



Leucémie myélomonocytaire chronique: diagnostic et thérapeutique

Rev Med Suisse 2013; 9: 1512-7

K. Hafraoui
B. De Prijck
Y. Beguin

Drs Kaoutar Hafraoui
et Bernard De Prijck
Pr Yves Beguin
Université de Liège
Service d'hématologie
CHU de Liège
Sart Tilman (B35), 4000 Liège
Belgique
khafraoui@hotmail.com
bernard.deprijsck@chu.ulg.ac.be
yves.beguin@chu.ulg.ac.be

Chronic myelomonocytic leukemia: from diagnosis to treatment

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a disease typically of the elderly. It is suspected when monocytosis reaches 1000/ μ l. It may be associated with «B» symptoms (fever, sweating, and weight loss) but also visceral, skin and autoimmune complications. Current treatment strategies aim at reducing the symptoms and have no curative goals. In this context hypomethylating agents have shown a good efficacy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative option but remains difficult to perform in elderly patients population, even if transplantation with a reduced intensity conditioning has reduced the risks. A new prognostic scoring helps to recognize the patients with poor prognosis and to better selected candidates for the HSCT.

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est une pathologie rare de la personne âgée. Elle est évoquée en présence d'une monocytose persistante supérieure à 1000/ μ l. Elle peut s'accompagner de symptômes «B» (fièvre, sudations, perte pondérale), d'atteintes viscérales et cutanées ainsi que d'anomalies biologiques auto-immunes. Les traitements habituels sont palliatifs et symptomatiques. Dans ce contexte, les agents hypométhylants semblent les plus efficaces. Seule l'allogreffe de moelle a un potentiel curatif, mais sa réalisation est d'application limitée compte tenu de l'âge des patients, bien que les modalités de greffe avec conditionnement atténué aient permis d'en étendre les possibilités! De nouveaux scores pronostiques permettent de mieux appréhender le risque évolutif péjoratif et de préciser les candidats à une approche par allogreffe.

DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est une hémopathie maligne clonale de la cellule souche caractérisée par un versant prolifératif et un versant dysplasique.¹ Cette dualité lui a valu pendant longtemps d'être classée avec les syndromes myéلودysplasiques (classification «FAB» 1982).² Dans les nouvelles classifications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1999, 2008),³ elle a été reconnue comme

une entité distincte des syndromes myéلودysplasiques et regroupée avec d'autres hémopathies rares présentant également cette dualité myéloproliférative et dysplasique: la leucémie myéloïde chronique (LMC) atypique BCR-ABL négative, la leucémie myélomonocytaire juvénile et une entité «fourre-tout» appelée «néoplasies myéلودysplasiques/myéloprolifératives non classifiables»!

Diagnostic différentiel des monocytoses sanguines

Les critères diagnostiques de la LMMC sont à la fois positifs et négatifs:

- monocytose sanguine > 1000/ μ l.
- Dysplasie médullaire dans au moins une des lignées myéloïdes.
 - Si pas de dysplasie évidente, tous les autres critères doivent être rencontrés et
 - soit une anomalie génétique (caryotypique ou moléculaire) clonale de la cellule souche est présente,
 - soit la monocytose est permanente depuis plus de trois mois sans étiologie primitive autre identifiée (néoplasie, infection, inflammation).
- Leucémie myéloïde chronique exclue (caryotype, FISH (hybridation in situ en fluorescence) et biologie moléculaire).
- Pas de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB (*platelet-derived growth factor receptor alpha* ou *beta*), surtout en présence d'une éosinophilie.
- Pas de critère de leucémie myéloblastique aiguë: blastose sanguine et médullaire < 20% (la blastose comprend, outre les blastes et monoblastes, les promonocytes).

Le diagnostic différentiel initial des monocytoses sanguines est très large compte



tenu de la nature même du monocyte, cellule sanguine éphémère (temps de passage sanguin de deux à trois jours) puisque destinée à une activité immunitaire intratissulaire, après migration et différenciation macrophagique ou histiocyttaire. Les monocytoses sont souvent associées à une hyperleucocytose globale, dans un contexte inflammatoire biologique et clinique subaigu ou chronique.

La « monocytose sanguine » est définie comme une monocytose > 10% des leucocytes ou > 500/mm³ en valeur absolue. Les principales causes de monocytose sanguine sont mentionnées dans le tableau 1.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans avec une prépondérance masculine (ratio 2/1).

PRÉSENTATION CLINIQUE

La symptomatologie de la LMMC n'est aucunement spécifique et reflète le caractère tantôt « dysplasique », tantôt « prolifératif » (tableau 2).

