

CHRONIQUE HISTORIQUE

La maladie de Béla Bartók : une leucémie cachée, une leucémie vaincue

MOTS-CLÉS : LEUCÉMIE MYÉLOÏDE. TRANSFERASES/ANTAGONISTES ET INHIBITEURS

Béla Bartók's disease: a hidden leukemia, a defeated leukemia

KEY-WORDS: LEUKEMIA, MYELOID. TRANSFERASES/ANTAGONISTS & INHIBITORS

Jean-Louis MICHAUX *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'affection hématologique dont souffrit Béla Bartók lors de son exil aux États-Unis et qui le conduisit à la mort est restée longtemps mystérieuse de même que l'atteinte pulmonaire qui l'accompagnait. Cette évocation historique nous offre l'opportunité d'explicitier les remarquables avancées biologiques et thérapeutiques obtenues dans la leucémie myéloïde chronique au cours de ces dernières décennies.

SUMMARY

The hematological disorder Béla Bartók suffered during his exile in the United States and that led to his death has long remained mysterious, as well as the lung disease that accompanied it. The present historical evocation offers us the opportunity to explain the remarkable biological and therapeutic advances obtained in the field of chronic myelocytic leukemia during the last decades.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Tirés-à-part : Professeur Jean-Louis MICHAUX.

Article reçu le 29 août 2014, accepté le 17 novembre 2014.

Le dossier hématologique de Béla Bartók [1]

Au printemps 1942, Béla Bartók — ce musicien hongrois exilé à New York — souffrit d'un état subfébrile d'allure grippale qui, en raison de sa persistance, conduisit son médecin de famille à faire réaliser une radiographie du thorax chez cet ancien tuberculeux. Des lésions pulmonaires d'allure récente (fig.1) alertèrent le médecin qui conseilla une hospitalisation au *New York Post-Graduate Medical School & Hospital*.

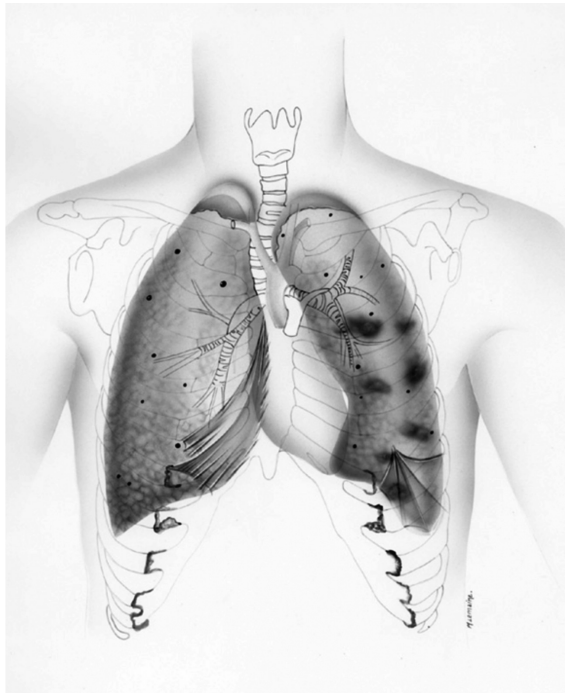


FIG. 1. — Iconographie des lésions pleuropulmonaires de Béla Bartók reconstituée au départ du protocole de la radiographie du thorax du 5 mai 1942.

Les cliniciens newyorkais furent confrontés à un double problème médical qu'ils eurent peine à solutionner. La présence conjointe de lésions pleuropulmonaires cicatricielles d'une tuberculose contractée à l'adolescence et des infiltrats parenchymateux d'aspect floconneux du poumon gauche fut attribuée à une rechute de l'affection tuberculeuse sans que la preuve bactériologique ne fût jamais apportée.

