocytes neutrophiles	2 %

Taux faible mais montre la perte de barrière de la moelle osseuse

Blastes 42 %

Le compte-rendu précise que les blastes sont très granuleux et présentent des corps d'Auer. La présence de blastes ($> 1\%$) est pathologique

- TP **54** %, car < 70 %
- ratio TCA **1,45** car $> 1,2$
- Fibrinogène **1,08** g/L car < 2 g/L

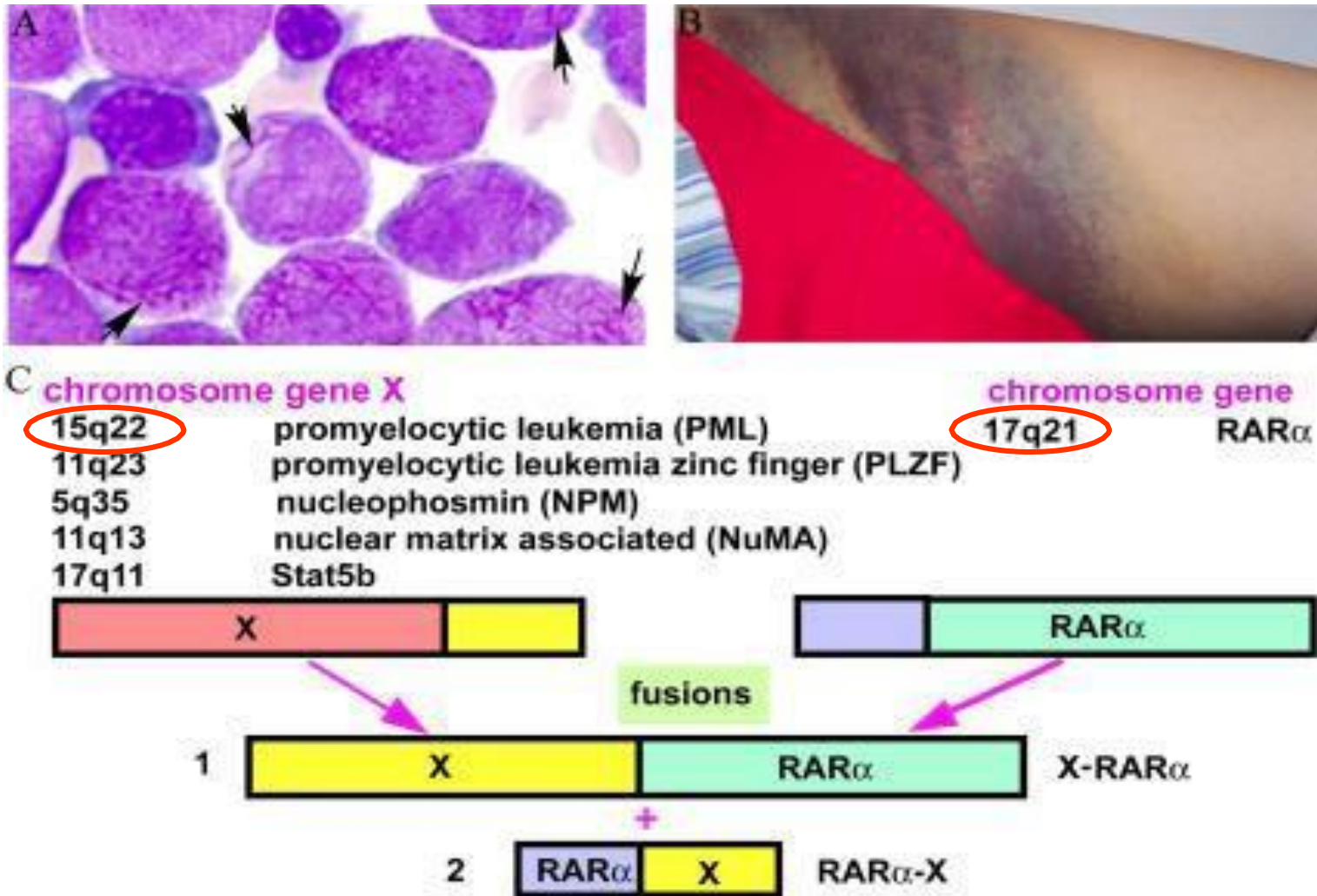
Question 4: Quel diagnostic envisagez-vous ?

