



Leucémie Myéloïde Chronique LMC

Table des matières

Introduction	4
- Le patient	5
- Exercice : La leucémie myéloïde chronique	6
- Exercice	7
- Traitement à l'entrée	8
- Exercice : Objectifs thérapeutiques	9
- Exercice	10
- Examens biologiques et cliniques	11
- Exercice	12
- Exercice : Quels sont les examens complémentaires à réaliser pour poser le diagnostic de LMC ?	13
- Exercice	14
- Evolution	15
- Exercice	16
- Exercice	17
- Exercice	18
- Evolution	19
- Exercice	20
- Optimisation thérapeutique	21
- Exercice	22
- Exercice	23

Introduction

Monsieur M.R., né en 1940, se présente en consultation de suivi chez son hématologue.

Le patient

Antécédents et mode de vie

- o Leucémie myéloïde chronique
- o Athérosclérose des artères distales
- o 2 anévrysmes artériels en 1991 avec pontage aortique
- o Zona
- o Hypertension artérielle

Monsieur R ne boit ni ne fume. Il pèse 77 kg pour 1m85 (SC = 2 m²).

Le patient est à la retraite, il vit seul à domicile, de façon autonome. Ses 2 enfants, vivant dans la région, sont très présents, notamment aux consultations.

Anamnèse

Dans le cadre d'une LMC diagnostiquée en 1998, le patient est suivi par son hématologue référent tous les ans. Depuis 3 ans, le patient est traité par Glivec (imatinib) 400mg, 1 comprimé/j. Ce traitement est très bien toléré et a permis jusqu'ici la rémission hématologique et cytogénétique.

Lien cours hémato

Exercice : La leucémie myéloïde chronique

La LMC se définit comme une prolifération clonale maligne de cellules [REDACTED] hématopoïétiques et de leurs lignées, dans la moëlle [REDACTED] (pas de blocage de la maturation).

Elle est caractérisée par la présence d'un chromosome anormal, le chromosome [REDACTED], résultant de la translocation entre les chromosomes [REDACTED] et [REDACTED]. Cette translocation crée le gène BCR-ABL à l'origine de la protéine à forte activité [REDACTED]. La prolifération de ce clone provoque l'expansion du compartiment myéloïde et la suppression de l'hématopoïèse normale.

En absence de traitement, la LMC évolue selon 3 phases : chronique, accélérée et transformation aiguë (ou crise blastique).

La phase chronique dure 4 à 5 ans, le patient est asymptomatique. C'est la phase de diagnostic en général.

La phase accélérée dure 12 à 18 mois, avec une altération progressive de l'état général. La proportion de leucocytes augmente dans le sang et la moëlle. De nouvelles anomalies chromosomiques apparaissent, responsables de la résistance au traitement. La charge BCR-ABL s'élève.

La phase blastique ou de transformation aiguë se présente comme une leucémie [REDACTED] (myéloblastique le plus souvent), sur 3 à 6 mois. La moëlle osseuse est envahie.

Exercice

Concernant la leucémie myéloïde chronique :

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | C'est un syndrome myéloprolifératif. |
| <input type="checkbox"/> | Il est caractérisé par une anomalie chromosomique innée de cellules souches pluripotentes. |
| <input type="checkbox"/> | C'est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte. |
| <input type="checkbox"/> | L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 50 ans. |

Traitement à l'entrée

- Glivec 400mg (imatinib) 1 cp/j
- Plavix 75mg (clopidogrel) 1 cp le midi
- Amlor 5mg (amlodipine) 1 gélule le soir
- Lipanthyl 160mg (fénofibrate) 1 cp le soir
- Stilnox 10mg (zolpidem) 1 cp au coucher

Exercice : Objectifs thérapeutiques

- 1 - Hypertension artérielle
- 2 - Prévention des événements athérotrombotiques
- 3 - Troubles du sommeil
- 4 - Hypertriglycéridémie
- 5 - LMC en phase chronique

Glivec (imatinib)

Plavix
(clopidogrel)

Lipanthyl
(fénofibrate)

Amlor
(amlodipine)

Stilnox (zolpidem)

Exercice

Le Glivec (imatinib)

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | La prise se fait à jeun, avec un grand verre d'eau. |
| <input type="checkbox"/> | Les effets indésirables sont dose-dépendants. |
| <input type="checkbox"/> | L'imatinib a une activité inhibitrice sélective de l'activité protéine tyrosine kinase de BCR-ABL. |
| <input type="checkbox"/> | L'imatinib est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. |
| <input type="checkbox"/> | On adapte la posologie de l'imatinib en fonction de la clairance rénale. |

Examens biologiques et cliniques

L'examen clinique est satisfaisant, le médecin ne constate pas de splénomégalie.

Biologie :

A la NFS leucocytes = 4 G/L

Dont 2.2 G/L de polynucléaires neutrophiles

1.2 G/L de lymphocytes

0.4 G/L de monocytes

Hémoglobine = 131 g/L

Plaquettes = 234 G/L

Au niveau moléculaire, taux de transcrit BCR-ABL stable (RT-PCR) mais inférieur à 3 log de diminution par rapport à la valeur initiale.

Le médecin conclut à une réponse sub-optimale et décide d'augmenter la posologie du Glivec à 600 mg/j, dans le but d'obtenir une réponse moléculaire complète.

