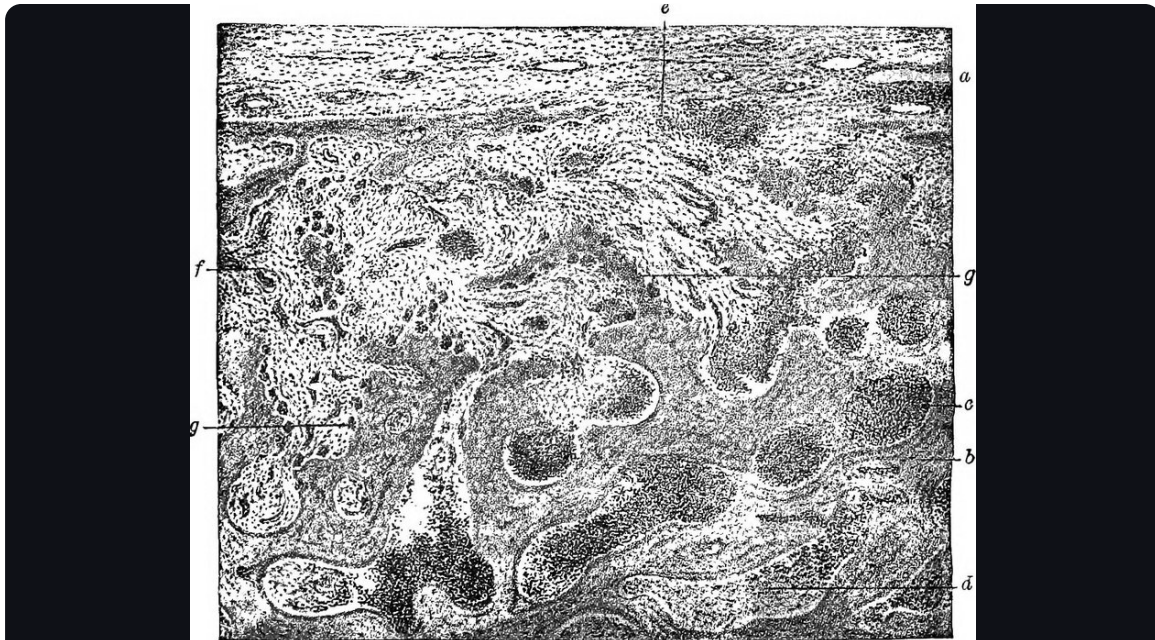


#001

Généralités — définition et classification



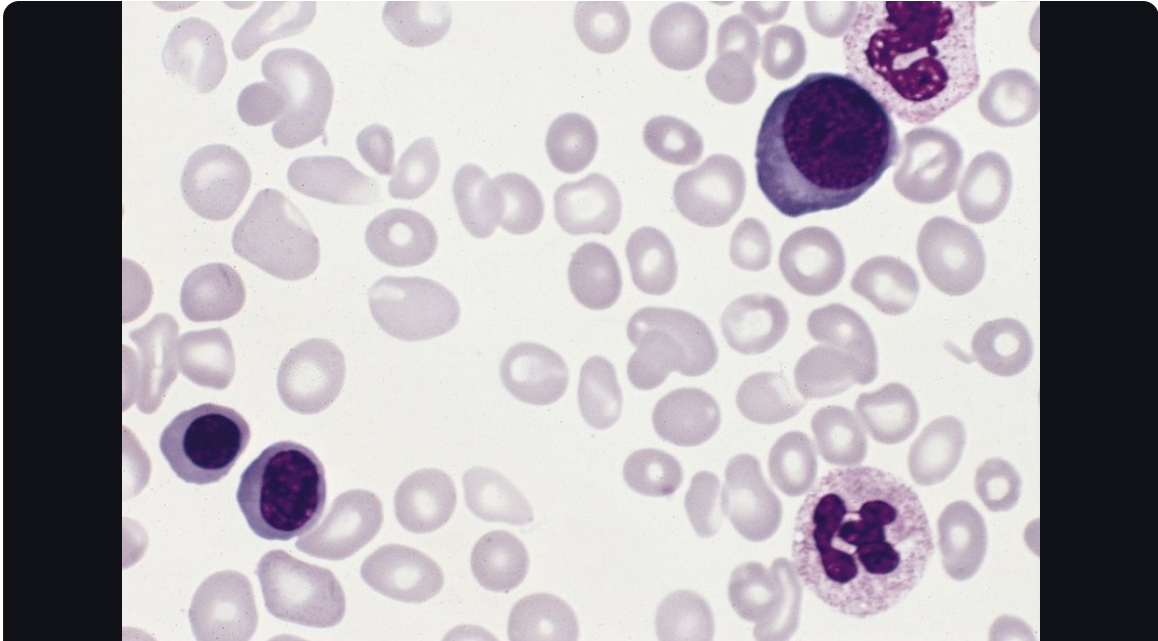
Les syndromes myéloprolifératifs résultent d'une prolifération clonale excessive d'une ou plusieurs lignées myéloïdes matures, à la différence des leucémies aiguës.