Pancytopenie (anémie arégénérative, leucopénie avec neutropénie, thrombopénie) montrant un tableau d'**insuffisance médullaire** ⇒ **Leucémie aiguë à promyélocytes (LAM-3)** car **blastes granuleux**, femme jeune, **consommation des facteurs de la coagulation**

Question 5: Quels sont les examens complémentaires qui sont nécessaires pour établir le diagnostic de certitude

- **Myélogramme** (> 20% de blastes dans un moelle riche)
- **Caryotype médullaire** (t15-17),
- **Examens bactériologiques systématiques** (hémocultures + écouvillonnage des « orifices » (points d'entrée des bactéries))
- **Dosage des facteurs II, V, VII et X** pour montrer que consommation (CIVD) + D-dimères, complexes solubles ou monomères de fibrine)
- **Coloration des peroxydases** inutile car corps d'Auer ⇒ LAM

TRANSLOCATIONS DANS LES LEUCEMIES AIGÜES PROMYELOCYTAIRES



La translocation t(15q22;17q21) est la plus fréquente (95% des LAP)
 Les LAP avec les autres translocations sont résistantes à l'ATRA

Question 6: Mme V est rapidement hospitalisée. Quel est le traitement qui va être débuté en urgence pour ce type de pathologie ? Rappeler son mécanisme d'action et ses principaux effets secondaires.

Question 7: En association avec ce traitement, de la daunorubicine et de l'aracytine sont administrées. Quel est le mécanisme d'action de ces molécules, et quels sont leurs principaux effets secondaires ?

LAP : PHASE D'INDUCTION

- **Début de l'ATRA (acide tout trans-rétinoïque) seul quelques jours** avant le début de la chimiothérapie, dès le diagnostic.

Effets indésirables

- **ATRA-syndrome de différenciation:** Prise de poids, Fièvre, Opacités pulmonaires, épanchement pleural, Dyspnée, Insuffisance rénale ou cardiaque, Nodules cutanés.
- Dès les premiers signes, traitement par **dexaméthasone** 10 mg x 2/j pendant 4 à 5 jours, en raison de la mise en jeu du pronostic vital.
- L'ATRA peut être interrompu transitoirement.

Hyperleucocytose, Troubles cutanéomuqueux, Céphalées (hypertension crânienne), dépression, tératogène

ATRA: MÉCANISME D'ACTION

- **Trétinoïne** =) Métabolite endogène de la vitamine A.
- Induit une différenciation des cellules et inhibe leur prolifération.
- LAP pourrait correspondre à une modification de la liaison de la trétinoïne à un récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (RAR), étant donné que le récepteur nucléaire alpha de l'acide rétinoïque est remanié par fusion avec une protéine appelée PML (Pro-Myelocytic-Leukemia) =) PML/RAR α .
- Dégradation protéolytique de la protéine chimérique PML/RAR α =) Restauration de la fonction du RAR α de type sauvage et levée du blocage de la différenciation.

EXEMPLE DE PROTOCOLE

Induction

- **ATRA (VESANOÏD®)** 45 mg/m² en 2 prises (V.O) J1 à rémission complète (~ 90 jours).
- **Daunorubicine** 60 mg/m²/24H pendant **3 jours** ou **Idarubicine**.
- **Cytarabine** 200 mg/m²/jour pendant **7 jours**.
- **Ou ATRA + ATO (Trioxysde d'Arsenic) (Risque faible ou intermédiaire)**

Consolidation (2 à 3 cycles de chimiothérapie)

- **Cytarabine + Daunorubicine** puis Cytarabine dose intermédiaire + Daunorubicine + ATRA.
- **Ou ATRA + ATO**

Maintenance (durée 2 ans)

- **ATRA (VESANOÏD®)** 15 jours/trimestre + Méthotrexate.

Risque faible: GB $\leq 10 \times 10^9/L$, plaquettes $> 40 \times 10^9/L$,

Risque intermédiaire: GB $\leq 10 \times 10^9/L$, plaquettes $\leq 40 \times 10^9/L$

TRISENOX®

Trioxyde d'Arsenic (ATO) en 1^{ère} et 2^{ème} intention (IV)

- Cible PML sur le transcrit de fusion PML-RAR, dégradation de la protéine de fusion PML/RAR-alpha.
- Induction de la rémission et de la consolidation chez des patients en rechute/période réfractaire de LAM3 (15% patients).

Avis HAS – 2017: « Traitement de première intention dans la LPA à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée ».

- **Induction**: 0,15 mg/kg/24h IV jusqu'à rémission médullaire (-5% blastes).
- **Consolidation**: 0,15 mg/kg/24h, 5 jours/semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines, suivi de 4 semaines d'arrêt (4 cycles au total)

E.I. Syndrome arsenic (de différenciation LPA) dans les 3 premières semaines (fièvre, dyspnée, prise de poids, épanchements pleuraux)

- Hyperleucocytose, prolongement de l'espace QT
- ↑ ALAT, Hyperglycémie, Hypokaliémie
- Neuropathies périphériques – Dyspnée.
- Femme en âge de procréer (contraception).

