

Les leucémies aiguës myéloblastiques



Dr A. KRIM,
Pr M A. BEKADJA,
 Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire,
 EHU 1^{er} Novembre d'Oran.

Résumé

Les leucémies aiguës myéloblastiques sont des hémopathies malignes hétérogènes du point de vue cytologique, cytogénétique et moléculaire. Leur incidence en Europe et aux USA, varie de 3 à 5 par 100.000 habitants par an ; alors qu'elle est plus faible en Algérie. Leur diagnostic est en général facile ; essentiellement cytologique. La cytogénétique et la biologie moléculaire constituent actuellement un bilan indispensable dès le diagnostic afin d'individualiser les groupes pronostiques et d'adapter la stratégie thérapeutique.

>>> Mots-clés :

Leucémie, LAM, Algérie, EHU 1^{er} Novembre

Abstract

Acute myeloid leukemia is a malignant hemopathy, cytologically, cytogenetically and molecularly heterogeneous. Its annual incidence in Europe and in USA varies from 3 to 5 per 100.000 inhabitants ; while it is lower in Algeria. Its diagnosis is generally easy; essentially cytological. Cytogenetics and molecular biology presently constitute an essential assessment at the time of diagnosis in order to individualize the prognostic groups and adapt the therapeutic strategy.

>>> Key-words :

Leukemia, AML, Algeria, EHU 1st November

Introduction :



Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies malignes qui représentent le motif d'hospitalisation le plus fréquent dans les services d'hématologie. Elles constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique, car souvent elles engagent rapidement le pronostic vital. Leur prise en charge initiale est l'apanage du médecin généraliste qui joue un rôle essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des complications, ensuite le relais est pris par les hématologues pour un traitement spécialisé.

Qu'est-ce qu'une leucémie aiguë ?

La leucémie aiguë est un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par l'expansion clonale au niveau de la moelle osseuse de cellules immatures (blastes), appartenant soit à la lignée myéloïde, soit à la lignée lymphoïde. Ces cellules jeunes appelées « blastes » peuvent passer dans le sang ou envahir certains tissus (Ex. : ganglions, méninges, peau).

On distingue deux types de leucémies aiguës en fonction de la lignée atteinte : les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

Incidence des LAM et facteurs de risque ?

Les LAM représentent 80% des leucémies aiguës de l'adulte⁽¹⁾. Elles sont rares chez l'enfant et surviennent en général avant l'âge de 2 ans ou après l'âge de 15 ans. En Algérie, les leucémies aiguës occupent le 3ème rang des hémopathies malignes, (18%) après les lymphomes non Hodgkiniens et lymphomes Hodgkiniens⁽²⁾. Les LAM sont les plus fréquentes avec une incidence évaluée en 2010 à 0,91/100.000 habitants, l'âge médian étant de 44 ans, sans prédominance de sexe⁽³⁾.

En Europe, l'incidence des LAM est plus élevée, de l'ordre de 3,9/100.000 habitants chez l'homme et de 3,35/100.000 habitants chez la femme en 2012 ; l'âge médian est de 70 ans avec une légère prédominance masculine^(4,5).

Dans la majorité des cas, les LAM n'ont pas de cause connue et surviennent chez des sujets, jusque-là en bonne santé. Certains facteurs de risque sont néanmoins incriminés : l'exposition à des rayonnements ionisants ou à certains produits chimiques (en particuliers le Benzène et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques), les antécédents de chimiothérapie (notamment par les alkylants, les inhibiteurs de topo-isomérase II, les antimétabolites), certaines anomalies génétiques (dont la trisomie 21, la maladie de Fanconi) et des maladies hématologiques préexistantes (telles que notamment les syndromes myélodysplasiques et les néoplasies myéloprolifératives).

Quand penser à une LAM ?

La LAM est une pathologie d'installation aiguë dont l'expression clinique est la conséquence de la prolifération des blastes dans la moelle (signes d'insuffisance médullaire), puis de leur accumulation éventuelle dans un ou plusieurs organes (syndrome tumoral).

Il n'existe pas de signe spécifique. Le diagnostic est suspecté lors d'une complication clinique d'une ou de plusieurs cytopénies (altération de l'état général, syndrome anémique, syndrome hémorragique, état infectieux) et/ou devant un hémogramme anormal faisant suspecter une atteinte médullaire (cytopénies, blastose...).