Wikimedia Commons (CC)

- 4 entités classiques BCR-ABL négatives : polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive, et la LMC (BCR-ABL positive).
- Point commun physiopathologique : mutation acquise activant une voie de signalisation (JAK2, CALR, MPL) conduisant à une prolifération cellulaire autonome.
- Contrairement aux leucémies aiguës, les cellules produites restent matures et fonctionnelles, expliquant une évolution généralement plus lente.
- Risque évolutif commun à surveiller : complications thrombotiques/hémorragiques, myélofibrose secondaire, transformation en leucémie aiguë.

#002

Polyglobulie de Vaquez



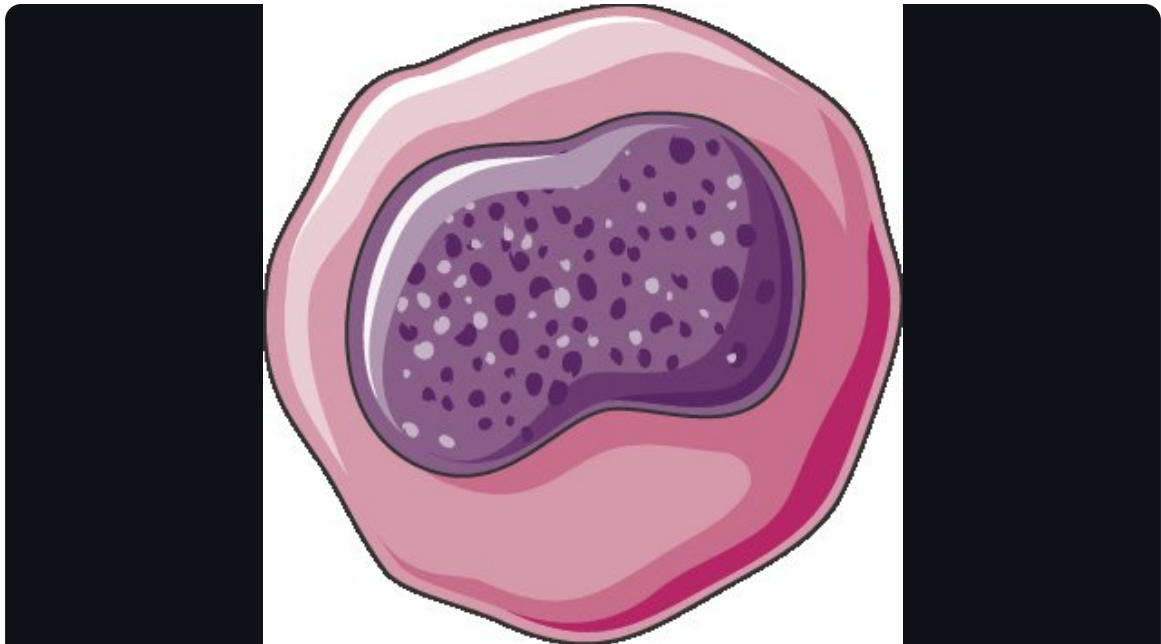
La polyglobulie de Vaquez se caractérise par une production excessive et autonome de globules rouges, indépendante de la régulation normale par l'érythropoïétine.