- **Patients à très haut risque de rechute:** Allogreffe ou haute dose de chimiothérapie de consolidation avec transfusion de cellules souches autologues

Daunorubicine (CÉRUBIDINE®)

Mécanisme d'action:

- **Anthracycline** – Antibiotique cytotoxique – Inhibiteur de topoïsomérase II
- Interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules de l'ADN.

Effets indésirables:

- Nausées, vomissement
- Stomatites
- Myélosuppression (neutropénie)
- Alopécie dans 90% des cas
- Coloration rougeâtre des urines pendant 48 heures.
- Toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque chronique):
 - **Aiguë**: Dans les 48H (troubles du rythme, allongement de l'espace QT)
 - **Chronique**: Cardiomyopathie pouvant évoluer vers la défaillance cardiaque.

Cytarabine (ARACYTINE®)

Mécanisme d'action:

- Antimétabolite antipyrimidique.
- Spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire). Métabolite actif ARA-CTP bloque la synthèse ADN. Inhibition de l'ADN polymérase.

Effets indésirables:

- Myélodépression (thrombopénie profonde).
- Toxicité neurocérébelleuse pour de fortes doses (dysarthrie, nystagmus).
- Affections oculaires: Atteintes réversibles de la cornée, conjonctivites hémorragiques prévenues ou diminuées par l'instillation d'un collyre contenant des corticoïdes.
- Toxicité pulmonaire grave, parfois fatale, syndrome de détresse respiratoire, œdèmes pulmonaires.
- Nausées, vomissements, anorexie.
- Rashs cutanés. Cardiomyopathie. « Syndrome cytarabine » (effet immunoallergique, traitement préventif et curatif: Corticoïdes).

Dossier N°4

Mr G, 66 ans, ancien médecin, actuellement bouquiniste, consulte pour altération de l'état général évoluant depuis un an avec amaigrissement de 15 kg en 1 an, anorexie et asthénie

Il existe un tabagisme actif (40PA):

Dans ses antécédents médicaux on note :

- Une hypertryglycémie
- Une hyperuricémie avec crises de goutte et coliques néphrétiques sous Allopurinol
- Une cardiopathie ischémique avec triple pontage en 97

A l'examen clinique il est retrouvé : une hépto-splénomégalie avec adénomégalie coelio-mésentérique vue au scanner

La numération-formule sanguine montre :

GR:	5,18 T/L
Hb:	145 g/L
VGM:	90,7 fl
TCMH:	28 pg
Plaquettes:	503G/L

GB: 18,8 G/L
Erythroblastes: 8%
PN: 55%,
P Eosinophiles: 8%,
Basophiles: 4%
Lymphocytes: 10%,
Monocytes: 3%,
Promyélocytes: 2%
Myélocytes: 12%
Méta-myélocytes: 6%

Sur le frottis, il est noté anisocytose anisochromie, polychromatophilie

- 1- Quelles sont les anomalies biologiques du bilan ?
- 2- Quel diagnostic vous semble le plus probable ?
- 3- Quels sont les examens complémentaires à effectuer pour confirmer le diagnostic ?
- 4- Quel(s) traitement(s) est (sont) actuellement proposé(s) pour ce type de pathologie ? Indiquer la voie d'administration, le mécanisme d'action, la surveillance biologique
- 5 – En cas « d'échappement » au traitement, quelle(s) attitude(s) thérapeutique(s) proposer ? Quels sont les mécanismes possibles d'échappement au traitement ?

Question 1: Quelles sont les anomalies biologiques du bilan ?

GR: 5,18 T/L

Hb: VGM: 145 g/L

TCMH: 90,7 fl

Plaquettes: 28 pg

GB: **503** G/L car > 450 G/L

18,8 G/L car > 10 G/L

Érythroblastes: 8%

PN: **55** %, polynucléose neutrophile (> 7,5 G/L)

P Éosinophiles: **8** %, car > 0,5 G/L Basophiles: **4** % car > 0,1 G/L Lymphocytes: 10%,

Monocytes: 3%,

Promyélocytes: 2%

Myélocytes: 12%

Méta-myélocytes: 6%

Question 2: Quel diagnostic vous semble le plus probable ?

Leucémie myéloïde chronique (**LMC**) car hyperleucocytose avec myélémie équilibrée et **augmentation des basophiles** (bon signe de syndrome myéloprolifératif), avec hyperplaquettose modérée. La présence d'érythroblastes montre la perte d'étanchéité de la moelle osseuse.

