

CANCÉROLOGIE DU CHIEN



Julie Lermuzeaux*,
David Sayag**, Laetitia Piane*
et Catherine Trumel*

* Laboratoire central de biologie médicale
** Consultation de cancérologie
Unité de médecine
INP, École nationale vétérinaire de Toulouse
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse

0,05 CFC
par article lu

Origines et classification des leucémies et des syndromes myélodysplasiques chez le chien

De la bonne connaissance des généralités sur l'origine et la classification des leucémies chez le chien dépend la mise en place d'une approche diagnostique et thérapeutique adaptée.

Résumé

► Les leucémies et les syndromes myélodysplasiques font partie des hémopathies malignes. Ils ont pour origine une prolifération clonale d'une cellule hématopoïétique ayant acquis les caractéristiques essentielles du cancer.

Le classement des leucémies se fait principalement selon la lignée cellulaire atteinte et le niveau de maturation des cellules cancéreuses. L'entité la plus fréquemment rencontrée en médecine vétérinaire est la leucémie lymphoïde.

Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par l'altération des cellules souches de la moelle osseuse, entraînant une hématopoïèse inefficace. Il reste des entités encore mal connues en médecine vétérinaire.

cellulaires non lymphoïdes. Ce sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques se caractérisant par une prolifération des lignées cellulaires myéloïdes.

Les leucémies restent des affections rares chez le chien et les atteintes de la lignée lymphoïde sont fortement prédominantes [11]. Les leucémies peuvent être aiguës, lors de prolifération de cellules immatures (blastiques), avec plus de 20 % de blastes dans la moelle, ou chroniques, lorsque ce sont les cellules matures qui prolifèrent.

Les leucémies représentent l'ensemble des cancers qui se développent primordialement dans un tissu hématopoïétique, comme la moelle osseuse dans la grande majorité des cas, mais également la rate, et qui entraînent la production et la circulation de cellules sanguines anormales [6, 9, 11, 14]. Elles appartiennent à la famille des hémopathies malignes, qui englobe toutes les proliférations clonales de cellules circulantes malignes dans les organes hématopoïétiques (moelle osseuse, nœuds lymphatiques, rate et thymus). Au sens strict, une leucémie est caractérisée par un envahissement de la moelle osseuse par ces cellules cancéreuses. Une leucémie peut être "leucémique", c'est-à-dire que des cellules cancéreuses sont observées dans le sang, ou, au contraire, "aleucémique" en l'absence de ces cellules circulantes. Les leucémies sont habituellement nommées, en fonction de leur origine, en syndromes lymphoprolifératifs ou myéloprouliferatifs.

Les syndromes lymphoprolifératifs sont des proliférations de cellules lymphoïdes et regroupent les leucémies lymphoïdes, les lymphomes (caractérisés par une prolifération cellulaire maligne dans les organes lymphoïdes secondaires) et des proliférations plasmocytaires (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström) [14]. Les syndromes myéloprouliferatifs représentent l'ensemble des maladies néoplasiques ou dysplasiques des lignées

1 Origines des leucémies

Dans le déroulement normal de l'hématopoïèse, la différenciation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) génère deux populations de cellules progénitrices (myéloïde ou lymphoïde), elles-mêmes à l'origine des cellules précurseurs des différentes lignées cellulaires sanguines (figure). La division des cellules précurseurs aboutit à la formation de cellules sanguines matures, donc circulantes, à la fin de la cascade de différenciation. Les CSH possèdent la capacité d'autorenouvellement, à l'inverse des générations suivantes qui perdent progressivement cette faculté au cours de leur différenciation [6].

Le mécanisme physiopathologique à l'origine des leucémies est initié par des cellules souches qui ont conservé ou réacquis la capacité de se diviser indéfiniment en raison des modifications diverses de leur génome [2, 3, 6, 7, 10, 11, 14].