Wikimedia Commons (CC)

- Définition : élévation de la masse érythrocytaire (Ht >52% homme, >48% femme), le plus souvent associée à la mutation JAK2 V617F (>95% des cas).
- Signes cliniques évocateurs : érythrose cutanéomuqueuse, prurit aquagénique (déclenché par l'eau chaude), érythromélgie, splénomégalie.
- Complication majeure = risque thrombotique artériel et veineux élevé, principale cause de morbi-mortalité, justifiant le traitement.
- Erythropoïétine sérique basse (à l'inverse des polyglobulies secondaires où elle est élevée) : élément d'orientation diagnostique important.

#003

Thrombocythémie essentielle



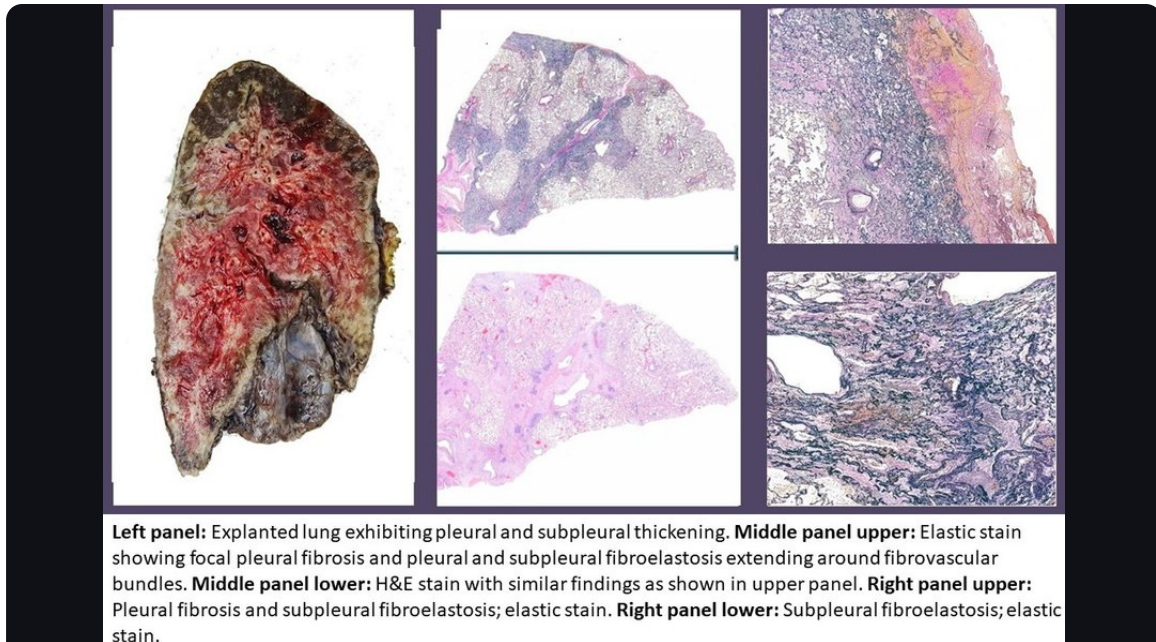
Mégacaryocytes médullaires en excès

Wikimedia Commons (CC)

- Thrombocytose persistante et isolée (>450 G/L), sans cause réactionnelle, associée à une prolifération clonale des mégacaryocytes médullaires.
- Mutations retrouvées : JAK2 V617F ($\sim 60\%$), CALR ($\sim 25\%$), MPL ($\sim 4\%$) ; environ 10-15% des cas sont dits « triple négatifs ».
- Paradoxe clinique : risque à la fois thrombotique (microcirculatoire et macrovasculaire) ET hémorragique en cas de thrombocytose extrême ($>1000-1500$ G/L).
- Souvent découverte fortuite sur une NFS de routine, patient longtemps asymptomatique ; espérance de vie proche de la population générale si bien suivie.