Les signes révélateurs peuvent être :

Une symptomatologie liée aux cytopénies sanguines :

Plus au moins marquée, associant à des degrés différents :
- Syndrome anémique allant d'une pâleur modérée à une pâleur extrême avec des signes d'intolérance

cardiovasculaire (dyspnée, tachycardie, obnubilation...)

- Syndrome hémorragique : purpura cutané, saignements muqueux, hématomes spontanés.

- Syndrome infectieux : en particulier une infection bactérienne trainante.

Et/ou un syndrome tumoral :

- Les adénopathies sont rares (Figure 1)

- La splénomégalie est retrouvée dans 15% à 20% des cas, et / ou hépatomégalie.

- L'hypertrophie gingivale est fréquente dans certains types de LAM (notamment LAM4 et LAM5) (Figure 2)

- Les localisations cutanées : nodules dermiques « leucémides » sont rares (Fig.3).

- Les localisations neuro-méningées, y compris l'atteinte des nerfs crâniens (diplopie, anesthésie de la louppe du menton, strabisme, trouble de la déglutition...) sont également rares.

- Les douleurs osseuses traduisent un envahissement médullaire massif.

Deux situations nécessitent le transfert d'urgence en milieu spécialisé :

• Des signes de détresse respiratoire liés à la leucostase, conséquence des grandes hyperleucocytoses, possible au-delà de 100 g/l

• Un syndrome hémorragique diffus, lié autant à la thrombopénie majeure qu'à une coagulopathie de consommation (CIVD et/ou fibrinolyse).



Figure 1 : Adénopathie



Figure 2 : Hypertrophie gingivale



Figure 3 : Chlorome ou leucémie

Comment poser le diagnostic d'une LAM ?

Le diagnostic des LAM est cytologique et repose sur l'étude morphologique du sang et de la moelle. Le bilan minimal doit comporter un hémogramme (numération formule sanguine « NFS » et frottis sanguin) et un myélogramme.

Hémogramme : il est anormal et permet très souvent de suggérer ou d'affirmer le diagnostic de leucémie aiguë, avec :

- Une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative dans 90% des cas, rarement isolée ;
- Une thrombopénie dans 80-90% des cas, qui peut être isolée ;
- Une neutropénie, associée ou non à une hyperleucocytose (30%) ;

Cette étude quantitative (NFS) est complétée par une étude qualitative « Frottis sanguin », ce qui permet de mettre en évidence la présence de blastes circulants en nombre variable (leur absence n'exclut pas le diagnostic de leucémie aiguë). (Figure 4, Figure 5)



Figure 4 : Frottis sanguin

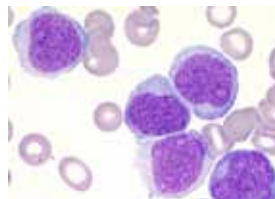


Figure 5 : Blastes

Myélogramme : réalisé en urgence dès l'admission en milieu hospitalier, il permet de confirmer le diagnostic et est également indispensable à l'identification de la leucémie aiguë.

Il met en évidence une blastose médullaire qui doit être supérieure ou égale à 20% sur l'ensemble des cellules nucléées.

Il s'agit d'un geste peu invasif, qui consiste à prélever de la moelle osseuse (au niveau du sternum, os iliaque antérieur ou postérieur) par ponction et aspiration, pour pouvoir ensuite faire un frottis. (Figure 6)



Figure 6 : Myélogramme

Autres examens biologiques :

- **L'étude cytochimique** des frottis sanguins et médullaires est indispensable au diagnostic. Elle permet, grâce à des colorations spécifiques, de distinguer l'origine myéloïde ou lymphoïde des blastes.

- **L'étude immunophénotypique** des blastes sanguins et/ou médullaires est également indispensable au diagnostic. Cet examen repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes membranaires des blastes et cela à l'aide d'un cytomètre en flux multicolore. Ce qui nous permet d'avoir un diagnostic précis du type de leucémie aiguë et éventuellement de suivre la maladie après traitement (suivi de la maladie résiduelle).

- **L'étude cytogénétique des blastes :** utile pour le diagnostic et surtout le pronostic des LAM .

