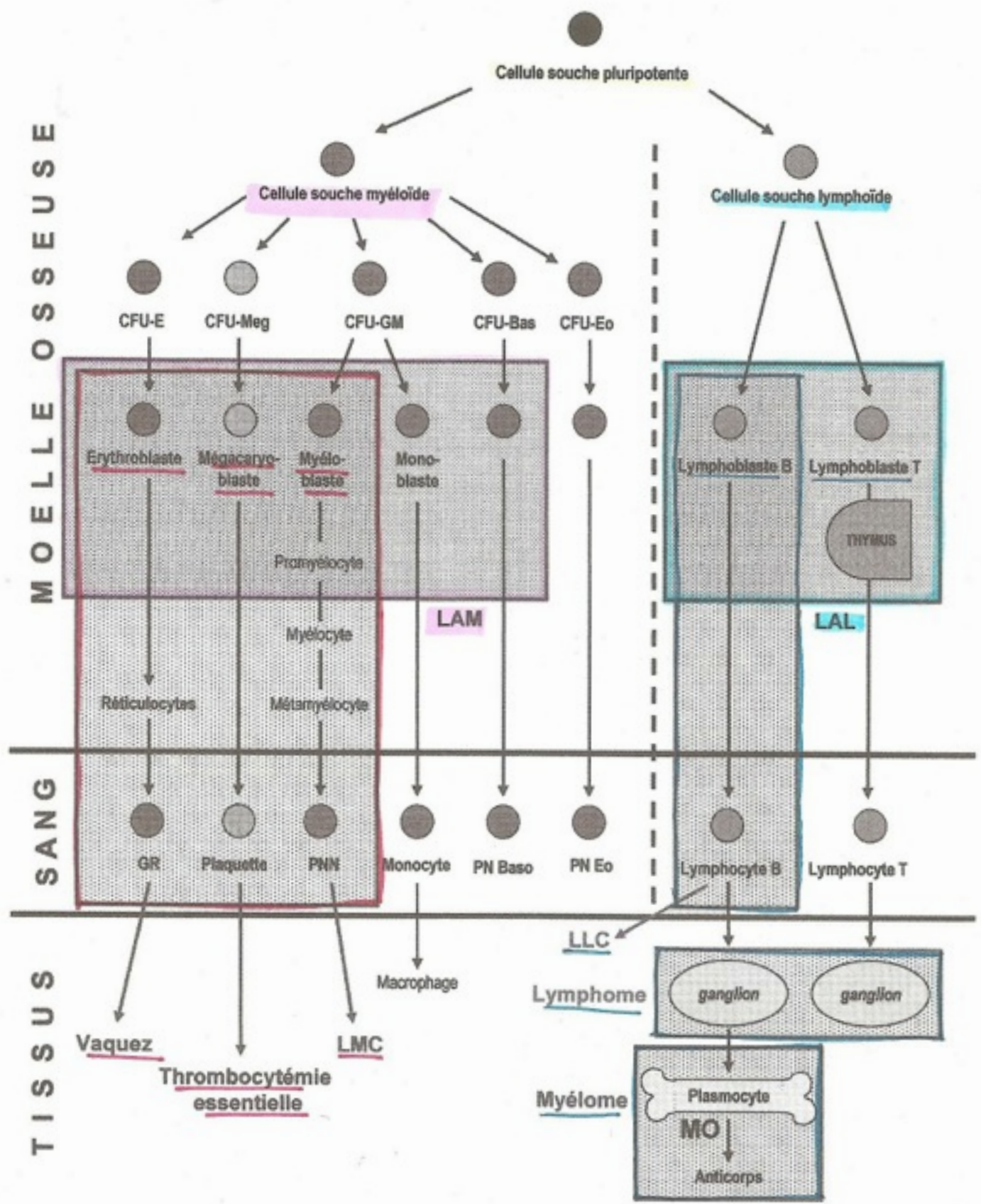


HEMOPATHIES MALIGNES

Généralités

	Hémopathies myéloïdes	Hémopathies lymphoïdes
Aiguës	LAM	LAL
Chroniques	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde chronique (LMC) • Maladie de Vaquez (ou polyglobulie primitive) • Thrombocytémie essentielle • Splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphomes malins non Hodgkiniens (LNH) • Maladie de Waldenström (sous-type de LNH) • Maladie de Hodgkin • Leucémie lymphoïde chronique (LLC) • Myélome