Exercice

Quelle valeur sur le bilan biologique est perturbée ?

Polynucléaires neutrophiles

Lymphocytes

Monocytes

Hémoglobine

Plaquettes

Exercice : Quels sont les examens complémentaires à réaliser pour poser le diagnostic de LMC ?

- 1 - Ponction lombaire
- 2 - Ponction d'ascite
- 3 - Biopsie des ganglions
- 4 - PCR quantitative de Bcr-Abl
- 5 - NFS
- 6 - Caryotype
- 7 - Myélogramme

Oui

Non

Exercice

Le diagnostic initial de LMC

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | La clinique est le plus souvent asymptomatique. |
| <input type="checkbox"/> | A la NFS, on observe une hyperlymphocytose et une thrombocytose. |
| <input type="checkbox"/> | A la NFS, on observe une myélémie avec tous les stades de maturation présents. |
| <input type="checkbox"/> | Au myélogramme, on observe une infiltration médullaire avec plus de 30% ou 20% de blastes, selon les classifications (FAB ou OMS). |
| <input type="checkbox"/> | Le diagnostic est confirmé par un caryotype sur la myélémie sanguine ou sur le myélogramme (cytogénétique). |

Evolution

1 an plus tard, le patient est hospitalisé en urgence pour hémorragie digestive par voie basse (méléna).

La fibroscopie retrouve un ulcère bulbaire et la présence d'*Helicobacter pylori* sur les biopsies. Après correction de l'anémie par transfusion de culots globulaires, le patient ressort avec un traitement antibiotique pour éradiquer la bactérie.

Exercice

*Parmi les schémas proposés, quels sont les traitements antibiotiques de 1ère intention dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* ?*

- Clarithromycine 500mg x2/j + Amoxicilline 1g x2/j pendant 7 j

- Clarithromycine 500mg x2/j + métronidazole 500mg x2/j pendant 7 j

- Amoxicilline 500mg x2/j + tinidazole 500mg x2/j pendant 7 j

- Amoxicilline 500mg x2/j + métronidazole 500mg x2/j pendant 14 j

- Lévofloxacine 500mg/j

Exercice

Selon les recommandations, quel médicament manque-t-il pour éradiquer Helicobacter pylori ?

1 inhibiteur du récepteur H2 de l'histamine (anti H2)

1 inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

1 antibiotique

1 inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)

Exercice

A quelle dose ce médicament sera-t-il prescrit ? (exemple de l'oméprazole)

- 20mg x 2/j pendant 7 j

- 20mg x 2/j pendant 7 j puis 20mg/j pendant 3 à 7 semaines

- 10mgx2/j pendant 7 j

- 10mgx2/j pendant 7 j puis 10mg/j pendant 3 à 7 semaines

Evolution

1 an et demi plus tard, le patient refait un épisode de méléna avec déglobulisation. La gastroscopie retrouve un ulcère bulbaire hémorragique. L'hémoglobine chute à 74g/L. Le traitement par IPP est prescrit à vie.

Exercice

Quelles molécules sont potentiellement impliquées dans cet épisode de déglobulisation sur ulcère gastrique ?

Glivec (imatinib)

Plavix (clopidogrel)

Lipanthyl (fénofibrate)

Amlor (amlodipine)

Stilnox (zolpidem)

Mopral (oméprazole)

Optimisation thérapeutique

Après avis des angiologues, le Plavix (clopidogrel) est arrêté.

L'implication du Glivec (imatinib) dans ces épisodes d'hémorragie digestive est suspectée. L'hématologue propose au patient un changement de ligne de traitement pour un inhibiteur de tyrosine kinase de 2ème génération, le dasatinib (Sprycel) ou nilotinib (Tasigna), réputés moins gastrotoxiques.

Exercice

Le Tassigna (nilotinib)

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Est indiqué dans la phase chronique de LMC nouvellement diagnostiquée. |
| <input type="checkbox"/> | Il s'administre en 2 prises toutes les 12h, à jeun. |
| <input type="checkbox"/> | La prise de jus de pamplemousse n'a pas d'effet sur le métabolisme du Tassigna. |
| <input type="checkbox"/> | Tassigna entraîne un allongement du QT dose-dépendant. |

Exercice

Le Sprycel (dasatinib)

- Est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë à chromosome Philadelphie.

- Le dasatinib est un substrat et inhibiteur du CYP 3A4 principalement.

- L'association dasatinib et IPP est déconseillée.

- La posologie de dasatinib s'adapte à la fonction rénale.

Exercice

Prise en charge globale de la LMC

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | L'autogreffe de cellules souches périphériques est indiquée chez les patients jeunes, après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase ou en phase accélérée ou blastique. |
| <input type="checkbox"/> | L'hydroxyurée (Hydrea) a une action myélofreinatrice sur l'hyperleucocytose. |
| <input type="checkbox"/> | La crise de goutte est une complication possible de la LMC due à l'hyperurémie. |
| <input type="checkbox"/> | La LMC entraîne un risque à la fois hémorragique 2ndaire à la thrombopathie, et thrombotique. |
| <input type="checkbox"/> | En début de traitement, la PCR quantitative de BCR-ABL se fait tous les 3 mois sur 1 an puis tous les 4 à 6 mois. |