Des anomalies de l'hémogramme portant sur les lignées granuleuse et plaquettaire se révélèrent aussi inattendues qu'inexpliquées (figures 2 a et b). Alors que le nombre de globules blancs était modérément augmenté, la formule leucocytaire décelait une très importante polynucléose basophile, une éosinophilie modérée et la présence de

Copy for Dr. Paul

NEW YORK POST-GRADUATE MEDICAL SCHOOL & HOSPITAL
REPORT ON EXAMINATION OF BLOOD

Chart No. _____ Dr. Paul Specimen taken 5/8/42
 Clinic No. _____ Room 905 Report made _____
 Clinic _____

Name Bartok Bela Age 61 Sex M

Erythrocytes <u>5,536,000</u> per cu. mm.	Leucocytes <u>13,450</u> per cu. mm.
Hemoglobin <u>15.7</u> Grams per 100 cc. <u>94</u> %	Polymorphonuclear neutrophiles <u>57</u>
Color Index _____	Polymorphonuclear eosinophiles <u>8</u>
Reticulocytes _____ %	Polymorphonuclear basophiles <u>12</u>
Platelets _____ per cu. mm.	Lymphocytes <u>20</u>
Bleeding time _____	Monocytes <u>2</u>
Coagulation time _____	Metamyelocytes _____
Parasites _____	Myelocytes <u>N 1 E B</u>
Morphology of red cells:	Premyelocytes _____
Anisocytosis _____	Differential count of _____ white cells
Microcytosis _____ Achromia _____	Normoblasts _____ per 100 white cells
Macrocytosis _____ Polychromasia _____	Megaloblasts _____ per 100 white cells
Poikilocytosis _____ Stippling _____	Myeloblasts _____ per 100 white cells
Average diameter of red cells _____ micra	

REMARKS: _____

Lab. No. D 4271
Examined By Lewin

Form 9 10M 10-41 H. S. P.

FIG. 2 a. — Fac-similé du protocole de l'examen sanguin de Béla Bartók du 8 mai 1942.

Copy for Dr. Paul

NEW YORK POST-GRADUATE MEDICAL SCHOOL & HOSPITAL
REPORT ON EXAMINATION OF BLOOD

Chart No. J 67034 Dr. Paul Specimen taken 5/11/42
 Clinic No. _____ Room 905 Report made _____
 Clinic _____

Name Bartok Bela Age 61 Sex M

Erythrocytes _____ per cu. mm.	Leucocytes <u>15,200</u> per cu. mm.
Hemoglobin _____ Grams per 100 cc. _____ %	Polymorphonuclear neutrophiles <u>57</u>
Color Index _____	Polymorphonuclear eosinophiles <u>7</u>
Reticulocytes _____ %	Polymorphonuclear basophiles <u>13</u>
Platelets <u>1,160,000</u> per cu. mm.	Lymphocytes <u>22</u>
Bleeding time _____	Monocytes _____
Coagulation time _____	Metamyelocytes _____
Parasites _____	Myelocytes <u>N 1 E B</u>
Morphology of red cells:	Premyelocytes _____
Anisocytosis _____	Differential count of _____ white cells
Microcytosis _____ Achromia _____	Normoblasts _____ per 100 white cells
Macrocytosis _____ Polychromasia _____	Megaloblasts _____ per 100 white cells
Poikilocytosis _____ Stippling _____	Myeloblasts _____ per 100 white cells
Average diameter of red cells _____ micra	

REMARKS: _____

Lab. No. D 4337
Examined By Lewin D 4338

Form 9 10M 10-41 H. S. P.

FIG. 2 b. — Fac-similé du protocole de l'examen sanguin de Béla Bartók du 11 mai 1942.

quelques rares cellules immatures de la lignée granulocytaire. De plus le nombre des plaquettes sanguines atteignait des valeurs très élevées. La leucocytose dépassait de peu la limite supérieure de la normale ; par contre les polynucléaires basophiles étaient à un nombre vingt fois supérieur à la normale et les éosinophiles à une valeur deux fois plus élevée qu'à l'ordinaire. Quant aux plaquettes sanguines, leur nombre de 1 160 000 par μ l dépassait de 4 à 5 fois la moyenne.

Soulignons que tant le taux d'hémoglobine que le nombre de globules rouges se situaient à des valeurs normales et que la vitesse de sédimentation était très légèrement accrue. L'examen médullaire n'apportait pas d'explication à l'image sanguine ; les polynucléaires basophiles à 1 ou 2 % étaient à « un nombre bien moindre que dans le sang périphérique ».