APPORTS DU LABORATOIRE

Hémogramme

Les données de l'hémogramme sont essentielles au diagnostic et pour préciser le pronostic.

La lignée blanche confirme la monocytose absolue > 1000/mm³, avec ou sans hyperleucocytose.

Les autres lignées sont soit normales, soit cytopéniques à des degrés variables.

Tableau 1. Causes de monocytose sanguine
LMMC: leucémie myélomonocytaire chronique; LMC: leucémie myéloïde chronique.

- Infections: parasitoses (protozoaires: malaria, Kala-Azar, trypanosomiase), rickettsiose, endocardite bactérienne subaiguë, tuberculose, brucellose
- Pathologies inflammatoires chroniques: par exemple les entéropathies inflammatoires chroniques, maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé...), sarcoïdose
- Maladies de surcharge lipidique: maladie de Gaucher...
- Hémopathies malignes: syndromes myéloprolifératifs, particulièrement la LMC, la LMMC, les leucoses myélomonocytaires aigus
- Association avec d'autres lymphopathies: lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien
- Intoxication au tétrachloréthane
- Récupération hématologique postchimiothérapie

Tableau 2. Symptômes dysplasiques et prolifératifs décrits dans la leucémie myélomonocytaire chronique

Symptômes dysplasiques	Symptômes prolifératifs
<ul style="list-style-type: none"> • Anémie: fatigue, dyspnée d'effort • Thrombopénie: diathèse hémorragique cutanéomuqueuse, hémorragies • Neutropénie: infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Perte pondérale • Hépatosplénomégalie • Atteintes cutanées, viscérales
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies auto-immunes biologiques et symptomatologie «rhumatismale» 	

Dans la LMMC, la nature proliférative (LMMC-MP) ou dysplasique (LMMC-MD) a longtemps été basée sur la leucocytose absolue > 13000/mm³ (FAB 1994). Cette donnée est, par ailleurs, validée et reprise comme telle dans le score pronostique récent (cf. infra).

Une éosinophilie peut être présente, modérée. Si > 1500/mm³, elle doit laisser suspecter un autre diagnostic de syndrome myéloprolifératif avec éosinophilie et anomalies génétiques spécifiques. La présence de cellules hématopoïétiques immatures sanguines est fréquente de même que la majoration des LDH (lactico-déshydrogénases).

Médullogramme

Le médullogramme objective, de manière variable, les deux facettes de la LMMC, dysplasique et proliférative. La prolifération monocyttaire domine le tableau. Une fibrose réticulinique légère à modérée peut être présente. Des nodules composés de cellules dendritiques plasmocytoides, appartenant probablement au clone tumoral, sont décrits dans 20% des cas. Leur présence au sein de la rate et des ganglions est plus habituelle.

La blastose, incluant les promonocytes, est un élément pronostique important (cf. infra). Le seuil de 5% au niveau sanguin et de 10% au niveau médullaire ou la présence ou non de corps d'Auer permet de distinguer la LMMC-1 de la LMMC-2 dans la nouvelle classification de l'OMS.

Immunophénotypage

L'immunophénotypage sanguin et médullaire objective les antigènes myélomonocytaires habituels CD33 et CD13. D'autres antigènes, soit « aberrants » car liés au développement lymphocytaire (CD2), soit surexprimés (CD56) ou sous-exprimés (CD14, CD15, CD64...), peuvent signer le clone tumoral. La population CD34 positive est corrélée avec la blastose et la transformation leucémique.

Génétique

La génétique est en plein essor, surtout par ses développements en biologie moléculaire.

Caryotype

Le caryotype reste toutefois l'analyse de base la plus aisément disponible: 70% des patients ont un caryotype normal. Les anomalies les plus fréquentes sont la trisomie 8, isolée ou non, la perte de l'Y, des anomalies du chromosome 7 diverses, isolées ou non, et des caryotypes complexes (plus de trois anomalies). Ces anomalies ont fait l'objet d'évaluations pronostiques et ont permis de définir un risque d'évolution leucémique aiguë.⁴

Biologie moléculaire

Les analyses de biologie moléculaire permettent de mettre en évidence dans plus de 70% des LMMC la présence de mutations ou autres anomalies au sein de divers gènes impliqués dans l'ontogenèse hématopoïétique (*TET2*, *CBL*, *RUNX1*, *RAS*, *IDH1* et 2, *NPM1*, *ASLX1*, *EZH2*, *SRSF2*, *RET*...). Ces anomalies ne sont toutefois pas spécifiques de la LMMC et, pour certaines d'entre elles, sont mutuellement exclusives. Les mutations de *TET2* sont pré-

sentes au niveau des progéniteurs hématopoïétiques précoces et expliquent la dominance rapide du clone malin et sa différenciation granulo-monocytaire. Les autres anomalies apparaissent ultérieurement, durant l'évolution clonale.^{5,6} Leurs présences et implications pronostiques sont à l'étude et permettront probablement de mieux démembrer l'entité «LMMC» en apportant un éclairage moléculaire nouveau sur sa dualité myéloproliférative/myélodysplasique!