#004

Myélofibrose primitive



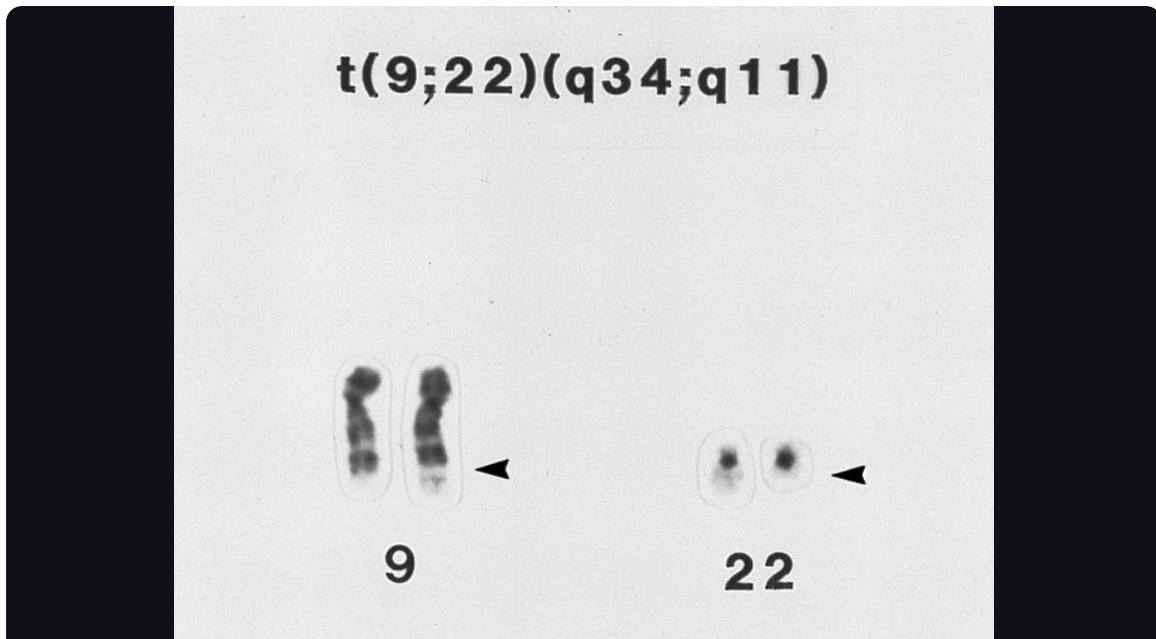
La fibrose progressive de la moelle osseuse, visible à la biopsie ostéo-médullaire, remplace progressivement le tissu hématopoïétique normal.

Wikimedia Commons (CC)

- Forme la plus sévère des SMP classiques : fibrose médullaire progressive conduisant à une insuffisance médullaire et une hématopoïèse extra-médullaire compensatrice.
- Splénomégalie souvent majeure et symptomatique (pesanteur, satiété précoce), liée à l'hématopoïèse extra-médullaire splénique.
- Symptômes généraux fréquents et invalidants : fatigue majeure, sueurs nocturnes, amaigrissement, fièvre — altèrent fortement la qualité de vie.
- Pronostic le plus réservé des SMP classiques, évalué par des scores pronostiques (DIPSS) guidant l'indication d'une greffe de CSH chez les patients éligibles.

#005

Leucémie myéloïde chronique (LMC) — généralités



La translocation t(9;22), créant le chromosome Philadelphie et le gène de fusion BCR-ABL1, est l'anomalie fondatrice et la cible thérapeutique de la LMC.

Wikimedia Commons (CC)

- Translocation t(9;22) créant le gène de fusion BCR-ABL1, codant une tyrosine kinase constitutivement activée : anomalie retrouvée dans 100% des cas.
- Découverte souvent fortuite sur une hyperleucocytose asymptomatique avec myélémie équilibrée (toutes les étapes de maturation granuleuse présentes).
- Évolution naturelle en 3 phases sans traitement : phase chronique (des années), phase accélérée, puis transformation aiguë (crise blastique).
- Splénomégalie fréquente à la découverte, parfois volumineuse, régressant rapidement sous traitement efficace par inhibiteur de tyrosine kinase.

#006

LMC — traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase

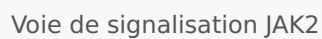


Traitement ciblé par inhibiteur de tyrosine kinase

Wikimedia Commons (CC)

- Révolution thérapeutique majeure : les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, puis génération suivante) ont transformé le pronostic, autrefois sombre, en pronostic proche de la normale.
- Traitement oral quotidien, généralement bien toléré, poursuivi au long cours avec surveillance régulière de la réponse moléculaire.
- Surveillance par PCR quantitative du transcrit BCR-ABL1 dans le sang, à intervalles réguliers, définissant les seuils de réponse moléculaire majeure/profonde.
- Arrêt du traitement (rémission sans traitement) envisageable chez une minorité de patients en réponse moléculaire profonde et stable prolongée, sous surveillance rapprochée.

