



**HAL**  
open science

# La leucémie myélomonocytaire chronique : analyse rétrospective sur 10 ans des cas diagnostiqués au laboratoire d'hématologie au CHU de Rouen

Angèle Li

► **To cite this version:**

Angèle Li. La leucémie myélomonocytaire chronique : analyse rétrospective sur 10 ans des cas diagnostiqués au laboratoire d'hématologie au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00916325

**HAL Id: dumas-00916325**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00916325v1>**

Submitted on 10 Dec 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN**

**ANNÉE : 2012 / 2013**

**N° :**

**THÈSE POUR LE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**LI Angèle**

**Née le 1<sup>er</sup> avril 1985 à Wenzhou**

**Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2013**

**La Leucémie Myélomonocytaire Chronique, analyse  
rétrospective sur 10 ans des cas diagnostiqués au laboratoire  
d'hématologie au CHU de Rouen**

<b>PRÉSIDENT DU JURY :</b>	<b>Pr. Loïc FAVENNEC</b>	<b>PU / PH</b>
<b>DIRECTEUR DE THÈSE :</b>	<b>Dr. Gérard BUCHONNET</b>	<b>MCU / PH</b>
<b>MEMBRES DU JURY :</b>	<b>Pr. Fabrice JARDIN</b>	<b>PU / PH</b>
	<b>Dr. Aspasia STAMATOULAS</b>	<b>PH</b>

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013  
U.F.R. DE MEDECINE - PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Bernard PROUST**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M.P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J.GARNIER - J. HEMET- B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J.M.JOUANY – R. LAUMONIER – Ph. LAURET – M. LE FUR – J.P.LEMERCIER – J.P. LEMOINE – Mlle. MAGARD – MM. B.MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – Mme. A.M. ORECCHIONI – MM P. PASQUIS – H. PIGUET – M.SAMSON – Mme. SAMSON-DOLLFUS – MM. J.C. SCHRUB – R.SOYER – B. TARDIF – TESTART – J.M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L.M. WOLF**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>CRIBIER</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Méd./Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique / Médecine-Interne / Gériatrie
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique -Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie-Chirurgie Orthopédique-Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre-Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique)
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie

Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie -Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

#### **PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## **II – PHARMACIE**

### **PROFESSEURS**

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laëtitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Mazim <b>MEKAOUI</b>	Chimie Analytique
Mlle Virginie <b>OXARAN</b>	Microbiologie





## LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytiqu

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Loïc Favennec pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Fabrice Jardin pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

A Madame le Docteur Aspasia STAMATOULAS pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

A Monsieur le Docteur Gérard Buchonnet d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir permis d'approfondir les connaissances dans la LMMC.

Je remercie profondément mes parents qui m'ont élevée, éduquée et soutenue tout au long de ces années.

Cécile : heureusement que tu es là !

Philippe : « Et si tu n'existais pas, Dis-moi pourquoi j'existerais? », saches que je t'aime depuis le premier jour où on s'est rencontré sur les bancs de Félix Ebouée.

A mes copines de toujours : Sabine, Anne, Emilie, Estelle et Suzanne. Merci d'avoir partagé et de partager encore avec moi tous ces moments de la vie et surtout l'amour du karaoké (c'est quand le prochain café New York?)!

A tous les internes géniaux que j'ai rencontrés au cours de mon internat : Olivier (merci pour ton aide pour l'orthographe, Zotéro, Word, etc.), Bé, Xavier, ChaCha, SoSo, Boubou, Edwige et tous les autres ...

Je remercie énormément le laboratoire de biologie clinique de Becquerel. A Mr Basuyau, Marion et Anne de m'avoir accueillie au sein du laboratoire et d'avoir suscité en moi la

passion de la biologie médicale! A toutes les techniciennes et secrétaires, je les remercie de leur gentillesse et des moments de fous rires !

Je remercie Mr Ménard et Florian pour les conseils en statistiques et surtout pour le logiciel MedLab (sans MedLab, je n'aurais jamais pu faire mes statistiques !).

Je remercie évidemment énormément Marie-Paule et Gérard de m'avoir fait découvrir le monde passionnant de la cytologie.

## Sommaire :

<b>Sommaire :</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Généralités sur la LMMC</b> .....	<b>5</b>
A. Introduction .....	6
1. Définition .....	6
2. De la classification FAB à celle de l'OMS .....	6
3. Les autres néoplasies de type SMD/NMP .....	9
a. La LMMj.....	9
b. La leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL-1 négative (LMC-a).....	10
c. Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (ARSC-T).....	11
d. Néoplasies myélodysplasiques/myéloprolifératives inclassables (SMD/NPM-u).....	12
B. Epidémiologie.....	12
C. Physiopathologie de la LMMC.....	13
1. Le monocyte et les monocytoses .....	13
a. Le monocyte.....	13
b. Les monocytoses.....	16
2. Oncogenèse .....	17
D. Diagnostic de la LMMC .....	21
1. Clinique.....	21
2. Biologique.....	22
a. Hémogramme.....	22
b. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire.....	24
c. Immunophénotypage.....	26
d. Caryotype.....	27
e. Biologie moléculaire .....	27

<i>f. Culture de progéniteurs CFU- GM</i> .....	28
<i>g. Autres paramètres diagnostiques</i> .....	28
3. Les recommandations .....	29
E. Les classifications.....	29
1. Les classifications diagnostiques .....	29
<i>a. La classification FAB</i> .....	30
<i>b. La classification OMS</i> .....	30
2. Les classifications pronostiques .....	31
<i>a. Les premiers scores pronostiques de la LMMC</i> .....	31
<i>b. Le score IPSS (International Prognostic Scoring System)</i> .....	33
<i>c. Le score MDAPS (MD Anderson prognostic score)</i> .....	36
<i>d. Le score CPSS (CMML-specific prognostic scoring system)</i> .....	36
<i>e. Le score "Mayo prognostic"</i> .....	38
3. La problématique de la classification de la LMMC.....	39
4. Recommandations.....	39
F. Principes thérapeutiques.....	40
1. Chimiothérapie conventionnelle .....	40
2. Agents hypométhylants.....	41
3. Inhibiteur de farnésyl transférase .....	42
4. Les traitements de support .....	42
5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques .....	43
6. Recommandations.....	43
<b>II. Etude rétrospective d'une cohorte de 85 patients à Rouen .....</b>	<b>45</b>
A. Introduction .....	46
B. Patients et méthodes .....	46
1. Patients.....	46
2. Méthodes .....	47

<i>a. Recueil de données</i> .....	47
<i>b. Analyse de la distribution</i> .....	48
<i>c. Analyse de la survie globale</i> .....	50
C. Résultats .....	50
1. Analyse descriptive .....	50
<i>a. La population générale de la cohorte</i> .....	50
• Les paramètres cliniques .....	50
• Les paramètres biologiques .....	51
• L'acutisation .....	54
• Les traitements .....	54
<i>b. Classification selon FAB</i> .....	55
<i>c. Classification selon OMS</i> .....	57
2. Analyse de survie .....	59
<i>a. La survie globale dans la cohorte</i> .....	59
<i>b. Survie selon la classification FAB</i> .....	60
<i>c. Survie selon la classification OMS</i> .....	61
<i>d. Survie selon MDAPS</i> .....	61
<i>e. Survie selon IPSS</i> .....	63
<i>e. Survie selon le score alternatif de CPSS</i> .....	65
<i>f. Survie selon le score « Mayo Clinic »</i> .....	67
3. Les facteurs pronostiques .....	68
• Analyse univariée sur la survie globale en fonction des différentes variables cliniques et biologiques .....	68
• Analyse multivariée sur la survie globale en fonction des différentes variables cliniques et biologiques .....	70
D. Discussion .....	72
1. Analyse descriptive de notre cohorte de 85 patients .....	72
2. La place des différentes classifications dans notre groupe de patients .....	77



3. De nouveaux facteurs pronostiques ? .....	83
E. Conclusion et perspectives.....	85
<b>Annexes: .....</b>	<b>87</b>
<b>Abréviations:.....</b>	<b>90</b>
<b>Bibliographie:.....</b>	<b>92</b>

## **I. Généralités sur la LMMC**

## A. Introduction

### 1. Définition

La LMMC est une pathologie hématologique rare du sujet âgé (âge médian au diagnostic entre 65 et 75 ans) <sup>1</sup>, dont l'incidence est estimée à 0,5/100000 cas par an au niveau mondial <sup>2</sup>. C'est une affection clonale de la cellule souche hématopoïétique associant des anomalies myéloprolifératives et myélodysplasiques et caractérisée, avant tout, par une monocytose périphérique supérieure à 1 G/L <sup>1</sup>.

Considérée depuis des années comme un syndrome myélodysplasique selon la classification FAB <sup>3</sup>, la LMMC est aujourd'hui classée parmi les néoplasies myélodysplasiques /myéloprolifératives (SMD/NMP) qui est une entité redéfinie par l'OMS depuis 2008 <sup>4</sup>.

### 2. De la classification FAB à celle de l'OMS

En 1976, le docteur John M. Bennett et son équipe, qui constitua le groupe Franco-Américano-britannique (FAB), publiaient non seulement la première classification des leucémies aiguës myéloïdes mais posaient aussi les prémices des caractéristiques des syndromes myélodysplasiques tels les AREB et les LMMC en les distinguant des LAM <sup>5</sup>. La LMMC était déjà définie comme étant une hémopathie associée à une monocytose périphérique supérieur à 1G/L. Puis en 1982, le groupe FAB dévoila la première classification des syndromes myélodysplasiques <sup>3</sup> se basant uniquement sur les critères cytologiques (morphologie, cytochimie, nombre de blastes et de monocytes) du sang et de la moelle. Cette classification regroupe les AR, AREB, LMMC, AREB-T et ARS. La LMMC est alors définie comme ayant une monocytose supérieure à 1G/L, une blastose sanguine inférieure à 5% et médullaire inférieure à 20%, avec présence de dysplasie et absence de corps d'Auer (Tableau 1). Malgré cette classification, les syndromes myélodysplasiques restent un ensemble d'hémopathies très hétérogènes avec des pronostics et des évolutions différents <sup>5</sup>.

**Tableau 1. Classification FAB (1982) des syndromes myélodysplasiques d'après Bennett et al (Br J Haematol. 1982) <sup>3</sup>.**

<b>Classification FAB</b>	<b>Sang</b>	<b>Moelle</b>
<b>Anémie réfractaire (AR)</b>	<1% blastes	<5% blastes
<b>Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)</b>	<1% blastes	<5% blastes >15% sidéroblastes en couronne
<b>Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)</b>	<5% blastes	5-20% blastes
<b>Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)</b>	>5% blastes Corps d'Auer	21-29% blastes Corps d'Auer
<b>Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)</b>	<5% blastes >1G/L monocytes	<20% blastes

Puis en 1994, le groupe FAB divisa la LMMC en 2 catégories en fonction du nombre absolu de leucocytes au diagnostic. Les patients présentant un nombre de leucocytes supérieur à 13G/L sont classés dans la catégorie LMMC-MP (variante myéloproliférative) et ceux présentant un nombre de leucocyte inférieur ou égal à 13G/L en LMMC-MD (variante dysplasique). <sup>6, 7</sup>

En 2001, les progrès réalisés dans le domaine médical ont permis à l'OMS de revoir cette classification FAB, en intégrant notamment des données cytogénétiques et en individualisant une catégorie d'hémopathie qui présente simultanément des signes de myéloprolifération et de myélodysplasie. La LMMC a donc été reclassée dans une nouvelle catégorie d'hémopathies qui sont les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) <sup>8</sup>. Cette classification OMS 2001 divise aussi la LMMC en deux catégories en fonction de la blastose sanguine et médullaire : LMMC-1 et LMMC-2 <sup>8</sup>. Puis en 2008, l'OMS rebaptise les SMD/SMP en néoplasies myélodysplasiques/ myéloprolifératives (SMD/NMP)<sup>4</sup> qui regroupent : la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), la leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL-1 négative (LMC-a BCR-ABL négative), la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMj) et les néoplasies myélodysplasiques/myéloprolifératives inclassables (SMD/NMP-u). L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (ARSC-T) est une entité provisoire classée dans les SMD/NMP-u (Tableau 2).

De plus la classification OMS 2008 a exclu de la LMMC toutes les formes à hyperéosinophilie avec réarrangements des gènes PDGFRA ou PDGFRB.

**Tableau 2. Classification des SMD/NMP (OMS 2008) d'après Andrieu V *et al* (Revue Francophone des laboratoires. 2009) <sup>9</sup>**

<b>Classification des SMD/NMP</b>	<b>Critères diagnostiques</b>
<b>Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)</b>	Monocytose sanguine persistante > 1G/L Blaste dans le sang et la moelle (myéloblaste, monoblaste, promonocytes) < 20% Absence du gène BCR-ABL1, absence de PDGFRA/B Dysplasie d'une ou plusieurs lignées
<b>Leucémie myéloïde chronique atypique (LMC-a)</b>	Hyperleucocytose ≥ 13G/L Dysgranulopoïèse +/- autres lignées Absence du gène BCR-ABL1, absence de réarrangement PDGFRA/B Moelle hyperplasique Blaste dans le sang et la moelle < 20% Monocytose < 10% Basophilie < 2% Précurseurs neutrophiles > 10%
<b>Leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMj)</b>	Monocytose sanguine persistante > 1G/L Blaste dans le sang et la moelle (myéloblaste, monoblaste, promonocytes) < 20% Absence du gène BCR-ABL1
<b>Néoplasies myélodysplasique/myéloproliférative inclassables (SMD/NMP-u)</b>	Absence du gène BCR-ABL1, absence de PDGFRA/B, et del(5q) isolée Blaste dans le sang et la moelle < 20% Association de caractères myélodysplasiques et myéloprolifératifs Pas d'antécédent de SMD ou SMP Absence de traitement par facteur de croissance ou toxique
<b>Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (ARSC-T) (entité provisoire)</b>	Thrombocytose persistante > 450G/L Absence du gène BCR-ABL1 Absence de t(3:3)(q21:q26), inv(3)(q21:q26), et del(5q) isolée Aspect cytologique d'une anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne

La classification OMS souligne aussi l'importance de la quantification des blastes dans le sang et la moelle, car elle permet de classer la LMMC en deux catégories : la LMMC-1 et la LMMC-2 selon le pourcentage de blastes, avec un but de pronostic en termes de survie globale et d'évolution en LAM <sup>6, 7</sup>. Enfin, cette nouvelle version de la classification OMS (4<sup>e</sup> édition) de 2008 redéfinit la LMMC comme suit <sup>4</sup> :

- une monocyte persistante >1G/L
- absence de chromosome Philadelphie ou de gène de fusion BCR-ABL1
- absence de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB
- moins de 20% de blastes dans la moelle et dans le sang (blastes, monoblastes, myéloblastes, promonocytes)
- et au moins un des critères suivants :
  - dysplasie (>10%) sur au moins une lignée
  - présence d'une anomalie cytogénétique clonale ou moléculaire
  - monocytose persistante >3 mois et absence d'autre cause de monocytose (infection, cancer, inflammation, etc.)

### **3. Les autres néoplasies de type SMD/NMP**

Parmi l'ensemble des SMD/NMP, on trouve des patients présentant un éventail de signes biologiques et cliniques allant de la cytopénie associée à la dysplasie (proche des SMD), à l'hyperplasie cellulaire associée à un syndrome tumoral (proche des SMP).<sup>2</sup>

#### ***a. La LMMj***

La leucémie myélomonocytaire juvénile est une hémopathie rare de l'enfant et représente moins de 2 à 3% des leucémies pédiatriques. Elle touche en majorité de très jeunes enfants (95% des cas ont moins de 4 ans) avec une incidence d'environ 0,6 enfants par million par an avec une nette prédominance masculine (sex ratio:2/1).<sup>11,12</sup>

Le tableau clinique associe une fièvre, une splénomégalie, des adénopathies, des atteintes cutanées et des signes de cytopénies (pâleur, syndrome hémorragique, infection...). La LMMj est caractérisée par une monocytose périphérique supérieure à 1G/L associée souvent à la présence de précurseurs myéloïdes périphériques. L'anémie et la thrombopénie peuvent être d'intensité variable. On note une augmentation du taux d'HbF

ainsi qu'une hypersensibilité des précurseurs myéloïdes au GM-CSF in vitro. La moelle est souvent hyperplasique avec parfois un excès d'érythroblastes mais le taux de blastes reste inférieur à 20%. Sur le plan génétique, des mutations des gènes de la voie RAS-MAPK ont été mises en évidence dans 25% des cas <sup>12</sup> et semblent jouer un rôle initiateur, et une monosomie 7 est retrouvée aussi chez 25% des sujets. D'autres anomalies, comme la délétion du gène NF1, retrouvée chez des enfants atteints de la neurofibromatose de type 1, sont des facteurs de risque de développer une LMMj. Les enfants atteints du syndrome de Noonan (mutation du gène PTPN11) peuvent présenter aussi un tableau ressemblant à la LMMj, mais ce dernier est souvent spontanément résolutif. <sup>11,12</sup>

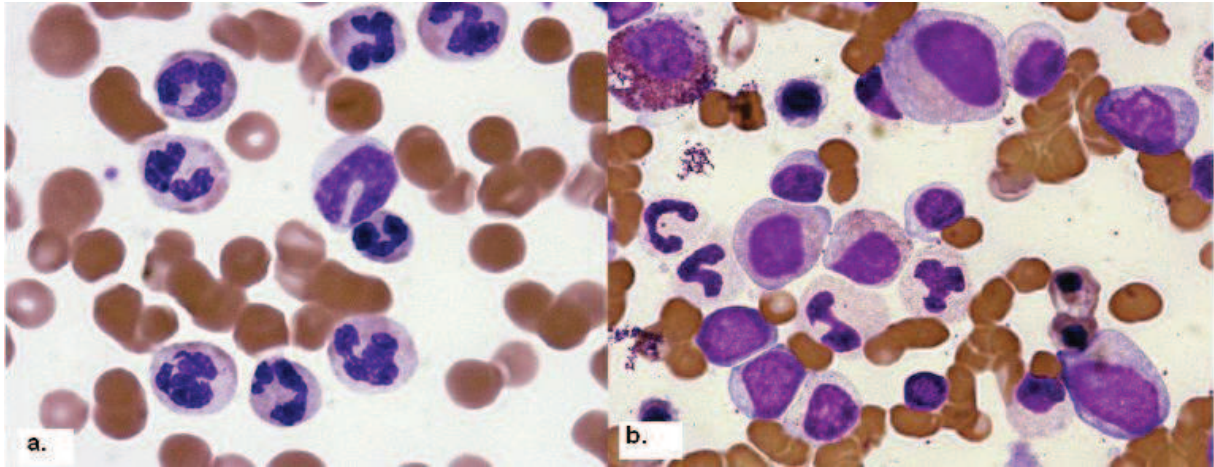
Enfin, le pronostic de la LMMj est sombre puisque la survie à 3 ans est de moins de 20% sans traitement. Actuellement, la greffe de cellules hématopoïétiques reste le seul traitement curatif même s'il existe une chimiothérapie à base de cytarabine. <sup>11, 12</sup>

### ***b. La leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL-1 négative (LMC-a)***

La leucémie myéloïde chronique atypique est une pathologie du sujet âgé (âge médian : 62 à 68 ans). C'est une pathologie très rare car sa fréquence est seulement de 1 à 2 cas pour 100 cas de LMC. Elle est caractérisée par l'absence du chromosome Philadelphie ainsi que du gène de fusion BCR-ABL <sup>13</sup>.

Sur le plan clinique le tableau dominant est celui de la splénomégalie et de l'hépatomégalie associées à des signes variables d'insuffisance médullaire (anémie ou thrombopénie) <sup>13</sup>.

La leucocytose sanguine est en générale supérieure à 13G/L accompagnée d'une polynucléose, d'une myélémie ainsi que d'une dysgranulopoïèse majeure (hypogranulation et hyposegmentation). La monocytose reste inférieure à 10% des leucocytes, et la basophilie inférieure à 2%. La blastose périphérique et médullaire est souvent élevée mais reste toujours inférieure à 20%. Le myélogramme est en général riche avec une hyperplasie de la lignée granuleuse associée à une dysgranulopoïèse, avec souvent une diminution de la lignée érythrocytaire (Figure1). On peut trouver des trisomies 8 et des délétions 20q associées à la LMC-a, mais aucune anomalie cytogénétique n'est spécifique de la pathologie. <sup>13</sup>



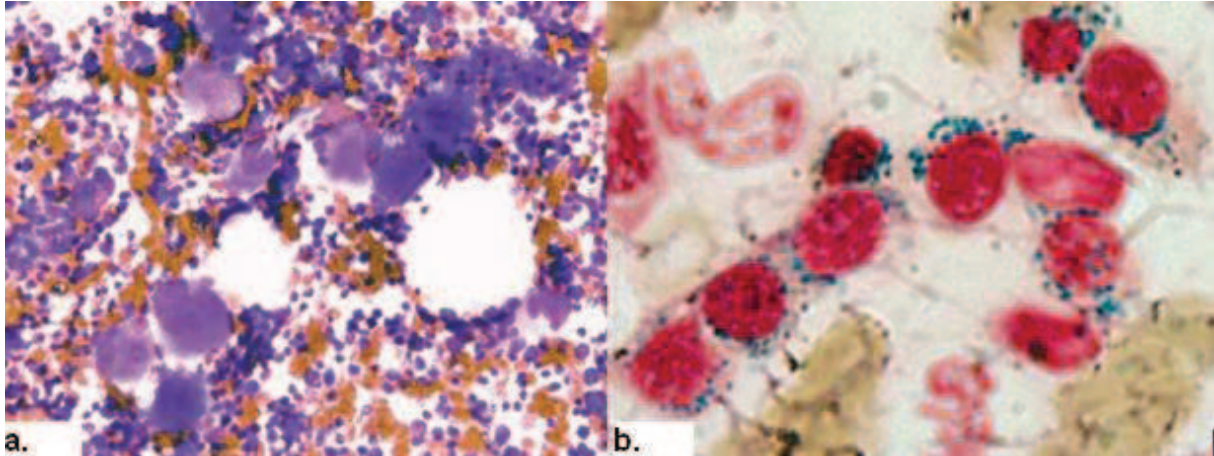
**Figure 1. Frottis sanguin et médullaire de la LMC-a. Image de Fend F. et al (Leuk. Res. 2008) <sup>14</sup>.** (a.) Frottis sanguin : dysgranulopoïèse avec anomalie de condensation de la chromatine, coloration MGG. (b.) Frottis médullaire : hyperplasie de la lignée granuleuse associée à un dysgranulopoïèse (hypogranulation), coloration MGG.

### ***c. Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (ARSC-T)***

Cette entité est provisoire et sa clinique est aspécifique. Son incidence est estimée à 0.7% des SMD selon la classification FAB. Elle est définie par une anémie réfractaire sans blastes circulants, associée à une thrombocytose persistante à plus de 450 G/L. Dans la moelle, on trouve plus de 15% de sidéroblastes en couronne et de nombreux mégacaryocytes atypiques comparables à ceux observés dans une thrombocytémie essentielle (grande taille, noyaux volumineux et hyperlobés), ainsi qu'une blastose toujours inférieure à 5% <sup>13</sup>. (Figure 2)

Sur le plan génétique, plus de 60% des patients présentent une mutation du gène JAK2. D'autres anomalies plus rares telles des mutations de MPL ont été rapportées, mais aucune anomalie cytogénétique n'est spécifique de la pathologie <sup>13</sup>.





**Figure 2. Aspect de moelle de l'ARSC-T d'après Orazi et al (Leukemia 2008) <sup>2</sup>.** (a.) Moelle riche avec de nombreux mégacaryocytes, coloration MGG. (b.) Sidéroblastes en couronne mises en évidence par la coloration de Perls.

#### ***d. Néoplasies myélodysplasiques/myéloprolifératives inclassables (SMD/NPM-u)***

Cette entité regroupe tous les patients non classables dans les SMD/NMP cités ci-dessus mais présentant cependant des associations de caractères myélodysplasiques et myéloprolifératifs avec moins de 20% de blaste dans la moelle avec une dysplasie uni ou multilignée <sup>13</sup>.

## **B. Epidémiologie**

La LMMC est une pathologie du sujet âgé dont l'âge médian au diagnostic varie de 65 à 75 ans, avec une nette prédominance masculine (sex-ratio = 2). Elle est la plus fréquente des SMD/NMP <sup>15</sup> et représente environ 10% des SMD et 2% des hémopathies malignes de l'adulte. Son incidence est d'environ 0,5/100000 cas par an (tout âge confondu). Son incidence augmente avec l'âge et atteint 3/100000 cas par an chez les sujets de plus de 60 ans. <sup>1, 2</sup>

La médiane de survie des patients atteints de la LMMC varie de 20 à 40 mois <sup>4</sup>. La transformation en leucémie aigue myéloïde (le plus souvent en LAM4 ou LAM5, rarement en

LAM2) est de l'ordre de 20% mais augmente avec le temps : 14% au bout de deux ans et jusqu'à 63% au bout de cinq ans selon l'étude de Germing U *et al*<sup>7</sup>. Dans cette même étude le risque de transformation en LAM est supérieur chez les patients classés en LMMC-2 par rapport à ceux classés en LMMC-1<sup>7</sup>. Enfin les autres causes de décès sont souvent en rapport avec les conséquences des cytopénies.

## C. Physiopathologie de la LMMC

### 1. Le monocyte et les monocytozes

#### a. Le monocyte

Le monocyte appartient au système des phagocytes mononucléés. En fonction de son stade de maturation, le monocyte présente des aspects morphologiques différents à la coloration May-Grünwald Giemsa (MGG). On distingue ainsi le monocyte mature, le monocyte immature, le promonocyte et le monoblaste. A l'état physiologique, on ne peut voir dans le sang que le monocyte mature et immature alors que dans la moelle tous les stades de maturation sont présents.<sup>16, 17</sup>

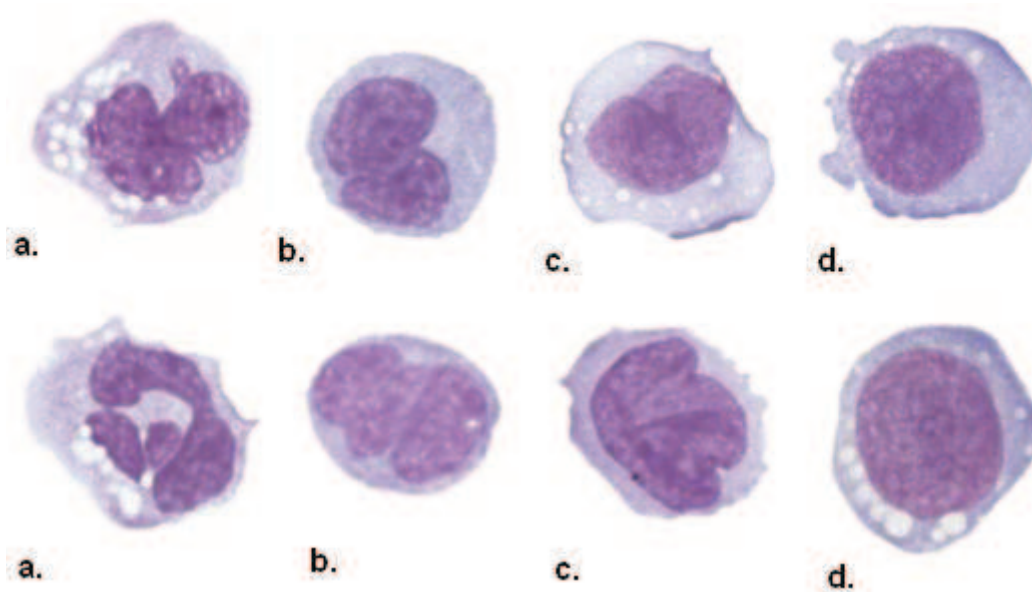
Le monocyte mature est une grande cellule mesurant 20 à 25µm de diamètre avec un rapport nucléo-cytoplasmique allant de 0,5 à 0,6. L'aspect du monocyte au MGG est caractéristique : le noyau est irrégulier, réniforme et parfois lobé, la chromatine est condensée de couleur violacée sans nucléole visible. Le cytoplasme est gris avec un aspect floconneux, des granulations azurophiles ainsi que des vacuoles cytoplasmiques sont parfois visibles. En situation normale, les monocytes représentent 2 à 7 % des leucocytes circulants soit de 0,1 à 1 G/L (Figure 3).<sup>16, 17</sup>

Le monocyte immature a une taille plus petite que le monocyte mature. Le noyau est convoluté, la chromatine est moins condensée que celui d'un monocyte mature et on peut voir de rares nucléoles. Le cytoplasme est plus basophile que celui d'un monocyte mature (Figure 3).<sup>16, 17</sup>

Le promonocyte a aussi un noyau convoluté mais replié sur lui même et la chromatine est plus fine. Le cytoplasme est plus ou moins basophile associé parfois à des granulations azurophiles. Sa taille est proche de celui d'un monoblaste (Figure 3).<sup>16, 17</sup>

Le monoblaste a une taille allant de 20 à 30µm. Son noyau est rond ou ovale avec une chromatine fine associée souvent à un volumineux nucléole central. Son cytoplasme est basophile avec de rares grains azurophiles (Figure 3).<sup>16, 17</sup>

Il est cependant difficile de distinguer les différentes formes de monocyte dans la pratique courante, notamment les promonocytes.