ÉLÉMENTS PRONOSTIQUES ET SCORES

Historiquement, la valeur pronostique péjorative du caractère prolifératif a été reconnue et implicitement reprise dans la classification FAB avec le seuil leucocytaire de 13 000/ μ l distinguant la LMMC-MD (myélodysplasique) de la LMMC-MP (myéloproliférative).

De même, le caractère péjoratif de la blastose, supérieure à 10% au niveau de la moelle ou 5% dans le sang, a été validé dans la classification de l'OMS en distinguant la LMMC-1 de la LMMC-2 sur cette base, la présence de corps d'Auer définissant *de facto* une LMMC-2.

La présence et l'augmentation de cellules hématopoïétiques immatures sanguines ainsi que des LDH ont une valeur pronostique reconnue.

Le caryotype permet de définir trois catégories de risque (cf. précédemment).

Plus récemment, les analyses de biologie moléculaire ont permis d'identifier diverses mutations géniques conférant un pronostic défavorable (*ASLX1*, *EZH2*) ou favorable (*TET2*). Ces données sont toutefois d'interprétations délicates, voire divergentes, et ne font pas encore l'objet d'un consensus suffisant. En outre, ce type d'analyses n'est pas

encore d'usage courant au sein des laboratoires.^{7,8}

Les scores pronostiques récents développés pour les syndromes myélodysplasiques (IPSS, R-IPSS...) ne sont pas suffisamment discriminants dans le cadre de la LMMC (tableau 3).

Un score pronostique de survie et de risque évolutif leucémique aigu, spécifique de la LMMC, a été développé, validé et publié récemment.⁹

Ce score pronostique de la LMMC (CPSS: new CMML-specific Prognostic Scoring System) permet de distinguer quatre catégories de risque de survie globale et de risque évolutif leucémique aigu (tableau 4).

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les éléments suivants doivent être pris en compte pour décider de l'introduction d'un traitement:

- *Éléments cliniques*: fièvre, perte pondérale, splénomégalie douloureuse ou toutes autres atteintes viscérales symptomatiques.
- *Éléments biologiques*: aggravation des cytopénies, majoration de la blastose et/ou des cellules hématopoïétiques immatures sanguines ainsi que des LDH.
- *Risque intermédiaire 1 ou 2 ou élevé selon le score CPSS*.

Le risque faible caractérise les cas de LMMC asymptomatiques qui, vu leur pronostic favorable, ne sont pas justifiables d'un traitement immédiat mais d'un simple suivi rapproché.

Même si le score CPSS n'a pas été validé de manière dynamique, c'est-à-dire au-delà du diagnostic initial, le passage à un groupe de risque plus élevé durant l'évolution serait logiquement une indication thérapeutique.

Tableau 3. Scores pronostiques (IPSS) développés pour les syndromes myélodysplasiques appliqués à la leucémie myélomonocytaire chronique

CGR: culot de globules rouges; GB: globules blancs; MD: myélodysplasique; MP: myéloprolifératif; LMMC: leucémie myélomonocytaire chronique.

Variables	Scores des variables		
	0	1	2
Sous-type OMS	LMMC-1: blastose sanguine (avec promonocytes) < 5% et blastose médullaire < 10%	LMMC-2: blastose sanguine (avec promonocytes) entre 5 et 19% et blastose médullaire entre 10 et 19% ou si présence de corps d'Auer, quelle que soit la blastose	-
Sous-type FAB	LMMC-MD: GB < 13 000/ μ l	LMMC-MP: GB \geq 13 000/ μ l	-
Risque cytogénétique	Faible: caryotype normal ou perte isolée de l'Y	Intermédiaire	Elevé: trisomie 8, anomalies du chromosome 7, caryotype complexe (\geq 3 anomalies)
Dépendance transfusionnelle: 1 CGR toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois	Non	Oui	

Tableau 4. Score pronostique développé spécifiquement pour la leucémie myélomonocytaire chronique (CPSS)
CPSS: new CMML-specific Prognostic Scoring System.