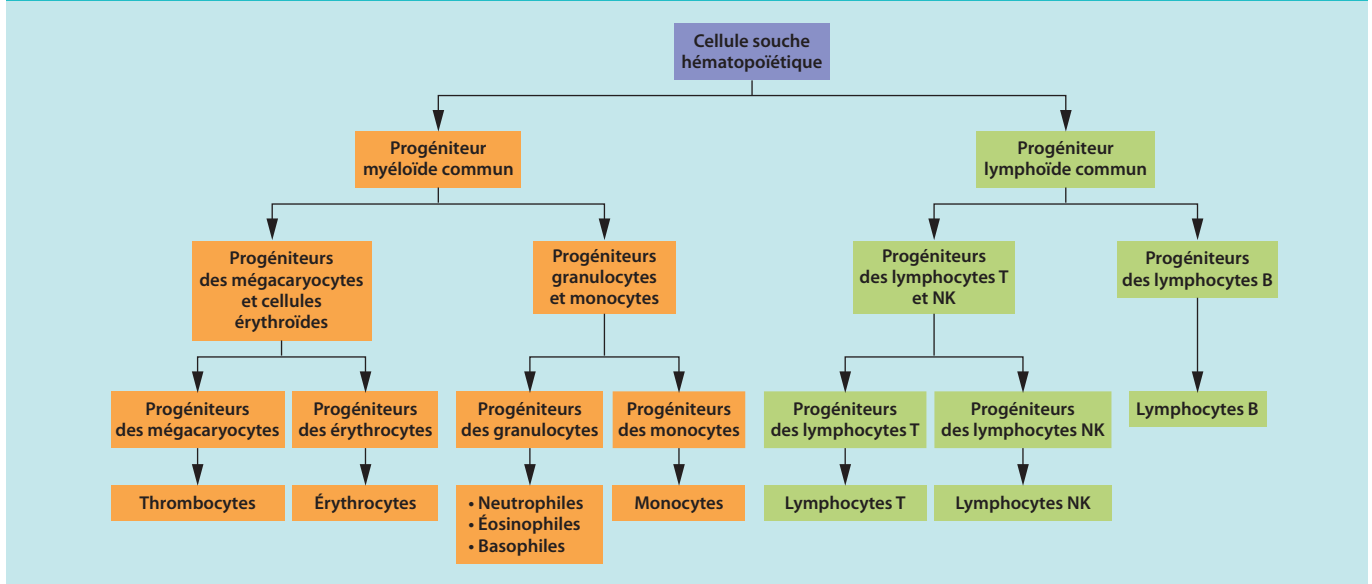
Ce processus peut intervenir à différents niveaux de la cascade de différenciation cellulaire et aboutit à l'envahissement progressif de la moelle par les cellules cancéreuses. À terme, la cascade de différenciation de la lignée cellulaire concernée est interrompue et la formation de cellules matures est arrêtée. Quant aux autres lignées cellulaires, elles sont peu à peu "étouffées" par la prolifération des cellules cancéreuses (myélophthisie) [6].

Conflit d'intérêts

Aucun.

FIGURE

Un modèle général d'hématopoïèse



NK : natural killer
D'après [8].

(1) Voir l'article "Approche thérapeutique des leucémies chroniques chez le chien", de D. Sayag et coll., dans ce numéro.

En médecine humaine, plus de cent mutations génétiques différentes ont été identifiées dans la pathogénie des leucémies aiguës [3]. Dans les leucémies chroniques, la mutation génétique la plus connue est la translocation de Philadelphie qui aboutit à la formation d'un oncogène chimérique *Bcr-ABL* codant pour une protéine tyrosine-kinase du même nom. La mutation *Bcr-ABL* a été mise en évidence lors de leucémie myéloïde chronique (LMC) chez le chien [1] et son étude ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques⁽¹⁾.

2 Classification des leucémies

Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une prolifération clonale de cellules blastiques positives pour le marqueur immunologique des progéniteurs hématopoïétiques (CD34), qui peut concerner la lignée lymphoïde ou myéloïde. Les leucémies aiguës sont définies par un pourcentage de cellules blastiques clonales supérieur à 20 % au sein de la moelle hématopoïétique [6, 9, 12].

LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOÏDES

Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) sont caractérisées par la prolifération de lymphocytes blastiques dans la moelle hématopoïétique ou le sang périphérique [13]. La distinction entre une LAL et un lymphome leucémique est souvent délicate et réside dans leur point de départ. Les LAL débutent dans la moelle osseuse alors que les lymphomes ont pour point de départ un site extramédullaire, comme un nœud lymphatique.

LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES

La classification des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) en médecine vétérinaire a été réalisée pour la première

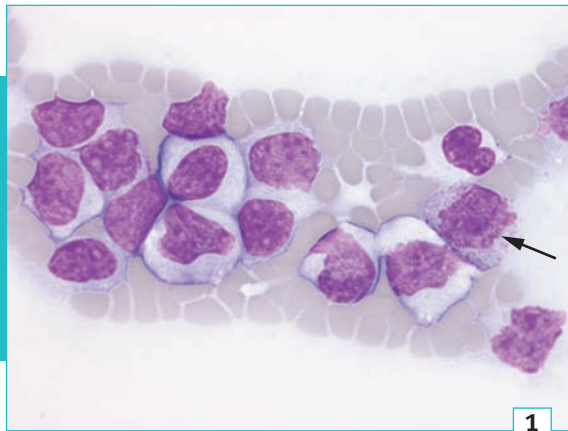
fois dans les années 1990, sur le même modèle que la classification humaine FAB (pour "franco-américano-britannique"). Elle différencie sept types de LAM en fonction de critères cytologiques et immunocytochimiques. Elle a été actualisée en 2001, à la suite des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [9, 12]. La classification des LAM en médecine vétérinaire est toujours l'objet de controverses, entre autres parce que les techniques de diagnostic développées chez l'animal, qui servent de base à la classification OMS, ne sont pas équivalentes à celles utilisées chez l'homme.

Les LAM sont actuellement classées en huit catégories, allant de LAM0 à LAM7, en fonction du type de cellules concerné et de leur proportion au sein de la moelle. Des LAM0 aux LAM5, la lignée myéloïde *stricto sensu* (granulocytaire et monocyttaire) est concernée alors que, dans les LAM6, c'est la lignée érythroïde qui est touchée. Enfin, dans les LAM7, c'est la lignée plaquettaire qui est concernée.

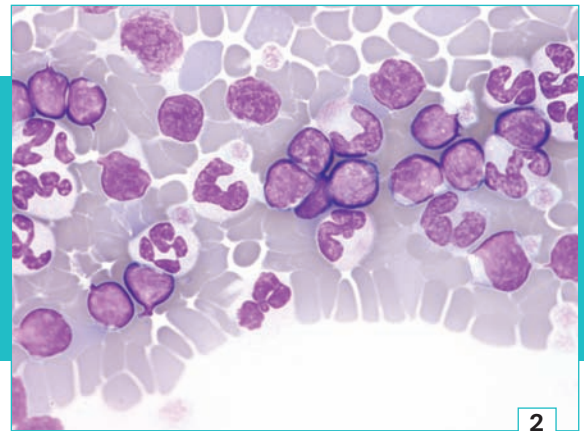
De façon simplifiée, les LAM sont caractérisées de la façon suivante :

- les LAM0, par la prolifération de blastes non différenciés, ce qui les rend morphologiquement non différenciables des LAL (photo 1) ;
- les LAM1 et les LAM2, par la prolifération de myéloblastes dans la moelle ;
- les LAM3, par la prolifération de promyélocytes anormaux. Elles n'ont encore jamais été décrites chez le chien ;
- les LAM4 et les LAM5, par la prolifération de cellules de la lignée monocyttaire ;
- les LAM6, par l'implication de la lignée érythroïde, qui représente alors plus de 50 % des cellules de la moelle (rapport M/E < 1) ;
- enfin, les LAM7, par l'atteinte de la lignée plaquettaire, avec une proportion de mégacaryoblastes supérieure à 20 %.