**Figure 3. Les monocytes d'après Goasguen et al (Heamatologica 2009)<sup>16</sup>, coloration MGG (a.) Monocytes matures. (b.) Monocytes immatures. (c.) Promonocytes. (d.) Monoblastes.**

La monocytopoïèse s'effectue dans la moelle (Figure 4). La cellule souche hématopoïétique se différencie en cellule souche myéloïde puis en progéniteur commun myéloïde CFU-GEMM sous l'action de cytokines (SCF, Flt3-L, GM-CSF, IL-3). Cette différenciation se poursuit en progéniteur granulomonocytaire (CFU-GM) grâce à l'EPO, le SCF et l'IL3, puis en CFU-M sous l'influence de la GM-CSF et de l'IL3 et enfin en précurseur monocytaire (monoblaste et promonocyte) par l'action combinée de l'IL3 et du M-CSF. Ces derniers précurseurs sont des cellules morphologiquement reconnaissables sur un frottis de moelle ou de sang coloré au MGG. Le monocyte transite en suite 1 à 3 jours dans le

compartiment vasculaire puis rejoint les compartiments tissulaires par un phénomène de diapédèse et se transforme alors en histiocyte.

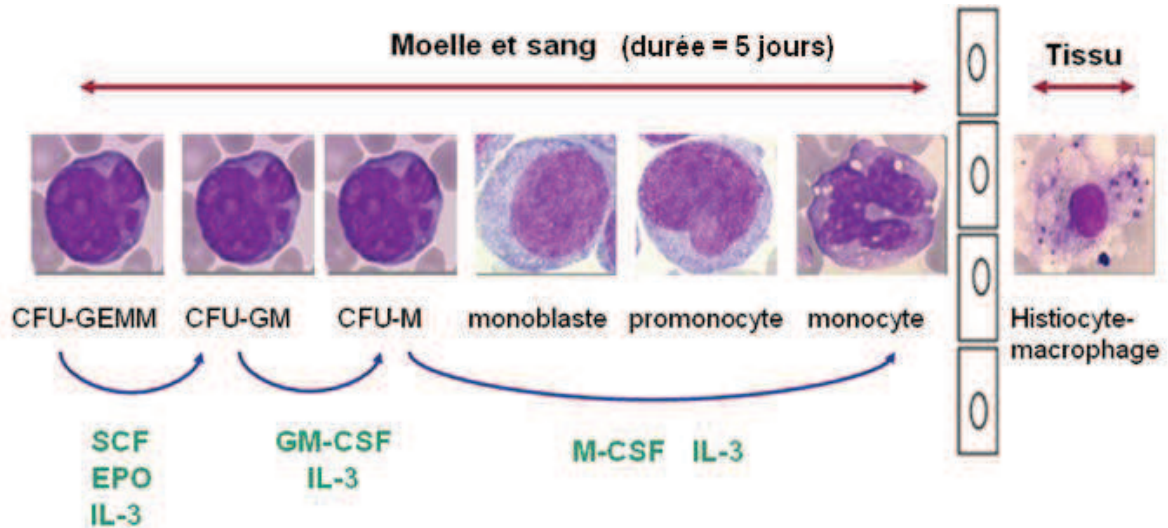
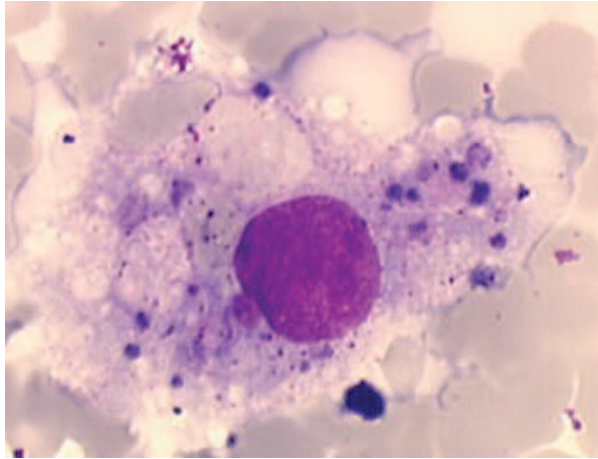


Figure 4. La monocytopoïèse.

La morphologie ainsi que la dénomination de l'histiocyte change en fonction du compartiment tissulaire dans lequel il se trouve (cellules de Kuppfer du foie, macrophages alvéolaires du poumon, ostéoclastes de l'os, cellules microgliales du cerveau, etc.). Cet histiocyte peut avoir une durée de vie allant de 3 mois à 3 ans.<sup>17</sup> (Figure 5)

L'histiocyte a des fonctions diverses et variées : il intervient dans l'immunité innée grâce à la phagocytose mais aussi dans l'immunité adaptative en étant cellule présentatrice d'antigène. Mais l'histiocyte a aussi un rôle inflammatoire et antitumoral, en sécrétant des cytokines comme l'IL6, le TNF alpha et l'interféron après sa stimulation. Enfin le monocyte intervient aussi dans la coagulation.<sup>17, 11</sup>



**Figure 5. Un histiocyte de la moelle (d'après Zandecki, <http://hematocell.univ-angers.fr>)<sup>17</sup> coloration MGG.**

### ***b. Les monocytoses***

Une monocytose correspond à un taux de monocytes circulant supérieur à 1G/L. Elle peut être transitoire (généralement réactionnelle à une pathologie inflammatoire ou infectieuse) mais elle peut aussi être persistante (le plus souvent primitive) (Figure 6).

Parmi les causes réactionnelles, on peut citer principalement les étiologies infectieuses comme la tuberculose, la brucellose, les infections fongiques, les infections à protozoaires, les endocardites bactériennes et les infections virales tel l'herpès mais aussi les états inflammatoires chroniques comme les maladies auto-immunes (polyarthrite, lupus, collagénoses...). La monocytose est souvent le premier signe d'une régénération médullaire, mais peut aussi apparaître après un traitement (corticoïdes, G-CSF...) ou liée à une activité sportive.<sup>17, 18, 19, 20, 21</sup>

Les pathologies cancéreuses peuvent être à l'origine de monocytoses primitives mais aussi réactionnelles en générant un état inflammatoire chronique. Contrairement à la monocytose réactionnelle qui est très souvent transitoire, la monocytose liée à des hémopathies est le plus souvent persistante et concerne surtout les LAM dont la leucémie aigue monoblastique, la leucémie aigue myélomonocytaire et bien sur les SMD/NMP comme la LMMC.<sup>11, 17, 18, 22</sup>

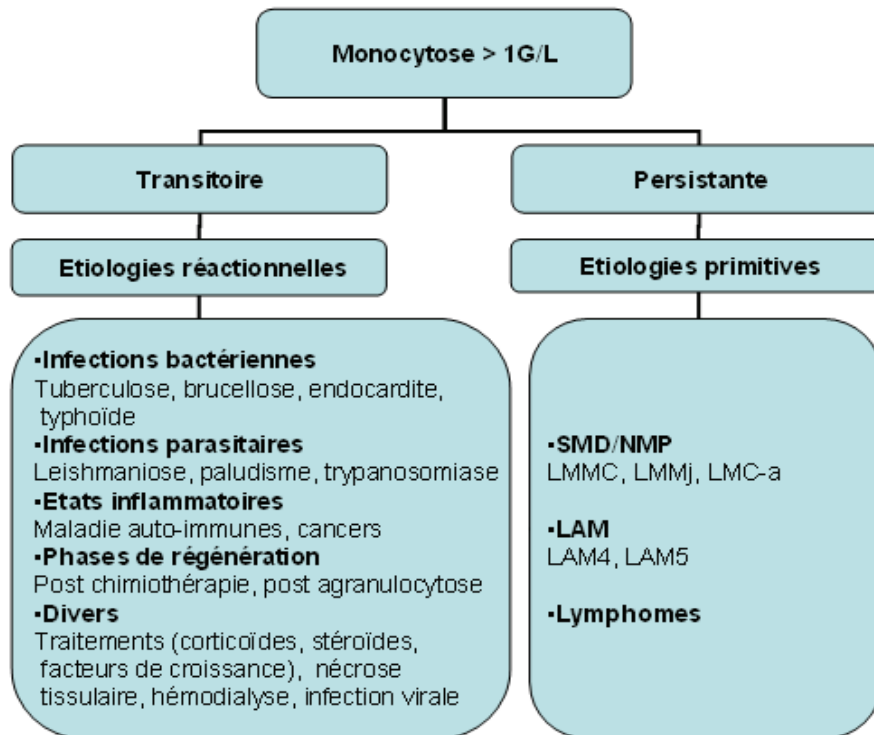


Figure 6. Les étiologies de la monocytose.

## 2. Oncogénèse

La physiopathologie de La LMMC reste encore méconnue, cependant de récents progrès dans le domaine de la génétique ont permis de dévoiler quelques pistes sur son oncogénèse. Cette pathologie réunit à la fois une prolifération granulomonocytaire qui se traduit par une monocytose et/ou une polynucléose, associée à une dysplasie myéloïde qui se traduit par une anémie et/ou thrombopénie. <sup>15</sup>

Ainsi la piste de l'hypersensibilité des progéniteurs hématopoïétiques aux facteurs de croissance a été évoquée et étudiée. Mais contrairement à la LMMj, où l'hyperplasie granulomonocytaire est clairement liée à une hypersensibilité des progéniteurs CFU-GM au GM-CSF <sup>11, 12</sup>, la pousse spontanée de ces derniers ne semble pas être constante dans la LMMC <sup>15</sup>. De plus dans la LMMC, certains granuleux dysplasiques possèdent des propriétés immunosuppressives en inhibant la différenciation des monocytes en macrophages et induisent la mort des lymphocytes T. <sup>15</sup>

La cytogénétique ne permet pas non plus d'expliquer la pathogénie même si des anomalies sont identifiées parfois dans 40% des cas. En effet, même si les anomalies les plus récurrentes sont la perte du chromosome Y, la monosomie 7 ou la trisomie 8, aucune anomalie n'est spécifique de la pathologie.<sup>4, 15</sup>

Puis à partir des années 90, de nombreuses mutations géniques ont été identifiées, mais aucune n'est spécifique non plus à la pathologie. Néanmoins 95% de LMMC possèdent au moins une mutation génique. Ces mutations ont un impact au niveau de la signalisation cellulaire, sur la régulation de la transcription, de l'épissage et sur les protéines de l'épigénétique.<sup>15</sup> (Tableau 3)

**Tableau 3. Les différentes mutations géniques identifiées dans la LMMC selon Itzykson et al (leukemia 2013)<sup>23</sup>**

Gene	Main function(s) of the protein	Phenotypic correlations	Prognostic relevance	Mutated (%)
TET2	Epigenetics (methylcytosine dioxygenase 2)	Thrombocytopenia		40–60
SRSF2	Pre-mRNA splicing factor	Thrombocytopenia	Poor, univariate	30–50
ASXL1	Epigenetics (PRC2-mediated H3K27me3)	Anemia, EMD <sup>a</sup>	Poor, multivariate	~40
RUNX1	Transcription factor	Thrombocytopenia	Poor, univariate	~15
NRAS	Signal transduction protein (small GTPase)	Hyperleukocytosis; EMD	Poor, univariate	~10
CBL	Signal transduction protein (E3 ligase)	Hyperleukocytosis; EMD	Poor, univariate	~10
JAK2	Signal transduction protein (tyrosine kinase)	Hyperleukocytosis		5–10
KRAS	Signal transduction protein (small GTPase)	Hyperleukocytosis; EMD		5–10
ZRSF2	Pre-mRNA splicing factor			5–10
IDH2	Oxido-reductase (isocitrate deshydrogenase)		Poor, univariate	5–10
SF3B1	Pre-mRNA splicing factor	Ring sideroblasts	Poor, univariate	5–10
SETBP1	Protein that binds SET, involved in DNA replication	AML transformation		5–10
UTX (KDM6A)	Epigenetics (H3K27 demethylase)			5–10
EZH2	Histone methylase (PRC2 complex)			<5
FLT3	Signal transduction protein (tyrosine kinase)			<5
DNMT3A	DNA (cytosine 5-) methyltransferase 3 alpha			<5
U2AF1	Pre-mRNA splicing factor			<5
NOTCH2 <sup>b</sup>	Signal transduction protein			<5
NPM1	Ribosome biogenesis, centrosome duplication and others	AML transformation		1
IDH1	Oxido-reductase (isocitrate deshydrogenase)			1
Cohesin genes <sup>c</sup>	Regulation of gene transcription			1
TP53	Tumor suppressor protein	AML transformation		1

- Parmi les mutations affectant la signalisation intracellulaire, on peut citer les gènes de la famille Ras qui sont des proto-oncogènes qui régulent la différenciation et la prolifération cellulaire. Leur mutation active de façon permanente les voies de signalisations cellulaires dont celle de la MAP Kinase et conduit ainsi à une monocytose accrue. Ainsi dans la LMMj, des mutations de la voie Ras/MAPK ont été mises en évidence dans près de 90% des cas, mais cette fréquence est nettement moindre dans la LMMC où on les retrouve seulement à 10% pour NRAS et 6% pour KRAS. Ces mutations de Ras sont aussi à l'origine de la dysérythropoïèse. Des mutations de CBL sont retrouvées dans 10% des cas de LMMC. CBL

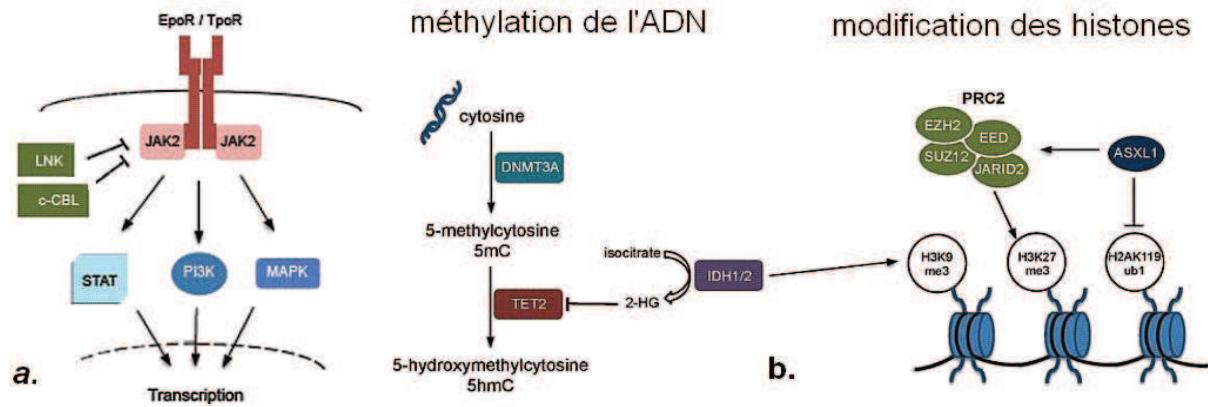
est un proto-oncogène intervenant aussi dans les voies de la signalisation cellulaire, en inhibant notamment de la voie JAK/STAT. Sa mutation conduit à une activation de la voie JAK/STAT et donc à une augmentation de la différenciation myéloïde ainsi que de son auto renouvellement (Figure 7). D'autres mutations touchant soit directement JAK2, soit le gène NOTCH2 impliqué dans la signalisation cellulaire ont aussi été décrites dans la LMMC mais à des fréquences moindres.<sup>15</sup>

- Les mutations affectant les gènes qui régulent la méthylation des cytosines sont les plus fréquemment rencontrée dans la LMMC. C'est le cas du gène de TET2, qui est retrouvé muté dans environ 50% des cas de LMMC. TET2 est un oncogène qui code pour une dioxygénase qui convertie les méthylcytosines en 5-hydroxyméthylcytosine, intervenant ainsi dans la réplication des gènes. Sa mutation entraîne une perte de fonction de la protéine et donc une diminution du taux de la 5 hydroxyméthylcytosine et donc une diminution de la méthylation d'ADN. L'invalidation de TET2 conduit donc à une expansion des monocytes /macrophages in vitro. Des mutations d'IDH1/2 sont aussi observées mais à des fréquences moindres (<10%), mais entraînant une diminution de l'activité de TET2. De même, une mutation de la DNMT3 (observée dans 10% des cas de la LMMC) qui est une ADN méthyltransférase peut aussi aboutir à une méthylation anormale des cytosines.<sup>15</sup> (Figure 7)

- Des mutations affectant les gènes modificateurs des histones sont aussi retrouvées dans la LMMC, c'est le cas du gène EZH2 et UTX. Ces derniers jouent sur la méthylation de l'histone et donc sur la transcription des gènes, notamment ceux de l'auto renouvellement des cellules souches. On retrouve environ 40% de mutation du gène ASXL1, les fonctions de ce dernier sont multiples (Figure 7) et son invalidation génère un phénotype SMD/SMP<sup>15</sup>. La mutation d'ASXL1 impliquerait aussi une surexpression de HOXA (impliqué dans la régulation de l'auto renouvellement de la CSH).

- Puis viennent les mutations touchant les régulateurs de la transcription comme RUNX1. Ce dernier est un gène suppresseur de tumeur, retrouvé muté dans 10 à 30% des cas de LMMC. Ce gène joue aussi un rôle dans la dysmégacaryopoïèse. Enfin les mutations peuvent aussi toucher les gènes de la machinerie d'épissage. Ces derniers sont représentés essentiellement par le gène SRSF2 qui est muté dans près de la moitié des cas de la LMMC, malheureusement les conséquences physiopathologique de ces mutation restent encore inconnues.<sup>15</sup>

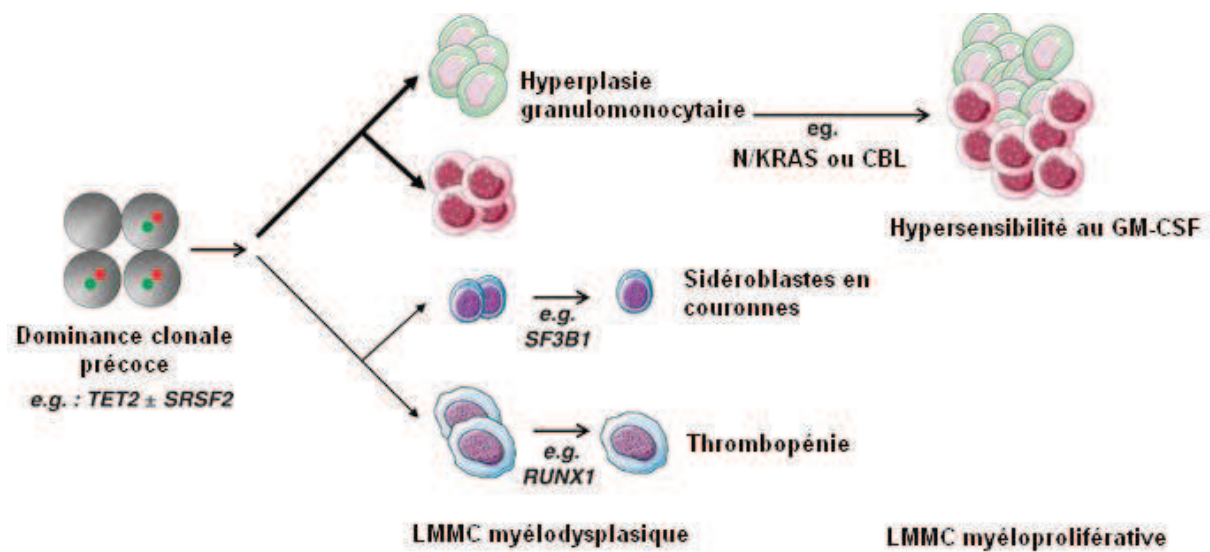




**Figure 7. Principales voies cellulaires impliquées dans les mutations de la LMMC. Gofrey et al (Hematology Education, 2013).** (a.) Voie JAK/STAT. Après fixation du ligand sur le récepteur, l'autophosphorylation de JAK2 entraîne sa dimérisation, qui permet à son tour d'activer les voies STAT/MAPK et PI3K qui entraînent une expression des gènes au niveau du noyau. CBL inhibe l'action de JAK2 et diminue la transcription des gènes. (b.) Épigénétique. DNMT3A et TET2 participe à la méthylation des cytosines. Une forte méthylation inhibe la transcription des gènes. Les histones participent à la condensation de l'ADN. Une faible condensation de l'ADN favorise la transcription des gènes en les rendant accessibles à l'ARN polymérase. Le complexe PRC2 a une activité de méthylation des histones H3 et donc inhibe la transcription. ASXL1 en interagissant avec PRC2, inhibe la transcription en favorisant la méthylation des histones.

Très récemment, Itzykson et al (Blood, 2013)<sup>24</sup> (Leukemia, 2013)<sup>23</sup>, rapportent que l'hyperplasie granulomonocytaire résulte d'un biais de différenciation à des stades immatures de l'hématopoïèse notamment au stade CD34+/CD38-, et que ce phénomène est dû notamment, à la mutation de TET2 et SRSF2 à un stade très précoce de l'hématopoïèse. Ces mutations confèrent ainsi à la CSH une dominance clonale. Ces auteurs montrent aussi que l'oncogenèse de la LMMC résulte de l'acquisition, tout au long de la différenciation granulomonocytaire, de mutations par perte d'hétérozygotie ou par recombinaison mitotique de gènes tels CBL et SF3B1. Ainsi les mutations touchant N/KRAS ou CBL permettent une hyperplasie granulomonocytaire en jouant notamment sur l'hypersensibilité des progéniteurs au GM-CSF, et celles touchants SF3B1 et RUNX1 sur la dysplasie cellulaire (Figure 8).<sup>23, 24</sup>

Enfin le microenvironnement semble aussi jouer aussi un rôle majeur dans le maintien de l'oncogenèse en affectant la dynamique clonale.<sup>23</sup>



**Figure 8. Physiopathologie de la LMMC selon Itzykson et al (leukemia 2013) <sup>23</sup>.** Les mutations de TET2 et/ou SRSF2 sont les plus précoces et confèrent à la SCH une dominance clonale qui pousse à l'expansion granulomonocytaire, cette hyperplasie est amplifiée par des mutations additionnelles de la voie RAS ou CBL. La dysplasie érythrocytaire est due aux mutations SF3B1 et celle de la dysmégacaryopoïese à RUNX1.

En conclusion l'oncogenèse de la LMMC reste encore mal caractérisée malgré l'esquisse de son architecture clonale.

## D. Diagnostic de la LMMC

### 1. Clinique

Le tableau clinique de le LMMC est en général aspécifique et hétérogène d'un patient à un autre. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont ceux liés aux cytopénies : syndrome anémique, susceptibilité aux infections, signes hémorragiques <sup>1</sup>. Ce tableau peut aussi être accompagné de signes généraux tels qu'une altération de l'état général avec perte de poids, et la présence de sueurs nocturnes. Par ailleurs on observe fréquemment une splénomégalie plus ou moins importante associée à une douleur de l'hypochondre gauche, une hépatomégalie et des adénopathies, mais ces dernières sont plus rares. Des atteintes

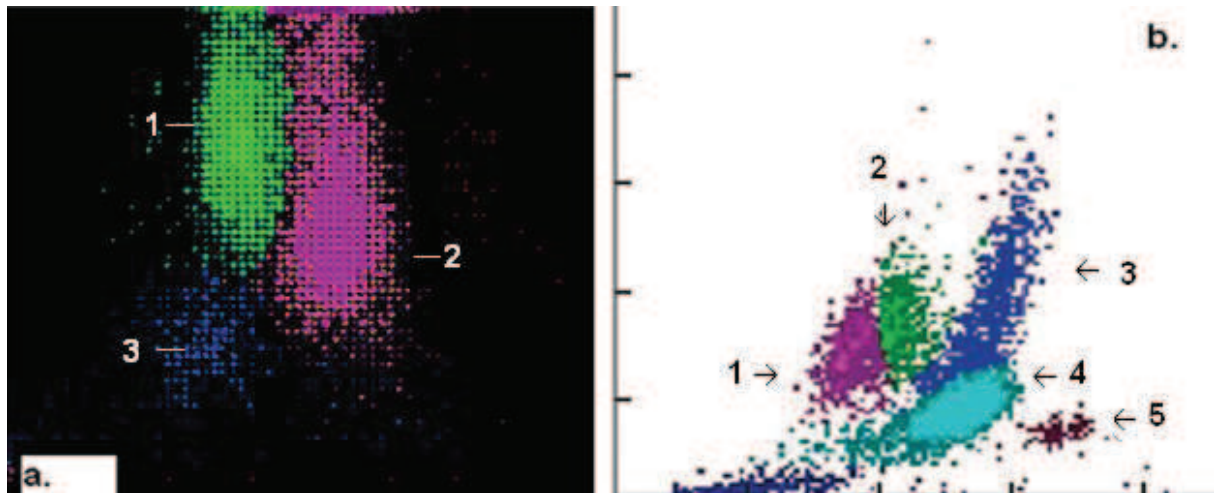
cutanées de type leucémides (nodules violacés, plaques ou éruptions érythémateuses) peuvent survenir et signent souvent une phase évolutive péjorative de la maladie comme la transformation en leucémie aigue.<sup>25, 26</sup> D'autres symptômes associés à la LMMC ont été décrits dans la littérature : épanchement péricardique et des séreuses<sup>22</sup>, manifestations auto-immunes (vascularites comme la periartérite noueuse, pseudopolyarthrites rhizoméliques, maladie de Horton)<sup>27</sup>. Enfin des glomérulopathies et des manifestations articulaires peuvent être présentes, ces dernières sont souvent secondaires à une hyperuricémie, une hémossidérose ou encore à une infiltration synoviale par des monocytes<sup>27</sup>.