Groupes de risque	Score global	Survie globale (médiane, mois)	Risque évolutif leucémique aigu à 2 ans (%)	Risque évolutif leucémique aigu à 5 ans (%)
Faible	0	55	7	13
Intermédiaire 1	1	25	14	29
Intermédiaire 2	2-3	10	37	60
Elevé	4-5	0	73	73

Tableau 5. Traitements pharmacologiques de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)
MD: myélocytoplasie

Agents médicamenteux	Effets escomptés/cible
Hydroxyurée, ¹¹ étoposide, ¹¹ topotécane, cytarabine à faible dose SC	Limitation de la myéloprolifération (hyperleucocytose, atteintes viscérales)
Erythropoïétines	Correction de l'anémie
Agents hypométhylants (5 azacytidine, ¹² décitabine)	LMMC-MD: contrôle et amélioration des cytopénies et de la myéloprolifération

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

La LMMC reste «le parent pauvre» des thérapeutiques hématologiques.

L'approche est la plupart du temps symptomatique, transfusionnelle et palliative. Quelques rares patients de moins de 70 ans, sans comorbidité prohibitive et ayant un donneur HLA-phénoïdétique, peuvent bénéficier de la seule approche potentiellement curative qu'est l'allogreffe de cellules souches sanguines périphériques avec conditionnement atténué.¹⁰ Malheureusement, même après allogreffe, les récurrences suggèrent la présence de clones agressifs échappant à l'effet immunologique du greffon.

Les options thérapeutiques possibles, hors greffe, sont décrites dans le tableau 5.

Les chimiothérapies à hautes doses, comme celles utilisées dans l'induction de leucémie aiguë, n'ont d'intérêt que dans la perspective d'une allogreffe et quand la blastose est significative (>5%). Elles servent alors de passerelle vers la greffe. En dehors d'une perspective de greffe, ces chimiothérapies à hautes doses n'ont qu'un intérêt limité:

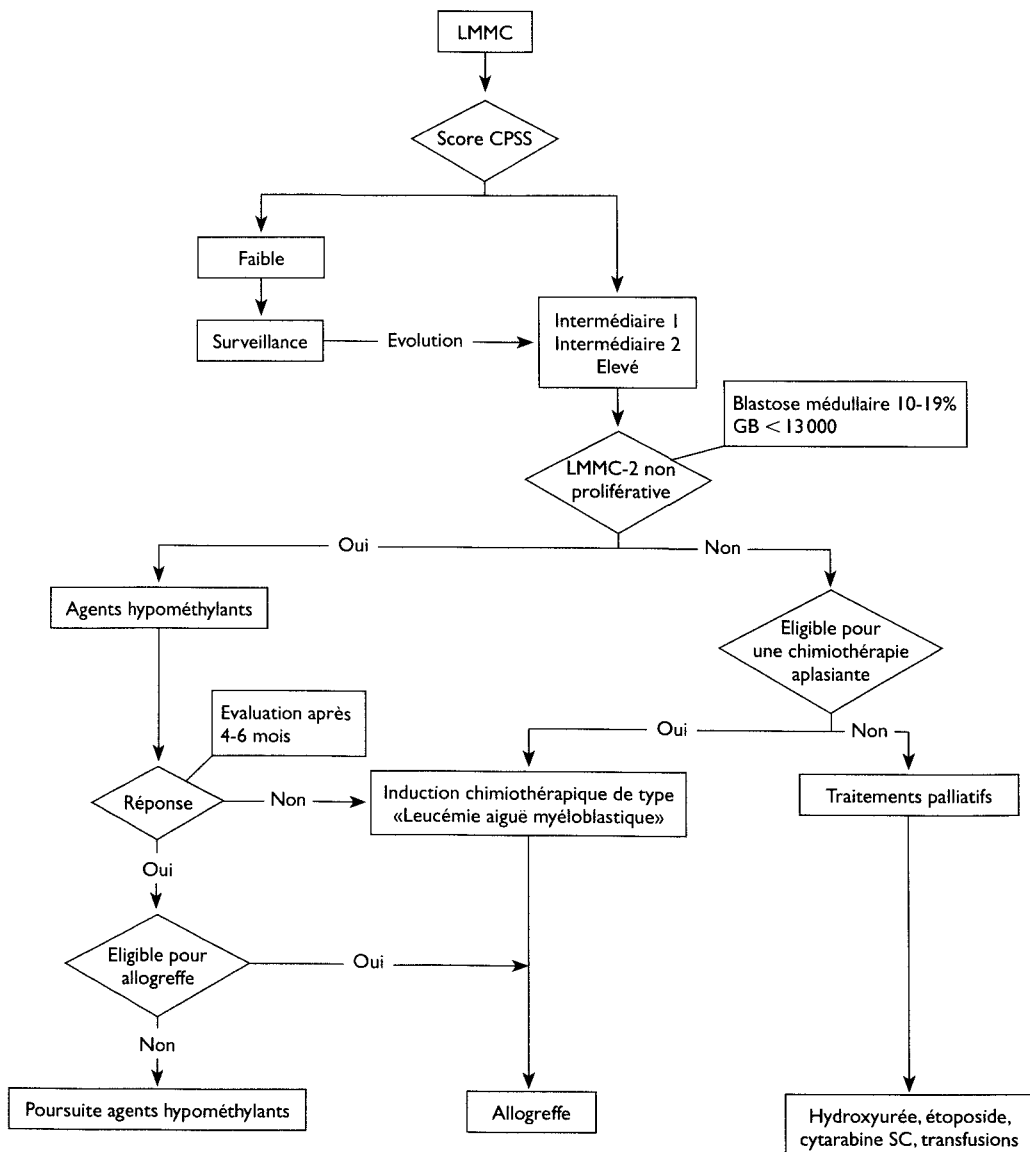


Figure 1. Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)
CPSS: score CPSS; GB: globules blancs; SC: sous-cutané

efficacité aléatoire, morbidités et mortalité importantes chez des patients âgés!

Le score CPSS, à l'instar du score IPSS dans les myéodysplasies, permettrait de définir une stratégie thérapeutique adaptée, au diagnostic et durant l'évolution. Un logigramme thérapeutique étayant le raisonnement du clinicien hématologue est présenté dans la figure 1.

CONCLUSION

La LMMC est une maladie chronique de la population âgée, certes relativement rare, mais qui est la plus fréquente des néoplasies myéloprolifératives dans cette tranche d'âge. Son diagnostic se base sur des critères biologiques qui, par ailleurs, détermineront le caractère prolifératif versus dysplasique de l'affection. Cette distinction sera importante pour définir l'attitude thérapeutique, mais aussi pour étayer, le plus justement possible, le pronostic vital du patient. Récemment, l'introduction dans la pratique commune du score CPSS permet d'intégrer les données biologiques, cliniques et génétiques et de former ainsi quatre groupes bien distincts de patients. L'attitude à tenir face au groupe à faible risque reste celle du *wait and watch*; par contre, pour les trois autres groupes plus sévèrement atteints, une thérapeutique peut certainement être proposée. Les agents hypométhylants, plus particulièrement, semblent donner de bons résultats dans les formes dysplasiques et sont aussi actuellement à l'essai dans les formes prolifératives. Cependant, hormis pour les rares patients pouvant bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la

guérison n'est jamais atteinte et, dès lors, la transformation leucémique reste inéluctable. Le futur est, néanmoins, prometteur, avec l'impact de plus en plus important de la génétique, susceptible d'aboutir au développement de nouvelles thérapeutiques ciblées. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- La leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC) est une pathologie gériatrique rare et chronique avec une évolution leucémique aiguë inéluctable
- La leucocytose permet de distinguer la LMMC myéloproliférative quand les globules blancs sont $> 13\,000/\mu\text{l}$ de la LMMC myéodysplasique quand ils sont $< 13\,000/\mu\text{l}$
- La LMMC, bien que chronique, nécessite un diagnostic précis et une prise en charge hématologique rapide
- L'hémogramme, la blastose médullaire et la génétique permettent d'apprécier le pronostic de survie
- Les agents hypométhylants, comme la 5 Azacitidine et la décitabine, sont des nouvelles options thérapeutiques, toutefois non curatives
- L'allogreffe est la seule solution curative, mais a des indications assez limitées dans cette population âgée

Bibliographie

- 1 Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;153:149-67.
- 2 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
- 3 * Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. In: Swerdlow S, Campos E, Lee Harris N, et al, eds. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press, World Health Organisation, 2008:76-81.
- 4 * Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2011;96:375-83.
- 5 Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood* 2013;121:2186-98.
- 6 Itzykson R, Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukaemia. *Leukemia* 2013; epub ahead of print.
- 7 Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukaemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428-36.
- 8 Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukaemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia* 2013; epub ahead of print.
- 9 ** Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukaemia. *Blood* 2013;121:3005-15.
- 10 Cheng H, Kirtani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:535-41.
- 11 Wattel E, Guerci A, Hecquet B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VPI6 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Français des myéodysplasies and European CMML Group 1996;88:2480-7.
- 12 Costa R, Abdulhaq H, Haq B, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia. *Cancer* 2011;117:2690-6.

* à lire

** à lire absolument