Au terme de deux semaines d'observation les conclusions restaient hypothétiques : le rapport médical concluait en une suspicion de tuberculose évolutive et en « une image sanguine inhabituelle mais non caractéristique ». Les médecins en charge de cette énigme médicale réservèrent un diagnostic formel et préconisèrent une surveillance médicale et biologique régulière. Les contrôles sanguins (tableau 1) réalisés par le médecin de famille soulignèrent le caractère chronique de l'affection alors que l'état général se dégradait inexorablement et que l'état subfébrile se transformait, peu à peu, en fièvre ondulante. Le malade perdait plusieurs kg. De vives douleurs articulaires firent leur apparition. Devant cette aggravation inquiétante de l'état clinique l'avis d'un éminent hématologue, le professeur Nathan Rosenthal de la *Columbia University*, fut sollicité à deux reprises. La fièvre restait élevée, l'amaigrissement devenait impressionnant, les anomalies hématologiques persistaient avec une importante basophilie et une thrombocytose majeure. Un nouvel examen de la moelle mettait en évidence une augmentation marquée de l'activité des mégacaryocytes. Le protocole concluait de la sorte : « Ces particularités ne sont pas inhabituelles dans un état de thrombocythémie essentielle associée à une polycythémie ». Au cours de cette dégradation de l'état général — des fièvres journalières à 40° C, un poids voisinant 40 kg (BMI à 15) — un Bartók moribond s'enferma dans un mutisme et refusa toute hospitalisation. Il fallut l'insistance de son médecin de famille et l'intervention efficace de l'Université Harvard pour activer des démarches médicales urgentes. En mars 1943, l'hospitalisation se fit au *Mount Sinai Hospital* de New York dans le service de pneumologie du docteur Bernard S. Oppenheimer. Le rapport manuscrit d'observation à l'attention du professeur Meritt de Harvard et de son médecin traitant établissait le diagnostic de tuberculose pulmonaire évolutive et confirmait la polycythémie ¹. Quatre séances de radiothérapie sur les membres inférieurs furent appliquées pour cette dernière affection.

Avançons que ces résultats hématologiques associant une hyperleucocytose granuleuse, une très importante basophilie associée à une hyperéosinophilie, une myélémie modérée et une hyperthrombocytose majeure pouvaient... et devaient faire évoquer le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

¹ Ce fut le diagnostic révélé au malade.

TABLEAU I. — Évolution des résultats des examens hématologiques de Béla Bartók de mai 1942 à mars 1943.

	08.05.1942	11.05.1942	12.06.1942	05.11.1942	22.12.1942	09.03.1943	22.03.1943
Hémoglobine (g/100 ml)	15,7	-	-	-	-	-	-
(%)	94	-	100	97	105	90	92
Globules rouges (/μl)	5 530 000	-	5 280 000	5 740 000	6 750 000	5 500 000	5 330 000
Globules blancs (/μl)	13 450	15 200	12 000	12 800	16 000	13 800	13 500
Myéloblastes (%)	-	-	-	-	2	-	-
Muécocytes neutrophiles	1	1	1	5	5	1	1
Polynucléaires non segmentés	-	-	6	1	14	11	17
Polynucléaires neutrophiles	57	57	60	62	56	65	65
Polynucléaires éosinophiles	8	7	10	13	8	5	5
Polynucléaires basophiles (%)	12	13	15	13	5	2	6
Lymphocytes (%)	20	22	6	1	9	16	43
Monocytes (%)	2	-	1	9	1	0	2
Plaquettes sanguines (μl)	-	1 160 000	-	-	1 420 000	660 000	700 000

La suite fut marquée par une très lente mais progressive amélioration de l'état général : la fièvre s'amenda peu à peu, les douleurs articulaires s'estompèrent et le malade gagna du poids. Contre toute attente les infiltrats pulmonaires disparurent et l'hémogramme se normalisa au bout de quelques mois. Le convalescent reprit goût à la vie, le musicien trouva de nouvelles sources d'inspiration. Deux œuvres musicales célèbres fêtèrent la renaissance du compositeur accablé depuis un an et demi par cette mystérieuse maladie : le *Concerto pour orchestre* que lui avait commandé le célèbre chef d'orchestre Koussevitzki et la *Sonate pour violon solo* écrite pour son ami Yehudi Menuhin. Cette dernière œuvre est considérée par les musicologues comme son testament musical.