## **2. Biologique**

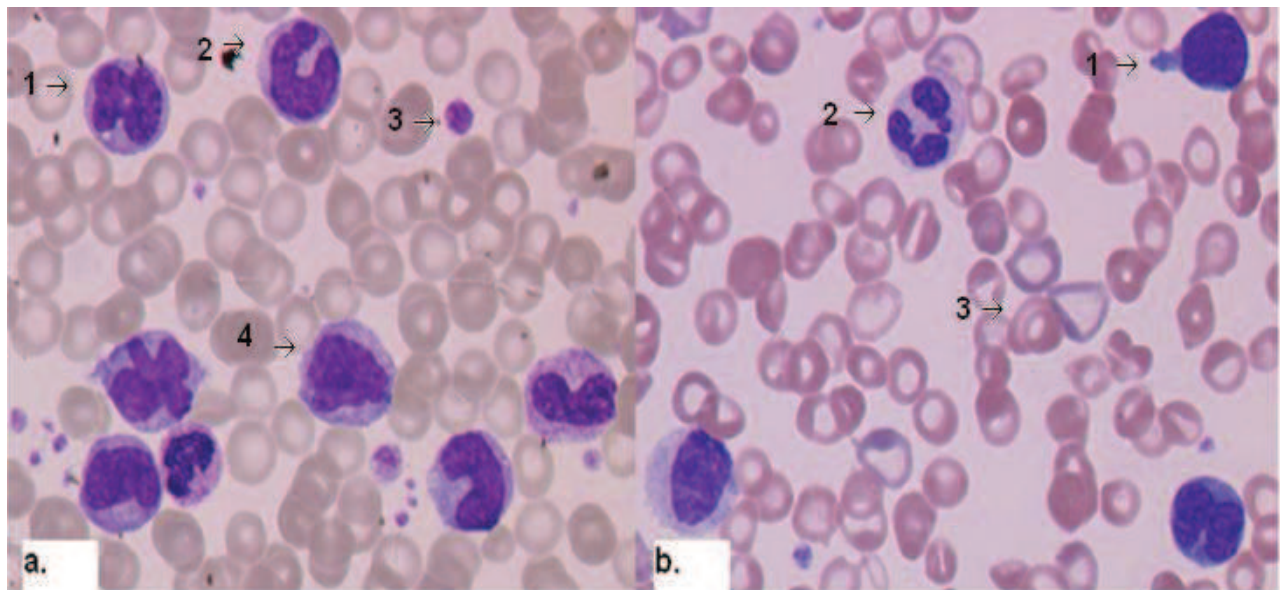
### ***a. Hémogramme***

Si la leucocytose est très variable (1,1 à plus de 100G/L), la monocytose est toujours supérieure à 1G/L (en moyenne de 2 à 8G/L, mais peut atteindre les 80G/L). La monocytose représente en général plus de 10% des leucocytes. Les monocytes peuvent être dystrophiques avec des anomalies nucléaires ou cytoplasmiques. De plus tous les stades de maturation des monocytes (monocyte mature et immature, promonocyte et monoblaste) peuvent être présents. La myélémie est en général inférieure à 10%. La blastose sanguine est toujours inférieure à 20%, mais son évaluation doit tenir compte à la fois des blastes indifférenciés, myéloblastes, monoblastes mais aussi des promonocytes. Cette blastose permet la classification en LMMC1 (blaste < 5%) et LMMC2 (blaste entre 5 et 19%) selon la classification OMS 2001 et 2008.<sup>7, 2, 28, 17</sup>

Au niveau des automates de cytologie, le graphique de la répartition des leucocytes peut montrer une augmentation de la taille des nuages représentant les monocytes et les polynucléaires, associée éventuellement à un nuage représentant la myélémie (Figure 9).



**Figure 9. Répartition des différentes populations de leucocytes sur les automates de cytologie.** (a.) Sur LH750 (Beckman Coulter®, Fullerton, USA), on distingue les PNN (2), les monocytes (1) et les lymphocytes (3). On remarque que la proportion de monocytes est anormalement élevée. (b.) Sur le XE-2100 (Sysmex®, Kobé, Japon) on distingue les PNN (4), les monocytes (2), les lymphocytes (2), les PNE (5) et la myélémie (3). Dans la LMMC, on peut avoir un nuage représentant la myélémie qui est associé à celui de la monocytose.



**Figure 10. Aspect de la LMMC sur un frottis sanguin, coloration MGG (Images issues du laboratoire d'hématologie du CHU de Rouen).** (a.) Présence de monocytes matures (1) et immatures (2), de promonocytes (4), et d'une anisocytose plaquettaire (3). (b.) Présence de blastes (1), d'une anisocytose érythrocytaire (3) et d'une dysgranulopoïèse : les granuleux sont agranuleux (2).

La lignée granuleuse présente en général des signes de dysgranulopoïèse : polynucléaire pseudo-Pelgérisé, hypogranulation... Les autres lignées de leucocytes sont soit

augmentées soit en nombre normal. L'anémie est présente dans 50 à 60% des cas avec une hémoglobine aux environs de 10g/dL. Cette anémie est parfois associée à une érythromyélocytose. La thrombopénie, souvent présente, oscille entre 80 et 110G/L.<sup>7, 28</sup> (Figure 10)

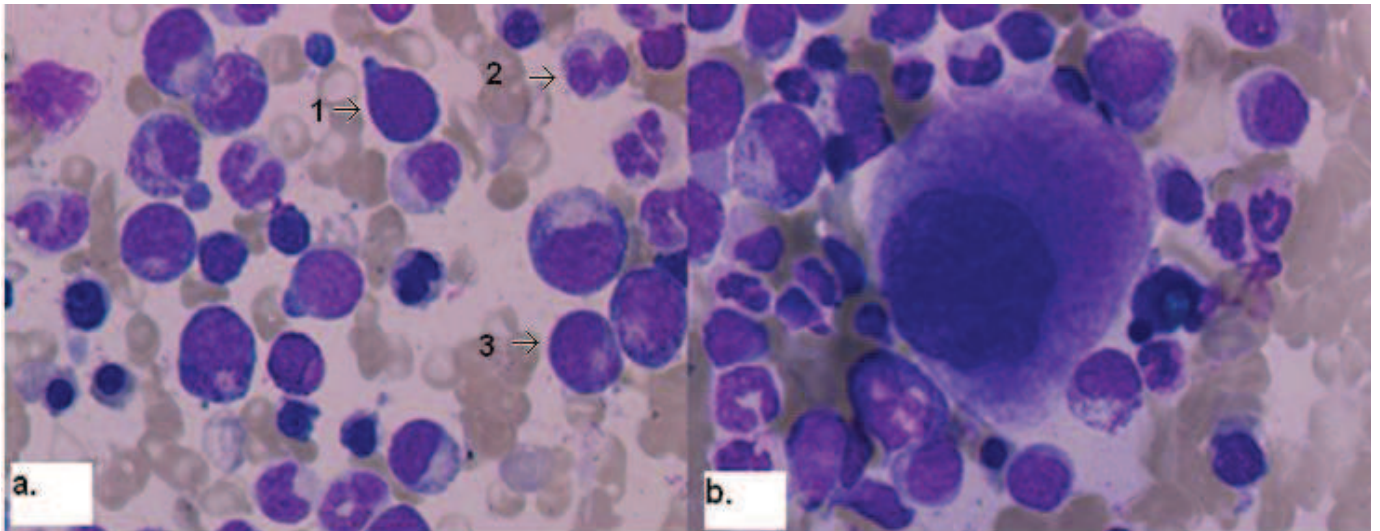
### ***b. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire***

Le myélogramme est réalisé de façon quasi systématique pour confirmer le diagnostic de la LMMC, mais aussi pour classer la LMMC. Il montre alors le plus souvent une moelle de richesse normale ou élevée, avec parfois une prédominance de la lignée granuleuse. Cette dernière est souvent accompagnée d'une dysgranulopoïèse significative (>10% des éléments médullaires) : hypogranulation, hypersegmentation ou anomalie de condensation du noyau, pseudo-Pelgérization du noyau, présence de caryoschize, etc. Les mégacaryocytes sont le plus souvent dystrophiques : de taille petite avec un noyau hypolobé ou avec un noyau séparé avec parfois la présence de micromégacaryocytes. Il peut exister aussi une dysérythropoïèse associée à des anomalies de type fragmentation du noyau et anomalie du cytoplasme. De plus la lignée érythrocytaire peut avoir un aspect mégaloblastique. La présence de sidéroblastes en couronne est rarement rapportée.<sup>7, 29, 28</sup> (figure 11 et 12).

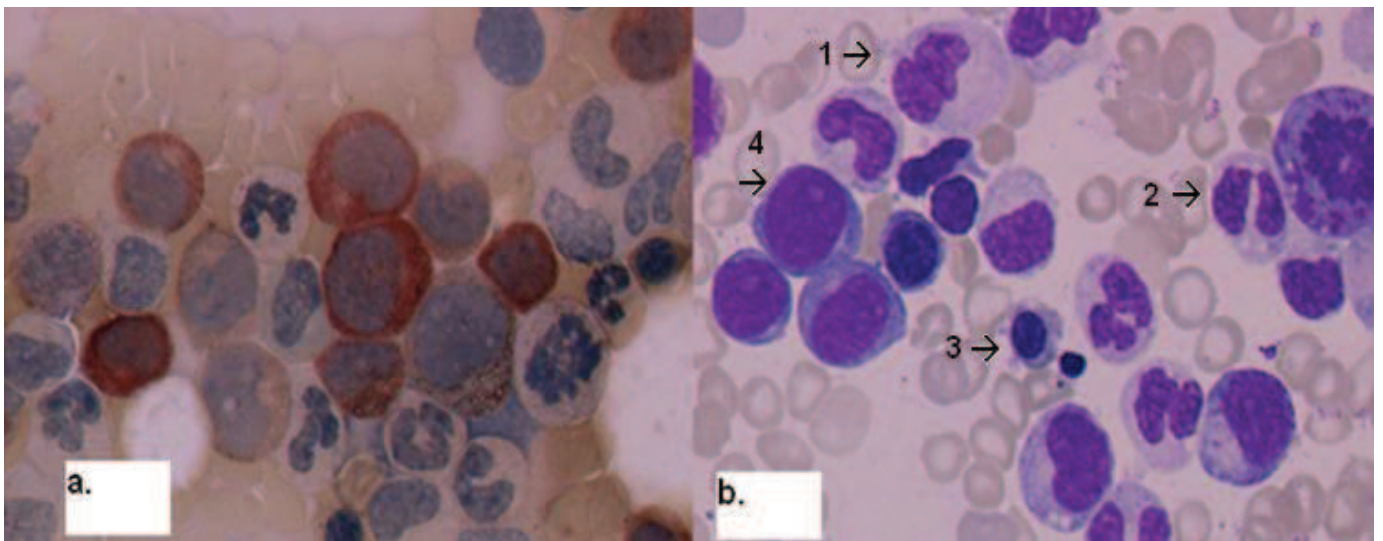
On note également une hyperplasie de la lignée monocyttaire (> 5% des éléments médullaires) confirmée par la coloration cytochimique des estérases.

Enfin les blastes (i.e. blastes, monoblastes, myéloblastes, promonocytes) représentent toujours moins de 20% des éléments nucléés de la moelle et permettent de classer la LMMC en deux catégories :

- LMMC de type 1 : < 5 % blastes dans le sang et < 10 % blastes dans la moelle
- LMMC de type 2 : de 5 à 19 % blastes dans le sang et/ou de 10 à 19 % blastes dans la moelle ou présence de corps d'Auer, quelque soit le pourcentage de blastes.



**Figure 11. Aspect de la LMMC dans une moelle, coloration MGG (images issues du laboratoire d'hématologie du CHU de Rouen).** (a.) Moelle riche avec des blaste (1), des monocytes (2) et de nombreux éléments de la lignée granuleuse (3). (b.) Présence d'un mégacaryocyte de taille petite avec un noyau hypolobé.



**Figure 12. Aspect de la LMMC dans une moelle (images issues du laboratoire d'hématologie du CHU de Rouen).** (a.) Les cellules de la lignée monocyttaire apparaissent en rouge avec la coloration des estérases. Cette coloration permet de distinguer les monoblastes des autres blastes ainsi que les monocytes des granuleux hypogranuleux. (b.) Dysgranulopoïèse : hypogranulation (1), noyau bilobé (2); dysérythropoïèse: cytoplasme légèrement feuilleté (3) ; blastes (4) ; coloration MGG.

En France, la biopsie ostéomédullaire n'est réalisée qu'en cas de fibrose et permet alors de mettre en évidence des nodules monocytiques marqués par les anticorps anti

CD123<sup>28</sup>. Cette BOM montre le plus souvent une moelle riche, un rapport des lignées myéloïde/érythroïde élevé, une augmentation des cellules « myélo/monocytaire » avec une localisation anormale des précurseurs immatures évaluée par un marquage immunohistochimique : CD117 et CD34, et une dysmégacaryopoïèse<sup>30</sup>.

### ***c. Immunophénotypage***

Les monocytes de la moelle normale expriment de nombreux antigènes : on trouve des antigènes pan leucocytaires tel le CD45, des antigènes myéloïdes comme le CD13 et le CD33, et l'antigène monocyttaire : le CD14. En général, le monocyte normal n'exprime pas ou très faiblement le CD16. On trouve aussi l'expression d'autres antigènes comme les CD4, CD15, CD36, CD38, CD64 et le HLA-DR, et de façon variable pour le CD11b. Les antigènes aberrants tels les CD2, CD5, CD7 et CD56 ne sont pas exprimés dans ces monocytes de la moelle normale ; mais leur présence permet de mettre en évidence les monocytes réactionnels et les monocytes de la LMMC<sup>31</sup>.

Les monocytes réactifs peuvent présenter soit un profil immunophénotypique normal soit une expression d'antigènes aberrants comme le CD56 (antigène présent sur les lymphocytes Natural Killer) ou le CD2 (antigène commun aux lymphocytes T et NK), ils peuvent aussi présenter une surexpression de CD13 ou de HLA-DR. Ces anomalies peuvent être présentes seules ou associées entre elles<sup>31</sup>.

Dans les leucémies aiguës myélomonocytaires, on constate parfois une expression aberrante de CD56. Alors que cette dernière semble être constante dans environ 82% des cas de LMMC<sup>32</sup>. D'autres antigènes peuvent s'exprimer dans la LMMC : les plus fréquemment rencontrés sont le CD2, et le CD14<sup>(modéré)</sup>. Il existe aussi une sous expression de CD13, HLA-DR, CD15 et CD36. Ainsi l'association des marqueurs CD56 et CD14<sup>(modéré)</sup> semble être prometteuse puisqu'elle permet de détecter 100% des monocytes de la LMMC et donc de participer à son diagnostic<sup>31</sup>.

Enfin, l'utilité de l'immunophénotypage dans le diagnostic de la LMMC n'est pas encore clairement définie et ne représente donc pas un outil diagnostique dans la pratique courante. Les raisons sont liées non seulement à un manque de consensus international mais aussi, à la complexité de l'expression des antigènes à la surface des monocytes

normaux, des monocytes réactifs des leucémies aiguës (LAL et LAM) et des monocytes de la LMMC.<sup>31</sup>

#### **d. Caryotype**

Aucune anomalie génétique n'est spécifique de la LMMC. De plus la plupart des patients atteints de LMMC ont un caryotype normal (> 70%). Ainsi les anomalies du caryotype les plus fréquemment rencontrées sont la monosomie 7 (3.9 à 8.5%), la trisomie 8 (4.1 à 7.8%), la perte du chromosome Y (environ 6%), le caryotype complexe (comportant plus de trois anomalies) (4.4 à 6.3%), la trisomie 21 (1 à 2%), l'isochromosome 17 (1 à 2%), la délétion 5q (1,5%) et la délétion 20q (0,7 à 1%).<sup>1,33</sup>

Cependant, le caryotype joue un rôle important dans le pronostic de la LMMC car il rentre dans les critères permettant de classer les patients parmi les différents groupes de risque. Ainsi, selon le « International Prognostic Scoring System » ou score IPSS, un caryotype normal, une délétion du chromosome 20q, Y et 5q font partie du groupe à faible risque, le groupe à haut risque comporte des malades avec un caryotype complexe ou des anomalies du chromosome 7 et enfin le groupe à risque intermédiaire rassemble les autres anomalies.<sup>34</sup>

Cette catégorisation du caryotype change légèrement dans une publication de 2011 par Such et al<sup>33</sup> consacrée spécifiquement à la LMMC. En effet, celle-ci classe le caryotype normal et la délétion du chromosome Y dans le groupe à faible risque, le groupe à haut risque est composé de la trisomie 8, des anomalies du chromosome 7 ainsi que des caryotypes complexes, enfin le groupe à risque intermédiaire est constitué des anomalies non citées précédemment. Cette classification permet de donner un pronostic en termes de survie et d'acutisation<sup>33</sup>.

#### **e. Biologie moléculaire**

Jusqu'à 95% des cas de LMMC présentent une ou plusieurs mutations génétiques (Tableau 3), cependant aucunes d'entre elles ne sont spécifiques à la pathologie. Ainsi la biologie moléculaire ne constitue pas un outil diagnostique dans la pratique courante, mais cette dernière peut avoir un rôle pronostique.<sup>15</sup>



En effet une récente étude menée sur 312 patients atteints de LMMC<sup>35</sup>, montre que les mutations les plus fréquemment rencontrées sont celles qui touchent les gènes TET2 (58%), SRSF2 (46%) et ASXL1 (40%). D'autres gènes peuvent être mutés à une fréquence moindre : RUNX1 (15%), NRAS (11%) et CBL (10%). Cette étude montre aussi que les mutations d'ASXL1 et de NRAS sont associées à une leucocytose. Les formes extra médullaires de la maladie sont plus fréquemment rencontrées dans les mutations touchant CBL, KRAS et ASXL1. De plus la mutation touchant ASXL1 est aussi un facteur prédictif d'une survie plus courte et les mutations de TET2 sont corrélées à un faible risque cytogénétique.

35

Enfin, en pratique courante, la biologie moléculaire est actuellement utilisée surtout comme une aide diagnostique d'exclusion d'autres pathologies : un réarrangement des gènes BCR-ABL dans la recherche de la LMC et un réarrangement du PDGFRA/B dans des néoplasies myéloïdes avec hyperéosinophilie (Tefferi et al, 2012)<sup>1</sup>.

#### ***f. Culture de progéniteurs CFU- GM***

Contrairement à la LMMj, où la croissance spontanée de CFU-GM constitue un des critères diagnostiques, les données dans la littérature montre qu'une pousse de ces progéniteurs peut être observée aussi dans la LMMC<sup>36</sup> mais elle est inconstante<sup>15</sup>. Elle pourrait être la conséquence des mutations géniques de la voie Ras/MAPK, caractéristique dans la LMMj, mais constatées seulement dans 30% des LMMC selon certains auteurs<sup>15</sup>.

#### ***g. Autres paramètres diagnostiques***

Une augmentation des LDH et/ou de la  $\beta$ 2-microglobuline bien que non spécifiques, peut être associée à la LMMC<sup>37</sup>. Elle est en effet liée à lyse et à la taille de la masse tumorale. De plus, l'augmentation des LDH est un facteur de mauvais pronostic, ce paramètre est notamment utilisé dans le score Düsseldorf pour l'évaluation de la survie<sup>38, 39</sup>. Ainsi Onida montre dans son étude de 2002 qu'un taux de LDH supérieur à 700UI/L est

associé à une diminution de survie, ce phénomène est également observé pour une concentration de  $\beta$ 2-microglobuline supérieure à 4mg/L.<sup>40</sup>

### **3. Les recommandations**

Selon le groupe de travail italien (SIE, SIES, GITMO) (Onida et al, Haematologica, 2013)<sup>41</sup>, le diagnostic de LMMC doit obligatoirement inclure un interrogatoire minutieux du patient afin d'éliminer une monocytose réactionnelle. A l'examen clinique, une splénomégalie ainsi qu'une atteinte cutanée doivent être recherchées. Au niveau biologique les examens obligatoires sont : l'hémogramme, le myélogramme, la BOM, la cytogénétique et la biologie moléculaire. L'hémogramme doit indiquer le taux de monocyte, les blastes (i.e. blastes, monoblastes, promonocytes), la myélémie ainsi que la présence d'une dysgranulopoïèse. Le myélogramme doit fournir la proportion de blastes et de dysplasies. La BOM est complémentaire au myélogramme et indique le degré de fibrose. La biologie moléculaire permet d'exclure un réarrangement de PDGFRA/B ainsi que le gène de fusion BCR-ABL. Les auteurs recommandent aussi de rechercher les mutations de RAS, SRSF2, TET2, et JAK2, ils suggèrent aussi de constituer une tumorothèque à partir de la moelle.<sup>41</sup>

Cependant contrairement aux recommandations faites aux Etats-Unis et dans la plupart des pays européens, la France privilégie le myélogramme et réserve la BOM uniquement aux cas de myélofibrose ou de moelle pauvre.<sup>42</sup>

## **E. Les classifications**

### **1. Les classifications diagnostiques**

Les deux classifications diagnostiques de la LMMC les plus utilisées sont celle de FAB de 1994 et plus récemment celle de l'OMS de 2008. Ces classifications sont non seulement diagnostiques, séparant ainsi deux entités clinico-biologiques différentes, mais elles sont

aussi pronostiques puisqu'elles permettent de distinguer les différents groupes de patients avec notamment des survies et des délais d'acutisation différents.

### **a. La classification FAB**

En 1994, le groupe FAB propose une classification de la LMMC en fonction du nombre total de leucocytes : LMMC-MD (myélodysplasique) si leucocytes  $\leq 13\text{G/L}$  et en LMMC-MP (myéloprolifératif) si leucocytes  $> 13\text{G/L}$ . Selon Germing U et al (1998)<sup>43</sup>, la splénomégalie et l'hépatomégalie sont plus fréquentes chez les patients LMMC-MP. Les taux des LDH ainsi que celui des monocytes sanguins sont plus élevés chez les patients LMMC-MP. La médiane de survie est de 23 mois pour le groupe LMMC-MD et elle passe à 15 mois pour le groupe LMMC-MP, avec un taux d'acutisation à 5 ans supérieur dans le groupe LMMC-MP (32% vs 17%). Cependant les données sur la survie ainsi que celles de l'acutisation ne sont pas statistiquement significatives<sup>43</sup>. Alors que d'autres études, notamment celle de Such et al (2013)<sup>44</sup>, montrent au contraire une différence significative sur la survie (médiane de survie à 44 mois pour le LMMC- MD versus 21 mois pour le LMMC-MP) et sur l'acutisation (taux d'acutisation à 5 ans est 20% pour le LMMC-MD versus 49% pour le LMMC-MP).

### **b. La classification OMS**

L'actuelle classification OMS (2008) classe la LMMC en deux sous groupes en fonction de la blastose (c'est à dire blaste, myéloblaste, monoblaste et promonocyte) sanguine et médullaire :

-LMMC-1 :  $< 5\%$  blastes dans le sang et  $< 10\%$  blastes dans la moelle

-LMMC-2 : de 5 à 19 % blastes dans le sang et/ou de 10 à 19 % blastes dans la moelle ou présence de corps d'Auer, quelque soit le pourcentage de blastes.<sup>45</sup>

Selon Such et al (Blood, 2013)<sup>44</sup>, la survie médiane est de 37 mois pour le groupe LMMC-1 et 12 mois pour le groupe LMMC-2 et le taux d'acutisation est de 25% à 5 ans pour le groupe LMMC-1 et augmente à 54% pour le groupe LMMC-2.<sup>44</sup>

## 2. Les classifications pronostiques

### *a. Les premiers scores pronostiques de la LMMC*

La LMMC ayant longtemps été considérée comme un SMD, elle a été incluse dans beaucoup d'études de scores pronostiques des SMD avec des médianes de survie variables.

Ainsi les différents scores sont:

- le score de Bournemouth et sa version modifiée
- le score de Spanish
- le score de Düsseldorf
- le score de Lille.

• Le score de Bournemouth (1985) <sup>40, 46</sup> a été établi sur 141 patients atteints de syndromes myélodysplasiques (selon la classification FAB) dont 31 cas de LMMC, il évalue la médiane de survie globale à 22 mois pour la LMMC. Ce score classe les patients en 3 groupes pronostiques (groupe A : score = 0 à 1 point ; groupe B : score = 2 à 3 points ; groupe C : score = 4 points). Un point est attribué pour chacun des paramètres suivants <sup>40, 46</sup>:

- hémoglobine  $\leq 10\text{g/dl}$ ,
- PNN  $\leq 2.5\text{ G/L}$ ,
- plaquettes  $\leq 100\text{G/L}$ ,
- blastose médullaire  $\geq 5\%$ .

Ainsi la médiane de survie pour la LMMC est de 23 mois pour le groupe A, 11 mois pour le groupe B et 0 mois pour le groupe C <sup>46</sup>.

• Le score de Bournemouth modifié (1988) <sup>40, 47</sup> inclut pour la première fois uniquement des cas de LMMC (53 patients) selon la classification FAB, et donne une médiane de survie globale à 17 mois avec les paramètres pronostiques suivants (1 point par paramètre) <sup>40, 47</sup>:

- hémoglobine  $< 10\text{g/dl}$
- PNN  $< 2.5$  ou  $> 16\text{G/L}$
- plaquettes  $< 100\text{G/L}$
- blastose médullaire  $> 5\%$ .

Ce score classe ainsi les patients en deux groupes pronostiques : ceux ayant un score à 0 ou 1 avec une médiane de survie à 32 mois et ceux qui ont un score supérieur ou égal à 2 avec une médiane de survie à 8.9 mois <sup>47</sup>.

- Le score de Spanish (1989) <sup>40, 48</sup> qui inclut 370 patients atteints de syndromes myélodysplasiques dont 70 cas de LMMC (selon la classification FAB) donne une médiane de survie à 12 mois pour les patients atteints de la LMMC. Ce score classe les patients en 3 groupes (groupe A : score = 0 à 1 point ; groupe B : score = 2 à 3 points ; groupe C : score = 4 à 5 points). Les points du score sont attribués en fonction de <sup>40, 48</sup>:

- la blastose médullaire (0 point si blastose < 5%, 1 point si blastose entre 5 et 10%, 2 points si blastose supérieure à 10%),
- des plaquettes (0 point si les plaquettes  $\geq 100$  G/L, 1 point si les plaquettes sont entre 100 et 51G/L, 2 points si les plaquettes  $\leq 50$ G/L),
- l'âge (0 point si l'âge  $\leq 60$  ans, 1 point si l'âge est supérieur à 60ans).

Les médianes de survie sont de 51 mois pour le groupe A, 15 mois pour le groupe B et 4mois pour le groupe C <sup>48</sup>.

- Quant au score de Düsseldorf (1992) <sup>39, 40</sup>, il regroupe 235 patients atteints de syndromes myélodysplasiques dont 25 cas de LMMC. Il évalue ainsi la survie des patients atteints de la LMMC à 19 mois. Ce score classe les patients en 3 groupes pronostiques (groupe A : score = 0 point ; groupe B : score 1 à 2 points ; groupe C : score = 3 à 4 points) et les paramètres prédictifs de la survie sont <sup>39, 40</sup> (un point pour à chaque paramètre) :

- blastose médullaire  $\geq 5\%$ .
- LDH > 200U/l
- hémoglobine  $\leq 9$ g/dl
- plaquettes  $\leq 100$ G/L.

Ainsi le taux de survie à 2 ans est de 91% pour le groupe A, 52% pour le groupe B et 9% pour le groupe C <sup>39</sup>.

- Enfin la classification de Lille (1993) <sup>40, 49</sup> est basée sur une cohorte qui réunit 408 patients dont 125 cas de LMMC. Il classe les patients en 3 groupes pronostiques (faible risque: score = 0 ; risque intermédiaire: score = 1 à 2; et risque élevé: score = 3 à 4) et donne

une médiane de survie à 21 mois pour les patients atteints de LMMC. Ce score a pour paramètres pronostiques<sup>40, 49</sup> :

- le caryotype (1 point pour un caryotype complexe c'est-à-dire ayant au moins 3 anomalies et 0 pour les autres caryotypes)
- plaquettes (0 point si les plaquettes sont >75G/L et 1 point si les plaquettes < 75G/L)
- blastose médullaire (0 point si blastose < 5% ; 1 point si blastose entre 5 et 10% ; 2 point si blastose supérieure à 10%).

Ainsi la médiane de la survie est de 55 mois pour le groupe à faible risque, 24 mois pour le groupe à risque intermédiaire et 6 mois pour le groupe à risque élevé<sup>49</sup>.

En conclusion, aucun de ces scores n'est spécifique à la LMMC, à l'exception du score de Bournemouth modifié (1988), mais ce dernier a pris en compte les critères diagnostiques FAB de 1982 pour la LMMC et a ainsi exclu toutes les LMMC ayant une blastose sanguine supérieure à 5%.

### ***b. Le score IPSS (International Pronostic Scoring System)***

En 1997, Greenberg et son groupe de travail proposent le score IPSS (The International Pronostic Scoring System) qui a été établi à partir d'une base de données de 816 patients atteints de syndrome myélodysplasique dont 126 patients atteints de LMMC afin d'évaluer au diagnostic le pronostic des ces patients, notamment sur leur survie et leur évolution en leucémie aigüe conditionnant ainsi le choix des approches thérapeutiques. Le score IPSS prend en compte trois variables :

- le pourcentage de blastes dans la moelle
- le caryotype :
  - favorable : caryotype normal, délétion isolée de Y, délétion isolée de 5q, délétion 20q seule
  - défavorable : anomalie du chromosome 7 ou caryotype complexe (≥ 3 anomalies)
  - intermédiaire : autres anomalies

- et le nombre de cytopénies qui sont définies par une hémoglobine < 10g/dl, des PNN <1.8G/L et/ou des plaquettes <100G/L.