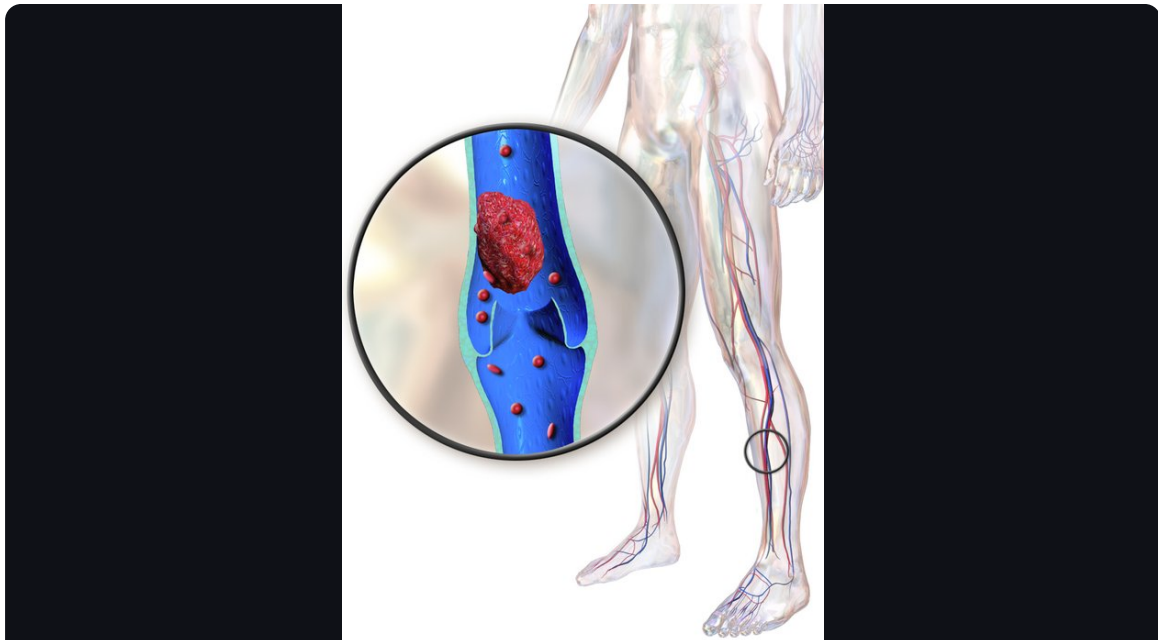
Mutations JAK2, CALR, MPL



- Mutation JAK2 V617F : retrouvée dans >95% des polyglobulies de Vaquez, ~60% des thrombocythémies essentielles et myélofibroses primitives.
- Mutations de CALR (calréticuline) : 2e mutation la plus fréquente en dehors de la Vaquez, associée à un profil pronostique généralement plus favorable.
- Mutations de MPL (récepteur de la thrombopoïétine) : plus rares, retrouvées principalement dans la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose.
- Ces mutations sont désormais des critères diagnostiques majeurs de l'OMS, recherchées systématiquement devant toute suspicion de SMP.