Question 3: Quels sont les examens complémentaires à effectuer pour confirmer le diagnostic?

- **Caryotype** : t(9;22) = chromosome Philadelphie (95 % des cas), Peut être fait sur le sang car mitoses

Cassure sur chromosome 9 : oncogène abl (⇒ protéine activité TK)

Cassure sur chromosome 22 : bcr (*breakpoint cluster region*)

Gène de fusion hybride ⇒ Protéine hybride p210 à activité tyrosine - kinase qui induit le pouvoir prolifératif

- **Cytogénétique** : réarrangement bcr-abl, fait si caryotype non informatif
- **Myélogramme** : pas indispensable, permet de rechercher si phase d'acutisation (↗ des blastes > 5%)
- **Biopsie ostéo-médullaire** : pas indispensable, montre l'hyperplasie de la moelle osseuse
- **PAL leucocytaires**: obsolètes
- **Vitamine B12** : ↗ (↗ transcobalamine I, leucocytaire)

Non indispensables au diagnostic, mais réalisé :

- **Dosage acide urique** (goutte), ionogramme (Hyperkaliémie), calcémie (possible hypocalcémie)

Question 4: Quel(s) traitement(s) est (sont) actuellement proposé(s) pour ce type de pathologie ?

Indiquer la voie d'administration, le mécanisme d'action, la surveillance biologique

Question 5: En cas « d'échappement » au traitement, quelle(s) attitude(s) thérapeutique(s) proposer ? Quels sont les mécanismes possibles d'échappement au traitement ?

STRATEGIE THERAPEUTIQUE LMC

Pré-traitement (si nécessaire)
Hydroxyurée + allopurinol



Bilan

- Recherche de comorbidités (antécédents, examen clinique, bilan biologique)
- ± échographie cardiaque, doppler



Evaluation du rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en fonction des comorbidités identifiées

Absence de comorbidité
Age jeune
Score défavorable



1^{ère} ligne
Nilotinib 600 mg/jour

Situation intermédiaire: selon
évaluation du bénéfice/risque



1^{ère} ligne
Bosutinib 400 mg 1 fois/jour

Comorbidité ou âge élevé ou
score favorable



1^{ère} ligne
Imatinib 400 mg/jour



Surveillance et évaluation de l'efficacité du traitement

- NFS, bilan hépatique J15, J30, J60, J90 et tous les 3 mois
- RT-PCR tous les 3 mois jusqu'à réponse moléculaire majeure, puis tous les 3 à 6 mois
- Caryotype à 3, 6 et 12 mois

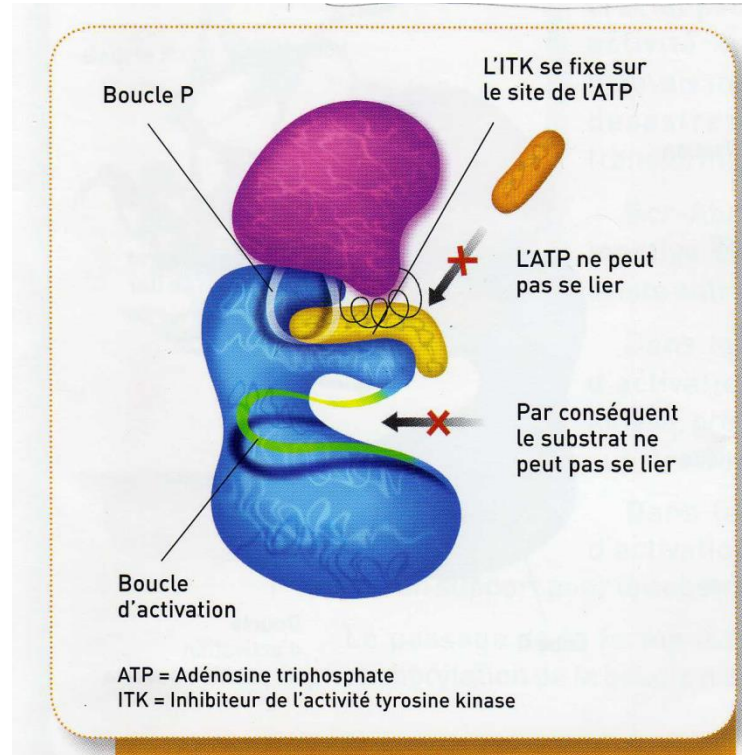
GLIVEC® (Imatinib)

- ❑ **LMC** : Cellules tumorales contenant le gène de fusion BCR-ABL (chromosome Philadelphie) dont l'expression conduit à la protéine Bcr-Abl à forte activité tyrosine kinase.
- ❑ **Imatinib** : Inhibiteur compétitif de l'ATP au niveau du site de la tyrosine kinase Bcr-Abl-inhibant la division cellulaire.
- ❑ Induit une apoptose dans les lignées cellulaires BCR-ABL positives.