Ce score permet de définir quatre groupes de risque pronostique en fonction des variables: risque faible (0 point), risque intermédiaire I (0.5 à 1 point), risque intermédiaire II (1.5 à 2 points), risque élevé (≥ 2.5 points).<sup>34</sup> (Tableau 4)

**Tableau 4. Score IPSS pour les SMD selon Greenberg et al (1997)<sup>34</sup>**

Variables pronostiques	Points				
	0	0.5	1	1.5	2
Blastose médullaire (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	-	-
Cytopénies	0/1	2/3	-	-	-

Dans cette même étude, Greenberg et son groupe de travail montrent que l'évolution en LAM est de 31% à 9.4 ans pour les patients de risque faible ; 39% à 3.3 ans pour les patients de risque intermédiaire I ; 22% à 1.1 ans pour les patients de risque intermédiaire II ; et de 8% à 0.2 an pour les patients de risque élevé. La médiane de survie évaluée est de 5.7 ans pour les patients de risque faible ; 3.5 ans pour les patients de risque intermédiaire I ; 1.2 ans pour les patients de risque intermédiaire II et enfin de 0.4 an pour les patients de risque élevé.<sup>34</sup>

Le score IPSS qui est de nos jours une référence dans la classification pronostique des myélodysplasies présente cependant quelques limites pour la LMMC puisqu'il exclut les LMMC avec une leucocytose supérieure à 12G/L.<sup>34</sup>

**Tableau 5. Score IPSS-R pour les SMD selon Greenberg et al (Blood, 2012)<sup>50</sup>**

Variables pronostiques	Points						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Caryotype	Très favorable	-	favorable	-	Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastose médullaire (%)	≤ 2	-	>2% - <5%	-	5% - 10%	> 10%	-
Hémoglobine (g/dl)	≥ 10	-	8 - <10	< 8	-	-	-
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 - <100	< 50	-	-	-	-
PNN (G/L)	≥ 0.8	< 0.8	-	-	-	-	-

En 2012, Greenberg et son groupe de travail proposent l'IPSS-R<sup>50</sup> qui est une amélioration du score IPSS, les patients sont séparés en 5 groupes pronostiques (risque très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé) en prenant en compte (Tableau 5):

- le caryotype (les caryotypes sont classés en 5 groupes pronostiques) :
  - o très favorable : -Y et del(11q)
  - o favorable : normal, del(5q), del(12p), double anomalie associée à une del(5q)
  - o intermédiaire : del(7q), trisomie 8, trisomie 19, autres anomalies
  - o défavorable : monosomie 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double anomalie associée à -7/del(7q), complexe à 3 anomalies
  - o très défavorable : complexe >3 anomalies
- la blastose médullaire,
- l'hémoglobine,
- les plaquettes,
- les PNN.

Malheureusement ce score IPSS-R, ne prend toujours pas en compte les LMMC ayant une leucocytose supérieure à 12G/L.<sup>50</sup>



### ***c. Le score MDAPS (MD Anderson prognostic score)***

En 2002, Onida et son équipe publiaient un score pronostique uniquement dédié à la LMMC <sup>40</sup>. Ce score est basé sur des données issues de 213 patients atteints de LMMC (critères FAB de 1982) et traités avec diverses thérapeutiques (EPO, GM-CSF, hydroxyurée, cytokine, etc.). Contrairement au score IPSS, cette étude inclue aussi des patients ayant une leucocytose supérieure à 12G/L. Cette classification permet de distinguer 4 groupes de risques : risque faible (score : 0 à 1), intermédiaire-1 (score = 2), intermédiaire-2 (score = 3) et risque fort (score = 4). Un point est attribué au score si :

- hémoglobine < 12 g/dL
- lymphocytes > 2,5 G/L,
- présence de myélémie
- blaste dans la moelle  $\geq$  10%.

Ainsi la médiane de survie globale des ces patients est de 12 mois, et varie de 24 mois pour le groupe à faible risque, à 15 mois pour le groupe à risque intermédiaire-1, 8 mois pour le groupe à risque intermédiaire-2 et se raccourcit à 5 mois pour le groupe à fort risque. Le risque d'acutisation de sa cohorte au bout d'un an est estimé à 15% puis monte à 21% au bout de 5 ans. Ainsi 19 % des patients développent une LAM au bout de 7 mois. <sup>40</sup> Cette étude montre aussi que la médiane de survie dépend aussi de la leucocytose, de la concentration des LDH, de la  $\beta$ 2-microglobuline et des anomalies cytogénétiques même si ces dernières ne sont pas des critères du score MDAPS.

Cette classification dédiée uniquement à la LMMC, présente cependant quelques limites puisqu'elle n'a inclus que des patients répondant aux critères FAB de 1985, ainsi des patients ayant une blastose sanguine supérieure à 5% et ceux présentant des corps d'Auer ont été exclus de l'étude. <sup>40</sup>

### ***d. Le score CPSS (CMML-specific prognostic scoring system)***

Très récemment en 2013, Such et al publient un nouveau score pronostique spécifique à la LMMC appelé CPSS <sup>44</sup>. Ce score est établi à partir d'une étude de 558 patients diagnostiqués de 1980 à 2010. Ces patients atteints de LMMC ont été sélectionnés selon les critères OMS de 2008. Ce score classe toujours les patients en 4 groupes de risques : risque

faible (score = 0), intermédiaire-1 (score = 1), intermédiaire-2 (score : 2 à 3) et risque fort (score : 4 à 5) mais les paramètres du score changent par rapport à l'étude d'Onida (MDAPS).

En effet l'étude de Such et al<sup>44</sup> a pour paramètres :

- la classification de ces patients en fonction de la classification FAB (LMMC-MD et LMMC-MP)
- la classification de ces patients en fonction de la classification OMS (LMMC-1 et LMMC-2)
- le caryotype : il est favorable s'il est normal ou s'il s'agit d'une perte isolée de Y ; défavorable s'il s'agit d'une trisomie 8, une anomalie du chromosome 7 ou alors un caryotype complexe avec plus de 3 anomalies. Toute autre anomalie est considérée comme étant un caryotype intermédiaire.
- Enfin, la fréquence en transfusion en globule rouge, ce paramètre est préféré à celui de la valeur de l'hémoglobine car il prend en compte aussi bien l'âge que d'autres comorbidités. La dépendance à la transfusion est définie par une transfusion toutes les 8 semaines sur une période de plus de 4 mois.

Cette étude a mis en avant l'importance de la proportion de blaste dans le sang et dans la moelle et contrairement au score MDAPS, elle met en évidence le rôle pronostique des anomalies caryotypiques en l'intégrant dans son score pronostique. Ce score permet ainsi de déterminer la médiane de survie globale à 31 mois et le risque d'acutisation globale en LAM à 5 ans à 29%.

**Tableau 6. Score CPSS selon Such et al (Blood, 2013)<sup>44</sup>**

Variables pronostiques	Points		
	0	1	2
Classification selon OMS	LMMC-1	LMMC-2	-
Classification selon FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	-
caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable
Dépendance à la transfusion	Non	oui	-

Ce score a été secondairement évalué sur une cohorte indépendante de 274 patients atteints de LMMC. Cette dernière trouve une médiane de survie globale comparable à la cohorte qui a servie pour le CPSS (25 mois vs 31 mois pour l'étude initiale), mais elle diffère pour le risque de transformation en LAM à 5 ans (45% vs 29% pour l'étude initiale).<sup>44</sup>

**Tableau 7. Survie globale et acutisation selon le CPSS d'après Such et al (Blood, 2013)<sup>44</sup>**

Groupe de risque	Probabilité d'acutisation en LAM à 2 ans (%)	Médiane de la survie globale (mois)
Faible	7	72
Intermédiaire-1	14	31
Intermédiaire-1	37	13
Elevé	73	5

Enfin, les auteurs ont mis en place un score alternatif au CPSS en remplaçant le paramètre du besoin transfusionnel par le taux d'hémoglobine (1 point si ce dernier est inférieur à 10g/dl et 0 point s'il est égal ou supérieur à 10g/dl). Ces auteurs montrent que ce CPSS alternatif permet de stratifier les 4 groupes pronostiques sur le plan des survies globales mais pas sur les risques de transformation en leucémie aigues par rapport au CPSS.

<sup>44</sup>

### ***e. Le score "Mayo prognostic"***

Très récemment encore (2013), Le Mayo Clinic sort un autre score pronostique dédié à la LMMC. Ce score a été établi à partir de 226 patients tous atteints de la LMMC par Patnaik et al (Leukemia, 2013)<sup>51</sup>, puis validé par une cohorte indépendante de 268 patients.

Ce score a pour paramètres pronostiques :

- taux de monocytes >10G/L
- taux d'hémoglobine < 10g/dl
- présence de myélémie
- taux de plaquettes < 100 G/L.

Un point est attribué à chaque paramètre afin de déterminer 3 groupes pronostiques : faible risque (score = 0), risque intermédiaire (score = 1) et risque élevé (score  $\geq 2$ ). La médiane de survie de ces groupes pronostiques est : 32 mois pour le groupe à faible risque, 18.5 mois pour le groupe à risque intermédiaire et 10 mois pour le groupe à risque élevé. Ce score montre aussi que le risque de transformation est plus élevé dans le groupe à risque élevé (RR 4.9).<sup>51</sup>

### **3. La problématique de la classification de la LMMC**

Nous avons vu précédemment que La LMMC a changé de classification (diagnostique et pronostique) au cours des dernières décennies. En effet cette pathologie est très hétérogène sur le plan biologique et clinique et a donc pour conséquence des survies et une acutisation très diverses en fonction des patients. Toutes ces classifications ont pour but de prédire la survie et donc d'adapter le traitement.

La classification FAB qui sépare la LMMC en deux groupes en fonction du nombre de leucocytes (13G/L) est la plus ancienne. Cette classification montre une survie supérieure dans le groupe myélodysplasique par rapport au groupe myéloprolifératif.<sup>52</sup> Cependant certains auteurs pensent que la valeur des 13G/L est arbitraire et que la forme myélodysplasique ne serait qu'une forme initiale de la LMMC pouvant évoluer vers la forme myéloproliférative, ces derniers préconisent une adaptation du traitement en fonction des signes de la myéloprolifération (hépatomégalie, myélémie, etc.) et non par la différenciation en groupe myélodysplasique et myéloprolifératif.<sup>53</sup>

La classification OMS est à l'heure actuelle, la seule classification diagnostique et pronostique recommandée dans la LMMC.<sup>41</sup>

### **4. Recommandations**

Le groupe de travail italien (SIE, SIES, GITMO) (Onida et *al*, Haematologica, 2013)<sup>41</sup> recommande de diagnostiquer et de classer la LMMC selon les critères OMS 2008, même si la classification FAB en fonction du taux de leucocytose fixé à 13G/L doit être maintenue en particulier pour la stratégie thérapeutique. Concernant les classifications pronostiques,

l'auteur pointe le manque de consensus et recommande donc d'utiliser la classification OMS 2008 même si cette dernière demeure incomplète. Les classifications pronostiques spécifiquement développées pour la LMMC (MDAPS etc.) peuvent aussi être utilisées en particulier pour les patients candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.<sup>41</sup>

## **F. Principes thérapeutiques**

Il n'existe pas de consensus thérapeutique clairement défini pour la LMMC en effet cette pathologie est très hétérogène tant sur le plan clinique que biologique.

De plus l'attitude thérapeutique est souvent conditionnée par l'importance de la myéloprolifération de la pathologie. En effet dans les formes non prolifératives, on recommande habituellement une abstention thérapeutique ou une thérapeutique proche des SMD de faible grade notamment avec des traitements symptomatiques qui luttent contre les cytopénies, alors que dans les formes ayant des signes de myéloprolifération (splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie, et localisations viscérales) un traitement cytoréducteur semble être beaucoup plus approprié. Bien évidemment un traitement de leucémie aigue est appliqué si la LMMC se transforme en leucémie aigue. De plus l'attitude thérapeutique dépend aussi de la comorbidité des patients (âge, état OMS...). Enfin il est fortement recommandé d'utiliser les critères de l'International Working Group (IWG) comme critères de réponse aux traitements.<sup>42</sup>

### **1. Chimiothérapie conventionnelle**

Dans les formes très prolifératives l'hydroxyurée a été longtemps utilisée comme un traitement de choix et reste un traitement de référence de la cytoréduction. En 1996, dans une étude randomisée de 105 patients, Wattel et al (1996, Blood)<sup>54</sup>, comparaient l'efficacité de l'hydroxyurée à une dose initiale de 1g par jour versus VP16 (étoposide) per os à une dose de 150mg par semaine, les doses sont augmentées à 4g par jour pour l'hydroxyurée et à 600mg par semaine en cas de non réponse. Cette étude a montré que l'hydroxyurée est plus efficace tout en étant moins toxique que l'étoposide (notamment sur l'alopécie).<sup>54</sup> En effet une réponse au traitement a été observée chez 60% des patients traités par

l'hydroxyurée alors qu'elle est seulement de 36% dans le groupe traité par le VP16. De plus on a observé un délai de réponse plus court et une durée de réponse plus longue pour le groupe traité par l'hydroxyurée.<sup>54</sup>

La cytarabine à faible dose seule est aussi utilisée dans le traitement de la LMMC. Elle peut être associée au G-CSF ou à l'ATRA (acide tout transrétinoïque).<sup>1</sup>

Le topotecan qui est un inhibiteur de la topoisomérase a aussi été utilisé dans le traitement de la LMMC. Dans une étude qui date de 1998 de Beran et *al*, l'utilisation du topotecan sur 30 patients atteints de la LMMC à une dose de 2mg/m<sup>2</sup>/jour en IV pendant 5 jours tous les 4 à 6 semaines, donne une rémission complète chez 27% des patients.<sup>55</sup> Un an plus tard, Beran et *al*, décrivent 44% de rémission complète chez 27 patients, en associant du topotecan à la dose de 1.25mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours avec de la cytarabine à une dose de 1g/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours.<sup>56</sup>

## 2. Agents hypométhylants

Depuis quelques années, de nouvelles molécules comme l'azacitidine (Vidaza®) et la decitabine (Dacogen®) sont utilisées dans la LMMC. Ce sont des analogues de la pyrimidine et agents hypométhylants de l'ADN. Ces molécules ont non seulement une action de régulation de l'expression des gènes suppresseurs de tumeur mais elles ont aussi une action cytotoxique directe sur certaines cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse. En France seule l'azacitidine a obtenu l'AMM pour le traitement de la LMMC chez « des patients non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques » avec « une blastose médullaire entre 10 à 29 % sans syndrome myéloprolifératif ».<sup>57</sup>

Selon Adès et *al* (2013)<sup>58</sup>, 76 patients atteints de LMMC ont été traité par azacitidine de 2004 à 2009 dans 3 programmes différents, ces patients recevaient au moins un cycle de traitement (75mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 à 7 jours tous les 28 jours) ce traitement permet d'induire une réponse de 43% dont 17% de rémission complète. La médiane de survie des patients répondeurs a été rapportée à 29 mois. Cependant parmi les patients répondeurs 11 d'entre eux ont acutisé environ un an après le début du traitement<sup>58</sup>. Dans une autre étude américaine (Costa et *al*, 2011<sup>59</sup>), on observe un taux de réponse globale à 39% sur 36 patients, et les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : les cytopénies et la

fatigue<sup>59</sup>. Cette molécule semble donner des résultats prometteurs dans le traitement de la LMMC mais doit être évaluée sur de plus grandes cohortes de patients afin d'affirmer son utilisation.

Quant à la decitabine, elle n'a pas encore d'AMM dans le traitement de la LMMC en France, mais elle est cependant en cours d'essais cliniques dans de nombreux protocoles. Dans une étude parue en 2008 portant sur 271 patients atteints de SMD incluant 31 patients atteints de LMMC, cette étude montre un taux de réponse globale à 26% dont 10% de rémission complète pour les patients atteints de LMMC.<sup>60</sup> Plus récemment une étude clinique sur la decitabine en phase 2 basée sur 39 patients atteints de LMMC donne 38% de réponse dont 10% de rémission complète. Cette étude montre aussi que les principaux effets indésirables sont liés aux cytopénies.<sup>61</sup>

### **3. Inhibiteur de farnésyl transférase**

Le lonafarnib est un inhibiteur de farnésylation des protéines tel que Ras, sachant que les mutations des gènes RAS sont retrouvées parfois dans 39% des cas de LMMC.<sup>20</sup>

Ainsi l'étude de Feldman et al (2008)<sup>62</sup> qui inclue 35 patients atteints de LMMC traités par le lonafarnib, montre une réponse chez 28% des patients LMMC avec une posologie de 200mg ou de 300mg. Cependant ce dernier peut présenter une toxicité gastro-intestinale non négligeable (79% des patients présentent des diarrhées) ce qui conduit souvent à l'arrêt du traitement, car l'association à un antidiarrhéique n'améliore pas toujours les symptômes.<sup>62</sup>

### **4. Les traitements de support**

Les traitements adjuvants occupent une place fondamentale dans la thérapeutique car ces derniers améliorent la qualité de vie des patients<sup>42</sup>. Le principe est comparable à celui de la prise en charge des SMD de faible grade<sup>42</sup>.

L'anémie peut ainsi être corrigée par des transfusions de culot globulaire mais aussi par l'administration d'EPO. La surcharge en fer est traitée par les chélateurs du fer tels la deferoxamine ou le deferasirox. Les culots de plaquettes et certains androgènes comme le

Danazol® permettent de corriger la thrombopénie. Enfin la prévention des infections bactériennes est remédiée par l'administration de G-CSF et d'antibiotiques.<sup>42</sup>

## 5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (d'origine périphérique ou non) reste le seul traitement curatif de la LMMC mais elle constitue rarement la première ligne de traitement<sup>42</sup>. La décision de la greffe est fonction de la classification pronostique, des facteurs de risques associés à la maladie, de la réponse aux traitements de la chimiothérapie et de la disponibilité d'un donneur HLA identique (géno-phéno identique). Les patients allogreffables bénéficient d'un conditionnement classique ou atténué avant la greffe, le choix étant fonction de l'état général du patient et de la présence de comorbidités.<sup>42</sup>

Une récente étude basée sur 73 patients issus du registre de la société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGMTC) a permis de donner quelques chiffres sur les résultats de la greffe. Selon cette étude 59% des patients ont eu un conditionnement atténué avant la greffe dans la LMMC<sup>63</sup>. La survie globale à 3 ans est de 32%, la mortalité sans rechute est de 36%, la survie sans événement est de 29% et l'incidence cumulative de rechute est de 35%. La GVH chronique touche 35% des patients greffés. Les données montrent aussi que la présence de splénomégalie ainsi que l'association aux infections avant une greffe constituent des facteurs de mauvais pronostic alors qu'étonnamment la cytogénétique et le caryotype n'ont pas d'influence sur la survie globale des patients greffés. Cette étude montre aussi l'utilité incertaine de la réduction de blaste dans la moelle et donc de la rémission complète des patients avant une greffe par des cellules souches hématopoïétiques ( $p=0.89$  pour le groupe RC versus non RC avant une greffe) sur la survie globale.<sup>63</sup>

## 6. Recommandations

Selon le groupe de travail italien (SIE, SIES, GITMO) (Onida et al, Haematologica, 2013)<sup>41</sup>, une thérapeutique doit être mise en place si le patients est symptomatique et en



particulier si un des critères cités ci-dessous est présent : hémoglobine < 10g/dl, blastose périphérique > 5%, plaquettes ≤ 50G/L, leucocytes ≥ 30G/L, myélémie ≥ 10%, présence de manifestations extra médullaires (atteinte cutanée, splénomégalie, adénopathies, etc.). Les auteurs recommandent de traiter les patients LMMC-MD qui ont une blastose médullaire < 10% par des traitements de support. Les patients LMMC-MD qui ont une blastose médullaire ≥ 10% doivent être traités par VIDAZA® associé aux traitements de support. L'Hydréa® est proposé aux patients LMMC-MP avec une blastose médullaire < 10%. Enfin les patients LMMC-MP ayant une blastose médullaire ≥ 10% doivent être pris en charge par une polychimiothérapie suivie si possible d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.<sup>41</sup>

## **II. Etude rétrospective d'une cohorte de 85 patients à Rouen**

## **A. Introduction**

Comme nous venons de voir que la LMMC est une maladie clonale de la cellule souche hématopoïétique. Cette pathologie initialement classée dans les syndromes myélodysplasiques en 1982 par le groupe FAB puis dans les SMD/SMP en 2001 selon OMS, reste toujours une pathologie ayant un aspect très hétérogène sur plan clinique, biologique et notamment en termes de survie. Cette hétérogénéité explique les différentes classifications des sous groupes au sein de la même pathologie, d'abord en fonction du nombre de leucocytes selon le groupe FAB en 1994 (LMMC-MP si la valeur des leucocytes est supérieure à 13G/L et LMMC-MD si cette valeur est inférieure ou égale à 13G/L) puis en fonction de la blastose sanguine et médullaire selon la classification OMS.

Nous avons réalisé une analyse rétrospective des cas de LMMC diagnostiqués au laboratoire d'hématologie du CHU de Rouen sur une période de 10 ans. Ce travail permet dans un premier temps de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et les survies des patients atteints de LMMC à Rouen. Puis nous nous sommes posé la question de la pertinence des différentes classifications diagnostiques et outils pronostiques applicables à ce groupe de patients à travers ces caractéristiques.

## **B. Patients et méthodes**

### **1. Patients**

Une population de 151 patients a été sélectionnée à partir du registre des myélogrammes du laboratoire d'hématologie du CHU Charles Nicolle sur une période de 10 ans (de janvier 2003 à décembre 2012) sur les critères de LMMC confirmée ou évoquée. Les myélogrammes proviennent principalement de Rouen (CHU, CHB, clinique Mathilde). Pour confirmer le diagnostic de la LMMC, nous avons utilisé les critères OMS 2001 :

- monocytose > 1G/L
- absence de BCR-ABL1 (pour les patients qui ont eu une recherche)
- < 20% de blastose médullaire ou sanguin

- Dysplasie d'une ou plusieurs lignées

Pour les 151 patients sélectionnés, nous avons exclu :

- 7 patients diagnostiqués AREB
- 1 patient avec BCR-ABL positif
- 2 patients diagnostiqués thrombocytémie essentielle
- 7 patients qui n'ont pas de monocytose sanguine significative ( $< 1G/L$ )
- 1 patient SMP BCR-ABL négatif
- 1 patient décédé avant la confirmation du diagnostic
- 1 patient avec une monocytose réactionnelle
- 46 patients dont nous n'avons pas accès facilement aux dossiers clinico-biologiques.

Nous avons donc restreint notre cohorte à 85 patients qui sont exclusivement des patients qui ont eu un suivi au centre Henri Becquerel (consultation et/ou hospitalisation) et pour lesquels le diagnostic de LMMC à été confirmé et pour lesquels nous disposons des renseignements clinico biologiques.

## **2. Méthodes**

### ***a. Recueil de données***

Cette étude est une analyse rétrospective descriptive de la LMMC réalisée sur 10 ans, entre janvier 2003 à décembre 2012. Le recueil de données s'est fait sur l'analyse du registre du myélogramme ainsi que du compte rendu des myélogrammes au laboratoire d'hématologie du CHU Charles Nicolle. Les données cliniques et biologiques ont été extraites grâce au logiciel informatique « Crossway » du centre Henri Becquerel.

Les données clinico biologiques utilisées dans cette cohorte sont des données fournies au diagnostic de la pathologie. La date de diagnostic choisie est celle qui se rapproche le plus de la date de réalisation du myélogramme.

Les dates de décès des patients sont celles fournies par le centre Henri Becquerel. L'acutisation des patients est soit confirmée par un myélogramme (blastes  $\geq 20\%$ ), soit par une blastose sanguine supérieure à 20% en l'absence du myélogramme.

### ***b. Analyse de la distribution***

Nous avons analysé les paramètres suivants :

- au niveau clinique :
  - âge
  - sexe
  - antécédents de maladie ou de manifestations auto-immunes ou antécédents de néoplasie
  - présence de signes cliniques : AEG, sueurs nocturnes, fièvre, amaigrissement, asthénie, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie, atteinte cutanée (prurit, nodules cutanés, eczémas), épanchement des séreuses, arthralgie, syndrome anémique, syndrome infectieux, syndrome hémorragique.
- au niveau sanguin :
  - taux des leucocytes
  - taux de l'hémoglobine
  - valeur du VGM
  - taux des plaquettes
  - valeur absolue des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles
  - valeur absolue des lymphocytes
  - valeur absolue et le pourcentage des monocytes
  - pourcentage de la myélémie
  - pourcentage de blastes
  - pourcentage des érythroblastes
  - valeur absolue des réticulocytes
  - taux des LDH
- au niveau du myélogramme :

- indication du myélogramme
- richesse
- pourcentage des monocytes
- pourcentage de blaste
- pourcentage de la lignée granuleuse
- pourcentage de la lignée érythrocytaire
- pourcentage des lymphocytes
- pourcentage des plasmocytes
- nombre des mégacaryocytes
- présence de dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse, dysérythropoïèse.
- Le caryotype médullaire
- La biologie moléculaire
  - JAK2
  - Bcr-abl
- Le type de traitement
  - transfusion de culot globulaire
  - transfusion de plaquettes
  - EPO
  - G-CSF
  - chimiothérapie
  - greffe
- La date du décès.

Les variables quantitatives sont analysées par rapport à leurs médianes ainsi que leurs extrêmes. La comparaison des médianes des différents groupes est faite par le test de Mann et Whitney grâce au site internet Biostat TGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>). Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et la comparaison est réalisée grâce au test exact de Fischer grâce au site internet Biostat TGV. La valeur de  $p$  est considérée comme significative si elle est inférieure ou égale à 0.05.

### ***c. Analyse de la survie globale***

Le délai de survie globale et d'acutisation est calculé à partir de la date du diagnostic (date de réalisation du myélogramme) à la date de décès du patient. La date de point a été fixée au 30 juin 2013. Les patients perdus de vue (décédés ou non) ont été censurés à la date de la dernière information. Ainsi sur notre cohorte de 85 patients : 41 sont décédés. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes de survie selon la méthode du Log rank test à l'aide du logiciel MedCalc®. L'analyse univariée a été réalisée grâce aux tests de Kaplan-Meier et celui du Log rank. Le test de régression de Cox du logiciel MedCalc® a été utilisé pour l'analyse multivariée. La valeur de  $p$  est considérée comme significative si elle est inférieure ou égale à 0.05.

## **C. Résultats**

### **1. Analyse descriptive**

#### ***a. La population générale de la cohorte***

- **Les paramètres cliniques**

L'âge médian au diagnostic est de 76 ans, (allant de 41 ans à 95 ans). On retrouve 35 femmes (41%) et 50 hommes (59%), soit un sex-ratio d'environ 1.4.

20% (17/85) des patients présentent un antécédent de néoplasie dont 24% (4/17) sont d'origine hématologique et 76% (13/17) non hématologique. 8% des patients ont des manifestations auto-immunes. 74% des patients présentent des signes cliniques dont les plus souvent retrouvés sont l'asthénie (39%), l'amaigrissement (25%), les sueurs nocturnes (15%), l'hépatomégalie (15%), la splénomégalie (15%) et les adénopathies (15%). Aucun patient n'a présenté d'épanchement des séreuses (Tableau 8).

Le taux de décès global est de 48% (soit 41 sur 85 patients) toutes causes confondues.