1. Leucémie myéloïde aiguë chez un chien (coloration de Gomori-Grocott $\times 1\ 000$). Noter la grande taille des cellules blastiques, ainsi que leur aspect monomorphe et peu différencié. Flèche : promyélocyte.



2. Leucémie lymphoïde chronique chez un chien (coloration de Gomori-Grocott $\times 1\ 000$). Noter la petite taille des lymphocytes et l'aspect mature de leur noyau.



PHOTOS : LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE MÉDICALE, ENVT

Leucémies chroniques

Les leucémies chroniques sont caractérisées par la prolifération clonale de cellules matures myéloïdes ou lymphoïdes. Contrairement aux leucémies aiguës, les leucémies chroniques entraînent une prolifération cellulaire lente et harmonieuse, à l'origine d'une augmentation majeure de la proportion de cellules de la lignée atteinte, sans hausse de la proportion de cellules blastiques au sein de la moelle. Elles sont presque toujours caractérisées par une augmentation marquée de la proportion de cellules concernées dans le sang périphérique.

LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) sont caractérisées par l'augmentation marquée de petits lymphocytes matures circulants (photo 2). Elles peuvent être B ou T en fonction du type de lymphocyte concerné. Les LLC B sont caractérisées par une prolifération clonale de cellules de petite taille impliquant la moelle osseuse. À l'inverse, lors de LLC T, qui sont les plus fréquentes chez le chien, la moelle n'est pas toujours infiltrée, mais une splénomégalie est fréquemment observée [12].

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES

Il existe plusieurs catégories de syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC) en fonction de la lignée cellulaire concernée : neutrophilique, éosinophilique, basophilique, érythroïde ou plaquettaire.

La leucémie myéloïde chronique, qui concerne la lignée granulocytaire, est caractérisée par une leucocytose marquée avec une majorité de granulocytes neutrophiles (GNN) matures, ce qui rend difficile sa distinction avec un processus inflammatoire. Les organes hématopoïétiques sont également infiltrés par une lignée myéloïde mature. Les leucémies à éosinophiles et à basophiles restent rarissimes. La polyglobulie primaire (*polycythemia vera*) est une prolifération néoplasique avec conservation d'une différenciation terminale en hématies et se caractérise par une augmentation de la masse sanguine (hématocrite supérieur à 65 %). Elle reste une affection rare pouvant affecter la lignée érythroïde seule le plus souvent, mais également l'ensemble des lignées médullaires.

Enfin, la thrombocytémie essentielle est caractérisée par une thrombocytose persistante (plus de 1 000 000 thrombocytes/ μl) sans autre cause. Elle est généralement associée à une anémie sévère souvent hypochrome et à des troubles hémorragiques et thrombotiques.

À l'examen de la moelle osseuse, la polyglobulie primaire et la thrombocytémie essentielle sont définies par une hyperplasie médullaire avec hyperplasie de la lignée affectée (lignée myéloïde), sans anomalie morphologique majeure et avec persistance des autres lignées.

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent une entité encore mal connue chez les carnivores

TABLEAU

Classification des syndromes myélodysplasiques en médecine vétérinaire

DÉNOMINATION	LIGNÉES TOUCHÉES	ANOMALIES MORPHOLOGIQUES
SMD avec anémie réfractaire (SMD-AR)	Lignée érythroïde	Aucune
SMD avec anémie réfractaire et sidéroblastes annulaires (SMD-ARSA)	Lignée érythroïde	Présentes (sidéroblastes annulaires)
SMD avec cytopénie réfractaire et dysplasie multilignée (SMD-CRDM)	Lignée érythroïde + au moins une autre lignée	Présentes sur les deux lignées
SMD avec anémie réfractaire et excès de blastes (SMD-AREB)	Lignée érythroïde	Entre 5 et 20 % de blastes dans la moelle

SMD : syndrome myélodysplasique. D'après [12].

domestiques, notamment en raison du faible développement en médecine vétérinaire des examens cytogénétiques nécessaires à leur diagnostic. Ils représentent un groupe d'hémopathies malignes caractérisées par l'altération des cellules souches de la moelle osseuse, entraînant une hématopoïèse inefficace (tableau) [12, 14]. Une ou plusieurs cytopénies dans le sang sont observées, ainsi que des anomalies morphologiques des cellules de la moelle ou des cellules circulantes.