Dans la suite, une nouvelle poussée de la maladie se manifesta par un état sub-fébrile et des douleurs spléniques ; la rate était augmentée de volume et les globules blancs atteignaient près de 30 000 par μl. Des séances de radiothérapie au niveau de la rate amenèrent une nouvelle stabilisation de l'affection. Pour un temps limité cependant. Des ennuis de santé multiples ponctuèrent l'évolution de la maladie. Une résistance au traitement s'installait progressivement. Une pneumonie nécessita l'administration de pénicilline en séjour hospitalier. La dernière phase se déroula, rapide et fatale, par une croissance incontrôlable des globules blancs, dans un tableau de fièvre, d'une profonde lassitude, de douleurs osseuses, d'infections multiples, de saignements disséminés. Les globules blancs s'élevaient au début septembre 1945 à 250 000 par μl. D'un caractère immature au départ, ces cellules s'étaient mutées en cellules leucémiques blastiques. L'anémie était intense, le nombre des plaquettes effondré. La maladie subissait une métamorphose en leucémie aigüe qui entraîna le décès de Bartók le 26 septembre 1945 après 40 mois d'évolution.

Trois années et quatre mois se sont écoulés entre la découverte hématologique insolite et le décès du compositeur occasionné par la leucémie. Existe-t-il des

facteurs qui permettaient de prévoir l'évolution de la maladie et d'en préciser le pronostic ? Une large étude sur ce sujet a fait date et autorité ; elle allie la simplicité du programme à la solidité de l'acquis [2]. Sokal, hématologue américain, a proposé à partir de quatre renseignements cliniques et biologiques simples une formule mathématique qui prédit la probabilité de la survie des malades : l'âge, le pourcentage de blastes sanguins, le nombre de plaquettes et la taille de la rate mesurée en cm sous le gril costal. Ces quatre données recueillies au diagnostic permettent de calculer l'index dit « de Sokal », établi au départ de cohortes de patients atteints de leucémie myéloïde à la phase chronique de la maladie et suivis dans différents centres hématologiques. La survie médiane de ces malades fut de 47 mois. Cet index pronostique a réparti les malades en plusieurs groupes dont la probabilité de survie médiane s'étala entre 2 et 5 ans et demi. Si nous calculons et appliquons cet index au cas de Bartók, le risque relatif de 1.28 donne une probabilité de survie légèrement supérieure à trois ans ce qui se vérifia dans les faits.

Les progrès biologiques et thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique

Une étape importante dans la compréhension de ces pathologies au visage pléomorphe fut franchie, en 1951, grâce à la pertinente publication de Dameshek [3] qui débutait son éditorial en ces termes : « Avec l'expérience accumulée, il devient de plus en plus évident que les cellules de la moelle osseuse — érythroblastes, granulocytes, mégacaryocytes — prolifèrent souvent *en masse*, c'est-à-dire dans une unité plus que comme éléments séparés ». Il proposait de regrouper ces différentes affections — polycythémie, leucémie myéloïde chronique, thrombocythémie, splénomégalie myéloïde — dans un cadre unificateur de Syndrome myéloprolifératif, s'appuyant sur l'analogie d'une symptomatologie fort semblable et évoquant les ponts unissant ces différentes entités. Il leur reconnaissait des liens de parenté.

Moins de dix ans plus tard, un chromosome minuscule allait bouleverser nos connaissances médicales et tracer le chemin de la compréhension du mécanisme de la malignité. À l'automne 1960, Nowell et Hungerford [4], deux chercheurs de Philadelphie, découvraient un chromosome anormalement petit dans les cellules sanguines de patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Cette découverte, rapidement confirmée par d'autres, conduisit à dénommer ce chromosome anormal « chromosome de Philadelphie ». C'était la première maladie maligne qui s'identifiait par un marqueur chromosomique. La grande majorité — 95 % — des personnes atteintes de cette leucémie portent dans leurs cellules sanguines ce chromosome nain. Celui-ci est acquis durant la vie par un processus de mutation au niveau d'une cellule souche hématopoïétique — une cellule mère — ce qui explique la présence de ce marqueur au niveau des différentes lignées médullaires ; ces cellules souches donnent naissance aux globules blancs granuleux, aux globules rouges, aux plaquettes sanguines. Cette constatation engendrait le concept original de maladie clonale.