**Tableau 8. Caractéristiques cliniques de la cohorte**

Caractéristiques cliniques	Nombre de patients (%)
Asthénie	33 (39)
Fièvre	6 (7)
Sueurs nocturnes	13 (15)
AEG	11 (13)
Amaigrissement	21 (25)
Splénomégalie	13 (15)
Hépatomégalie	13 (15)
Adénopathie	13 (15)
Atteinte cutanée	9 (11)
Epanchement des séreuses	0
Syndrome hémorragique	11 (13)
Syndrome infectieux	1 (1)
Syndrome anémique	8 (9)
Arthralgie	6 (6)

- **Les paramètres biologiques**

Au niveau sanguin, nous observons en particulier que la médiane de la valeur de l'hémoglobine est de 11g/dl, la médiane des plaquettes est de 115 G/L et celle de la monocytose est de 2 G/L. La myélémie est présente chez 54% des patients (46/85) en revanche seuls 19% (16/85) des patients ont une blastose sanguine. On note aussi l'absence de neutropénie (Tableau 9).



**Tableau 9. Caractéristiques biologiques (hémogramme et LDH) de la cohorte**

Paramètres biologiques sanguins	Médiane (mini – maxi)
Leucocytes (G/L)	10 (3.8 – 293)
Hémoglobine (g/dl)	11 (6.4 – 15.9)
VGM	92 (71 – 115)
Plaquettes (G/L)	115 (9 – 560)
PNN (G/L)	5 (0.5 – 117.3)
PNE (G/L)	0 (0 – 1.7)
PNB (G/L)	0 (0 – 1.4)
Lymphocytes (G/L)	2 (0.5 – 10)
Monocytes (G/L)	2 (1 – 25)
Monocytes (%)	24 (7 – 43.1)
Myélocémie (%)	1 (0 – 43)
Blastes (%)	0 (0 – 14)
Erythroblastes (%)	0 (0 – 52)
Réticulocytes (G/L)	82 (24 – 146)
LDH	556 (111 – 3547)

Les indications du myélogramme sont :

- suspicion de LMMC : 38 cas (45%)
- suspicion de LMC : 5 cas (6%)
- suspicion de leucémie aigue : 8 cas (9%)
- monocytose : 3 cas (4%)
- suspicion de LMMC plus autres pathologies (SMD, métastase...) : 12 cas (14%)
- anémie : 2 cas (2%)
- thrombopénie : 1 cas (1%)
- suspicion de SMP : 1 cas (1%)
- suspicion de SMD : 9 cas (11%)
- cytopénies : 1 cas (1%)
- suspicion de LLC : 1 cas (1%)
- carence : 1 cas (1%)

- leucocytose : 1 cas (1%)
- suspicion de myélome : 1 cas (1%)
- pas d'indication : 1 cas (1%).

**Tableau 10. Caractéristiques quantitatives médullaires de la cohorte**

Paramètres biologiques médullaires	Médiane (mini – maxi)
Blaste (%)	6 (0 – 17)
Lignée érythrocytaire (%)	14 (1.5 – 34.5)
Lignée granuleuse (%)	65 (28 – 83.5)
Lymphocytes (%)	4 (0.5 – 14)
Plasmocytes (%)	1 (0 – 4)
Monocytes (%)	10 (1.5 - 45)

**Tableau 11. Paramètres qualitatifs médullaires de la cohorte**

Paramètres biologiques médullaires	nombre (%)
<b>Richesse :</b>	17 (20)
Très riche (richesse >4)	67 (79)
Normale (richesse 3 - 4)	1 (1)
Pauvre (richesse < 3)	
<b>Mégacaryocytes :</b>	6 (7)
Très nombreux	24 (29)
Assez nombreux	13 (15)
Nombreux	24 (29)
Normal	8 (9)
Diminué	8 (9)
Très rare	2 (2)
Absent	
<b>Blastose :</b>	47 (55)
Excès (5 – 19%)	5 (6)
Limite (5%)	33 (39)
normale (<5%)	
<b>Monocytose (&gt;5%)</b>	75 (88)
<b>Dysmégacaryopoïèse</b>	32 (38)
<b>Dysérythroïèse</b>	2 (2)
<b>Dysgranulopoïèse</b>	78 (92)

Au niveau médullaire, les résultats qualitatifs et quantitatifs sont résumés dans les tableaux 9 et 10. On constate que la moelle est riche (richesse normale) ou très riche dans la majorité des cas (99%). Un excès de blastose médullaire est présent dans 55% des cas. La dysgranulopoïèse est présente dans la majorité des cas (92%) alors que la dysérythropoïèse seulement dans 2% des cas. Nous constatons que les médianes des paramètres médullaires sont dans les limites de la normale, à l'exception de celle des monocytes où comme attendu nous avons une médiane supérieure à la normale (médiane à 10%).

Le caryotype a été réalisé chez 76 patients (89%) dont un caryotype rendu en échec. Dans 72% des cas (soit 55/76 patients) le caryotype est normal. Parmi les anomalies nous avons : 4 cas de trisomie 8 (5.2%), 2 cas de monosomie 7 (2.6%) dont 1 associé à une trisomie 21 (1.3%), 2 cas de perte isolée de Y (2.6%), 1 cas de trisomie 13 (1.3%), 2 cas de délétion 20q (2.6%) et 1 cas de caryotype complexe (1.3%).

Concernant la biologie moléculaire un réarrangement BCR-ABL a été recherché chez 20 patients (24%) et les résultats sont tous négatifs, en revanche la mutation V617F JAK2 a été retrouvée faiblement positive chez 1 patient sur un total de 8 demandes.

- **L'acutisation**

L'acutisation a été observée pour 18 patients soit une proportion de 21%. Le délai médian de transformation en leucémie aigüe chez ces patients acutisés est de 11.4 mois par rapport à la date au diagnostic. Les patients s'acutisent principalement en LAM2, LAM4 et rarement en LAM3. Cependant la classification de ces LAM secondaires est rarement réalisée donc nous n'avons pas pu calculer la proportion des différents types des LAM.

- **Les traitements**

Concernant le traitement,  $\frac{1}{4}$  des patients (25%) est en abstention thérapeutique. Nous remarquons qu'au cours de la maladie, plus de la moitié des patients (55%) ont besoin d'un support transfusionnel en hématies, ce chiffre diminue à environ  $\frac{1}{3}$  (31%) pour les besoins en plaquettes. Des patients ont eu un traitement par EPO : 20%. Environ la moitié

des patients (51%) ont eu de la chimiothérapie le plus souvent par de l'hydroxyurée, 24 patients (28%) ont eu une mono chimiothérapie seule par hydroxyurée. 10 patients (12%) ont bénéficié du Vidaza® et 1 patient (1%) de la decitabine au cours du traitement. 6 (7%) patients ont eu de la poly chimiothérapie de type LAM lors de l'acutisation. Enfin 4 patients (5%) ont bénéficié d'une greffe de moelle.

### **b. Classification selon FAB**

La classification FAB de 1994 divise la LMMC en deux groupes en fonction de la valeur des leucocytes : groupe MP si la valeur des leucocytes est supérieure à 13G/L et groupe MD si cette valeur est inférieure ou égale à 13G/L.

Dans cette cohorte, nous avons 51 patients (60%) appartenant au groupe LMMC-MD et 34 patients (40%) appartenant au groupe LMMC-MP. L'âge médian est de 77 ans pour la LMMC-MD et de 75 ans pour la LMMC-MP ( $p=0.178$ ). Concernant les signes cliniques, nous n'observons pas de différence entre les deux groupes concernant la splénomégalie, l'hépatomégalie, les adénopathies ou l'atteinte cutanée (tableau 12).

**Tableau 12. Caractéristiques cliniques des patients en fonction de la classification FAB**

Caractéristiques cliniques	MD n (%)	MP n (%)	<i>P</i>
Splénomégalie	6 (12)	7 (21)	0.358 NS
Hépatomégalie	6 (12)	7 (21)	0.358 NS
Adénopathies	7 (14)	6 (18)	0.760 NS
Atteinte cutanée	5 (10)	4 (12)	1.000 NS

Comme prévu, nous observons que les taux de leucocyte, de polynucléaire, de monocyte, de lymphocyte, de la myélémie ainsi que des LDH sont significativement plus élevés chez les patients du groupe LMMC-MP. A l'inverse l'anémie est moins profonde chez les patients du groupe LMMC-MD. La répartition des blastes dans chaque groupe est

significativement différente ( $p=0.043$ ) bien que les valeurs de la médiane soient identiques. Les détails des paramètres biologiques sont résumés dans le tableau 13.

**Tableau 13. Caractéristiques biologiques sanguins des patients en fonction de la classification FAB**

Caractéristiques biologiques sanguins	MD	MP	<i>p</i>
	N = 51	N = 34	
	Médiane (mini – maxi)	Médiane (mini – maxi)	
Leucocytes (G/L)	6.7 (3.8 – 13)	29.7 (13.5 – 293)	<0.001
Hémoglobine (g/dl)	11.6 (7.3 – 15.9)	10.4 (6.4 – 14.8)	0.019
Plaquettes (G/L)	113 (9 – 560)	133 (11 – 440)	0.470 NS
PNN (G/L)	2.8 (0.7 – 6.6)	16.9 (7.3 – 117.3)	<0.001
Lymphocytes (G/L)	1.6 (0.7 – 4.3)	3.9 (1.2 – 10)	<0.001
Monocytes (G/L)	1.7 (1 – 6)	6.4 (1.1 – 25)	<0.001
Monocytes (%)	26.2 (13 – 67.9)	17.6 (7 – 43.1)	0.001
Myélémie (%)	0 (0 – 13)	7.5 (0 – 43)	<0.001
Blastes (%)	0 (0 – 11)	0 (0 – 14)	0.043
LDH (UI/L)	507 (111 – 1133)	732 (308 – 3547)	0.002

**Tableau 14. Caractéristiques médullaires des patients en fonction de la classification FAB**

Paramètres biologiques médullaires	MD	MP	<i>P</i>
	N = 51	N = 34	
	Médiane (mini – maxi)	Médiane (mini – maxi)	
Blaste (%)	5 (0 – 15)	6 (1 – 17)	0.205 NS
Lignée érythrocytaire (%)	16.5 (1.5 – 34.5)	9.3 (3 – 27)	<0.001
Lignée granuleux (%)	61.5 (32 – 83.5)	70.5 (28 – 83)	0.001
Lymphocytes (%)	5 (0.5 – 14)	2.5 (0.5 – 8.5)	<0.001
Monocytes (%)	10 (3 – 27)	8 (1.5 – 45)	0.134 NS

Nous observons une différence significative sur les paramètres médullaires tels la proportion d'érythroblaste, de granuleux et de lymphocyte. En revanche la proportion des dysplasies au niveau du myélogramme n'est pas significative pour les deux groupes FAB (dysgranulopoïèse :  $p=0.697$  ; dysmégacaryopoïèse :  $p=0.651$ ).

Sur le plan de la cytogénétique, nous avons 9 caryotypes anormaux dans le groupe LMMC-MD soit 21% (9/43) et 11 dans le groupe LMMC-MP soit 34% (11/32), mais cette différence n'est pas significative :  $p = 0.291$ .

Concernant l'acutisation, nous observons 13 cas sur 51 (25%) dans le groupe LMMC-MD et 5 cas sur 34 (15%) pour le groupe LMMC-MP, la médiane d'acutisation chez les patients acutisés est de 15 mois pour le groupe LMMC-MD et 6 mois pour le groupe LMMC-MP, mais nous n'avons pas trouvé de différence significative ( $p=0.2861$ ) pour ces deux groupes.

### ***c. Classification selon OMS***

La classification OMS de 2001 et 2008 distinguent deux groupes de LMMC selon la proportion de blastes sanguins et médullaires : nous avons ainsi 72 patients (85%) qui s'intègrent dans la LMMC-1 et 13 patients (15%) dans la LMMC-2. L'âge médian est plus grand chez les patients du groupe LMMC-1 puisqu'il est de 76 ans pour le groupe LMMC-1, et de 66 ans pour le groupe LMMC-2 ( $p=0.017$ ).

A l'inverse nous n'observons pas de différence concernant les caractéristiques cliniques telles la splénomégalie, l'hépatomégalie, les adénopathies et l'atteinte cutanée pour les deux groupes OMS (tableau 15).

Concernant les paramètres biologiques sanguins, nous avons une différence significative pour les deux groupes OMS concernant le taux d'hémoglobine qui est plus bas chez les patients du groupe LMMC-2. Le taux de lymphocytes, des LDH et les proportions des blastes et de la myélémie sont en revanche plus élevés chez les patients du groupe LMMC-2 (tableau 16).

**Tableau 15. Caractéristiques cliniques des patients en fonction de la classification OMS**

Caractéristiques cliniques	LMMC-1 N = 72 n (%)	LMMC-2 N = 13 n (%)	<i>P</i>
Splénomégalie	9 (13%)	4 (31%)	0.107 NS
Hépatomégalie	10 (14%)	3 (23%)	0.411 NS
Adénopathies	11 (15%)	2 (15%)	1.000 NS
Atteinte cutanée	8 (11%)	1 (8%)	1.000 NS

**Tableau 16. Caractéristiques biologiques sanguines des patients en fonction de la classification OMS**

Paramètres biologiques sanguins	LMMC-1 N = 72	LMMC-2 N = 13	<i>p</i>
	Médiane (mini – maxi)	Médiane (mini – maxi)	
Leucocytes (G/L)	9.8 (4.2 – 93)	13.2 (3.8– 293)	0.239 NS
Hémoglobine (g/dl)	11.5 (6.4 – 15.9)	9 (7.3 – 12.1)	0.004
Plaquettes (G/L)	114 (9 – 560)	128 (10 – 333)	0.335 NS
PNN (G/L)	4.9 (0.7 – 59.4)	7.3 (1.1 – 117.3)	0.714 NS
Lymphocytes (G/L)	2 (0.7 – 10)	3 (1.1 – 8.8)	0.050
Monocytes (G/L)	2.3 (1 – 25)	2.8 (1 – 24)	0.549 NS
Monocytes (%)	24 (8 – 68)	22 (7 – 50)	0.510 NS
Myélémie (%)	0 (0 – 23)	4 (0 – 43)	0.004
Blastes (%)	0 (0 – 4)	6 (0 – 14)	<0.001
LDH	524 (111 – 2272)	830 (434 – 3547)	0.001

Nous ne constatons pas de différence significative sur les données quantitatives et qualitatives (dysplasies) au niveau du myélogramme pour les deux groupes OMS (dysgranulopoïèse :  $p=0.069$  ; dysmégacaryopoïèse :  $p=0.529$ ) à l'exception bien sûr du pourcentage de blastes ( $p<0.001$ ).

**Tableau 17. Caractéristiques médullaires des patients en fonction de la classification OMS**

	LMMC-1	LMMC-2	
Paramètres biologiques médullaires	N = 72	N = 13	<i>p</i>
	Médiane (mini – maxi)	Médiane (mini – maxi)	
Blaste (%)	5 (0 – 9)	12 (3 – 17)	<0.001
Lignée érythrocytaire (%)	13.5 (1.5 – 34.5)	13 (3 – 19.5)	0.149 NS
Lignée granuleux (%)	65.5 (32 – 83.5)	55 (28 – 77.5)	0.121 NS
Lymphocytes (%)	4 (0.5 – 14)	2.5 (0.5 – 11)	0.090 NS
Monocytes (%)	9 (1.5 – 41)	11 (3 – 45)	0.376 NS

Sur le plan de la cytogénétique nous avons constaté plus d'anomalies sur le caryotype chez les patients du groupe LMMC-2 (7/12 soit 58%) par rapport au patients du groupe LMMC-1 (13/63 soit 21%), ( $p = 0.012$ ).

Enfin dans le groupe LMMC-2 nous observons comme attendu plus d'acutisation que dans le groupe LMMC-1 ( $p = 0.0049$ ): 11 cas sur 72 (15%) pour la groupe LMMC-1 alors qu'ils sont 7 sur 13 (54%) dans le groupe LMMC-2. La médiane d'acutisation est de 27.8 mois pour le groupe LMMC-1 et elle est réduite à 4.4 mois pour le groupe LMMC-2.

## 2. Analyse de survie

### *a. La survie globale dans la cohorte*

L'analyse de survie tient compte des 41 décès dans notre cohorte de 85 patients. La médiane de survie de la population générale est de 40.2 mois. Le taux de survie à 12 mois est de  $72.6\% \pm 5.1\%$  (figure 13).



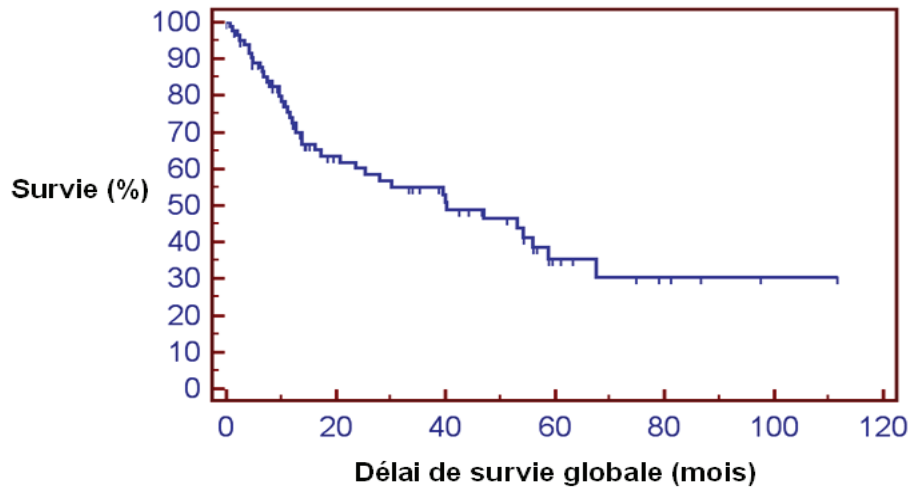


Figure 13. Survie globale dans la cohorte

### ***b. Survie selon la classification FAB***

Le taux de survie est significativement plus élevé chez les patients du groupe LMMC-MD ( $p=0.024$  ; hazard ratio=1.99 avec IC = [1.02-3.89]). La médiane de survie est de 55.9 mois pour le groupe LMMC-MD et il baisse à 16.2 mois pour le groupe LMMC-MP. Le taux de survie à 1 an est de  $83.0\% \pm 5.5\%$  pour le groupe LMMC-MD alors qu'il est de  $56.3\% \pm 9.3\%$ . La survie à 75% est d'environ 13.8 mois pour le groupe LMMC-MD, cette dernière diminue au alentour de 6.7 mois pour les patients du groupe LMMC-MP. (Figure 14)

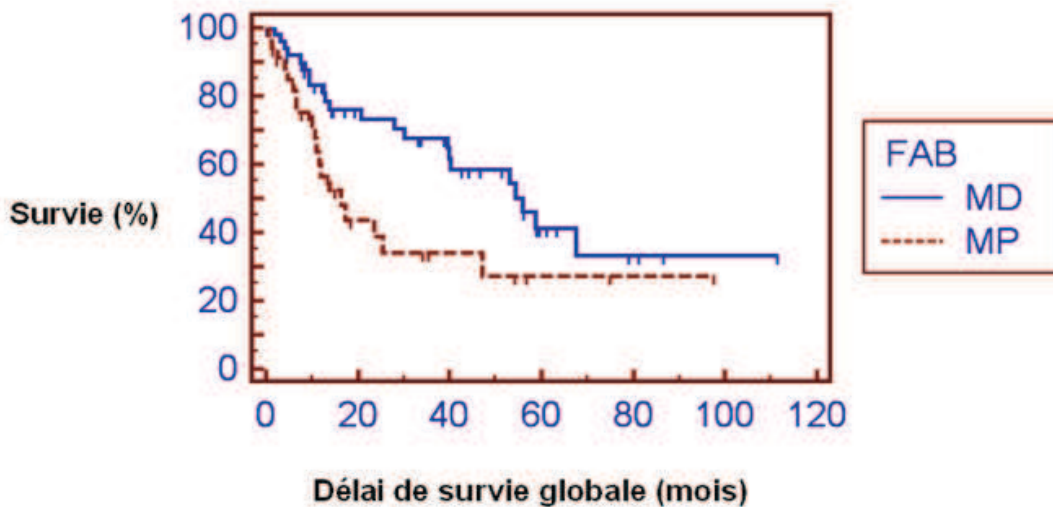


Figure 14. Survie globale des groupes LMMC-MD et LMMC-MP selon FAB

### ***c. Survie selon la classification OMS***

Le taux de survie est meilleur chez les patients du groupe LMMC-1 ( $p < 0.001$  ; hazard ratio=3.81 avec IC = [1.22-11.94]) avec une médiane de survie à 54.2 mois pour le groupe LMMC-1 et seulement de 10 mois pour le groupe LMMC-2 (la valeur de la médiane de survie pour le groupe LMMC-2 est à interpréter avec réserve à cause du faible effectif dans ce groupe). La survie à 1 an est de 80.0%  $\pm$  5% pour le groupe LMMC-1 et diminue à 34.2%  $\pm$  13.8% pour le groupe LMMC-2. Ainsi le taux de survie à 75% est autour de 4.7 mois pour les patients du groupe LMMC-2 et ce dernier s'allonge aux alentours de 16.2 mois pour le groupe LMMC-1. (Figure 15)

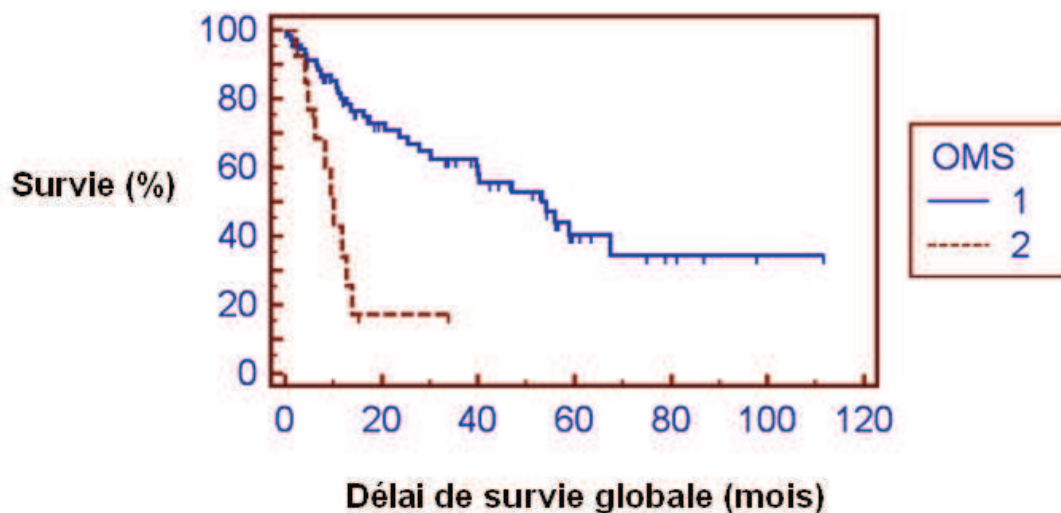


Figure 15. Survie globale des groupes LMMC-1 et LMMC-2 selon l'OMS

### ***d. Survie selon MDAPS***

La classification des patients selon le MDAPS donne :

- 43 patients de faible risque (12 patients avec un score à 0 et 31 patients avec un score à 1)
- 24 patients de risque intermédiaire-1
- 14 patients de risque intermédiaire-2

- 4 patients de risque élevé.

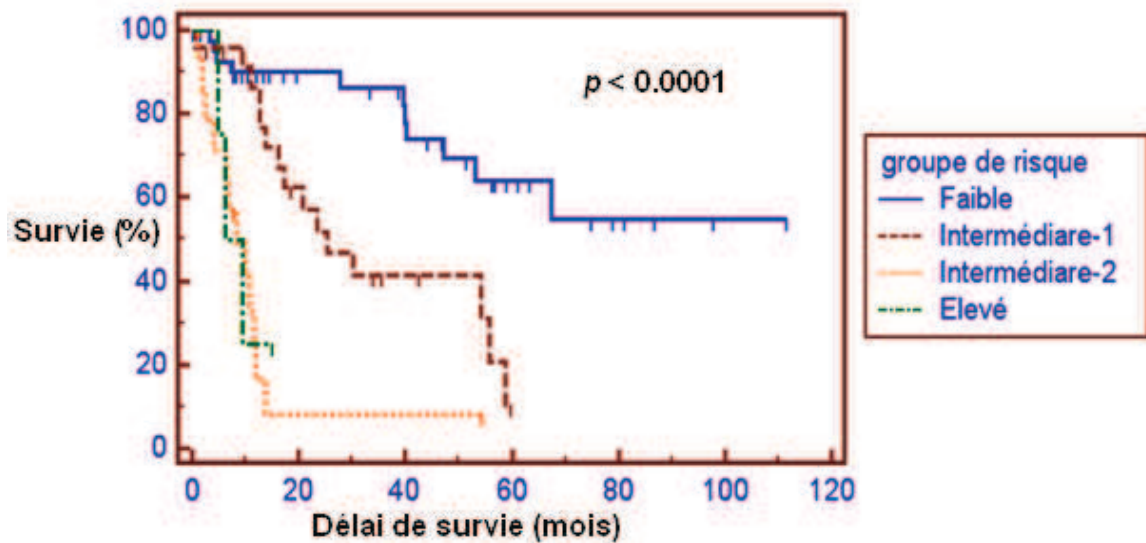


Figure 16. Survie globale selon le score MDAPS

La proportion de décès dans chaque groupe est : 11 décès (soit 13% de la cohorte) dans le groupe à faible risque, 15 décès (18%) dans le groupe intermédiaire-1, 12 décès (14%) dans le groupe intermédiaire-2 et enfin 3 décès (3%) dans le groupe à risque élevé. Les médianes de survie sont : 25.3 mois pour le groupe à risque intermédiaire-1, 8.4 mois pour le groupe à risque intermédiaire-2 et 7.8 mois pour le groupe à risque élevé. Concernant le groupe à faible risque la médiane de survie n'est pas atteinte mais elle est supérieure à 100 mois. Le test de Log rank sur l'ensemble des patients donne une significativité ( $p < 0.0001$ ) (figure 16), cependant, les courbes de survie se croisent pour les groupes à risque intermédiaire-2 et élevé. Donc une comparaison 2 à 2 des groupes pronostiques a été réalisée (sans tenir compte de la constante de Bonferroni) et donne les résultats suivants :

- groupe à risque faible versus groupe à risque intermédiaire-1 :  $p = 0.0011$
- groupe à risque faible versus groupe à risque intermédiaire-2 :  $p < 0.0001$
- groupe à risque faible versus groupe à risque élevé :  $p = 0.0007$

- groupe à risque intermédiaire-1 versus groupe à risque intermédiaire-2 :  $p = 0.0002$
- groupe à risque intermédiaire-1 versus groupe à risque élevé :  $p = 0.0105$
- groupe à risque intermédiaire-2 versus groupe à risque élevé :  $p = 0.8019$

Ces résultats montrent une différence significative entre les différents groupes de risque sauf pour les groupes intermédiaire-2 versus risque élevé. Ces résultats nous incitent à réunir ces deux groupes de risque (intermédiaire-2 et élevé) afin de refaire le score MDAPS, ce dernier donne une significativité en terme de survie ( $p < 0.0001$ ) sur l'ensemble des patients (repartis en 3 groupe : groupe à risque faible, groupe à risque intermédiaire-1 et groupe à risque intermédiaire-2 + risque élevé) (figure 17).

