



Fiche internat– AssHIB
Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)
Date de validation : Juin 2019

Définition

Expansion clonale maligne dans la moelle osseuse de précurseurs **myéloïdes** des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, appelés **blastes**.

Leucémie aiguë = **blastes sanguins ou médullaires ≥ 20%**.

Physiopathologie

Combinaison d'altérations génomiques clonales (le plus souvent acquises) affectant la prolifération, la survie, la différenciation, l'autorenouvellement des cellules hématopoïétiques. Concerne des gènes intervenant dans la signalisation (FLT3...), la transcription (PML-RARA,...), la régulation épigénétique (IDH1/2, DMT3A, TET2,...), la maturation de l'ARN (SRSF2,...), ou suppresseurs de tumeurs (TP53,...).

Epidémiologie

Maladie **rare** : environ 3000 nouveaux cas/an en France.

La fréquence augmente avec l'âge (âge médian de survenue 65 ans, rare chez l'enfant).

Facteurs de risque identifiés

Facteurs environnementaux: Agents chimiques (benzène et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques, pesticides), rayonnements ionisants

Traitements : Chimiothérapies anticancéreuses (agents alkylants, inhibiteurs de topoisomérase II), radiations ionisantes.

Facteurs génétiques (trisomie 21, ...),

Hémopathies malignes préexistantes : Syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs.

Présentation clinique

Symptomatologie caractéristique associant un syndrome d'insuffisance médullaire et classiquement un syndrome tumoral (plus ou moins marqué).

Symptomatologie liée à l'**insuffisance médullaire** (cytopénies sanguines) : **syndrome infectieux** en rapport avec la neutropénie (sphère ORL+++), **syndrome hémorragique** en rapport avec la thrombopénie (purpura, CIVD...), **syndrome anémique** (installation rapide, mal toléré).

Symptomatologie liée au **syndrome tumoral** (prolifération de blastes) : splénomégalie, **hypertrophie gingivale** ou **localisations cutanées** (LAM à composante **monoblastique**), syndrome de **leucostase si GB>100G/L** (détresse respiratoire, troubles de la conscience).

Coagulopathies de consommation (**CIVD+++**): complication immédiate à rechercher systématiquement par un bilan d'hémostase complet.

Altération de l'état général fréquente (contrairement aux leucémies chroniques, prolifération de cellules matures, type LMC ou LLC).

Diagnostic biologique

Hémogramme : Une ou plusieurs cytopénies, **pancytopénie** profonde le plus souvent avec anémie arégénérative.

Hyperleucocytose si blastose circulante importante ou leucopénie +/- **blastes circulants**.

Myélogramme : Affirmation du **diagnostic de leucémie aiguë (≥ 20% de blastes)**.

Moelle classiquement riche massivement infiltrée de blastes, pauvre en mégacaryocytes et en autres cellules myéloïdes (insuffisance médullaire).

Etude morphologique des blastes : cellules d'aspect immature, au cytoplasme agranulaire (M0) ou présentant des granulations plus ou moins abondantes (M1, M2, M3 selon classification FAB). Présence parfois de corps d'Auer qui attestent l'appartenance à la lignée myéloïde. Présence ou non d'une composante monocytaire partielle (M4) ou totale (M5). Rare formes érythroïdes pures (M6) ou mégacaryoblastiques (M7).

Cytochimie : mise en évidence d'une activité myéloperoxydase au niveau des blastes (sauf M0, M6, M7). Possible activité butyrate estérase si composante monocytaire (M4 ou M5).

Immunophénotypage des blastes par cytométrie en flux :

Confirme le caractère immature (CD45 faible, CD34+) et **la nature myéloïde** de la prolifération blastique (CD13+, CD33+). Elimine une forme lymphoblastique B (CD19-, CD20-) ou T (CD3-).

Cytogénétique: visée diagnostique et pronostique.

Caryotype ± FISH : Anomalies de nombre ou de structure des chromosomes dans 50 à 60% des cas.