La découverte ultérieure précisa la complexité de cette anomalie et ouvrit la voie à des recherches originales et prometteuses. Janet Rowley [5], cytogénéticienne amé-

ricaine, décelait par la coloration spécifique des chromosomes qu'un échange — une translocation — de matériel génétique s'était opéré entre le chromosome 22, ce petit chromosome amputé, et le chromosome 9 ; ce transfert réciproque fut appelé la translocation t(9 ; 22)(q34 ; q11). Ceci résulte en la fusion d'une partie du gène *BCR* (*breakpoint cluster region*) du chromosome 22 avec une partie du gène *ABL* (*Abelson murine leukemia*) du chromosome 9 [6]. La protéine de fusion issue de ce gène *BCR-ABL* est une protéine chimérique ayant une activité de tyrosine kinase qui conduit à une prolifération cellulaire dérégulée et à l'éclosion de la leucémie. La responsabilité de ce gène dans l'induction de la leucémie fut confirmée par Daley [7] : la greffe d'une moelle dans laquelle le gène *BCR-ABL* a été introduit par un rétrovirus fait éclore chez la souris receveuse une leucémie myéloïde chronique.

La compréhension de ce mécanisme orienta les recherches dans l'espoir de contre-carrer et inhiber ce processus pathologique. Des essais cliniques avec une anti-tyrosine kinase, — imatinib mésylate² — administrée à des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ont conduit à des résultats bouleversants [8]. Cette molécule entraîne la mort des cellules porteuses du chromosome de Philadelphie sans altérer les cellules normales. Dans une étude randomisée de patients atteints de leucémie myéloïde chronique, l'imatinib s'est montré nettement plus efficace que l'association de référence interféron α et cytarabine à faible dose tant dans l'obtention d'une rémission complète que dans la réponse cytogénétique [9]. Véritable révolution, ce traitement est rapidement devenu le traitement de référence : l'imatinib conduit à une rémission hématologique complète chez 96 % des patients et, chez 69 % des patients, à une rémission cytogénétique complète dans l'année suivant le début du traitement [10]. Des effets indésirables surviennent au cours de ce traitement tels qu'une résistance liée à des mutations géniques et des intolérances médicamenteuses. Celles-ci se marquent par des crampes au niveau des jambes, ainsi que des œdèmes touchant notamment le visage, en particulier les paupières. Une asthénie, une prise de poids sont également parfois rapportées, ainsi que des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Pour faire face à ces résistances et/ou intolérances, de nouvelles molécules inhibitrices de la protéine tyrosine kinase ont été synthétisées : dasatinib³, nilotinib⁴, bosutinib⁵, et ponatinib⁶. L'utilisation de ces médicaments s'est montrée efficace chez un grand nombre de patients résistants à l'imatinib [11]. De plus ils entraînent une meilleure réponse hématologique et cytogénétique [12]. En outre l'apparition de mutations géniques est moins fréquente sous nilotinib que sous imatinib [13]. Le traitement est à poursuivre indéfiniment à la même dose au risque d'assister à des rechutes de la maladie [14, 15]. Toutefois, on envisage maintenant l'arrêt du traitement chez les malades dont la réponse moléculaire à l'inhibiteur de tyrosine kinase est profonde (pas de maladie résiduelle avec

² Gleevec ou Glivec de Novartis.

³ Sprycel[®] de Bristol-Myers-Squibb.

⁴ Tasigna[®] de Novartis.

⁵ Bosulif[®] de Pfizer.

⁶ Iclusib[®] de Ariad Pass.

une sensibilité de 4.5 log) et prolongée (généralement durant 2 ans) [16]. Des recommandations et des conseils thérapeutiques pour la prise en charge des malades atteints de leucémie myéloïde chronique et traités par les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été proposés par un panel d'experts européens [17]. Ces directives, réadaptées à plusieurs reprises [18, 19], précisent les mesures de la surveillance médicale, les critères de la réponse médicamenteuse et l'orientation thérapeutique de première et de seconde intention. Les recherches moléculaires déterminent les critères de réponse optimale à différents moments de la thérapeutique. En cas d'échec thérapeutique des inhibiteurs de la tyrosine kinase, d'autres choix de traitement restent disponibles parmi lesquelles l'omacetaxine (homoharringtonine), active dans la leucémie myéloïde chronique, conduit à des rémissions hématologique et cytogénétique [20] et la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui, depuis l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase, a vu ses indications réduites aux rares cas d'échappement au traitement médicamenteux.