Une fois le diagnostic établi, il faut classer les LAM en sous-groupes. Deux grandes classifications existent : la classification Franco-Américano-Britannique (FAB), qui permet de distinguer 9 types de LAM ; l'identification en particulier de la LAM3 est une urgence en raison du risque élevé de complications hémorragiques (Tableau 1). La classification OMS révisée chaque 4 ans (dernière révision en 2016), complète systématiquement la classification FAB et prend en compte les caractéristiques génétiques des blastes.

Nom	
LAM 0	Indifférenciée
LAM 1	Myéloblastique sans différenciation
LAM 2	Myéloblastique avec différenciation
LAM 3	Promyélocytaire
LAM 4	Myélo-monocytaire
LAM 4 Eo	Myélo-monocytaire avec éosinophiles anormaux
LAM 5a	Monocytaires sans différenciation
LAM 5b	Monocytaires avec différenciation
LAM 6	Érythroblastique
LAM 7	Mégacaryocytaire

Tableau 1 : Classification FAB

Peut-on se contenter uniquement de l'étude cytologique et immunophénotypique des blastes dans les LAM ?

Notre connaissance des leucémies aiguës myéloblastiques s'est affinée au fur et à mesure des années et des avancées technologiques. Actuellement, les LAM sont un groupe hétérogène sur le plan cytologique, cytogénétique et moléculaire. Il s'agit d'hémopathies de pronostic variable d'où l'intérêt d'individualiser dès le diagnostic les groupes à haut risque qui nécessitent une intensification thérapeutique.

De ce fait, on ne peut pas se contenter uniquement de l'étude cytologique et immunophénotypique des blastes au diagnostic. La détermination des paramètres cytogénétiques et moléculaires est primordiale pour la décision thérapeutique.

En effet, l'influence majeure de la cytogénétique a été établie dans de nombreuses études de grandes cohortes^(5,6,7). Ces études ont permis une stratification du risque en groupes pronostiques : favorable, intermédiaire et défavorable. Cependant, 40% à 50% des LAM ont un caryotype normal et sont classées de pronostic intermédiaire avec une disparité de réponse⁽⁸⁾. Des progrès ont été réalisés dans la caractérisation moléculaire des LAM et de nombreuses classifications moléculaires se sont succédées pour affiner leur pronostic^(9,10).

Afin d'homogénéiser les différentes études et d'intégrer les données moléculaires aux données cytogénétiques en matière de pronostic, un groupe d'expert sous l'égide de l'European Leukemia Net (ELN) a proposé une classification pronostique en 2010 (Tableau 2) et révisée en 2017 (Tableau 3). Cette classification distingue 3 grands groupes : favorable, intermédiaire et défavorable.

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 inv(16) (p13.1q22) or t(16;16) (p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype) Mutated CEBPA (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3) (q21q26.2) or t(3;3) (q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9) (p23;q34) ; DEK-NUP214 t(v;11) (v;q23) ; MLL rearranged - 5 or del(5q) ; - 7; abn(17p); complex karyotype‡

Tableau 2 : Classification ELN 2010

Risk category ^b	Genetic abnormality
Favorable	t(8 ;21)(q22 ;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 Inv(16)(p13.1q22) or t(16 ;16)(p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT-ITD or with FLT3-ITD ^{low(c)}
Intermediate	Mutated NPM1 and FLT3-ITD ^{high(c)} Wild type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD ^{low(c)} (w/o adverserisk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or Adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 t(v;11q23.3);KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2) ; BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 or del (5q) ;-7 ;-17/abn(17p) Complex karotype, "monosomal karytype" ^f Wild type NPM1 and FLT3-ITD ^{high(c)} Mutated RUNX1 ^g Mutated ASXL1 ^g Mutated TP53 ^h

Tableau 3 : Classification ELN 2017

Comment traiter les LAM ?

Les LAM sont des urgences thérapeutiques. Leur traitement comprend deux volets : un volet de traitement symptomatique et un autre de traitement de fond.

• **Traitement symptomatique** : primordial et consiste à lutter contre les signes d'insuffisance médullaire.

- **Traitement de l'anémie** : par des transfusions de culots globulaires iso-groupe iso-rhésus phénotypés, si le taux d'hémoglobine < 8 g/dl ou s'il existe des signes d'intolérance.

- **Traitement des hémorragies** : par des transfusions de culots plaquettaires

→ **À visée préventive** : si le taux de plaquettes (PLQ) est inférieur à 10 G/L et en l'absence de facteur de risque ; ou le si taux de PLQ ≤ 20 G/L avec facteur de risque (situation de fièvre ≥ 38,5°C, infection, mucite grade ≥ 2, lésion hémorragique, chute brutale de la numération plaquettaire en 72 H) ; ou encore, si le taux de PLQ ≤ 50 G/L avec prise d'anticoagulant ou en présence d'une coagulopathie.

