

HEMOPATHIES MALIGNES

- classifications (diagnostiques et pronostiques)**
- épidémiologie**
- mécanismes de la cancérogénèse**

P. FENAUX

Hôpital Avicenne - Université Paris 13

(items n° 138 139)

HEMOPATHIES MALIGNES

- **classifications (diagnostiques et pronostiques)**
- **épidémiologie**
- **mécanismes de la cancérogénèse**

P. FENAUX

Hôpital Avicenne - Université Paris 13

Classifications

Basées sur :

- organe ou tissu de point de départ

- caractéristiques des cellules

tumorales :

- . morphologie

- . immuno-phénotype

- . caryotype

- . anomalies génétiques

- . « *puces* » (*microarrays?*)

Classifications pronostiques basées sur:

- extension tumorale
- état général du patient (clinique et biologie)
- paramètres biologiques reflétant la masse tumorale
- anomalies chromosomiques
- anomalies génétiques (puces?)
- évolution sous traitement et sa rapidité (clinique, imagerie, marqueurs moléculaires)

Classification des hémopathies malignes

1. Hémopathies myéloïdes :

a. leucémies aiguës myéloïdes (LAM) :
proliférations myéloïdes avec blocage de
maturation

b. syndromes myéloprolifératifs (SMP) :
proliférations myéloïdes sans blocage de
maturation

c. syndromes myélodysplasiques (SMD) :
proliférations de précurseurs mais avec
hématopoïèse inefficace (apoptose excessive)

2. Hémopathies lymphoïdes :

a. leucémies :

- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

- leucémie lymphoïde chronique (LLC)

b. lymphomes

- hodgkiniens

- non hodgkiniens

c. myélome et maladie de Waldenström :

prolifération médullaire d'un clone de lymphoïde mature sécrétant une Ig monoclonale

LAM

- Environ 2000 nouveaux cas par an
- Fréquence augmentant avec l'âge

1. Classification morphologique :

- prolifération granuleuse :

M1, M2, M3

- prolifération monocytaire :

M4, M5

- prolifération érythroblastique :

M6

- prolifération mégacaryocytaire:

M7

2. Classification immunophénotypique:

3. Classification cytogénétique

2 grands types :

- translocations chromosomiques :

t(15;17), t(8;21), inv(16)

- gain ou perte chromosomique :

-7, +8, 5q-

4. Facteurs pronostiques :

- « masse tumorale » : hyperleucocytose, tuméfaction des organes hématopoïétiques

- caryotype

- anomalies génétiques (mutations NPM1, duplication FLT3)

- évolution sous traitement (cytologie, caryotype, anomalies moléculaires)

LAL

- Prédominance chez l'enfant

- 800 à 900 cas par an

1. Classification morphologique

- L1, L2 : non Burkitt

- L3 : Burkitt

2. Classification immunologique

- B (80 % des cas) : pro B, pré-pré B, pré B

- T (20 % des cas)

3. Classification cytogénétique :

- translocations chromosomiques :

t(9;22), t(1;19), t(8;14)

- gain et perte de chromosomes

4. Facteurs pronostiques :

- âge, sexe
- « masse tumorale » : tuméfaction des OHP, leucocytes circulants
- immuno-phénotype
- caryotype
- réponse précoce au traitement
- maladie résiduelle par biologie moléculaire

Syndromes myéloprolifératifs (1)

- Un signe clinique commun : splénomégalie
- Risque variable d'évolution en LAM

1. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- adultes de 20 à 50 ans
- environ 1200 cas par an
- chromosome Philadelphie (t(9;22) aboutissant à la fusion bcr-abl)
- hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et myélémie. Risque élevé d'évolution en LAM

2. Maladie de Vaquez

- sujets âgés
- 1500 cas par an
- mutation de JAK 2 (90 %)
- à distinguer des polyglobulies secondaires (pas d'autre cause, splénomégalie, atteinte des autres lignées)
- assez faible risque d'évolution en LAM

Syndromes myéloprolifératifs (2)

3. Thrombocytémie essentielle (TE)

- environ 2000 cas par an
- prédominance féminine, adultes d 'âge moyen
- mutation de JAK 2 (50%)
- à distinguer des thrombocytoses secondaires
- risque faible d 'évolution en LAM

4. Splénomégalie myéloïde

- environ 500 cas par an
- sujets âgés
- importante splénomégalie, érythromyélocytémie, myélofibrose
- mutation de JAK 2 (50%)
- faible risque d 'évolution en LAM

Syndromes myélodysplasiques (SMD)

- Maladie du sujet âgé
- Risque important d'évolution en LAM
- 1. SMD sans excès de blastes médullaires :
 - anémie réfractaire (AR) ou anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI)
 - blastes médullaires < 5 %
 - apoptose excessive et précurseurs médullaires
 - faible risque d'évolution en LAM

2. SMD avec excès de blastes médullaires :

- anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
- blastes médullaires entre 5 et 20 %
- risques importants d'évolution en LAM

3. Classification pronostique (IPSS)

- nombre et importance des cytopénies
- blastose médullaire
- caryotype
 - fav: del 5q, del 20q
 - défav: -7, complexe

Lymphomes non hodgkiniens

- 7500 cas par an environ

- classification :

ganglionnaire/extraganglionnaire,
histologique : B ou T

1. LNH B

a. LNH très agressifs de l'enfant et l'adolescent : LNH de Burkitt

b. LNH agressifs : LNH diffus à grandes cellules

c. LNH peu agressifs :