L'étiologie des lésions pulmonaires

L'origine des lésions floconneuses du poumon gauche reconnues sur la radiographie du thorax de mai 1942 est restée mystérieuse durant toute son évolution et le diagnostic de tuberculose pulmonaire émis à plusieurs reprises ne fut jamais authentifié sur le plan bactériologique.

Rappelons que l'adolescent Bartók dut interrompre ses études à plusieurs reprises en raison d'épisodes infectieux pulmonaires marqués par des fièvres prolongées, de la toux productive, des expectorations hémoptoïques. La première atteinte eut lieu lors de sa dernière année de lycée en 1899 ; il allait avoir 18 ans et se préparait à entrer au Conservatoire de Musique de Budapest. Le médecin de famille lui imposa du repos et lui interdit de fréquenter l'école et de jouer du piano. Deux mois de convalescence dans les alpes autrichiennes lui redonnèrent santé et vigueur. Sa première année d'enseignement musical fut émaillée de bien des difficultés : fatigue anormale, fébricules, poussées de bronchite récidivante. Son état de santé était précaire à un point tel que certains enseignants lui conseillèrent d'opter pour une autre orientation professionnelle. Les vacances d'été se passèrent de nouveau à la montagne et furent gravement perturbées par des fièvres élevées et de la toux. Un médecin diagnostiqua une pneumonie. L'étudiant dut s'aliter pendant un mois et poursuivre son séjour vacancier en Autriche. De retour à son domicile, un avis médical sollicité auprès d'un médecin spécialiste fut alarmant : le praticien décréta que la maladie était fatale. Le verdict d'un second médecin fut moins défaitiste ; l'affection pulmonaire était curable au prix d'un repos de plusieurs mois à la montagne. Sept mois de séjour médical dans le Sud-Tyrol lui furent salutaires : l'affection semblait vaincue !

Aucun écrit médical de ces années se rapportant à Bartók ne cite le nom de tuberculose ; cette maladie était redoutée par sa gravité ; elle prit des proportions épidémiques effroyables au cours de l'industrialisation du XIX^e siècle et se révélait la

cause principale de décès à cette époque. Elle resta très longtemps une affection redoutable et appréhendée ; les familles confrontées à la maladie d'un des leurs taisaient le mot et masquaient la vérité. La tuberculose était extrêmement répandue en Hongrie qui était, à ce moment, le pays le plus affecté de l'Europe centrale et du Sud-Est. Aussi avait-elle acquis dans le jargon local la dénomination de « *Morbus hungaricus* ».

La radiographie du thorax du 5 mai 1942 demandée par le médecin de famille objective les séquelles des atteintes pleuropulmonaires anciennes : remaniement cicatriciel des deux sommets pulmonaires, déviation de la trachée vers la droite, multiples petites calcifications disséminées dans les deux champs pulmonaires, nombreuses adhérences pleurocardiaque, costophréniques et costodiaphragmatiques. Toutes ces lésions cicatricielles traduisent les atteintes récidivantes de tuberculose pleuropulmonaire survenue durant son adolescence. Les densités d'apparence floue et mouchetée disséminées dans le champ pulmonaire gauche n'ont pas trouvé une explication formelle. Alors que certains médecins spécialistes prônaient leur origine tuberculeuse, la recherche de BK est toujours restée vaine. Beaucoup d'autres hypothèses ont été soulevées : infections bactériennes et mycotiques, atteintes systémiques, telle la sarcoïdose, et autres ... Aucune preuve formelle n'a été apportée à ces hypothèses diagnostiques. Ces lésions mystérieuses ont particulièrement intrigué les différents médecins en charge du problème de santé de Bartók au point qu'un des leurs déclara à son patient : *It's a baffling case*⁷.