	Anomalies génétiques associées aux hémopathies malignes	
	Mécanismes	Exemples
Mutations ponctuelles	Mutation d'une ou plusieurs bases entraînant une activation constitutive de la protéine	Mutation Val617Phe dans le gène JAK2 des SMP chroniques
Translocations (2 mécanismes oncogéniques possibles)	<p>1^{er} mécanisme : Fusion de parties de gènes qui génère un gène chimérique entraînant la production d'une protéine de fusion (oncoprotéine)</p>	<p>t(9;22) → protéine BCR-ABL dans la LMC → activité tyrosine kinase constitutive</p> <p>t(15;17) → protéine PML-RARα dans la LAM3 → bloque la différenciation myéloïde</p>
	<p>2^e mécanisme : Surexpression d'un gène normal. Souvent ce gène est mis sous la dépendance du promoteur des gènes d'Ig (ou du TCR) qui va en augmenter l'expression.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gènes surexprimés (proto-oncogènes): <ul style="list-style-type: none"> - bcl-2 = chromosome 18 - cycline D1 = chromosome 11 - c-myc = chromosome 8 • Gènes des Ig : <ul style="list-style-type: none"> - Chaînes lourdes (IgH) = chromosome 14 - Chaîne légère κ = chromosome 2 - Chaîne légère λ = chromosome 22 	<p>t(14;18) → surexpression de bcl-2 dans le lymphome folliculaire → diminution de l'apoptose et augmentation de la survie</p> <p>t(11;14) → surexpression de la cycline D1 dans le lymphome du manteau</p> <p>t(8;14) [ou t(2;8) ou t(8;22)] → surexpression de c-myc dans le lymphome de Burkitt</p>
Autres anomalies (non détaillées ici)	Délétions, duplications ou amplifications, modifications épigénétiques, microARNs	



MOELLE OSSEUSE

SANG

TISSUS

Cellule souche myéloïde

Cellule souche lymphoïde

CFU-E

CFU-Meg

CFU-GM

CFU-Bas

CFU-Eo

Erythroblaste

Mégacaryoblaste

Myéloblaste

Mono-blaste

Promyélocyte

Myélocyte

Réticulocytes

Métamyélocyte

LAM

Lymphoblaste B

Lymphoblaste T

THYMUS

LAL

GR

Plaquette

PNN

Monocyte

PN Baso

PN Eo

Lymphocyte B

Lymphocyte T

LLC

Vaquez

Thrombocytémie essentielle

LMC

Macrophage

Lymphome

ganglion

ganglion

Myélome

Plasmocyte

MO

Anticorps

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	LEUCEMIES AIGUES	LYMPHOMES	MYELOME	LLC
Bilan diagnostique	<p>Myélogramme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytologie - Immunophénotypage - Cytogénétique (caryotype) - Biologie moléculaire 	<p>Biopsie ganglionnaire chirurgicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatomopathologie - Immunophénotypage - +/- cytogénétique - +/- biologie moléculaire 	<p>Myélogramme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytologie - Immunophénotypage - +/- cytogénétique <p>Electrophorèse des protéines sériques et urinales + immunofixation</p>	<p>NFP + frottis sanguin (petits lymphocytes matures)</p> <p>Immunophénotypage sanguin</p>
Bilan d'extension	PL (LAL) ou dans certains cas de LAM)	<ul style="list-style-type: none"> - TDM (cervico)-thoraco-abdomino-pelvienne - Biopsie ostéo-médullaire - +/- PET scanner - +/- PL → Ann Arbor 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographies du squelette - NFS (anémie) - Urée, créatinémie - Calcémie - Protéinurie des 24 heures → Salmon & Durie 	<p>Aucun en routine (TDM, myélogramme... au cas par cas)</p> <p>→ Binet = ex. clinique + NFP</p>
Bilan étiologique		<p>Sérologie VIH +++, EBV (lymphome de l'immunodéprimé), VHC (lymphome de zone marginale), HTLV-1 (lymphome T), HHV-8 (lymphome des séreuses), recherche H. Pylori (MALT gastrique)</p> <p>Selon histologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hodgkin : VS, albumine,... - LNH : LDH, β2microglobuline,... 		
Bilan pronostique	Cytogénétique +/- biologie moléculaire (déjà demandés au diagnostic)		<ul style="list-style-type: none"> - β 2-microglobuline - Albumine - Cytogénétique (si non fait au diagnostic) 	Aucun en systématique (cytogénétique, statut mutationnel facultatifs)
Bilan pré-thérapeutique		<ul style="list-style-type: none"> - NFP - Ionogramme sanguin (urée, créatinine) - Bilan hépatique + LDH - Bilan de coagulation (port-à-cath) - ECG, écho cœur (si anthracyclines) - Bilan pré-transfusionnel (groupe x2, RAI) - Sérologie VIH (avec accord du patient), VHB, VHC - CECOS (cryoconservation de sperme ou d'ovocytes) - β-HCG chez la femme - Radiographie thoracique - Bilan infectieux si hyperthermie 		
Examens supplémentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Acide urique (sd de lyse) - PDF, DDimères (CIVD) - Typage HLA chez le sujet jeune (allogreffe) 	<ul style="list-style-type: none"> - EFR + DLCO si bléomycine (Hodgkin) - Electrophorèse des protéines sériques (pic, hypogamma) - Test de Coombs (AHA) 	IRM rachis si point d'appel (compression médullaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Electrophorèse des protéines sériques (pic, hypogamma) - Test de Coombs (AHA)