→ **À visée curative** : saignement extériorisé

- **Traitement des infections** : une fièvre > 38,2°C avec neutropénie constitue une urgence thérapeutique.

→ **Mesures préventives** : isolement du patient dans une chambre individuelle stérile, alimentation protégée avec précautions d'hygiène.

→ **Traitement curatif** : La documentation de la fièvre (hémoculture, radiographie du poumon, ECBU, culture cathéter...) ne doit pas retarder l'introduction d'une antibiothérapie empirique à large spectre couvrant les bacilles Gram négatif et le streptocoque.

La réévaluation de la fièvre doit se faire après 48-72H en l'absence de signes de gravité (frissons, hypotension voire état de choc septique)

Si la fièvre se prolonge, il existe un risque d'infection fongique.

• **Traitement de fond** :

1- **Traitement du sujet jeune (16 ans – 60 ans)** :

Le traitement des LAM (sauf la LAM3) comporte deux phases : une phase d'induction qui repose sur une polychimiothérapie conventionnelle, qui associe une anthracycline (Exemple : Daunorubicine) à la cytarabine (protocole « 3+7 »)⁽¹¹⁾ dont le taux de rémission complète varie de 60% à 80%⁽¹²⁾ et une phase de consoli-

dation envisagée seulement en cas de rémission, qui repose habituellement sur la chimiothérapie intensive suivie ou non d'une greffe allogénique ou autologue en fonction du risque de rechute.

Tous les patients reçoivent la même cure d'induction, puis en fonction du groupe pronostic, selon la classification de l'ELN 2010 qui subdivise les patients en quatre groupes⁽¹³⁾ : le groupe favorable reçoit une consolidation par de l'aracytine à fortes doses, seule^(14,15), pour le groupe défavorable : l'allogreffe de CSH reste le traitement de choix, quant aux groupes intermédiaires I et II, en raison de leur hétérogénéité, différentes approches thérapeutiques ont été proposées par plusieurs groupes d'étude⁽¹⁶⁾, et il a été clairement établi la place de l'allogreffe surtout en cas de présence de la mutation FLT3-ITD⁽¹⁷⁾.

2- **Traitement du sujet âgé > 60 ans** :

La chimiothérapie d'induction est similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, mais elle ne sera appliquée que si les risques de toxicité ou de résistance du clone leucémique n'apparaissent pas excessifs.

Certains patients (état général altéré, âge > 80 ans, présentant des signes infectieux ou des comorbidités) sont jugés inaptes à recevoir ce type de chimiothérapie ; l'objectif est alors de leur assurer une qualité de vie, la meilleure possible et le patient se verra proposer un traitement de support couplé à une chimiothérapie palliative (hydroxyurée, l'Ara-C à faibles doses).

Expérience du service d'hématologie et thérapie cellulaire de l'EHU 1^{er} novembre d'Oran :

Le service d'hématologie de l'EHU d'Oran recrute en moyenne 40 nouveaux cas de leucémie aiguë par an. Ces patients sont hospitalisés en chambre stérile, en unité d'allogreffe de moelle ou en unité d'hospitalisation conventionnelle. Le diagnostic des LAM est posé par les moyens biologiques suivants : hémogramme, myélogramme, cytochimie au Noir Soudan et immunophénotypage par cytométrie en flux. Le bilan pronostique comporte un bilan cytogénétique par caryotype conventionnel et la recherche par biologie moléculaire de la mutation FLT3-ITD (ce bilan est systématique depuis 2014).

Le traitement des sujets jeunes repose sur une induction standard « 3+7 » associant la Daunorubicine (DNR) à la cytarabine (ARAC). Les patients en rémission complète (RC) (définie par un taux de blastes dans la moelle < 5%, Polynucléaires neutrophiles > 1 G/L et PLQ > 100 G/L) reçoivent une consolidation (3 cycles d'ARAC Haute

dose) et, pour ceux qui ont un donneur HLA compatible, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) géno-identiques (donneur de la fratrie).

Les LAM de pronostic favorable reçoivent uniquement de la chimiothérapie exclusive.