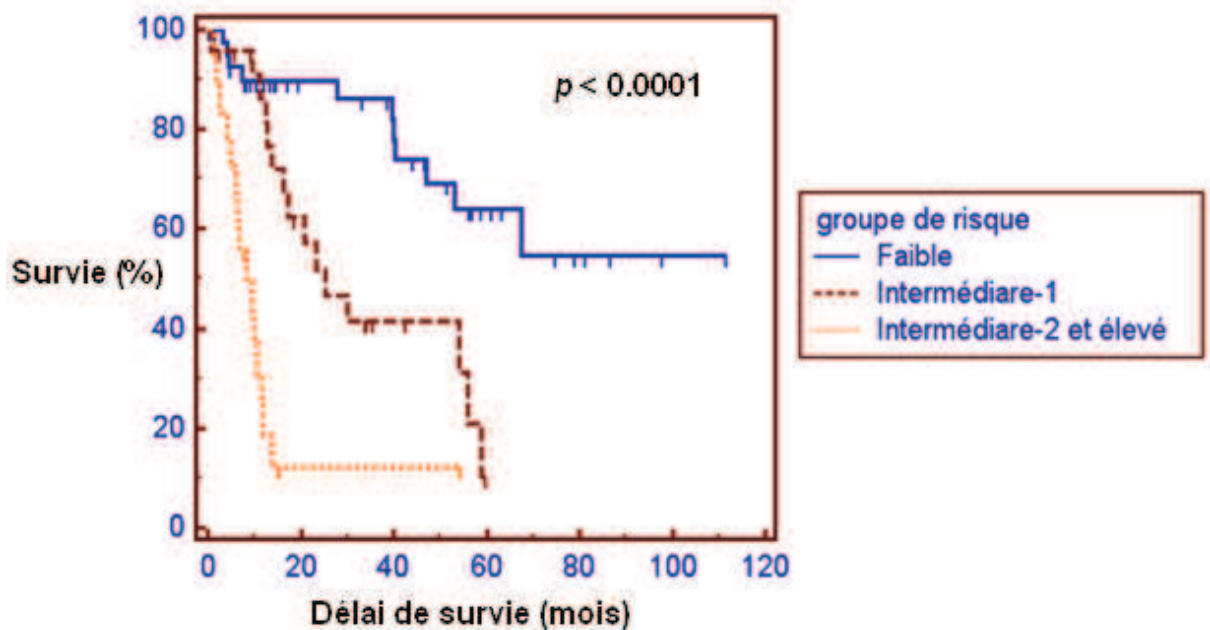


Figure 17. Survie globale selon le score MDAPS

### e. Survie selon IPSS

Pour la classification IPSS, nous l'avons appliqué dans un premier temps à tous les patients (quelque soit le taux des leucocytes) qui ont eu un caryotype, puis dans un second temps nous avons appliqué ce score uniquement aux patients ayant une leucocytose de

moins de 12G/L. Dans notre cohorte seuls 75 patients ont eu un caryotype et l'IPSS appliqué à l'ensemble de notre cohorte donne:

- 18 patients à faibles risque
- 46 patients à risque intermédiaire-1, dont 37 patients avec un score à 0.5 et 9 patients avec un score à 1
- 9 patients à risque intermédiaire-2, dont 7 patients ayant un score à 1.5 et 2 patients ayant un score à 2
- 2 patients à risque élevé avec 1 patient avec un score à 2.5 et un autre à 3.

La médiane de survie est de 67.5 mois pour le groupe à faible risque, 40.2 mois pour le groupe à risque intermédiaire-1, 9.5 mois pour le groupe à risque intermédiaire-2 et enfin 9.3 mois pour le groupe à risque élevé. Les courbes se croisant, nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence significative entre les courbes de survie ( $p = 0.0016$ ) (figure 18).

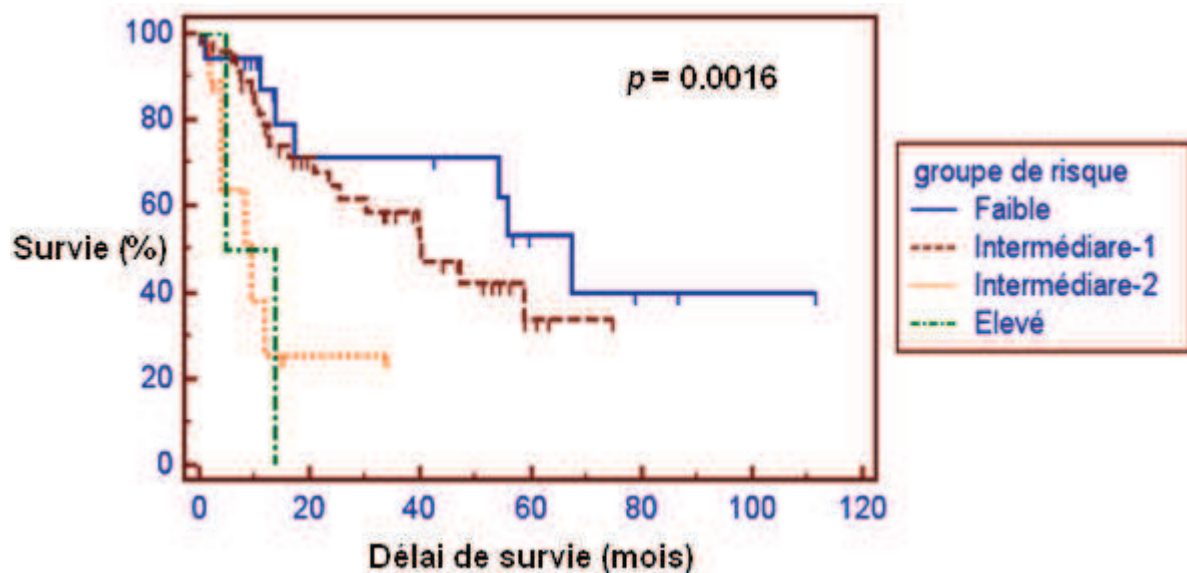


Figure 18. Survie globale selon le score IPSS de tous les patients ayant eu un caryotype

En sélectionnant uniquement les patients ayant une leucocytose inférieure à 12G/L, nous avons selon le score IPSS :

- 10 patients de risque faible avec une médiane de survie non atteinte.
- 25 patients avec un risque intermédiaire-1 avec une médiane de survie à 58.9 mois
- 5 patients avec un risque intermédiaire-2 avec une médiane de survie à 8.4 mois
- 1 patient à risque élevé avec une survie à 13.8 mois

Nous avons exclu le seul patient ayant un risque élevé pour des raisons statistiques, nous avons ainsi une différence de survie globale d'après le test de Logrank ( $p = 0.0002$ ). (Figure 19)

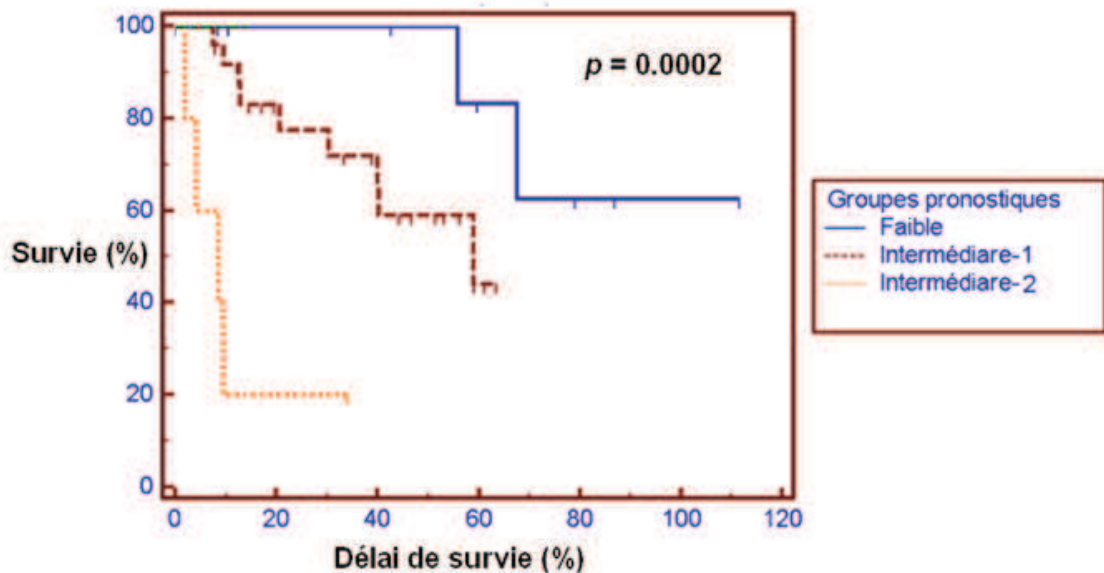


Figure 19. Survie globale selon le score IPSS

### ***e. Survie selon le score alternatif de CPSS***

Le score alternatif au score CPSS (CMML-specific prognostic scoring system), remplace le paramètre du besoin transfusionnel par le taux d'hémoglobine<sup>44</sup>. Ce score est préféré au score CPSS à cause d'un manque de données sur la fréquence transfusionnelle des patients. Ainsi selon le score CPSS alternatif, nous avons :

- 26 patients à faible risque

- 23 patients à risque intermédiaire-1
- 20 patients à risque intermédiaire-2
- 6 patients à risque élevée.

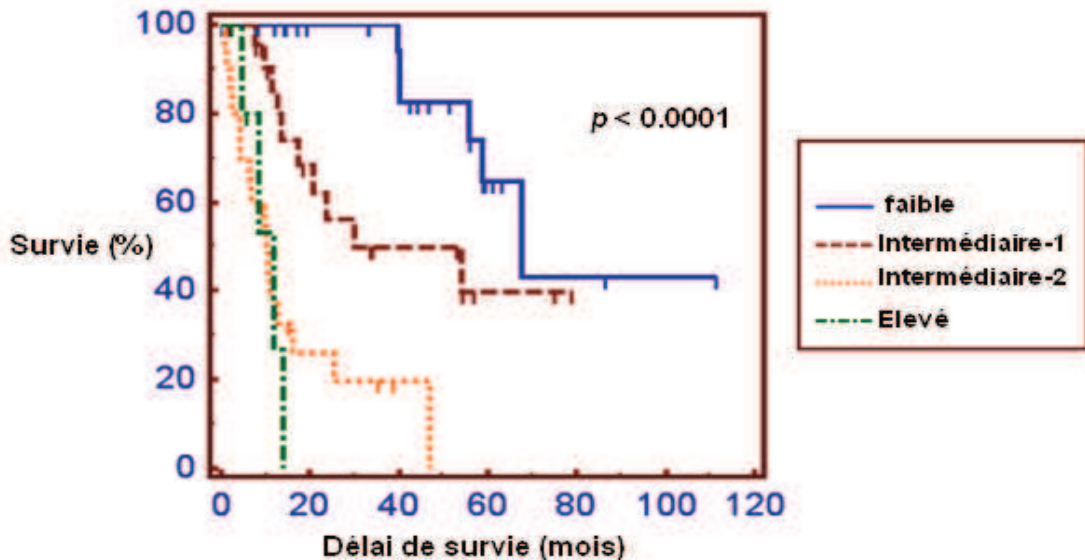


Figure 20. Survie globale selon le score alternatif du CPSS

On constate que le test de Log rank sur l'ensemble des patients donne une significativité  $p < 0.0001$ . Les médianes de survie sont de 67.5 mois pour le groupe à risque faible ; 30,2 mois pour le groupe à risque intermédiaire-1 ; 10 mois pour le groupe à risque intermédiaire-2 et 12 mois pour le groupe à risque élevé. Cependant les courbes de survie des groupes à risque élevé et intermédiaire-2 se croisant (figure 20), nous avons réalisé une comparaison 2 à 2 (sans tenir compte de la constante de Bonferroni) qui donne les résultats suivants :

- groupe à risque faible versus groupe à risque intermédiaire-1 :  $p = 0.0199$
- groupe à risque faible versus groupe à risque intermédiaire-2 :  $p < 0.0001$
- groupe à risque faible versus groupe à risque élevé :  $p < 0.0001$
- groupe à risque intermédiaire-1 versus groupe à risque intermédiaire-2 :  $p = 0.0013$

- groupe à risque intermédiaire-1 versus groupe à risque élevé :  $p = 0.0008$
- groupe à risque intermédiaire-2 versus groupe à risque élevé :  $p = 0.7578$

On peut dire que les groupes sont significativement différents en termes de survie sauf pour le groupe à risque intermédiaire-2 et risque élevé où la différence de survie n'est pas significative. Nous avons ainsi réuni les groupes à risque intermédiaire-2 et élevé dans un même groupe. Les résultats sur ces trois groupes (risque faible, risque intermédiaire-1 et risque intermédiaire-2 + élevé) donne une significativité en terme de survie ( $p < 0.0001$ ). La médiane de survie du groupe intermédiaire-2+ élevé est de 10.7 mois (figure 21).

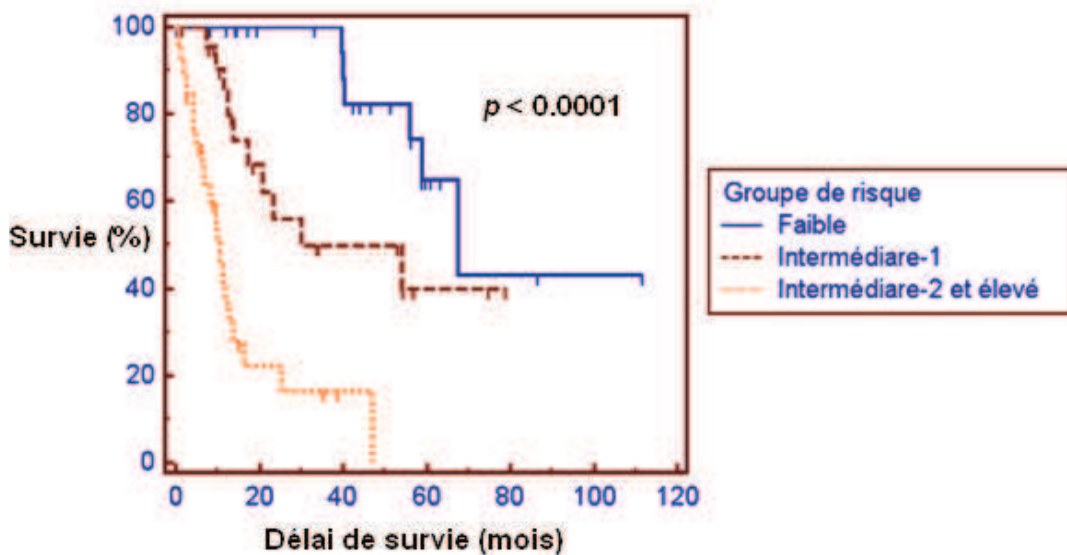


Figure 21. Survie globale selon le score alternatif du CPSS

#### ***f. Survie selon le score « Mayo Clinic »***

Selon le score « Mayo Clinic », nous avons :

- 21 patients dans le groupe à faible risque,
- 23 patients dans le groupe à risque intermédiaire,
- 41 patients dans le groupe à risque élevé.



Les médianes de survie sont de 13.8 mois pour le groupe à risque élevé, 40.2 mois pour le groupe à risque intermédiaire et pour le groupe à risque faible la médiane n'est pas atteinte mais on peut dire qu'elle est supérieure à 100 mois (figure 22) ( $p = 0.0005$ ).

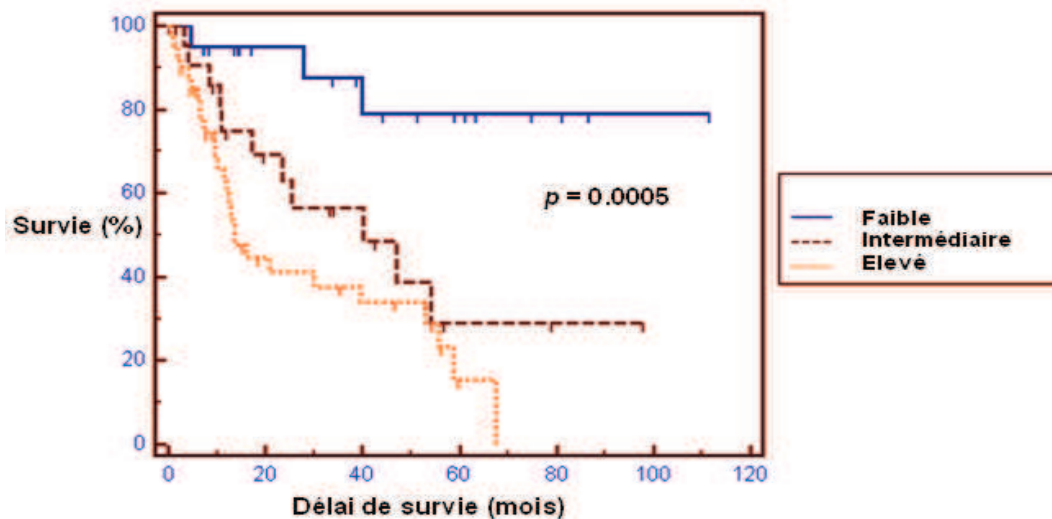


Figure 22. Survie globale selon le score de Mayo Clinic.

### 3. Les facteurs pronostiques

- **Analyse univariée sur la survie globale en fonction des différentes variables cliniques et biologiques**

Les variables cliniques et biologiques ont été comparées par rapport à des seuils différents afin de comparer les survies des différents groupes de malades. La valeur des seuils a été choisie en fonction des variables pronostiques déjà établies (scores MDAPS, IPSS, CPSS) ou à partir de la médiane des variables de cette cohorte (tableau 18), (courbes de survie dans les annexes).

Selon cette analyse univariée, un taux d'hémoglobine inférieure à 10g/dl, une leucocytose (supérieure à 10G/L ou 15G/L), un taux de lymphocyte supérieur à 2.5G/L, une monocytose supérieure à 2G/l ainsi qu'un taux des LDH supérieur à 550UI/L sont des facteurs de mauvais pronostic sur la survie des patients. Comme attendu l'absence de myélémie ainsi que celle de la blastose sanguine constitue un facteur de bon pronostic.

L'importance de la blastose médullaire est aussi primordiale sur la survie des patients. En revanche l'âge, le sexe ainsi qu'une thrombopénie inférieure à 100G/L ne semblent pas jouer de rôle dans la survie des patients. Quant à la cytogénétique, les critères selon l'IPSS appliqués à tous nos patients n'ont pas pu être interprétés car les courbes de survie se croisent. Enfin la survie en fonction du CMML-specific cytogenetic risk classification montre une faible différence de survie pour les groupes à risque intermédiaire et défavorable (annexes).

**Tableau 18. Analyse univariée de la survie globale en fonction des différentes variables**

Variables	Nombre de patients	<i>P</i>
Age :		
≥ 76 ans	41	0.7706 NS
< 76 ans	44	
≥ 65 ans	70	0.0573 NS
< 65 ans	15	
Sexe :		
Homme	50	0.0614 NS
Femme	35	
Hémoglobine :		
≥ 10 g/dl	57	<0.0001
<10 g/dl	28	
Leucocytes (G/L) :		
≥ 10	42	0.0070
< 10	43	
≥ 15	29	0.0034
< 15	56	
Plaquettes (G/L) :		
≥ 100	48	0.0624 NS
< 100	37	
Lymphocytes (G/L) :		
≥ 2.5	30	0.0027
< 2	55	
Monocytes (G/L) :		
≥ 2	51	0.0005
< 2	34	
Myélémie :		
Absence	39	0.0021
présence	46	

**Tableau 18. Analyse univariée de la survie globale en fonction des différentes variables (suite)**

Variables	Nombre de patients	P
Blastose sanguine :		
Absence	69	<0.0001
présence	16	
LDH (UI/L) :		
≥ 550	38	0.0012
< 550	36	
Blastes médullaire (%) :		
<5	35	0.0017
5 à <10	41	
10 à 19	9	
Monocytes médullaire (%) :		
≥ 10	42	0.7120 NS
< 10	43	
Caryotype :		
Favorable	59	ininterprétable
Défavorable	5	
Intermédiaire	11	
Favorable	57	<0.0001
Intermédiaire	9	
Défavorable	9	

- **Analyse multivariée sur la survie globale en fonction des différentes variables cliniques et biologiques**

Les variables cliniques et biologiques ont été choisies en fonction des différentes données déjà publiées dans la littérature et par rapport aux résultats de notre analyse univariée ci-dessus.

Ainsi l'analyse multivariée de notre cohorte montre que les paramètres : classification OMS en LMMC-2, thrombopénie inférieure à 100G/L, leucocytose supérieure à 15G/L et hémoglobine inférieure à 10g/dl sont des facteurs pronostiques indépendants qui ont un impact négatif sur la survie globale (tableau 19). Le paramètre : âge ≥ 65 ans n'a pas été retenu comme étant un paramètre indépendant selon le modèle de Cox.

**Tableau 19. Analyse multivariée de la survie globale en fonction des différentes variables**

<b>Variabes</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Risque relatif</b>	<b>95% CI</b>
Plaquettes < 100 G/L	0.0061	2.5458	1.3103 à 4.9461
Leucocytes ≥ 15 G/L	0.0011	3.0569	1.5687 à 5.9570
Hémoglobine < 10 g/dl	0.0023	3.0443	1.4922 à 6.2111
Classification OMS en LMMC-2	0.0195	2.8027	1.1855 à 6.6260

Ces 4 facteurs pronostiques nous ont permis de définir un score pronostique facilement applicable. Un point est attribué à chaque paramètre pronostique (plaquettes < 100 G/L, leucocytes ≥ 15 G/L, hémoglobine < 10 g/dl, classification OMS en LMMC-2). Les patients sont classés dans un groupe de risque faible si le score est de 0, risque intermédiaire si le score = 1, risques intermédiaire -2 si le score = 2 et risque élevé si le score ≥ 3. Ainsi selon ce score, nous avons :

- 22 patients dans le groupe à faible risque
- 32 patients dans le groupe à risque intermédiaire-1
- 18 patients dans le groupe à risque intermédiaire-2
- 13 patients dans le groupe à risque élevé.

Nous pouvons dire que les groupes sont significativement différents en termes de survie ( $p < 0.0001$ ). Les médianes de survie des différents groupes pronostiques sont de 6.1 mois pour le groupe à risque élevé, 16.2 mois pour le groupe à risque intermédiaire-2, 53.1 mois pour le groupe à risque intermédiaire-1 et enfin pour le groupe à faible risque la médiane de survie n'est pas atteinte. (Figure 23)

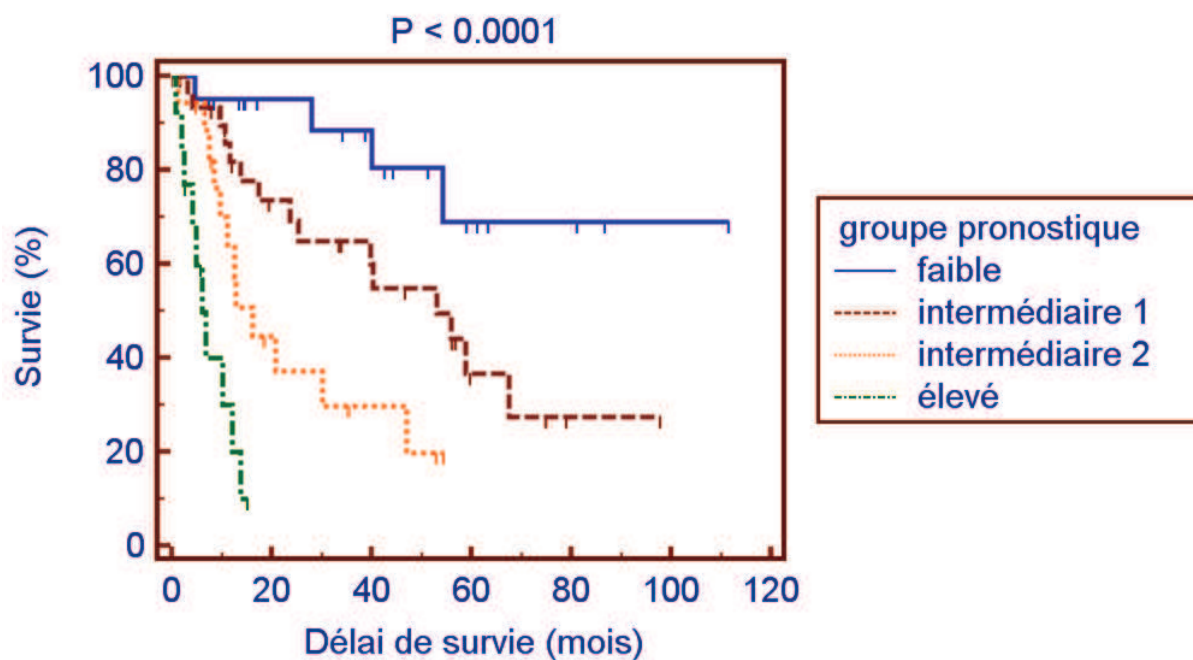


Figure 23. Survie selon le score établie selon la cohorte.

## D. Discussion

### 1. Analyse descriptive de notre cohorte de 85 patients

Les résultats de cette étude montrent que la LMMC est bien une pathologie du sujet âgé avec un âge médian de 76 ans (41 à 95 ans). L'âge médian de notre cohorte correspond aux valeurs décrites dans la littérature : entre 65 à 75 ans <sup>1, 7, 35, 40, 44, 53, 64, 65</sup>. Le facteur « âge » est important car la population est de plus en plus vieillissante dans les pays développés (l'espérance de vie d'une femme à la naissance en 2012 en France est de 84.8 ans et 78.4 ans pour un homme) <sup>66</sup>, on peut donc s'attendre à une augmentation de l'incidence de cette pathologie dans ces pays. De plus l'âge est un facteur important dans le choix de la thérapeutique, en effet le sujet âgé a une tolérance moindre à la chimiothérapie lourde et à la greffe. De plus ce dernier a une tendance d'une part à développer plus facilement des effets indésirables liés aux traitements et d'autre part à avoir des facteurs de comorbidité.

Cette pathologie est comme attendue à prédominance masculine. Selon notre cohorte, le sex ratio est de 1.4, ce qui est inférieur à ceux décrits habituellement dans la littérature puisqu'ils sont aux alentours de 2 (allant de 1.5 à 3.1) <sup>1, 4, 7, 35, 40, 44, 53</sup>. Mais ce ratio correspond cependant à la population locale puisque dans une précédente étude de Stamatoullas et al (Leuk. Res. 2007) <sup>67</sup> sur la LMMC, le ratio H/F est de 69/44 soit 1.6. De plus cette valeur du ratio pourrait s'expliquer par un biais de sélection, en effet en France les femmes ont une espérance de vie plus élevée que les hommes et cette pathologie touche essentiellement les sujets âgés.

Sur le plan clinique, les symptômes décrits sont les mêmes que ceux évoqués dans la littérature <sup>1</sup> et sont retrouvés chez 74% des patients de notre cohorte. Ces derniers sont très souvent aspécifiques : asthénie (39%), amaigrissement (25%), et sueurs nocturnes (15%) ; on retrouve aussi des symptômes liés aux cytopénies : syndrome anémique (9%) et hémorragique (13%); et enfin ceux liés à la myéloprolifération : hépatomégalie (15%), splénomégalie (15%), et adénopathies (15%). Cependant la fréquence des symptômes myéloprolifératifs contraste avec celles décrites dans la littérature. En effet, selon la littérature les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont soit la splénomégalie, avec des fréquences allant de 17 à 40%, soit l'hépatomégalie, qui est retrouvée à des fréquences moindres entre 15 à 30% et enfin les adénopathies sont rencontrées dans moins de 15%. <sup>7, 40, 64, 68</sup> Ces différences peuvent s'expliquer d'une part par la difficulté de l'examen clinique et notamment celui de la splénomégalie, et d'autre part par l'aspect évolutif du syndrome tumoral. Ainsi la fréquence des symptômes décrite dans notre cohorte n'est qu'un reflet de la clinique au moment du diagnostic et ne tient pas compte de l'évolution de la pathologie. Enfin, aucun cas d'épanchement des séreuses n'a été observé. Des atteintes cutanées ont été décrites chez 9 patients : la plupart de ces patients présentent un prurit et de rares patients (2 patients) avaient des lésions nodulaires violacées pouvant s'apparenter à des leucémides : les patients ayant des leucémides ont une survie plus faible par rapport à la médiane de survie des autres patients de la cohorte ; médiane de survie des deux patients ayant probablement une leucémide : 11.3 mois versus 40.2 mois pour l'ensemble des patients de notre cohorte. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature <sup>25</sup> mais doivent être interprétés avec des réserves en raison d'un effectif réduit dans notre cohorte. Nous notons par ailleurs que 8% des patients ont des manifestations auto immunes, cette

association s'explique notamment par une prolifération monocyttaire à l'origine d'une augmentation des cytokines, TNF alpha et IL6. Ces cytokines induisent une prolifération polyclonale des lymphocytes B, des auto-anticorps ainsi qu'une réponse immunitaire anormale.<sup>27</sup> Si la fréquence de l'association des manifestations auto-immunes aux SMD est estimée entre 10 à 30%<sup>27</sup>, celle de ces dernières avec la LMMC est cependant encore peu étudiée.

