

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### EPREUVE DE DOSSIERS BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES – PHBMR 13 Septembre 2018 Dossier N° (Hématologie et pharmacie clinique) – 60 points

**En rouge : Proposition des mots clés**

Mme D, âgée de 68 ans, découvre en février 2017, par auto-palpation, une masse de l'hypochondre gauche. Elle consulte aux urgences où les examens mettent en évidence une splénomégalie. Le bilan biologique prélevé montre les résultats suivants :

PARAMETRE		VALEURS USUELLES
UREE	4,7 mmol/L	
CREATININE	82,0 µmol/L	
SODIUM	143 mmol/L	
POTASSIUM	3,3 mmol/L	
BICARBONATES	28,1 mmol/L	
CALCIUM	2,25 mmol/L	
PHOSPHORE	1,14 mmol/L	
ACIDE URIQUE	304 µmol/L	
LDH	492 UI/L	
ASAT	24 UI/L	
ALAT	20 UI/L	
BILIRUBINE TOTALE	7 µmol/L	
LEUCOCYTES	246,10 G/L	
HEMATIES	3,55 T/L	
HEMOGLOBINE	101 g/L	
HEMATOCRITE	31,9 %	
VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (VGM)	90 fL	
TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (TCMH)	28,4 pg/hématie	
CONCENTRATION CORPUSCULAIRE EN HEMOGLOBINE (CCMH)	31,6 g/dL	
PLAQUETTES	339 G/L	
RETICULOCYTES	1,2%	
POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES	42,0 %	
POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES	5,0 %	
POLYNUCLEAIRES BASOPHILES	6,0 %	
LYMPHOCYTES	2,0 %	
MONOCYTES	3,0 %	
METAMYELOCYTE	21,0%	
MYELOCYTES	16,0%	
PROMYELOCYTES	4,0%	
BLASTES	1,0%	
ERYTHROBLASTES	5,0 pour 100 leucocytes	

**1) Indiquer les résultats anormaux de ce bilan biologique. Quelle pathologie vous évoque ces résultats (10 points)**

**Réponse**

Au niveau de l'hémogramme, sont retrouvées les anomalies suivantes:

- une **hyperleucocytose franche (2 points)** à plus de 100G/L dans un contexte non infectieux,
- une **polynucléose neutrophile (1 point)**
- une **basophilie (1 point)** (argument en faveur d'un syndrome myélo-prolifératif)
- **Anémie normochrome (CCMH et TCMH normaux) normocytaire (VGM normal) arégénérative (1 point)** car insuffisance médullaire
- Présence de cellules immatures : myélémie (myélocytes et métamyélocytes) et blastose
- La présence d'une **éosinophilie (1 point)** et surtout d'une basophilie sont des éléments en faveur d'une LMC. L'hyperleucocytose est associée à une myélémie équilibrée c'est-à-dire respectant le schéma pyramidal de l'hématopoïèse avec donc plus de métamyélocytes et de myélocytes que de promyélocytes.

On évoque donc un **syndrome myéloprolifératif (2 points)** (splénomégalie et hyperplasie des lignées myéloïdes avec prédominance de la lignée granuleuse). Ce dernier élément de prédominance de la lignée granuleuse nous oriente, plus particulièrement, vers une **leucémie myéloïde chronique (1 point)**.

**Il y a une augmentation des LDH en relation avec une lyse cellulaire accrue (excès de leucocytes) (1 point)**

Une prise en charge est débutée avec une hydratation alcaline, un traitement par ZYLORIC® (allopurinol) et la mise en route d'un traitement par HYDREA® (hydroxycarbamide).

**2) Expliquer l'intérêt de ces traitements et ce qui en est attendu (5 points)**

L'hydratation alcaline des urines et l'allopurinol ont pour but de **prévenir l'hyperuricémie et ses complications (2 points)** (crises de goutte, coliques néphrétiques). En effet, on retrouve souvent une hyperuricémie dans la LMC à cause de l'hypercatabolisme cellulaire.

L'HYDREA® (hydroxyurée) a pour but de **diminuer rapidement l'hyperleucocytose (2 points)** ainsi que la **splénomégalie** avant l'initiation du traitement par ITK (inhibiteur de tyrosine kinase).

Dans les formes très hyper leucocytaires avec symptomatologie clinique, une **cytoréduction en tant que pré traitement (1 point)** peut être nécessaire avant la certitude diagnostique, un antinéoplasique (hydroxyurée) et un hypouricémiant sont donc associés (allopurinol)

Un myélogramme est réalisé montrant une moelle granuleuse, de richesse augmentée, sans excès de blastes. La lignée mégacaryocytaire est augmentée. La lignée granuleuse est hyperplasique, sans hiatus de maturation, avec excès d'éosinophiles et de basophiles. Le caryotype montre une translocation t(9 ;22).

**3) Quel diagnostic peut alors être porté ? (5 points)**

C'est une **leucémie myéloïde chronique (3 points)**.

Il existe une **anomalie génétique** spécifique retrouvée dans la LMC la translocation 9-22. La LMC est un syndrome myéloprolifératif chronique prédominant sur la lignée granuleuse neutrophile. Issue d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente, la prolifération à la prédominance myéloïde est clonale sans blocage de maturation. Elle est caractérisée par un marqueur chromosomique spécifique des cellules leucémiques : le **chromosome Philadelphie (Ph) (0.5 point)**. Il résulte d'une **translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (0.5 point)** dont l'équivalent moléculaire est le réarrangement de deux gènes BCR et ABL en un gène de fusion fonctionnel BCR-ABL, traduit en une **protéine chimérique à activité tyrosine kinase (0.5 point)**, acteur central de la transformation maligne.