Avec l'existence de deux centres de greffe de CSH en Algérie, celui du Centre Pierre et Marie Curie à Alger (depuis 1998) et notre centre à Oran (depuis Février 2013), il est désormais possible de proposer à nos patients souffrant de LAM une greffe de CSH. Selon l'expérience de notre service dans la prise en charge des sujets jeunes atteints de LAM, en comparant les deux périodes (2009-2012) et (2013-2015), c'est-à-dire avant et après l'ouverture du centre d'allogreffe de CSH à Oran, l'intensification de la dose de la daunorubicine et la proposition de l'allogreffe en consolidation à un plus grand nombre de patients, nous a permis d'améliorer de façon significative la survie globale (SG) de ces derniers (SG à 2 ans 29% vs 47%, $p=0,02$) (Figure 7).

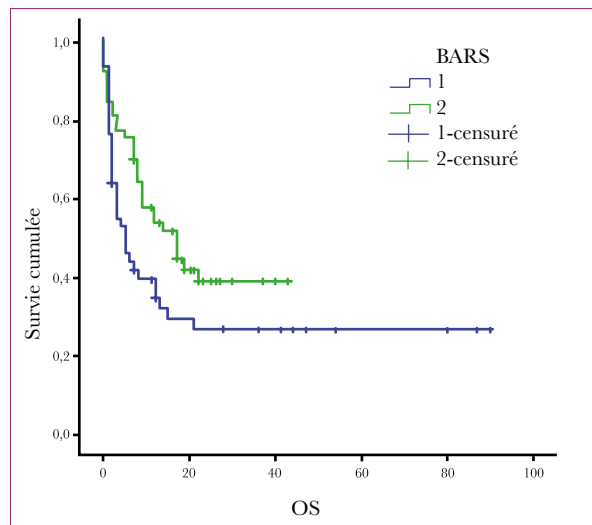


Figure 7 : Courbe de survie globale des LAM
BARS1 (2009-2012), BARS 2(2013-2015)

Conclusion :

Les LAM sont des pathologies hétérogènes dont le diagnostic est en général facile. Sans traitement, elles sont rapidement fatales, en raison du risque infectieux et

hémorragique. Leur traitement repose essentiellement, depuis plus de 40 ans, sur une polychimiothérapie type « 3+7 ». Les chances de rémission complète varient en fonction de l'âge et des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie. L'allogreffe de CSH en consolidation pour les patients à risque intermédiaire et défavorable a permis de modifier le pronostic des LAM et d'avoir les meilleurs résultats en matière de survie. De nombreux essais cliniques sont en cours afin d'optimiser au mieux le traitement de la LAM en tenant compte des nouvelles données physiopathologiques.

Référence :

- (1) Yamamoto JF et al. Patterns of leukemia incidence in the united states by subtype and demographic characteristics, 1997-2002; *Cancer Causes Control* 2008; 19 :379-390.
- (2) R.M. Hamdadj. Etat des lieux de la prise en charge des hémopathies malignes en Algérie. *Revue Algérienne d'Hématologie* en 2013. N°8/9 septembre 2013-2014.
- (3) MA. Bekadja. Approche épidémiologique des leucémies aiguës myéloïdes en Algérie. *Revue Algérienne d'Hématologie*, 2012, N°6-7, 6-10.
- (4) Visser. O et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur.J. Cancer* 2012; 48(17):3257-66.
- (5) Grimwade. D, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 Jul 22; 116(3):354-65.
- (6) Slovak.ML, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of premission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000 Dec 15; 96(13):4075-83.
- (7) Byrd JC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Dec 15; 100(13):4325-36.
- (8) Mrózek K, et al. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004 Jun; 18(2):115-36.
- (9) Renneville A, et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia*. 2008 May; 22(5):915-31.
- (10) Dohner H Et al. Diagnosis and management of AML in Adults: 2017 ELN recommendations from international expert panel. *Blood* 2017; Volume 129, Number 4.
- (11) De Konchkovsky I et al. AML: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal* (2016).
- (12) Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Fader IS, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009 Jan 1; 113(1):28-36.
- (13) Döhner Hetet al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010 Jan 21; 115(3):453-74.
- (14) Bloomfield CD et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 1998; 8(18):4173-9.
- (15) Schlenk RF. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014; 99(11):1663-1670.
- (16) Koreth J et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349-2361.
- (17) Schlenk RF et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909-1918.