Sur le plan biologique, le taux médian de l'hémoglobine dans notre cohorte est de 11g/dl (6.4-15.9 g/dl) et celui des plaquettes de 115G/L (9-560G/L). Ces valeurs montrent que l'anémie ainsi que la thrombopénie sont modérées, expliquant ainsi la faible proportion de patients ayant des syndromes anémiques (9%) et hémorragiques (13%). Si la valeur de l'hémoglobine concorde avec celles trouvées dans la littérature<sup>44, 64, 40, 65</sup>, en revanche celle de la thrombopénie est moins profonde que les valeurs rapportées (autour de 90G/L<sup>64, 40, 65</sup>). Néanmoins dans la récente étude de Such et al<sup>44</sup>, la valeur de la médiane des plaquettes est de 123G/L, ce qui correspond d'avantage à la médiane de notre cohorte. Par ailleurs, les leucocytes (10 G/L), les polynucléaires neutrophiles (5 G/L) ainsi que les monocytes (2 G/L et 24%) ont des valeurs médianes qui concordent avec celles de Such et al<sup>44</sup> mais aussi avec le reste de la littérature<sup>64, 40, 65</sup>. On constate donc que la LMMC est une pathologie qui associe une monocytose (qui n'est pas toujours accompagnée d'une hyperleucocytose) avec le plus souvent une anémie et/ou thrombopénie modérée(s). La myélémie est présente chez 46% des patients avec cependant seulement 19% de patients présentant une blastose sanguine. Ces résultats montrent l'intérêt d'explorer à l'aide d'un myélogramme des cytopénies (anémie et thrombopénie) associées à une monocytose, d'autant plus si cette dernière est persistante et associée à une myélémie.

La médiane des LDH est de 556U/L dans notre cohorte, elle peut varier de 211 à 783U/L selon les différentes études publiées<sup>44, 7, 40, 64</sup>. Ces valeurs ne sont malheureusement pas comparables car le dosage des LDH est un dosage enzymatique, ainsi en fonction de la technique de dosage, les normales sont variables d'un laboratoire à un autre. Une expression des LDH en fonction de la normale du laboratoire serait souhaitable.

Au niveau du myélogramme : 79% des patients ont une moelle de richesse normale et 20% sont hyperplasiques dans notre cohorte. De nombreux signes de dysplasie uni ou

multilignée sont observés conformément aux données de la littérature<sup>69, 28, 29</sup>. Nous notons que la dysgranulopoïèse est présente sur 95% des myélogrammes. Dans la majorité des cas les mégacaryocytes sont en nombre normal (28%) ou augmenté (50%), et 38% d'entre eux sont dystrophiques. Nous pouvons dire que la dysgranulopoïèse est quasi constante dans une moelle de LMMC. A cause d'un manque de données dans la littérature, nous n'avons pas pu comparer nos résultats quantitatifs sur ces derniers paramètres, en effet dans les pays anglo-saxons, le BOM est souvent un outil préféré au myélogramme pour le diagnostic de la LMMC. Seul Xubo et al (2009)<sup>29</sup> montrent quelques valeurs du myélogramme. Cependant, la proportion de dysgranulopoïèse de cette étude n'est pas comparable à la notre à cause du seuil de définition de la dysgranulopoïèse qui est plus faible dans leur étude (seuil à 1%)<sup>29</sup>. Toujours selon ces auteurs, la blastose moyenne est de 2.30%, 14.55% pour la lignée érythrocytaire et 15.26% pour la lignée monocytaire.<sup>29</sup> La médiane des différentes lignées cellulaires décrites dans notre cohorte est de 14% pour la lignée érythrocytaire, 65% pour la lignée granuleuse, 4% pour les lymphocytes, 6% pour les blastes, enfin 10% pour les monocytes. Les médianes des lignées érythrocytaire, granuleuse ainsi que lymphocytaire sont donc dans les normales. Ainsi nous pouvons dire que contrairement aux résultats des BOM<sup>69, 28, 29</sup>, les myélogrammes de la LMMC ne présentent ni hyperplasie granuleuse ni hypoplasie de la lignée érythrocytaire. La très grande majorité des myélogrammes a une monocytose (88%), avec une médiane à 10% (1.5- 45). Ces résultats montrent que l'hyperplasie monocytaire médullaire est bien à l'origine de la monocytose sanguine. Dans notre cohorte, 55% des myélogrammes ont un excès de blastes avec une médiane à 6% (0 – 17%), et la proportion de patients ayant une blastose médullaire est de 47% alors qu'elle est de 19% dans le sang. Ces valeurs ne sont pas donc pas corrélées et pourraient s'expliquer à la fois par le fait que les blastes soient plus nombreux dans la moelle, ou alors qu'il y ait moins de passage sanguine, mais aussi possiblement par la difficulté d'identification des différents stades de maturation des monocytes et notamment le promonocyte, entraînant possiblement une sous estimation de la blastose sanguine. Ce dernier point souligne donc la nécessité d'effectuer un myélogramme pour la classification de la LMMC selon l'OMS, mais surtout une formation solide du personnel de laboratoire en cytologie. En résumé, le myélogramme de la LMMC est d'une richesse normale, avec une dysgranulopoïèse majeure accompagnée d'une blastose et d'une monocytose modérées.



Ces données sanguines et médullaires illustrent parfaitement la dualité des caractéristiques, à la fois myélodysplasiques et myéloprolifératives de la LMMC. Cette dualité entraîne ainsi une association de cytopénie et d'hyperplasie cellulaire. La richesse de la moelle est la conséquence d'une hématopoïèse inefficace (comme dans les SMD) associée à une hyperplasie cellulaire (comme dans les SMP) modérée. Cette dysmyélopoïèse est à l'origine d'un avortement médullaire qui a pour conséquence une cytopénie périphérique. Cette dualité explique ainsi l'hétérogénéité des patients de notre cohorte allant d'une présentation plutôt « SMD-like » avec des cytopénies et une myélodysplasie à des patients « SMP-like » associant hyperplasie cellulaire et organomégalies. Ces phénomènes sont expliqués notamment par Itzykson et *al* (Leukemia, 2013)<sup>23</sup>, en effet selon les mutations géniques qui peuvent survenir au niveau des progéniteurs, la conséquence sera soit une dysmyélopoïèse (si les mutations géniques concernent le SF3B1 ou RUNX1) ou alors une myéloprolifération (mutation de N/KRAS ou CBL) (Figure 7).

Au niveau cytogénétique, le caryotype a été réalisé chez 89% des patients. 71% des caryotypes sont normaux, cette valeur concorde avec celles de la littérature (80 à 60%<sup>4</sup>). En effet la fréquence des anomalies caryotypiques varie énormément d'une étude à l'autre en raison d'un nombre très variable de patients recrutés dans ces cohortes. Néanmoins parmi les 29% de caryotypes anomaux de notre cohorte, on a, par ordre de fréquence : 5.2% de trisomie 8 seule, 2.6% de perte de Y, de del20q et de monosomie 7 et 1% de caryotype complexe, ces fréquences concordent avec celles de la littérature<sup>1, 33</sup>.

Sur le plan moléculaire, un seul patient présente une mutation JAK2 faiblement positive. La mutation JAK2 est rarement décrite dans la LMMC<sup>70</sup> contrairement aux SMP (thrombocytémie essentielle, Vaquez et myélofibrose primitive). Cette mutation ne semble survenir que dans des cas de LMMC *de novo* et sa présence pourrait expliquer la myéloprolifération de certains patients. En effet l'activation constitutive de cette tyrosine kinase contribue à une croissance cellulaire indépendamment des facteurs de croissance.<sup>70</sup> De plus la voie JAK/STAT peut être activée par d'autres mutations en particulier celles qui inhibent CBL ou LNK, qui ne sont pas actuellement recherchées en routine.

Enfin, la survie et l'acutisation sont très variables d'un patient à un autre. Le délai médian d'acutisation est de 11.4 mois chez les patients acutisés, avec un taux global à 21%

et la médiane de survie globale est de 40.2 mois. Ces valeurs varient énormément dans la littérature selon les effectifs des études : le taux de transformation varie de 15 à 52% <sup>1</sup> et la médiane de survie varie de 12 mois pour l'étude d'Onida et al (Blood, 2002) <sup>40</sup>, à 31 mois selon Such et al (Blood, 2013) <sup>44</sup>. La différence de médiane de survie observée dans notre cohorte par rapport à la littérature s'explique surtout par une proportion importante de patients à faibles risques (51% de risque faible selon MDAPS et, selon IPSS nous avons 21% de risque faible et 54% de risque intermédiaire-1). Cette proportion est moindre dans la cohorte d'Onida et al <sup>40</sup> (18% de patients à faible risque) (Tableau 20).

En conclusion notre cohorte a des caractéristiques clinico-biologiques similaires à celles décrites dans la littérature à l'exception d'une différence de survie plus longue dans notre cohorte qui s'explique par une proportion élevée de patients ayant un risque pronostique faible.

## **2. La place des différentes classifications dans notre groupe de patients**

La LMMC, du fait de son hétérogénéité biologique et clinique, a connu depuis les années 1980, de nombreuses classifications, à la fois diagnostiques et pronostiques. Le but de ces classifications est de mieux séparer les entités clinico-biologiques afin de prédire la survie des patients et donc d'adapter le traitement en fonction du diagnostic. Ainsi nous avons souhaité évaluer l'impact sur les survies de notre cohorte de patients en fonction des différentes classifications diagnostiques : FAB et OMS, et pronostiques : MDAPS, IPSS, CPSS alternatif et Mayo Clinic. La survie permet ainsi d'évaluer la pertinence de ces classifications au sein de notre groupe de patients.

- La classification diagnostique FAB est la classification la plus ancienne de la LMMC, elle sépare la LMMC en deux entités : LMMC-MD et LMMC-MP en fonction du taux de leucocytes (seuil : 13 G/L). L'intérêt de cette classification FAB a suscité, et suscite toujours un vif débat : ainsi Germing et al (Leuk. Res. 2013) <sup>71</sup> proposent de réintégrer les LMMC non prolifératives dans les SMD et les formes prolifératives dans une autre catégorie

d'hémopathies. En effet les résultats clinico-biologiques ainsi que les survies divergent d'une étude à une autre en fonction des auteurs et des cohortes de patients. Ainsi Germing U et al (1997)<sup>43</sup> montrent que la classification FAB permet uniquement de distinguer deux entités clinico-biologiques mais ne permet pas de prédire la survie. Selon cette même étude la splénomégalie, l'hépatomégalie, les LDH et les monocytes sanguins sont plus élevés dans le groupe LMMC-MP. Mais la différence de survie et la probabilité de transformation ne sont pas significatives dans les deux groupes. Au contraire, Nosslinger et al (2000)<sup>52</sup> ainsi que Gonzales-Médina et al (2002)<sup>68</sup> ont montré que la classification FAB permet non seulement de faire la distinction de deux entités cliniques différentes mais elle permet aussi de prédire la survie qui est supérieure dans le groupe LMMC-MD. L'analyse de notre cohorte selon les critères FAB retrouve 60% de patients appartenant au groupe LMMC-MD et de 40% au groupe LMMC-MP (la proportion de cette répartition est très diverse dans la littérature). Par ailleurs nous ne constatons pas de différence sur l'âge ni sur les paramètres cliniques (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie et atteintes cutanées) concernant ces deux groupes. Les données sur les signes cliniques contrastent avec celles retrouvées dans la littérature (prédominance de splénomégalie et d'hépatomégalie dans le groupe LMMC-MP<sup>43</sup>). Cela s'explique possiblement par la difficulté de l'examen clinique (notamment celui de la splénomégalie) et celui du recueil des données sur le terrain (informations non inscrites dans le dossier patient ?). Comme les études précédentes, nous avons bien évidemment une augmentation du taux de LDH, des PNN, des leucocytes et des monocytes circulants chez les patients du groupe LMMC-MP. Notre étude montre aussi que les patients du groupe LMMC-MD ont une anémie moins profonde que le groupe LMMC-MP (11.6g/dl versus 10.4g/dl,  $p = 0.019$ ), alors que la blastose sanguine est supérieure dans le groupe LMMC-MP mais avec un seuil de significativité limite ( $p = 0.043$ ). Les données de la littérature ne montrent pas de différence significative concernant ces deux derniers paramètres. Comme dans la littérature, la myélémie est supérieure dans le groupe LMMC-MP. Au niveau de la moelle, nous ne constatons pas de différence entre les deux groupes concernant la blastose, la monocytose ainsi que la proportion de dysplasie médullaire. Ces derniers résultats sont donc corrélés à ceux de Germing et al (1997)<sup>43</sup>. Sur le plan de la cytogénétique, nous n'avons pas constaté de différence dans la proportion de caryotype anormal dans les deux groupes ( $p = 0.291$ ), ce résultat corrèle avec ceux de Voglova et al (2001)<sup>53</sup>. De plus nous n'avons pas trouvé de différence concernant le taux d'accusation pour les deux groupes ( $p=0.2861$ ), en revanche la

survie est effectivement meilleure dans le groupe LMMC-MD avec une médiane de survie globale à 55.9 mois versus 16.2 mois pour le groupe LMMC-MP ( $p=0.024$  ; hazard ratio=3.81 avec IC = [1.22-11.94]). Toutes ces données sont similaires à celles de Nosslinger et *al* (2000)<sup>52</sup>. Cependant, les données sur la survie ainsi que l'acutisation varient d'une étude à l'autre : en effet selon l'étude de Germing et *al* (Leuk. Res. 1997)<sup>43</sup> la classification FAB ne permet ni de distinguer la survie ni l'acutisation des patients alors que l'étude de Such et *al* (Blood, 2013)<sup>44</sup> montre au contraire une différence significative sur ces derniers paramètres. Enfin d'après nos résultats, nous pouvons dire que la séparation de la LMMC en sous groupes selon la classification FAB dans notre cohorte est justifiée dans la mesure où les données biologiques (LDH, leucocytes, monocyte, hémoglobine, etc.) et la survie sont différentes en fonction de la forme MP ou MD. Mais compte tenu des résultats divergents des différentes études existantes, cette classification pronostique basée uniquement sur le compte des leucocytes reste incomplète car le taux de leucocyte des patients peut varier et osciller au cours du temps. De plus Voglova et *al* (2000)<sup>53</sup> montrent que des patients diagnostiqués LMMC-MD peuvent changer de classification au cours du temps à cause de l'augmentation de la leucocytose et passe ainsi dans les LMMC-MP. Cela souligne d'une part que la LMMC est une pathologie associant ces deux versants : myélodysplasique et myéloprolifératif, et d'autre part l'évolutivité de la pathologie. Ainsi Voglova et *al* (2000)<sup>53</sup> laissent à penser que le stade LMMC-MD peut être le stade précoce de la LMMC. En effet Itzykson et *al* (Leukemia, 2013)<sup>23</sup> donnent quelques explications ; la physiopathologie ainsi que l'oncogénèse de la LMMC sont complexes et impliquent de nombreuses mutations géniques dont certaines surviennent très précocement au niveau de la CSH. Ces mutations initiales concernent essentiellement les gènes TET2 et SRSF2, ce qui confèrent aux CSH une dominance clonale (Figure 8). Par la suite d'autres mutations apparaissent linéairement sur ce clone soit par recombinaison mitotique ou alors par perte d'hétérozygotie. Les mutations touchant les gènes NRAS, KRAS et CBL entraînent une expansion myélomonocytaire et celles touchants SF3B1 et RUNX1 entraînent des dysplasies. Ces successions de mutations sont alors à l'origine du caractère à la fois myéloprolifératif et myélodysplasique de la LMMC.

- Plus récemment, l'OMS propose de séparer la LMMC en deux groupes selon la blastose sanguine et médullaire. Comme attendu nous avons plus de patients classés en LMMC-1 (72 patients soit 85%) que LMMC-2 (13 patients soit 15%). Cette prédominance de

la LMMC-1 est conforme aux données de la littérature même si sa valeur varie d'une étude à l'autre. Ainsi, selon une étude très récente de Patnaik et al (Leukemia, 2013)<sup>51</sup>, la LMMC-1 représente environ 84% des LMMC et ce chiffre est de 86% selon Such et al (Blood 2013)<sup>44</sup>. Au niveau des signes cliniques, nous n'observons pas de différence entre les deux groupes conformément à la littérature<sup>7, 65</sup>. Cependant l'âge médian est plus élevé dans le groupe LMMC-1 selon notre cohorte (76 ans dans le groupe LMMC-1 versus 66 ans dans le groupe LMMC-2,  $p = 0.017$ ). Au niveau sanguin, nous observons que l'anémie est moins profonde chez les patients du groupe LMMC-1, mais la myélémie, la blastose ainsi que les LDH sont plus élevés chez les patients du groupe LMMC-2. Nous ne constatons pas de différence entre les valeurs de la monocytose dans ces deux groupes. Ces valeurs contrastent parfois avec celles de la littérature et dépendent des études. Ainsi selon Germing U et al (Haematologica, 2007)<sup>7</sup> il n'y pas de différence significative dans les deux groupes mis à part : la leucocytose, la monocytose, la blastose et la lymphocytose qui sont plus élevées chez les patients du groupe LMMC-2. Alors que selon Chen et al (Leuk. Res. 2010)<sup>65</sup>, seule la valeur des leucocytes est statistiquement significative entre les deux groupes. Concernant les résultats du myélogramme, nous avons trouvé comme attendu une blastose médullaire supérieure dans le groupe LMMC-2. En revanche nous n'avons pas trouvé de différence significative sur les autres paramètres médullaires (qualitatifs et quantitatifs). Ces résultats corrélerent avec les deux précédentes études à l'exception de la monocytose médullaire qui est plus élevée dans le groupe LMMC-2 selon Germing U et al (Haematologica, 2007)<sup>7</sup>. Sur le plan cytogénétique, nous avons plus de caryotypes anormaux dans le groupe LMMC-2 (58% pour le groupe LMMC-2 versus 21% pour le groupe LMMC-1,  $p = 0.012$ ) alors que Chen et al<sup>65</sup> n'ont pas trouvé de différence entre les deux groupes. Concernant la survie elle est meilleur dans le groupe LMMC-1 (médiane à 54.2 mois pour le groupe LMMC-1 et seulement 10 mois pour le groupe LMMC-2), ces résultats corrélerent avec ceux de la littérature. En effet selon Germing U et al (Haematologica, 2007)<sup>7</sup> la survie du groupe LMMC-1 est de 20 mois et 15 mois pour le groupe LMMC-2. De même selon Such et al (Blood, 2013)<sup>44</sup> la survie du groupe LMMC1 est de 37 mois et passe à 12 mois pour le groupe LMMC-2. Quant à l'acutisation, dans notre cohorte, elle est plus élevée dans la LMMC-2 (11 cas soit 15% pour la LMMC-1 alors qu'ils sont 7 soit 54% dans la LMMC-2,  $p = 0.0049$ ). Ce fort taux de transformation en LAM dans le groupe LMMC-2 est conforme aux données de la littérature<sup>7, 44</sup>, en effet la blastose sanguine et médullaire est plus élevée dans la LMMC-2. Ces données montrent donc qu'une

classification basée uniquement sur la blastose médullaire et sanguine est un facteur prédictif de la survie et de la transformation en LAM. On peut donc souligner l'importance de la classification OMS et donc du myélogramme dans le pronostic (survie globale et transformation en LAM) de la LMMC même si ce dernier ne permet pas de distinguer deux entités cliniques distinctes. Enfin face à la difficulté de l'identification des cellules (i.e. blastes, monoblastes, promonoblastes), il est important de souligner la place de la formation en cytologie afin de classer les pathologies.

Nous pouvons donc dire que les deux classifications diagnostiques : FAB et OMS sont justifiées dans notre cohorte. En effet la classification OMS permet de distinguer deux groupes pronostiques différents en termes de survie globale et de taux d'acutisation: la LMMC-1 a un meilleur pronostic que la LMMC-2. La classification FAB quant à elle, distingue à la fois deux entités biologiquement différentes mais aussi une survie globale différente (elle est meilleur dans le groupe myélodysplasique). Enfin la classification FAB doit être utilisée afin d'adapter la thérapeutique des patients selon les très récentes recommandations de groupe de travail italien (Onida et *al*, Haematologica, 2013) <sup>41</sup>.

De nombreuses classifications pronostiques applicables à la LMMC ont été décrites dans la littérature. Certaines ont été développées pour les SMD mais d'autres sont spécifiques à la LMMC. Ainsi nous avons réalisé les différentes classifications: IPSS, MDAPS, CPSS ainsi que celle de Mayo Clinic sur notre cohorte. La médiane de survie des différents groupes pronostiques de notre cohorte est comparée avec les valeurs de la littérature concernant les scores MDAPS, IPSS, CPSS alternatif et Mayo Clinic (tableau 20).

Dans notre population, les scores MDAPS et le CPSS alternatif montrent une différence significative dans la survie entre les groupes à risque faible, intermédiaire-1 et intermédiaire-2 conformément à la littérature <sup>40, 44</sup>. Cependant contrairement à Onida et *al* <sup>40</sup> et Such et *al* <sup>44</sup> il n'existe pas de différence entre les groupes intermédiaire 2 et élevé dans notre cohorte. Cette différence pourrait s'expliquer à la fois par la faible taille de l'échantillon dans le groupe de pronostic le plus sombre rendant ainsi une faible puissance des tests statistiques dans ce groupe, mais aussi possiblement par une meilleur prise en charge des patients ayant un pronostic sombre, améliorant ainsi la survie dans le groupe

pronostique à risque élevé. Ainsi après avoir réuni dans un même groupe pronostique les patients des groupes à risques élevé et intermédiaire-2, nous avons pu montrer que les groupes sont significativement différents en termes de survie selon les score MDAPS (figure 16), et CPSS alternatif (figure 20).

**Tableau 20. Les survies de notre cohorte et de la littérature.**

	Groupe de risque	Données de la littérature		Données de notre cohorte	
		Médiane de survie (mois)	Effectif n (%)	Médiane de survie (mois)	Effectif n (%)
<b>MDAPS</b> <sup>40</sup> <b>(2002)</b>	Faible	24	35 (18)	-	43 (51)
	Intermédiaire-1	15	60 (32)	25.3	24 (28)
	Intermédiaire-2	8	75 (39)	8.4	14 (16)
	Elevée	5	20 (11)	7.8	4 (5)
<b>IPSS</b> <sup>34</sup> <b>(1997)</b> <b>Leucocytose &lt; 12G/L</b>	Faible	68.4	267 (33)	-	10 (24)
	Intermédiaire-1	42	314 (38)	58.9	25 (61)
	Intermédiaire-2	14.4	176 (22)	8.4	5 (12)
	Elevée	4.8	59 (7)	13.8	1 (3)
<b>CPSS alternatif</b> <sup>44</sup> <b>(2013)</b>	Faible	72	-	67.5	26 (35)
	Intermédiaire-1	36	-	30.2	23 (31)
	Intermédiaire-	15	-	10.0	20 (27)
	Elevée	5	-	12.0	6 (8)
<b>Mayo Clinic</b> <sup>51</sup> <b>(2013)</b>	Faible	32	115 (51)	-	21 (25)
	Intermédiaire	18.5	56 (25)	40.2	23 (27)
	Elevée	10	54 (24)	13.8	41 (48)

Les valeurs de la médiane de survie selon le CPSS alternatif, des groupes à risque faible, intermédiaire 1 et 2 de notre cohorte corrént avec les valeurs de la littérature (tableau 18). Concernant le score MDAPS, la médiane de survie des différents groupes pronostiques de notre cohorte, est supérieure à celle d'Onida et *al.* Cette différence s'explique par une médiane de survie globale supérieure dans notre cohorte (40.2 mois

versus 12 mois) mais aussi par une plus forte proportion de groupe à faible risque (51% de faible risque dans notre cohorte vs 18 % dans la cohorte d'Onida et al).

L'IPSS appliqué à tous les patients n'a pas permis de distinguer une différence de survie entre les 4 groupes pronostiques. En effet le score IPSS a été développé pour les patients atteints de SMD ayant une leucocytose inférieure à 12G/L<sup>34</sup>. Appliqué seulement aux patients ayant une leucocytose de moins de 12G/L, ce score permet cependant de distinguer les différents groupes pronostiques conformément à la littérature<sup>34</sup>. Ce dernier résultat montre ainsi la pertinence de cette classification dans la LMMC non myéloproliférative.

Seul le score Mayo Clinic<sup>51</sup> a permis de retrouver une différence significative en termes de survie pour l'ensemble de la cohorte, répartie en 3 groupes de risque. Ce résultat confirme la validité de ce score. Cependant la médiane de survie des différents groupes pronostiques est souvent supérieure aux valeurs attendues (tableau 19). Cette différence s'explique probablement par une médiane de survie globale supérieure dans notre cohorte (médiane de survie globale de notre cohorte : 40.2 mois, alors qu'elle est de 21 mois pour le groupe LMMC-1 et 15 mois pour le groupe LMMC-2 dans la cohorte ayant servi au développement du score Mayo Clinic).

En conclusion, il apparaît que le score CPSS alternatif est le score le plus adapté à notre cohorte même si ce dernier ne permet pas de discriminer les groupes ayant les pronostics les plus sombres. Enfin tous ces scores pronostiques bien qu'utiles (diagnostic, pronostic et suivi), ne permettent pas de prédire systématiquement l'issue pronostique d'un malade ce qui pose la question de nouveaux facteurs pronostiques.

### **3. De nouveaux facteurs pronostiques ?**

Aucun nouveau facteur pronostic n'a été mis en évidence à partir de notre cohorte. Cependant, en analyse univariée, une leucocytose, une anémie (<10g/dl), un taux de lymphocyte  $\geq 2.5G/L$ , la présence d'une myélémie, d'une blastose sanguine et médullaire et



un taux de LDH élevé sont des facteurs de mauvais pronostic. La stratification cytogénétique selon le CMML-specific cytogenetic risk classification (CMML-SCRC) a aussi permis de distinguer les différents groupes pronostiques. Ces résultats corrélerent avec ceux retrouvés dans les différentes études (Onida et al<sup>40</sup>, Germing et al<sup>43, 72</sup>, Gonzalez-Medina et al<sup>68</sup>, Such et al<sup>44</sup>, Patnaik et al<sup>51</sup>). L'âge et le sexe n'ont pas été retenus comme étant des paramètres de mauvais pronostic conformément aux autres études. Étonnamment une monocytose circulante  $\geq 2\text{G/L}$  est un facteur de mauvais pronostic alors qu'une monocytose médullaire  $> 10\%$  n'est pas un facteur pronostic significatif, ces résultats ont aussi été observés dans l'étude de Onida et al<sup>40</sup>. De même qu'un taux de lymphocyte supérieur ou égal à  $2.5\text{G/L}$  est un facteur de mauvais pronostic. Ce phénomène surprenant a été décrit pour la première fois par Onida et al<sup>40</sup> puis confirmé notamment par Patnaik et al<sup>51</sup> et Germing et al<sup>72</sup>. Selon ce dernier (Germing et al)<sup>72</sup>, cette lymphocytose est probablement due à un processus réactionnel à la pathologie et non à une implication des lymphocytes sur la pathogenèse. Cependant, il apparaît intéressant d'analyser la nature exacte de cette population en termes de lignage phénotypique, de clonalité et d'éventuelles spécificités moléculaires.