Biologie moléculaire : visée diagnostique, pronostique et suivi de maladie résiduelle.

Recherche de transcrits de fusion, de duplications ou mutations géniques.

Autres analyses biologiques :

a- Recherche de complications immédiates :

- Bilan d'hémostase +++ (recherche CIVD)
- Uricémie, + kaliémie+ calcémie + phosphorémie (recherche de syndrome de lyse tumorale pouvant être prévenu par Rasburicase, Fasturtec®)
- Ponction lombaire (recherche localisation méningée dans les formes monoblastiques et hyperleucocytaires)

b - Bilan pré-thérapeutique :

- Fonction rénale (urée, créatinine)
- Fonction hépatique (ASAT, ALAT, γGT, PAL, Bilirubine)
- Fonction cardiaque (ECG)
- Groupe sanguin, RAI
- Phénotypage HLA

Facteurs pronostiques

Liés au patient : âge (mauvais pronostic >60 ans), état général, comorbidités.

Liés à la maladie : Important syndrome tumoral initial (ex. hyperleucocytose majeure), LAM secondaires (post-chimiothérapie, acutisation d'un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique), anomalies cytogénétiques ou moléculaires de bon (ex. Inv16, t(15;17) ou de mauvais pronostic (ex. caryotype complexe, duplication FLT3, TP53).

Réponse au traitement initial (non obtention d'une rémission complète mauvais pronostic).

Prise en charge thérapeutique

En absence de traitement, les LAM conduisent au décès du patient en quelques semaines (hémorragies/infections).

La prise en charge se fait dans des centres spécialisés selon des protocoles précis et encadrée de soins de support (isolement en chambre à flux, antibiothérapie, transfusions, réanimation métabolique,...).

Objectifs : Obtention d'une **rémission complète** et **prévention des rechutes**.

Critères de rémission cytologique complète : Blastés médullaires <5%.

Stratégie adaptée aux **facteurs pronostiques initiaux**, à la **réponse thérapeutique** et au **suivi moléculaire de la maladie résiduelle**.

Sujets éligibles à la chimiothérapie intensive :

Induction daunorubicine (Cérubidine®) - cytarabine (Aracytine®)

Aplasie 2-3 semaines

Consolidation : Cytarabine (Aracytine®) forte dose.

Intensification thérapeutique pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez le sujet jeune dans les LAM de pronostic défavorable.

Sujets non éligibles à la chimiothérapie intensive (âge, comorbidités)

Support transfusionnel +/- hydroxyurée (Hydréa® *per os*).

Agents déméthylants : 5 azacytidine

Résultats : 70% de rémission complète (<chez sujet âgé), 30-40% de rémissions prolongées.

Perspectives thérapeutiques : Thérapeutiques ciblées avec Rydapt® (Midostaurine, inhibiteur de FLT3...), inhibiteurs d'isocitrate déshydrogénases IDH1 ou IDH2, Venetoclax® (anti-BCL2), ...

Cas particulier de la leucémie aiguë promyélocytaire

Rare, **urgence thérapeutique+++**, risque de CIVD+++.

Présentation usuelle : **signes hémorragiques.**

- Pancytopénie avec peu de blastes (parfois hyperleucocytose avec blastes)
- **CIVD** fréquente (bilan d'hémostase)

Myélogramme : Blastes d'allure promyélocytaire caractéristiques (**hypergranulaires** avec **corps d'Auer** en « fagots »).

Caryotype : Confirmation du diagnostic

- **Translocation t(15 ;17)(q22 ;q21)**
- Entraînant la production d'une protéine de fusion **PML-RARA** impliquant le récepteur de l'acide rétinoïque et qui limite la différenciation cellulaire.

Prise en charge thérapeutique : acide tout-transrétinoïque, trioxyde d'arsenic.

Suivi de la maladie résiduelle (transcrit de fusion PML-RARA) par RT-qPCR.

Survie sans rechute de 80% à 5 ans (très bon pronostic une fois le risque hémorragique initial passé).