#008

Complications thrombotiques des SMP



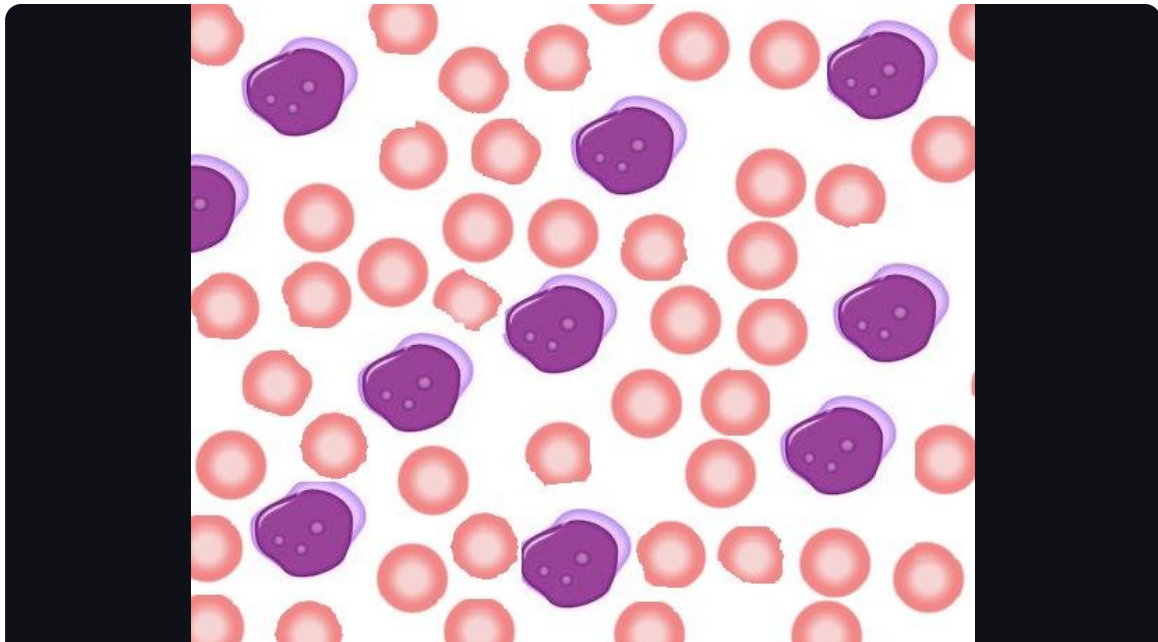
Complication thrombotique artérielle

Wikimedia Commons (CC)

- Principale cause de morbi-mortalité dans la Vaquez et la thrombocyémie essentielle : thromboses artérielles (AVC, infarctus) et veineuses.
- Localisations thrombotiques atypiques évocatrices d'un SMP sous-jacent : thrombose splachnique (syndrome de Budd-Chiari, thrombose porte).
- Stratification du risque thrombotique guidant le traitement : âge >60 ans, antécédent thrombotique, présence de la mutation JAK2 pour la thrombocyémie essentielle.
- Aspirine à faible dose recommandée en prévention primaire chez la majorité des patients, sauf contre-indication ou thrombocytose extrême.

#009

Transformation en leucémie aiguë



Apparition de blastes évoquant une transformation

Wikimedia Commons (CC)

- Risque évolutif à long terme, plus élevé dans la myélofibrose (~10-20% à 10 ans) que dans la Vaquez ou la thrombocytémie essentielle (<5%).
- Signes d'alerte : aggravation rapide des cytopénies, apparition de blastes circulants, splénomégalie rapidement croissante, altération de l'état général.
- Pronostic de la leucémie aiguë secondaire à un SMP nettement plus défavorable que celui des leucémies aiguës de novo, avec réponse limitée à la chimiothérapie standard.
- Surveillance régulière de la NFS tout au long du suivi, essentielle pour détecter précocement tout signe d'évolution vers une phase accélérée ou blastique.

#010

Prise en charge de la polyglobulie de Vaquez



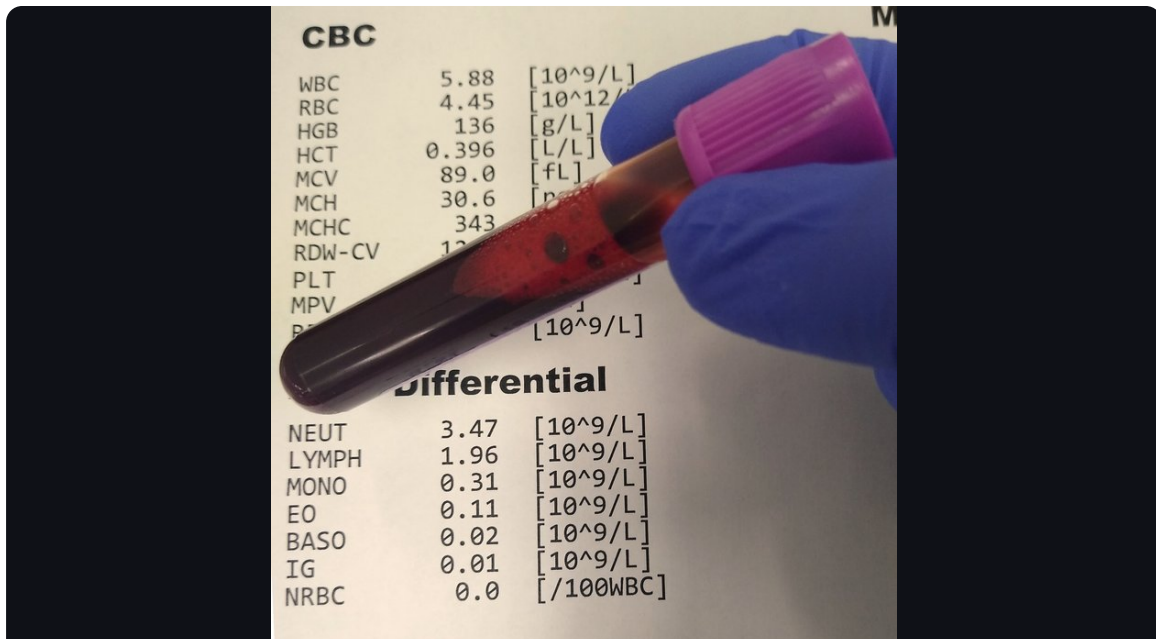
La saignée thérapeutique reste le traitement de première intention pour maintenir l'hématocrite sous le seuil cible ($<45\%$), quel que soit le groupe de risque.