Indications

- ❑ Phase chronique de LMC 400 mg/jour en 1 prise par voie orale.
 - ❑ En phase accélérée :
 - ❑ Ou en crise blastique
- } 600 mg/jour en une prise

INHIBITEURS TYROSINE-KINASE



Exercent leurs effets en tant que compétiteurs de l'ATP. La liaison de l'inhibiteur bloque le site de fixation de l'ATP, ce qui maintient Bcr-Abl dans sa conformation inactive et l'empêche d'exercer son activité de phosphorylation.

GLIVEC® (Imatinib)

- **Effets secondaires**

(Nausées, vomissements, diarrhées >10%), rash cutané, dermatite, cytolyse hépatique, neutropénie, thrombopénie, anémie, douleurs osseuses et arthralgies, crampes et spasmes musculaires, œdèmes péri-orbitaires. (Rétention hydrique >10%), troubles hépatobiliaires.

- **Surveillance**

NFS, tests hépatiques (bilirubine, transaminase) et rénaux

- **Interactions médicamenteuses:** Métabolisme par CYP3A4, inhibiteur compétitif des CYP3A4/A5, du CYP2C9, du CYP2D6, o-glucuronidation du paracétamol

GLIVEC® (Imatinib)

Mécanisme de résistance

- **Mutation du domaine kinase de Bcr-Abl** (site d'interaction avec l'ATP, domaine de régulation) ex : mutation T315I.
- **Amplification du gène Bcr-Abl** (augmentation de l'expression de Bcr-Abl conduisant à une activité tyrosine kinase plus élevée).
- Diminution du niveau intracellulaire de l'ITK (**Augmentation de l'expression MDR1 ou du gène MDR**) (pompe d'efflux, P-gp)
- **Activation d'autres kinases:** Voies de signalisation en aval de Bcr-Abl (Src, Ras/Raf/MEK, Lyn).
- **Mauvaise observance des patients**

TRAITEMENT LMC ET RÉSISTANCE

■ Stratégie actuelle

- Imatinib 400 mg/j (ITK1), nilotinib ou bosutinib (ITK2), en monothérapie (dasatinib non remboursé en 1^{ère} ligne), choix selon les comorbidités du patient et tolérance.
- Si résistance ou intolérance (recherche de mutations):
- Augmenter la dose ou changer d'ITK
- Si mutation T315I, ponatinib (ICLUSIG®) ou en cas d'échec des autres ITK
- Allogreffe : Phase accélérée ou en crise blastique, si mutation T315I et si résistance ou intolérance aux différents ITK.
- Optimiser traitement avant apparition résistance
- Monitoring: Dosage ITK
- Associations thérapeutiques- Imatinib (et autre ITK) + interféron (Réponse moléculaire majeure ou complète supérieure par rapport à imatinib seul)
- Nouveaux ITK (Asciminib, SCEMBLIX® 20 mg et 40 mg) et essai clinique

■ Objectif : Éradiquer la maladie résiduelle

■ Perspective thérapeutique: Réponse Moléculaire Complète et arrêt des traitements.

TASIGNA® (nilotinib)

- Action sur la forme sauvage de Bcr-Abl comme sur 32 des 33 mutants de Bcr-Abl résistants à l'imatinib (forte affinité pour le site de liaison de l'ATP).
- Posologie : 1^{ère} ligne => 300 mg 2 fois/jour, soit 600 mg/jour 2^{ème} ligne=> 800 mg/jour.
- Induit plus de toxicité, hépatique, biologique, de complications cutanées et d'allongement de l'intervalle QT.
- Plus de patients en réponse moléculaire majeure (RMM) par rapport à l'imatinib
- Surveillance: Glycémie, cholestérol, lipase, ALAT

Dasatinib (SPRYCEL®)

- Risque HTA pulmonaire et allongement de l'intervalle QT
- Induit plus de rétention hydrosodée (épanchements pleuraux)
- 100 mg/24 h en une prise
- Peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de Bcr-Abl, mutation du domaine de la kinase Bcr-Abl, l'activation des voies de signalisation alternatives et l'hyperexpression du gène MDR.

Bosutinib (BOSULIF®)

- Plus de patients en RMM à 12 mois par rapport à l'imatinib mais avec plus d'événements indésirables
- Diarrhée, thrombopénie, neutropénie
- Risque allongement intervalle QT