Traitements anticancéreux en hématologie

	Mécanisme d'action	Drogues	Toxicités spécifiques	Principales indications
Chimiothérapies	Cf Tableau spécifique (ci-après)			
Agents différenciants	Métabolite actif de la vitamine A qui inhibe la prolifération et induit la différenciation des cellules leucémiques	Acide tout trans rétinoïque (Vesanoïd®, ATRA)	ATRA Sd	Hémopathies malignes LAM3
Ac monoclonaux	Cytotoxicité tumorale directe et indirecte (ADCC et lyse médiée par le complément)	Rituximab (Mabthera®, anti-CD20) Alemtuzumab (MabCampath®, anti-CD52)	Sd de relargage de cytokines Immunosuppression +++ (pneumocystose, infection CMV,...)	LNH, LLC LLC
IMiDs	<ul style="list-style-type: none"> Action anti-tumorale directe Action anti-angiogénique Action immunomodulatrice 	Thalidomide Lénalidomide (Revlimid®)	<ul style="list-style-type: none"> Thrombose veineuse Neuropathie périphérique Cytopénies (neutropénie, thrombopénie)	Myélome Myélome
Inhibiteurs du protéasome	Blocage de la dégradation de protéines au sein de la cellule : <ul style="list-style-type: none"> Inhibition du facteur de transcription NFκB Diminution de la prolifération cellulaire Induction de l'apoptose 	Bortezomib (Velcade®)	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathie périphérique Cytopénies (thrombopénie) 	Myélome
Agents hypométhylants	Ré-expression de gènes normalement réprimés par la méthylation de leur promoteur (gènes suppresseurs de tumeurs)	<ul style="list-style-type: none"> Azacytidine (Vidaza®) Decitabine (Dacogen®) 	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénies Troubles digestifs Réactions au site d'injection (SC) 	MDS
Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Blocage de la transduction d'un signal pathologique par inhibition de l'activité enzymatique de la kinase	<ul style="list-style-type: none"> Imatinib (Glivec®) Dasatinib (Sprycel®) Nilotinib (Tasigna®) 	Variables selon l'ITK (œdème, épanchement pleural, perturbations hépatiques,...)	LMC

Principales chimiothérapies utilisées pour le traitement des hémopathies malignes				
	Mécanisme d'action	Drogue	Toxicités spécifiques	Principales indications
Alkylants	Induisent des liaisons covalentes de l'ADN	Chlorambucil (Chloraminophène®)		Lymphome, LLC
		Melphalan (Alkéran®)		Myélome
		Cyclophosphamide (Endoxan®)	• Cystite hémorragique à forte dose	Lymphome, LAL
Intercalants	Induisent ou stabilisent les coupures de l'ADN	Dacarbazine (DTIC, Deticène®)	• Réaction pseudo-grippale retardée	Hodgkin
		Doxorubicine (Adriblastine®, Daunorubicine®)	• Nécrose cutanée en cas d'extravasation	Lymphome, Hodgkin, LAM, LAL
		Bléomycine (Bléomycine®)	• Toxicité cardiaque cumulée • Fièvre et frissons à l'injection • Toxicité pulmonaire aiguë (pneumopathie immuno-allergique) ou retardée (fibrose) • Toxicité cutanée (photosensibilité, traces brunes)	Hodgkin
Antimétabolites	Empêchent la synthèse d'ADN	Méthotrexate (Méthotrexate®)	• Fibrose hépatique et pulmonaire • Toxicité rénale	LAL
		Fludarabine (Fludara®)	• Anémie hémolytique auto-immune • Immunosuppression ++ (pneumocystose...)	LLC
		Cytarabine (Ara-C, Aracytine®)	• Toxicité cérébelleuse à forte dose • Réaction immuno-allergiques (fièvre, myalgies, rash cutané, conjonctivite, toxicité hépatique...)	LAM, LAL
Poisons du fuseau	Interfèrent avec la tubuline du cytosquelette	Hydroxyurée (Hydréea®)	• Cutanée (ulcérations)	SMP
		Vincristine (Oncovin®)	• Neuropathie périphérique • Constipation, iléus paralytique	LNH, LAL
Autre	Inhibe la synthèse protéique des blastes par hydrolyse de l'acide aminé L-asparagine	Vinblastine (Velbé®)	• Neuropathie périphérique	Hodgkin
		L-asparaginase (Kidrolase®)	• Toxicité hépatique • Pancréatite • Troubles de la coagulation : hémorragie et/ou thrombose (thrombophlébite cérébrale notamment) • Réaction allergique	LAL

Complications communes des chimiothérapies

À court terme	<ul style="list-style-type: none">• Cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie)• Nausées, vomissements• Mucite• Alopécie (réversible)
À long terme	<ul style="list-style-type: none">• Hypofertilité, stérilité• Cancers secondaires : tumeurs solides et hémopathies (MDS, LA...)• Séquelles psychologiques

PRINCIPAUX PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES HÉMOPATHIES MALIGNES

Pathologie	Protocole	Drogues
LNH	R-CHOP	Rituximab, Endoxan, Adriblastine, Oncovin, Prednisone
LLC	R-FC	Rituximab, Fludarabine, Endoxan
Hodgkin	ABVD	Adriblastine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine
LAM	3 + 7	Daunorubicine (3 jours), Aracytine (7 jours)
Myélome sujet âgé	MP	Melphalan, Prednisone
Myélome sujet jeune	VelDex	Velcade, Dexaméthasone