Wikimedia Commons (CC)

- Saignées thérapeutiques : traitement de 1re ligne pour maintenir l'hématocrite cible $<45\%$, quel que soit le groupe de risque du patient.
- Aspirine à faible dose associée systématiquement, sauf contre-indication, en prévention des complications thrombotiques.
- Cytoréduction (hydroxyurée en 1re ligne) ajoutée chez les patients à haut risque : âge >60 ans ou antécédent thrombotique.
- Ruxolitinib (inhibiteur de JAK) en option de 2e ligne en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

#011

Prise en charge de la thrombocythémie essentielle



Évaluation du risque avant traitement

Wikimedia Commons (CC)

- Stratification du risque thrombotique (score IPSET) déterminant l'intensité du traitement : abstention possible dans les formes à bas risque.
- Bas risque (âge <60 ans, sans antécédent thrombotique, sans mutation JAK2) : surveillance simple ou aspirine seule selon le profil mutationnel.
- Haut risque (âge >60 ans ou antécédent thrombotique) : cytoréduction par hydroxyurée en 1re ligne, associée à l'aspirine.
- Anagrélide ou interféron pégylé en options de 2e ligne, notamment chez la femme jeune en âge de procréer (interféron compatible avec la grossesse).

#012

Splénomégalie dans les SMP



Palpation d'une splénomégalie

Wikimedia Commons (CC)

- Résulte de l'hématopoïèse extra-médullaire compensatrice, particulièrement marquée et symptomatique dans la myélofibrose primitive.
- Symptômes associés : pesanteur/douleur de l'hypochondre gauche, satiété précoce par compression gastrique, parfois infarctus splénique douloureux.
- Évaluation systématique par palpation clinique et échographie, avec mesure du débord costal, pour suivre l'évolution sous traitement.
- Splénectomie réservée aux formes très symptomatiques réfractaires au traitement médical, en raison d'une morbidité péri-opératoire non négligeable.

#013

Grossesse et syndromes myéloprolifératifs



Suivi de grossesse à risque

Wikimedia Commons (CC)

- Grossesse à risque accru de complications : fausses couches, retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie, thromboses maternelles.
- Aspirine à faible dose recommandée tout au long de la grossesse, complétée par une HBPM prophylactique selon le niveau de risque individuel.
- Interféron pégylé = seule option cytoréductrice compatible avec la grossesse si nécessaire ; hydroxyurée formellement contre-indiquée (téatogène).
- Suivi multidisciplinaire indispensable associant hématologue et obstétricien tout au long de la grossesse et en post-partum immédiat.

#014

Suivi au long cours



Surveillance biologique régulière

Wikimedia Commons (CC)

- NFS de surveillance régulière (fréquence adaptée au traitement et à la stabilité clinique) pour ajuster le traitement cytoréducteur ou les saignées.
- Réévaluation périodique des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète), à corriger activement car ils potentialisent le risque thrombotique du SMP.
- Surveillance de la taille de la rate et des symptômes généraux, notamment dans la myélofibrose, pour détecter une progression de la maladie.
- Éducation thérapeutique du patient essentielle : reconnaissance des signes de thrombose ou d'hémorragie, observance du traitement au long cours.