L'analyse multivariée montre que la classification en LMMC-2 par l'OMS constitue un facteur indépendant qui induit une survie plus courte. Ce résultat corréle avec celui de Such et al (Blood, 2013) qui a d'ailleurs intégré ce facteur dans sa classification CPSS. Une thrombopénie inférieure à  $100\text{G/L}$ , une anémie inférieure à  $10\text{g/dl}$  ainsi qu'une leucocytose supérieure à  $15\text{G/L}$  constituent aussi des facteurs indépendants de mauvais pronostic sur la survie globale de notre cohorte. Ces paramètres sont aussi décrits dans la littérature, en effet le score pronostique proposé par le Groupe Francophone des Myélodysplasies inclut une leucocytose supérieure à  $15\text{G/L}$ , une thrombopénie inférieure à  $100\text{G/L}$ , et une anémie à  $10\text{g/dl}$  pour une femme,  $11\text{g/dl}$  pour un homme et le statut mutationnel de l'ASXL1 (Itzykson et al, J. Clin.Oncol. 2013)<sup>73</sup>. Enfin cette analyse multivariée a permis d'établir un score pronostique applicable à notre cohorte, avec des données facilement accessibles (taux de plaquettes, hémoglobine, leucocytes et la classification OMS). Ce score sépare les patients en 4 groupes pronostiques statistiquement différents en termes de survie. Ce score doit cependant être validé sur une cohorte de patients indépendante afin d'affirmer sa validité dans la LMMC.

## E. Conclusion et perspectives

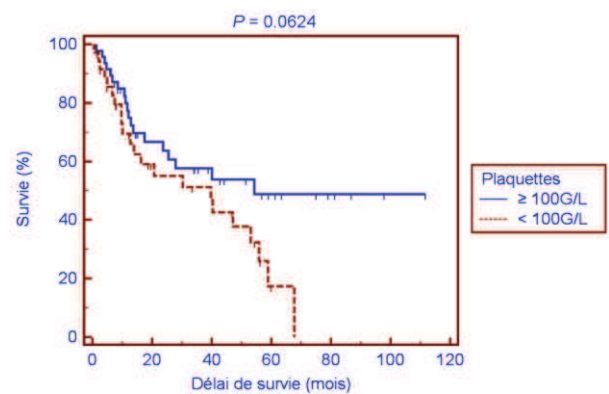
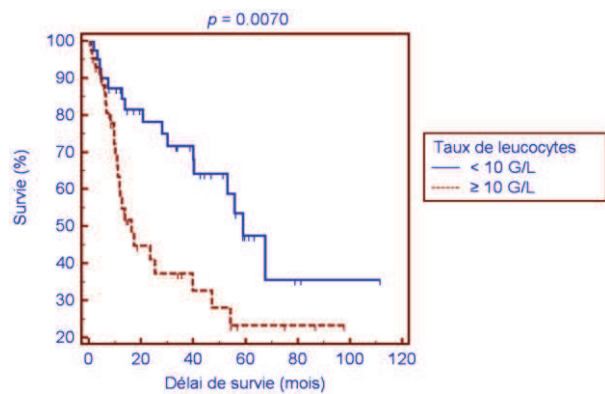
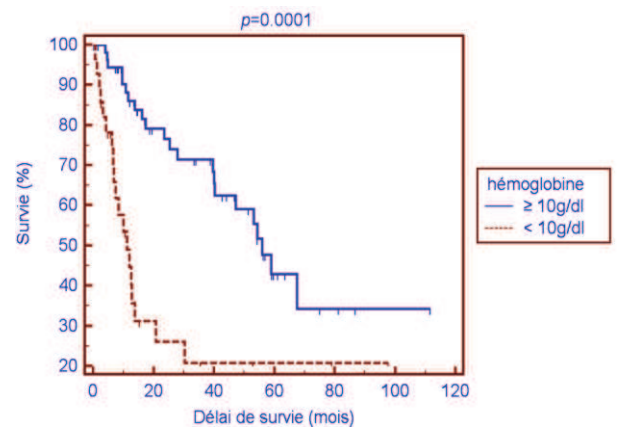
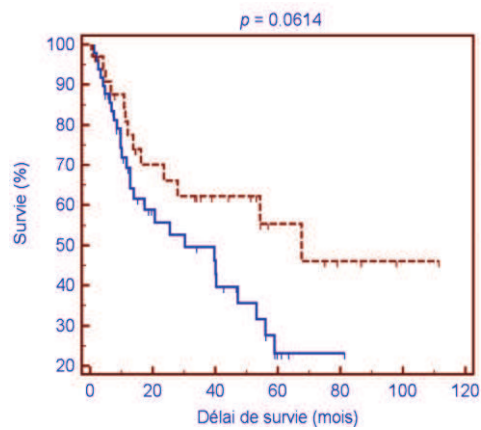
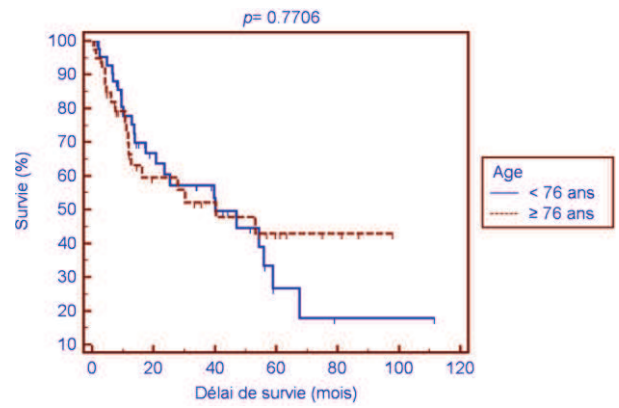
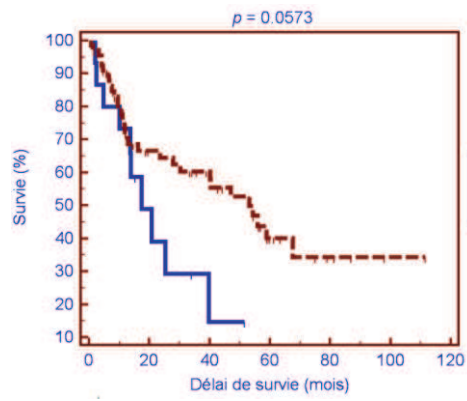
La LMMC est une pathologie rare du sujet âgé. Elle se caractérise par son hétérogénéité à la fois en termes biologiques et cliniques. Son diagnostic n'est pas toujours aisé. En effet, la plupart des patients sont peu symptomatiques (anémie/ thrombopénie modéré et forte proportion de patients dans les groupes à faible risque) et seule une monocytose persistante qui est d'ailleurs souvent modérée (médiane à 2G/L) constitue la marque de la pathologie. Cette monocytose, caractéristique de la pathologie ne semble pas être à l'origine de la pathologie mais plutôt la conséquence de la prolifération myélomonocytaire d'un clone précocement muté.

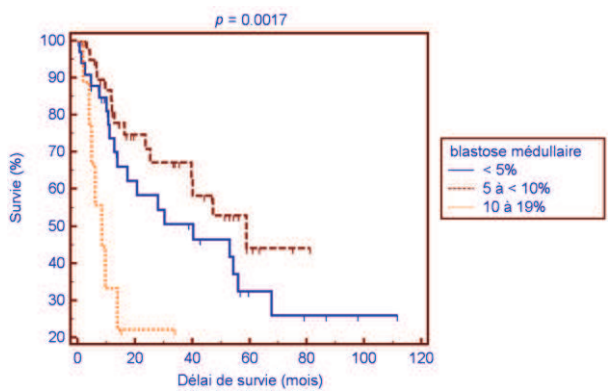
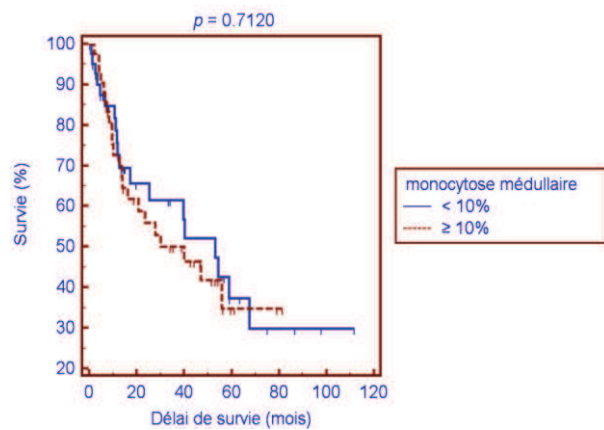
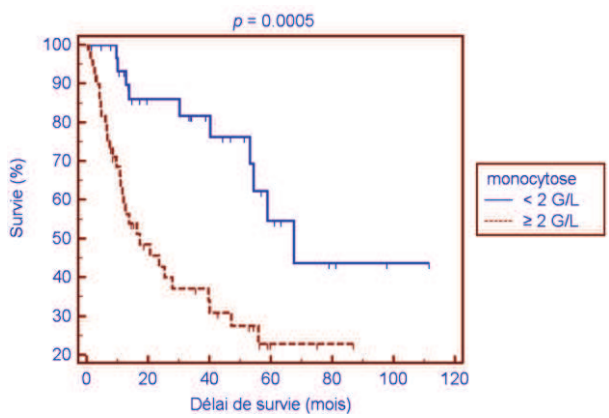
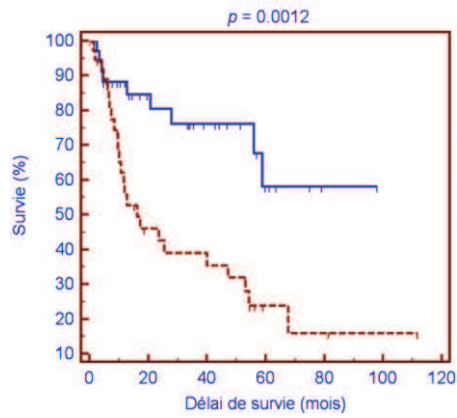
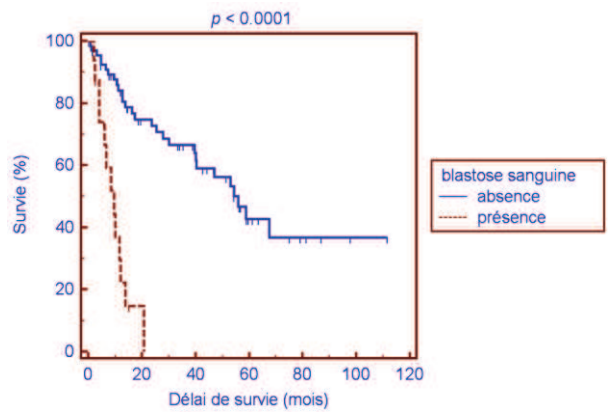
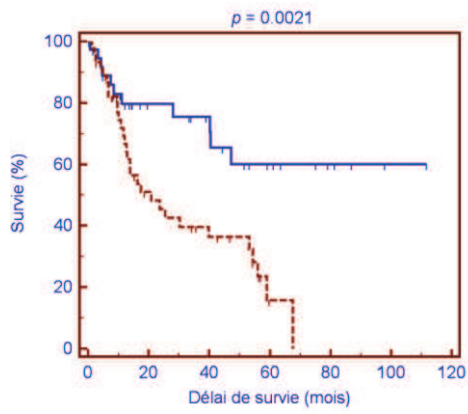
Etant donnée la pauvreté symptomatologique de la pathologie, l'apport de nouveaux outils diagnostiques et notamment des automates de cytologie plus performants dans les laboratoires d'hématologie, pourrait participer à son dépistage. Le Roux et *al*<sup>74</sup> montrent ainsi que le paramètre Neutro-X de certains automates (notamment le XE 2100 de Sysmex®) qui est corrélé à la granularité cytoplasmique des neutrophiles contribue au diagnostic des SMD. Ainsi, une diminution de ce paramètre associée à une monocytose, une anémie/thrombopénie et une myélémie pourrait être un axe d'amélioration facilement applicable pour le dépistage de la LMMC au sein des laboratoires d'hématologie puisqu'une dysgranulopoïèse est présente dans 95% des cas dans notre cohorte.

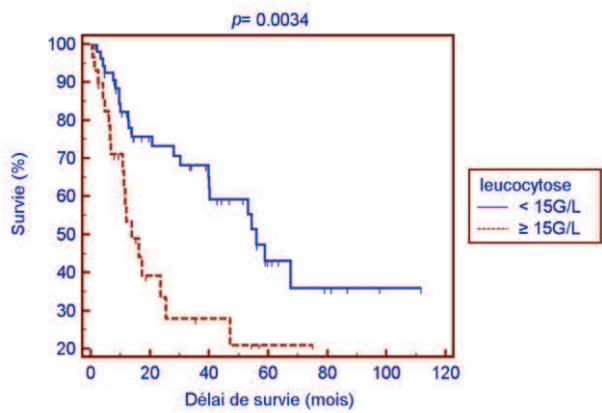
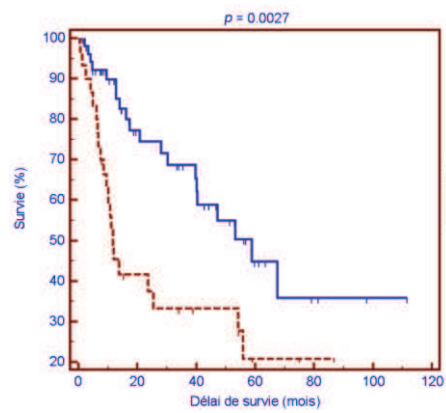
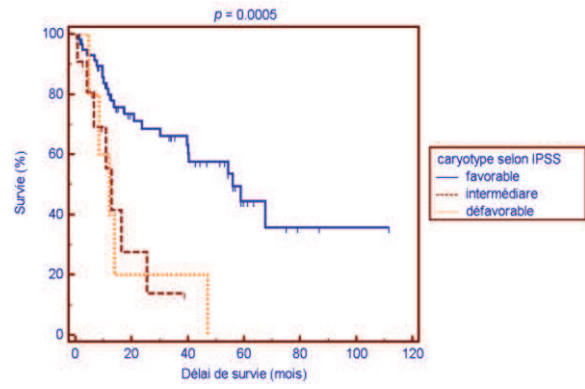
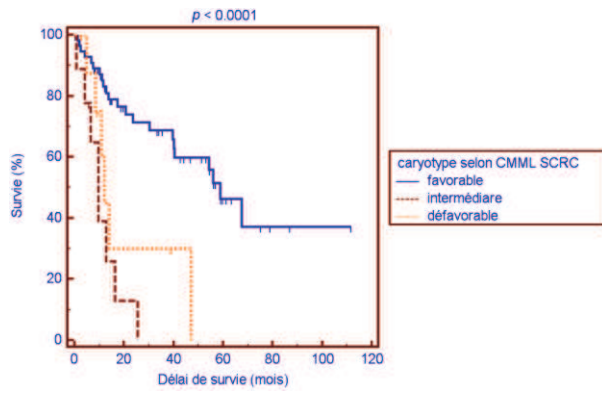
Concernant les classifications diagnostiques et pronostiques, elles participent toutes à l'évaluation pronostique des malades en termes de survie mais ne peuvent prédire clairement l'issue d'un malade. Cela s'explique notamment par l'utilisation de traitements plus performants (i.e. agents hypométhylants) mais aussi par les spécificités de chaque patient (i.e. état général). De plus, de récentes découvertes réalisées sur l'oncogène de la LMMC suggèrent que cette pathologie est évolutive dans le temps, notamment par l'acquisition des mutations géniques au niveau des progéniteurs hématopoïétiques, expliquant ainsi la dynamique de cette pathologie à la fois myélodysplasique et myéloproliférative. Ainsi très récemment, Itzykson et *al* (J Clin Oncol 2013)<sup>35</sup> proposent une classification basée à la fois sur des paramètres cliniques (âge > 65 ans) et aussi biologiques (leucocytose > 15G/L ; plaquettes < 100G/L ; hémoglobine < 10g/dl pour une femme et < 11

g/dl pour un homme ; statut mutationnel de ASXL1), cette dernière serait ainsi une meilleure classification pronostique de la pathologie. Cependant la recherche du statut mutationnel de l'ASXL1 et plus largement de la biologie moléculaire dans cette pathologie n'est pas encore une pratique courante notamment à Rouen. Mais la mise en place de la recherche dans un avenir proche, des mutations d'ASXL1 ainsi que de TET2 au laboratoire d'oncogénétique du centre Becquerel, permettrait peut-être de mieux prédire le pronostic des patients et de participer au développement d'une thérapeutique ciblée du clone à l'origine de la pathologie.

## Annexes:







## **Abréviations:**

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**AR** : anémie réfractaire

**AREB** : anémie réfractaire avec excès de blastes

**AREB-T** : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

**ARS** : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne

**ARSC-T** : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose

**ATRA** : acide tout transrétinoïque

**BOM** : biopsie ostéomédullaire

**CFU-GEMM**: Colony-Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte/macrophage, Megakaryocyte

**CFU-M**: Colony-forming unit macrophage

**CHB** : Centre Henri Becquerel

**CHU** : centre hospitalo-universitaire

**CI** : intervalle de confiance

**CMML SCRC**: CMML-specific cytogenetic risk classification

**CPSS**: CMML-specific prognostic scoring system

**CSH** : cellules souches hématopoïétiques

**EPO**: érythropoïétine

**FAB** : franco-Américano-britannique

**G-CSF**: Granulocyte colony-stimulating factor

**GITMO**: Italian Group for Bone Marrow Transplantation

**GM-CSF**: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

**GVH** : Graft-versus-host, maladie du greffon contre l'hôte

**HLA** : human leukocyte antigen

**IPSS**: International Pronostic Scoring System

**IWG**: International Working Group

**LAL**: leucémies aiguës lymphoïdes

**LAM** : leucémies aiguës myéloïdes

**LDH**: lactates deshydrogénases

**LLC** : leucémie lymphoïde chronique

**LMC-a** : leucémie myéloïde chronique atypique

**LMMC** : leucémie myélomonocytaire chronique

**LMMC-MD** : LMMC-variante dysplasique

**LMMC-MP** : LMMC-variante myéloproliférative

**LMMj** : leucémie myélomonocytaire juvénile

**M-CSF**: Macrophage colony-stimulating factor

**MDAPS**: MD Anderson prognostic score

**MGG**: May-Grünwald Giemsa

**NS**: non significatif

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PNE** : polynucléaire éosinophile

**PNN** : polynucléaire neutrophile

**RC** : rémission complète

**RR**: risque relatif

**SCF**: stem cell factor

**SFGMTC** : société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

**SIE**: Italian Society of Hematology

**SIES**: Italian Society of Experimental Hematology

**SMD** : syndromes myélodysplasiques

**SMD/NMP** : néoplasies myélodysplasiques /myéloprolifératives

**SMD/NMP-u** : néoplasies myélodysplasiques/myéloprolifératives inclassables

**SMD/SMP** : syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs

**SMP** : syndromes myéloprolifératifs

**VGM** : volume globulaire moyen



## Bibliographie:

1. Parikh, S. A. & Tefferi, A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* **87**, 610–619 (2012).
2. Orazi, A. & Germing, U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia* **22**, 1308–1319 (2008).
3. Bennett, J. M. *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* **51**, 189–199 (1982).
4. Orazi, A. *et al.* *WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 2008.*
5. Steensma, D. P. Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* **36**, 1441–1452 (2012).
6. Vardiman, J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. *Leuk. Res.* **36**, 1453–1458 (2012).
7. Germing, U. *et al.* Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica* **92**, 974–977 (2007).
8. Vardiman, J. ., Pierre, R., Bain, B. & Bennett, J. . *WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 2001.* (2001).
9. Andrieu, V. & Bénet, B. Classification des syndromes myélodysplasiques. *Rev. Francoph. Lab.* **2009**, 49–57 (2009).
10. Daliphard, S., Béhar, C., Cornillet, P. & Potron, G. La pathologie maligne du monocyte. A. Aspects cliniques et morphologiques. *Revue Française Lab.* **1997**, 26–32 (1997).
11. Liu, X., Sabnis, H., Bunting, K. D. & Qu, C.-K. Molecular targets for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Adv. Hematol.* **2012**, 308252 (2012).
12. Hall, J. & Foucar, K. Diagnosing myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: laboratory testing strategies to exclude other disorders. *Int. J. Lab. Hematol.* **32**, 559–571 (2010).
13. Fend, F., Horn, T., Koch, I., Vela, T. & Orazi, A. Atypical chronic myeloid leukemia as defined in the WHO classification is a JAK2 V617F negative neoplasm. *Leuk. Res.* **32**, 1931–1935 (2008).
14. Itzykson, R., Droin, N. & Solary, E. Les progrès récents dans la leucémie myélomonocytaire chronique. *Hématologie* **18**, 24–36 (2012).
15. Phekoo, K. J., Richards, M. A., Møller, H., Schey, S. A. & South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* **91**, 1400–1404 (2006).
16. Goasguen, J. E. *et al.* Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica* **94**, 994–997 (2009).
17. <http://hematocell.univ-angers.fr>. *Httphematocelluniv-Angersfr*
18. Liu, C. Z. *et al.* Transient atypical monocytosis mimic acute myelomonocytic leukemia in post-chemotherapy patients receiving G-CSF: report of two cases. *Clin. Lab. Haematol.* **26**, 359–362 (2004).
19. Shin, Y. O. & Lee, J. B. Leukocyte chemotactic cytokine and leukocyte subset responses during ultra-marathon running. *Cytokine* **61**, 364–369 (2013).
20. 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.* **153**, 149–167 (2011).

21. Binet, C. & Zandecki, M. *Hématologie*. (2011).
22. Morita, Y. *et al.* A case of chronic myelomonocytic leukemia who developed pericardial effusion during stably controlled leukocytosis. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* **50**, 1737–1740 (2011).
23. Itzykson, R. & Solary, E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* **27**, 1441–1450 (2013).
24. Itzykson, R. *et al.* Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood* **121**, 2186–2198 (2013).
25. Mathew, R. A. *et al.* Cutaneous manifestations in CMML: Indication of disease acceleration or transformation to AML and review of the literature. *Leuk. Res.* **36**, 72–80 (2012).
26. Solary, E. Leucémie myélomonocytaire chronique. *Corresp. En Onco-Hématologie III*, (2008).
27. Fain, O., Braun, T., Stirnemann, J. & Fenaux, P. [Systemic and autoimmune manifestations in myelodysplastic syndromes]. *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne* **32**, 552–559 (2011).
28. Orazi, A. *et al.* Chronic myelomonocytic leukemia: The role of bone marrow biopsy immunohistology. *Mod. Pathol. Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc* **19**, 1536–1545 (2006).
29. Xubo, G. *et al.* The role of peripheral blood, bone marrow aspirate and especially bone marrow trephine biopsy in distinguishing atypical chronic myeloid leukemia from chronic granulocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Eur. J. Haematol.* **83**, 292–301 (2009).
30. Ngo, N.-T., Lampert, I. A. & Naresh, K. N. Bone marrow trephine morphology and immunohistochemical findings in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **141**, 771–781 (2008).
31. Xu, Y., McKenna, R. W., Karandikar, N. J., Pildain, A. J. & Kroft, S. H. Flow cytometric analysis of monocytes as a tool for distinguishing chronic myelomonocytic leukemia from reactive monocytosis. *Am. J. Clin. Pathol.* **124**, 799–806 (2005).
32. Kern, W., Bacher, U., Haferlach, C., Schnittger, S. & Haferlach, T. Acute monoblastic/monocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia share common immunophenotypic features but differ in the extent of aberrantly expressed antigens and amount of granulocytic cells. *Leuk. Lymphoma* **52**, 92–100 (2011).
33. Such, E. *et al.* Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* **96**, 375–383 (2011).
34. Greenberg, P. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* **89**, 2079–2088 (1997).
35. Itzykson, R. *et al.* Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 2428–2436 (2013).
36. Canizo, M. D. *et al.* The value of cell cultures for the diagnosis of mixed myelodysplastic/myeloproliferative disorders. *Haematologica* **83**, 3–7 (1998).
37. Takahashi, K. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of therapy-related chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* (2013). doi:10.1182/blood-2013-03-491399
38. Aul, C. *et al.* Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Düsseldorf score. *Leukemia* **8**, 1906–1913 (1994).
39. Aul, C. *et al.* Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* **6**, 52–59 (1992).

40. Onida, F. *et al.* Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood* **99**, 840–849 (2002).
41. Onida, F. *et al.* Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica* **98**, 1344–1352 (2013).
42. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): diagnostic, classification, traitements. (2008).
43. Germing, U., Gattermann, N., Minning, H., Heyll, A. & Aul, C. Problems in the classification of CMML—dysplastic versus proliferative type. *Leuk. Res.* **22**, 871–878 (1998).
44. Such, E. *et al.* Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* **121**, 3005–3015 (2013).
45. Vardiman, J. W. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**, 937–951 (2009).
46. Mufti, G. J., Stevens, J. R., Oscier, D. G., Hamblin, T. J. & Machin, D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br. J. Haematol.* **59**, 425–433 (1985).
47. Worsley, A. *et al.* Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. *Br. J. Haematol.* **68**, 17–21 (1988).
48. Sanz, G. F. *et al.* Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* **74**, 395–408 (1989).
49. Morel, P. *et al.* Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* **7**, 1315–1323 (1993).
50. Greenberg, P. L. *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* **120**, 2454–2465 (2012).
51. Patnaik, M. M. *et al.* Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia* **27**, 1504–1510 (2013).
52. Nösslinger, T. *et al.* Dysplastic versus proliferative CMML—a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. *Leuk. Res.* **25**, 741–747 (2001).
53. Voglová, J., Chrobák, L., Neuwirtová, R., Malasková, V. & Straka, L. Myelodysplastic and myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukemia—distinct subgroups or two stages of the same disease? *Leuk. Res.* **25**, 493–499 (2001).
54. Wattel, E. *et al.* A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group. *Blood* **88**, 2480–2487 (1996).
55. Beran, M. *et al.* Results of Topotecan Single-Agent Therapy in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. (2009). at <<http://informahealthcare.com.gate2.inist.fr/doi/abs/10.3109/10428199809057611>>
56. Beran, M. *et al.* Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 2819–2830 (1999).

57. HAS. AMM Vidaza 2009. at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza\\_-\\_ct-6362.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_-_ct-6362.pdf)>
58. Adès, L. *et al.* Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk. Res.* **37**, 609–613 (2013).
59. Costa, R. *et al.* Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer* **117**, 2690–2696 (2011).
60. Wijermans, P. W. *et al.* Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk. Res.* **32**, 587–591 (2008).
61. Braun, T. *et al.* Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial. *Blood* **118**, 3824–3831 (2011).
62. Feldman, E. J. *et al.* On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* **22**, 1707–1711 (2008).
63. Park, S. *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Eur. J. Haematol.* **90**, 355–364 (2013).
64. Beran, M. *et al.* Prognostic factors and risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia: validation study of the M.D. Anderson Prognostic Scoring System. *Leuk. Lymphoma* **48**, 1150–1160 (2007).
65. Chen, B. *et al.* Analyses on clinical characteristic and prognoses of 41 patients with chronic myelomonocytic leukemia in China. *Leuk. Res.* **34**, 458–462 (2010).
66. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Espérance de vie à divers âges, France hors Mayotte. at <[http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age3d.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm)>
67. Stamatoullas, A. *et al.* Prognostic factors in chronic myelomonocytic leukaemia: a retrospective analysis of 113 patients. *Leuk. Res.* **31(1)**, s102 (2007).
68. González-Medina, I. *et al.* Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. *Leuk. Res.* **26**, 821–824 (2002).
69. Germing, U. *et al.* Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* **36**, 727–734 (2012).
70. Wang, S. A. *et al.* Chronic Myelomonocytic Leukemia Evolving From Preexisting Myelodysplasia Shares Many Features With De Novo Disease. *Am. J. Clin. Pathol.* **126**, 789–797 (2006).
71. Germing, U. & Strupp, C. WHO 2013. *Leuk. Res.* **37 S1**, S2 (2013).
72. Germing, U. *et al.* Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica* **92**, 974–977 (2007).
73. Itzykson, R. *et al.* Prognostic Score Including Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2428–2436 (2013).
74. LE ROUX, G., A. VLAD\*, V. ECLACHE\*, C. MALANQUIN\*, J.-F. COLLON\*, M. GANTIER\*, F. SCHILLINGER†, J.-Y. PELTIER‡, B. SAVIN§, R. LETESTU\*, F. BARAN-MARSZAK\*, P. FENAU–, & F. AJCHENBAUM-CYMBALISTA\*. Routine diagnostic procedures of myelodysplastic syndromes: value of a structural blood cell parameter (NEUT-X) determined by the Sysmex XE-2100TM. *Int. J. Lab. Hematol.* **32**, e237–e243 (2010).