Les fièvres finirent par s'amender au bout de quelques mois et concomitamment l'état général s'améliora : le musicien déclarait : « Je me sens quasi normal, la sensation de fatigue a disparu... ». Par ailleurs, l'hémogramme s'était normalisé. Les images floconneuses du poumon s'estompèrent progressivement et disparurent complètement : « le Dr Leetch, sur base de la fulgurante amélioration visible sur les radiographies dit que ceci ne peut en aucun cas être de la tuberculose, parce qu'à mon âge la tuberculose ne peut s'améliorer aussi rapidement (ainsi le dit-il)... ».

Une relation clinique semble évidente entre la leucémie, la fièvre et les lésions infiltratives pulmonaires. En l'absence d'étiologie infectieuse prouvée, il y a lieu d'envisager les complications non infectieuses de ce syndrome myéloprolifératif. Leur origine est très variée et leur manifestation fort variable [21]. L'atteinte pulmonaire peut être une localisation d'un syndrome tumoral lié à une hématopoïèse extra-médullaire soit sous forme d'un tableau de pneumopathie infiltrante diffuse soit sous forme d'infiltrats en foyers correspondant à des images de chlorome [22]. Des épanchements pleuraux leucémiques s'observent également dans de telles situations.

Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se rencontre dans les syndromes myéloprolifératifs [23] ; elle est liée, d'une part à l'infiltration du parenchyme pulmonaire par les cellules hématopoïétiques ou hématopoïèse extramédullaire, mais aussi à la thrombose artérielle pulmonaire due à la thrombocytose et à

⁷ C'est un cas déroutant.

l'érythroblastose. Une corrélation a été retrouvée entre le nombre de plaquettes et la sévérité de l'hypertension artérielle pulmonaire. Une obstruction artérielle pulmonaire par des mégacaryocytes a pu être démontrée dans deux cas, suggérant un rôle de la lignée plaquettaire dans la pathogénèse de l'HTAP. Cette hypothèse vasculaire avait déjà été évoquée dès 1941 par Fiessinger et Fauvet [24]. Les auteurs présentaient l'histoire d'une malade leucémique pour laquelle les radiographies mettaient en évidence des images pulmonaires infiltratives. L'origine de celles-ci faisait suite à des thromboses vasculaires, ce qui correspond à l'obstruction de petits vaisseaux pulmonaires par l'amas de globules blancs.

La protéinose alvéolaire peut trouver son origine dans un syndrome myéloprolifératif : les alvéoles sont remplies de matériel granuleux, c'est-à-dire du surfactant pulmonaire qui est constitué de protéines et de phospholipides. La symptomatologie traduit l'insuffisance respiratoire profonde et chronique. L'évolution se fait parfois vers l'insuffisance respiratoire grave et se complique des surinfections pyogènes.

Une affection particulière décrite par Sweet [24] mérite d'être mentionnée ici : dans un contexte d'altération de l'état général avec fortes fièvres, des papules ou des nodules cutanés de quelques centimètres de moyenne ayant tendance à la coalescence pour former des plaques bien délimitées se développent sur les membres et sur la face ou sont même généralisées ; ces lésions cutanées sont ressenties sous forme de douleur ou de brûlure. D'autres atteintes sont également habituelles : arthralgies très invalidantes, lésions oculaires, manifestations pulmonaires. Les signes fonctionnels sont toujours présents : toux, douleur thoracique, dyspnée. La radiographie n'est jamais normale. Les atteintes pulmonaires du syndrome de Sweet se caractérisent par l'apparition d'images infiltratives visibles sur les radiographies thoraciques. Celles-ci montrent des infiltrats interstitiels uni- ou bilatéraux, une opacité unique ou multiple parfois excavée. Ce syndrome est associé dans près de 20 % des cas à un cancer et principalement à des hémopathies malignes : leucémie aiguë, syndrome myéloprolifératif, syndrome myélodyslasique [25]. L'évolution clinique de l'atteinte pulmonaire est parallèle à celle de la peau, sensible à la corticothérapie.