- LNH folliculaire

- LNH du manteau

- LNH du MALT/zone marginale

2. Classification histologique des LNH T (15 % des LNH)

a. LNH T très agressif de l 'enfant : LNH lymphoblastique

b. LNH agressif :

LNH à cellules T périphériques

c. LNH T de faible grade : notamment cutané (mycosis fongoïde)

3. Classification pronostique : IPI

- Stade d 'Ann-Arbor (I, II, III, IV)

- état général (indice OMS : 0, 1, 2, 3, 4)

- lactico-deshydrogénase (LDH)

Maladie de Hodgkin

Environ 1000 cas par an

1. Classification histologique

- type 1 : prédominance lymphoïde
- type 2 : sclérose nodulaire
- type 3 : cellularité mixte
- type 4 : déplétion lymphoïde

2. Facteurs pronostiques

- classification d 'Ann Arbor
- signes cliniques d 'évolutivité
- syndrome inflammatoire

Myélome et maladie de Waldenström

Myélome

Environ 2000 cas par an

- prédominance chez l'adulte âgé
- prolifération plasmocytaire médullaire
secrétant une Ig monoclonale complète ou incomplète (chaîne légère) dans le sérum et dans les urines et entraînant des lyses osseuses

1. Classification immunologique

- fréquent : IgG, IgA, chaîne légère
- rare : IgD, IgE

2. Facteurs pronostiques

- « masse tumorale » : importance de l'Ig monoclonale dans le sérum et les urines, nombre de lyses osseuses, hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie
- paramètres biologiques de masse tumorale : beta 2 microglobuline
- anomalies chromosomiques (chromosome 13 notamment)

Maladie de Waldenström

- prolifération lymphoïde médullaire (lymphoplasmocytaire)
- +
- IgM monoclonale sérique

HEMOPATHIES MALIGNES

- classifications (diagnostiques et pronostiques)
- **épidémiologie**
- mécanismes de la cancérogénèse

Facteurs étiologiques des hémopathies malignes

1. Facteurs génétiques

a. maladie génétique augmentant fortement le risque d 'hémopathie maligne :

- trisomie 21 (→ LAM, SMD)
- maladie de Fanconi, neurofibromatose (→ LAM, SMD)

b. anomalies génétiques augmentant modérément le risque d 'hémopathie maligne (→ LAM, LAL, SMD)

- polymorphismes génétiques pour des enzymes intervenant dans le métabolisme des substances cancérigènes : cytochromes, NQO1, etc.

c. prédisposition familiale de nature inconnue

- LLC, LAM, SMD

2. Facteurs exogènes

a. virus : EBV, HTLV1, HIV, hépatite C
(→ LNH)

b. déficits immunitaires et pathologies auto-immunes (→ LNH)

- déficit immunitaire : constitutionnel ou acquis (HIV)

- pathologies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, etc.

c. Substances carcinogènes

(→ LAM, SMD)

- chimiothérapie antimétabolique

- radiothérapie

- benzène et autres hydrocarbures

- agricoles (herbicides, pesticides, etc.)

HEMOPATHIES MALIGNES

- classifications (diagnostiques et pronostiques)
- épidémiologie
- **mécanismes de la cancérogénèse**

Mécanismes de la cancérogénèse dans les hémopathies malignes

1. Il s'agit d'une cancérogénèse en général en plusieurs étapes.

exemple : LAL de l'enfant

2. Chacune de ces étapes fait intervenir des anomalies génétiques :

- activation d'oncogènes :

* par translocation (t(9;22); t(8;14))

* mutation activatrice (gènes ras)

- par inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs :

*délétion (1 ou 2 allèles)

*mutation ponctuelle

*méthylation , déacétylation (anomalies « épigénétiques »)

3. Exemples de physiopathologie dans des hémopathies malignes :

- LMC : fusion bcr-abl résultant de la t(9;22)
- LAM de type M3 : fusion PML-RAR résultant de la t(15;17)
- LNH folliculaire : activation de bcl2 par t(14;18)
- lymphome de Burkitt : activation de c-myc résultant de la t(8;14)

3. Exemples de physiopathologie dans des hémopathies malignes :

- LMC : fusion bcr-abl résultant de la t(9;22)
- LAM de type M3 : fusion PML-RAR résultant de la t(15;17)
- LNH folliculaire : activation de bcl2 par t(14;18)
- lymphome de Burkitt : activation de c-myc résultant de la t(8;14)

LAM de type M3

- t(15;17) aboutissant à la fusion PML-RAR
- il en résulte :
 1. Inhibition de fonction de RAR α et PML
 2. PML-RAR α a un effet dominant négatif
- thérapeutique ciblée : acide rétinoïque à forte dose

Lymphome de Burkitt

- Associé au plan épidémiologique au paludisme et à l'infection par le virus EBV qui entraîne une stimulation B lymphocytaire
- Sur ces lymphocytes B survient un « accident » génétique → t(8;14).

Mécanismes d 'action des virus dans les hémopathies malignes

1. Mutagénèse insertionnelle
HTLV1 et leucémies T
2. Stimulation lymphocytaire B
virus EBV
3. Déficit immunitaire (défaut d 'immuno-surveillance)
virus HIV