Il existe 3 stades de la maladie : phase chronique puis la phase accélérée (blastes sanguins ou médullaires entre 10 et 19% et basophiles > 20%) et enfin phase blastique (lorsque les blastes sanguins ou médullaires > 20%) avec une transformation en leucémie aiguë.

Ici, la patiente est au **stade chronique** de la maladie **(0.5 point)**.

Le 23 mars, le traitement par hydroxycarbamide (HYDREA®) est arrêté et il est alors entrepris un traitement par imatinib (GLIVEC®).

#### **4) A quelle classe thérapeutique appartient ce médicament ? (10 points)**

L'imatinib est un **inhibiteur de protéine tyrosine kinase (10 points)**.

#### **5) Quel est son mécanisme d'action ? (10 points)**

C'est un **inhibiteur compétitif de l'ATP (2 points)** au niveau du site de la tyrosine kinase Bcr-Abl inhibant la division cellulaire.

Il **inhibe la prolifération** et **induit une apoptose (2 points)** dans les lignées cellulaires BCR-ABL positives.

L'inhibiteur de tyrosine kinase exerce son effet en tant que **compétiteur de l'ATP**. La liaison de l'inhibiteur **bloque le site de fixation de l'ATP (2 points)**, ce qui maintient Bcr-Abl dans sa **conformation inactive (1 point)** et **l'empêche d'exercer son activité de phosphorylation (2 points)**. Il présente une **activité antitumorale (1 point)**

#### **6) Préciser les effets secondaires les plus fréquents de ce médicament (10 points)**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : **Nausées- vomissements (1 point)**, **diarrhées >10% (1 point)**, **rash cutané (0.5 point)**, **douleurs osseuses et arthralgie (1 point)**, **crampes musculaires, myalgies (1 point)**, **œdèmes (Rétention hydrique >10%)**, **fatigue (1 point)**, **troubles hépatobiliaires (0.5 point)**. Des cas de rétention hydrique sévères (épanchement pleural, œdème pulmonaire, ascite) sont observés chez 2.5 % des patients.

Les effets indésirables biologiques sont: **neutropénie (1 point)**, **thrombopénie (1 point)**, **anémie (1 point)**, **cytolyse hépatique (1 point)**. Rarement sévères, ils peuvent nécessiter une courte interruption du traitement, suivie d'une reprise, éventuellement avec réduction de la posologie. Il faut surveiller : NFS, tests hépatiques (bilirubine, transaminase) et rénaux.

Le 22 juin 2017, la quantification du transcrite de fusion BCR-ABL est de 32,6 % (contre 74,8 % au diagnostic).

**7) Expliquer à quoi correspond la mesure du transcrit de fusion BCR-ABL et quelles conclusions peut-on en tirer par rapport à l'efficacité du traitement (5 points)**

La RT PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) sur les cellules obtenues par prélèvement sanguin montre la présence du **transcrit BCR-ABL1** (résultant de la fusion du gène BCR du chromosome 22 avec le gène ABL du chromosome 9 **(1 point)**)

La quantification du transcrit de fusion BCR-ABL par RT-QPCR est indiquée pour le suivi des patients traités par ITK. La première quantification du transcrit de fusion BCR-ABL par RT-QPCR doit être réalisée dès la confirmation du diagnostic et servir de base de départ pour le suivi thérapeutique.

L'appréciation de **l'efficacité du traitement (0,5 point)** repose sur le **suivi moléculaire (0,5 point)**, soit la **quantification du transcrit de fusion BCR-ABL (1 point)**. Dans le cadre du suivi thérapeutique, les résultats sont exprimés en valeur du ratio BCR-ABL/ABL selon une échelle internationale (*Internationale Scale* : IS) établie par un panel d'experts de *National Institutes of Health* en vue de standardiser les pratiques. Ainsi, une réduction de 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% et 0,001% correspondent à une baisse respective de 1, 2, 3, 4, 4.5 et 5 log.

Il n'y a pas eu de **réponse moléculaire majeure et profonde soit un taux de BCR-ABL au moins inférieur à 0.1% (1 point)**.

Il est alors décidé de remplacer l'imatinib par du nilotinib (TASIGNA®). Expliquer pourquoi ce changement a été fait.

En cas d'échec le traitement doit être modifié il y a passage de l'imatinib au nilotinib **(1 point)**, ITK de **seconde génération**. Dans les situations d'échec, la recherche d'une mutation de BCR-ABL doit être réalisée. Le nilotinib présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant de BCR-ABL de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du BCR-ABL résistantes à l'imatinib.

**8) En cas d'échappement à ce dernier traitement, quelles seront les autres options thérapeutiques ? (5 points)**

En cas de résistance : Une **augmentation de la dose** est possible avec un **dosage de l'ITK** ou la prescription d'autres ITKs tels que :

- **Bosutinib (BOSULIF®)** et **dasatinib (SPRYCEL®)** ITKs de **seconde génération (2 points)** et **3<sup>ème</sup> génération si mutation T315, ponatinib (1 point)** (ICLUSIG®) seul actif
- **Nouveaux ITK et essai clinique (1 point)**.

L'objectif est d'éradiquer la maladie résiduelle.

**L'allogreffe de cellules souches périphériques (1 point)** peut être indiquée dans les situations suivantes, à condition d'avoir un donneur HLA compatible et que le patient présente peu de comorbidités :

- LMC en phase accélérée
- LMC acutisée (crise blastique)
- LMC résistante aux différents ITK
- Intolérance aux différents ITK

L'allogreffe n'a plus d'indication en première ligne chez les patients en phase chronique de LMC.

Des associations thérapeutiques, imatinib (ou autres ITK) + interféron (Réponse moléculaire majeure ou complète supérieure par rapport à imatinib seul) peuvent être proposées.