Dans le cas de Bartók, l'origine précise des lésions pulmonaires récentes ne put être déterminée ; aucun procédé d'investigation performante n'était à la disposition des cliniciens qu'il soit réalisable par iconographie ou qu'il soit obtenu par prélèvement biopsique. L'examen clinique restait l'élément principal d'investigation. Le docteur Julius Holló, médecin traitant de Bartók, transcrit dans le dossier de son patient des renseignements cliniques au début de l'affection : foie +++ , rate + , petite nodosité de la cuisse 11 mm ⁸. L'infiltration tumorale du foie est constante au cours de la leucémie myéloïde chronique. Elle est portale et sinusoidale, faite de myélocytes, métamyélocytes et polynucléaires en proportions variées [26]. Dans le cas présent, l'hypertrophie hépatique semble nettement plus importante que celle de la rate ; est-elle liée à une hypertension artérielle pulmonaire ? Quant au nodule

⁸ *máj* +++ , *lép* + , *kis csomó combon* 11mm.

cutané, il ne semble pas avoir fait l'office d'investigation particulière. Son origine reste donc aussi mystérieuse que les lésions pulmonaires. S'agirait-il d'une infiltration cutanée liée à la maladie appelée leucémie ? Ces lésions se présentent sous forme de nodosités de taille variable de l'ordre du cm de diamètre, de couleur rose rouge parfois bleuté prune, légèrement tuméfiées, indurées et habituellement multiples ; elles sont plus communes dans les leucémies myélomonocytaires.

Notre vision des événements propose de réunir la dégradation de l'état santé, les images pulmonaires erratiques, le tableau hématologique insolite sous un dénominateur commun : la leucémie myéloïde chronique avec des localisations organiques dominantes : le foie, la peau et peut-être le poumon.

REMERCIEMENTS

L'auteur souhaite adresser ses remerciements au professeur André Delannoy pour ses conseils éclairés.

RÉFÉRENCES

- [1] Michaux JL. Solitude Bartók. Une leucémie cachée. Lausanne, L'Âge d'Homme, 2003.
- [2] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, *et al.* Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984 Apr; 63(4), 789-99.
- [3] Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-5.
- [4] Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132:1497.
- [5] Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973 June 1;243(5405):290-3.
- [6] Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, *et al.* Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1983 Nov 17-23;306(5940):239-42.
- [7] Daley GQ, van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990 Feb 16;247(4944):824-30.
- [8] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Medicine*. 1996 May;2(5):561-6.
- [9] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
- [10] Druker, Guilhot F, O'Brien SG, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- [11] Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, *et al.* Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014 Apr 10; 123(15):2317-24.

- [12] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- [13] Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, *et al.* Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood.* 2013 May 2;121(18):3703-8.
- [14] Rousselot P, Huguet F, Réa D, *et al.* Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007 Jan 1;109(1):58-60.
- [15] Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, *et al.* Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 10;32(5):424-30.
- [16] Ross DM, Hughes TP. How I determine if and when to recommend stopping tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 2014 Jul; 166(3):3-11.
- [17] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, *et al.* Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006 Sep 15;108(6):1809-20.
- [18] Baccarani M, Cortes J, Pane F, *et al.* Chronic myeloid leukemia : an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10; 27(35):6041-51.
- [19] Baccarani M, Deininger M.W, Rosti G, *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):872-84.
- [20] O'Brien S, Kantarjian H, Keating M. *et al.* Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase. *Blood.* 1995 Nov 1;86(9): 3322-26.
- [21] Lamour C, Bergeron A. Complications pulmonaires non infectieuses des maladies myéloprolifératives et des syndromes myélodysplasiques. *Revue des maladies respiratoires.* 2009 juin 6; 26(6):655-665.
- [22] Takasugi JE, Godwin JD, Martin SI, Petersdorf SH. Intra thoracic granulocytic sarcomas. *Journal of Thoracic Imaging.* 1996 Summer ;11(3):223-30.
- [23] Dingli D, Utz J.P, Krowka MJ, *et al.* Unexplained pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in chronic myeloproliferativ disorders. *Chest* 2001 Sep;120(3):801-8.
- [24] Fissinger N, Fauvet J. Le poumon leucémique. *Presse médicale.* 1941;37:449-51.
- [25] Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964 Aug-Sep;76:349-56.
- [26] Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome : review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988 Dec;6(12):1887-97.
- [27] Lavabre-Bertrand T, Jourdan E, Bureau JP, Blanc P. Foie et syndrome myéloprolifératif. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Feb;26(2):136-45.