

Mme V, 43 ans, sans antécédent médicaux particuliers, est conduite au Urgences de l'Hôpital en raison d'un accident de voiture bénin. En effet, elle a perdu le contrôle de son véhicule et est sortie de la route. Elle ne présente pas de blessure, ni fièvre mais elle se plaint de douleurs à l'hypochondre gauche, sans doute provoquées par la ceinture de sécurité. Pour ne pas méconnaître une lésion au niveau de la rate, une numération-formule sanguine est effectuée, qui montre les résultats suivants :

- Hématies	5,22 T/L	
- Hémoglobine	153 g/L	
- Hématocrite	0,46	
- Plaquettes	512 G/L	
- Leucocytes	13,8 G/L	
○ Polynucléaires neutrophiles		41 %
○ Polynucléaires éosinophiles		1 %
○ Polynucléaires basophiles		5 %
○ Lymphocytes		20 %
○ Monocytes		7 %
○ Métamyélocytes		4 %
○ Myélocytes		14 %
○ Promyélocytes		3 %
○ Blastés		5 %

De plus, l'échographie abdominale révèle un hypersplénisme important. Le bilan biochimique hépatique réalisé est normal et la CRP est négative.

- 1) Indiquez les anomalies du bilan biologique en vous référant aux valeurs usuelles.
- 2) Quel diagnostic semble le plus probable ? Justifier votre réponse
- 3) Quels sont les examens complémentaires à effectuer pour confirmer ce diagnostic ?
- 4) Quel type de traitement est actuellement préconisé en première intention ? Expliquer le mécanisme d'action de cette classe de médicament. Indiquer les différentes molécules qui ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pour chaque molécule préciser les principaux effets indésirables spécifiques.

1) - **8 points**

- Hyperplaquettose **1 point**
- Hyperleucocytose **1 point**
- Basophilie **2 points**
- Myélorémie **3 points**
- Présence de cellules immatures (blastes, promyélocytes, métamyélocytes) **1 point**

2) **12 points**

Le diagnostic le plus probable est un syndrome MYELOPROLIFÉRATIF (**5 points**) (Leucémie myéloïde chronique accepté) car

- Myélorémie (**2 points**) dans un contexte non infectieux (**1 point**)
- Passage dans le sang circulant de cellules immatures, de façon équilibrée (myélocytes >> blastes) (**1 point**)
- L'hyperplaquettose témoigne d'une moelle active (**1 point**)
- Basophilie caractéristique des syndromes myéloprolifératifs (**1 point**)
- Absence d'anomalies morphologiques (par exemples dégranulation des polynucléaires neutrophiles qui pourrait faire évoquer un syndrome myélodysplasique) (**1 point**)

3) **14 points**

Caryotype : Recherche du chromosome Philadelphie [ou t(9 ;22)] (**4 points**), sur le sang périphérique (**1 point**) ou moelle osseuse (**1 point**)

Ou recherche de réarrangement bcr-abl par biologie moléculaire (**4 points**)

Myélogramme : permettra de quantifier la quantité de blastes médullaires et donc d'identifier le stade (chronique, acutisation) (**2 points**)

Dosage de l'acide urique (**1 point**)

Dosage des LDH (**1 point**)

4) **26 points**

Inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) (**5 points**)

Le chromosome Philadelphie (ou le réarrangement bcr-abl) code une protéine hybride à activité tyrosine-kinase (**2 points**), responsable de la division cellulaire incontrôlée (**1 point**)

Les ITK se mettent en lieu et place de l'ATP (**1 point**), et empêchent ainsi la phosphorylation des substrats du chromosome Philadelphie (**1 point**)

Ils agissent également sur d'autres kinases (**1 point**) (type PDGF-R, src,...) ce qui explique en partie les différences d'efficacité et les effets indésirables entre les différentes molécules (**1 point**)

1^{ère} génération :

Imatinib (**1 point**) Asthénie (**1 point**) – Oedèmes (péri-orbitaires) (**1 point**)

2 ème génération

Dasatinib **(1 point)** Rétention hydrosodée **(1 point)**, Epanchements pleuraux **(1 point)**

Nilotinib **(1 point)** Allongement QT à l'ECG **(1 point)**, troubles cutanés **(1 point)**

3 ème génération

Bosutinib **(1 point)** Toxicité hématologique (anémie, neutropénie) **(1 point)**

Ponatinib **(1 point)** Thromboses artérielles +++ et veineuses **(1 point)**

Présentation des ITK en « générations» : **(1 point)**