Les SMD sont parfois difficiles à différencier des leucémies, d'autant plus que, dans certains cas, ils peuvent évoluer en leucémie. Leur diagnostic repose sur l'observation d'une ou de plusieurs cytopénies et de cellules anormales dans la moelle (et une proportion de blastes inférieure à 20 % pour les SMD avec une anémie réfractaire et un excès de blaste [AREB]). Les SMD sont à différencier des dysmyélopoïèses secondaires (anémies hémolytiques à médiation immune, chimiothérapie, toxiques, lymphome, maladies infectieuses, etc.) par exclusion de ces causes.

Conclusion

La compréhension de l'origine et de la classification des leucémies et des syndromes myélodysplasiques est essentielle pour la détermination de la meilleure approche diagnostique et de la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Des évolutions prochaines de la classification, intégrant notamment des données de génétique comme c'est actuellement le cas en médecine humaine, sont à prévoir. ■

Summary

The origin and classification of leukaemias and myelodysplastic syndromes in dogs

► Leukaemias and myelodysplastic syndromes are part of the group of haematological malignancies. They originate from a clonal proliferation of a haematopoietic cell that has acquired the essential characteristics of cancer. The classification of leukaemia depends mainly on the cell line and the level of maturation of the cancer cells. The most common type of leukaemia seen in veterinary medicine remains lymphoid leukaemias. Myelodysplastic syndromes are characterised by the alteration of bone marrow stem cells, resulting in ineffective haematopoiesis. Myelodysplastic syndromes remain poorly understood in veterinary medicine.

Keywords

leukaemia, myelodysplastic syndrome, blood disorders, haematopoiesis, dog.

1. Cruz Cardona JA, Milner R, Alleman AR et coll. Bcr-ABL translocation in a dog with chronic monocytic leukemia. *Vet. Clin. Pathol.* 2011;40(1):40-47.

2. Druker BJ, Lee SJ. Chronic myelogenous leukemias. In: DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Vol. 2. 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2008:2267-2278.

3. Gilliland DG, Raffel GD. Molecular biology of acute leukemias. In: DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Vol. 2. 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2008:2221-2231.

4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.

5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-674.

6. Helfand SC, Kisseberth WC. General features of leukemia and lymphoma. In: Weiss DJ, Wardrop KJ. Schalm's Veterinary Hematology. 6th ed. Ed. Blackwell Publishing, Ames. 2010:455-466.

7. Kebriaei P, de Lima M, Estey E. Management of acute leukemias. In: DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Vol. 2. 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2008:2232.

8. Overmann JA, Modiano JF, O'Brien TO. Stem cell biology. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6th ed. Blackwell Publishing, Ames. 2010:14-19.

9. Snyder L. Acute myeloid leukemia. In: Weiss DJ, Wardrop KJ. Schalm's Veterinary Hematology. 6th ed. Ed. Blackwell Publishing, Ames. 2010:475-482.

10. Wierda WG, Keating MJ, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukemias. In: DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Vol. 2. 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2008:2278-2292.

11. Vail DM, Young KM. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: Withrow SJ, Vail DM.

Small Animal Clinical Oncology. 4th ed. Ed. Saunders Elsevier, Saint Louis. 2007:699-732.

12. Valli VET. B-Cell tumors. Chapter 69. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6th ed. Ed. Blackwell Publishing, Ames. 2010:491-510.

13. Valli VET, Vernau W. Classification of leukemia and lymphoma. Chapter 64. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6th ed. Blackwell Publishing, Ames. 2010:451-454.

14. Young KM, McEwen EG. Canine acute myeloid leukaemia, chronic myeloproliferative diseases, and myelodysplasia. In: Withrow SJ, Vail DM. Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. Ed. Saunders Elsevier, Saint Louis. 2012:653-658.