

# ITEM 312 : leucémies aiguës (LA)

## Généralités

- **Définition** : expansion clonale médullaire de précurseurs bloqués à un stade précoce de différenciation = blastes
- **Types (2)**
  - leucémie aiguë myéloïde (LAM) : lignée myéloïde (GR-plaquettes-PN)
  - leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) : lignée lymphoïde (LB-LT)

**diagnostic et pronostic** : examen morphologique des blastes (sang et MO), immunophénotypage, cytogénétique et moléculaire  
**traitement** : polychimiothérapie et greffe de cellules souches hématopoïétiques

## Épidémiologie

- **Fréquence** : rare
- **Incidence** : 4 à 5 cas /100 000 habitants /an ; 3000 nouveaux cas par an en ☐☐
- **Terrain**
  - LAM : fréquence augmente avec l'âge (médiane : 65 ans)
  - LAL : enfants (**1/3** des cancers), adultes (> 50-60 ans)

## Étiologies

!! facteurs étiologiques inconnus dans la majorité des cas

- **Chimiothérapies anticancéreuses** (**10%** des LAM)
  - agents alkylants : ≤ 5-7 ans après administration, souvent après une phase de myélodysplasie
  - inhibiteur de topoisomérase II : ≤ 2 ans après administration
- **Facteurs génétiques**
  - anomalies chromosomiques constitutionnelles :
    - trisomie 21
    - maladie de Fanconi
  - déficit en p53 : syndrome de Li-Fraumeni
  - déficits immunitaires constitutionnels : ataxie-télangiectasie
- **Facteurs viraux**
  - HTLV1 : leucémies-lymphomes T du Japon et des Antilles
  - EBV : certaines leucémies de type Burkitt
- **Exposition aux radiations ionisantes**
- **Toxiques** : hydrocarbures benzéniques (anciennement peinture de carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme)
- **Acutisation** (!! formes particulières = très mauvais pronostic)
  - SMP : LMC ++ (avant ITK), maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, TE (plus rare)
  - SMD

## Diagnostic

### Examen clinique

!! PAS de signe caractéristique

!! présentation variable : forme peu symptomatique → forme d'emblée grave (nécessitant une hospitalisation urgente)

- **Interrogatoire**
  - AEG : asthénie inhabituelle et durable
  - sueurs nocturnes
  - fièvre
- **Signes d'insuffisance médullaire** (!! tous justifient un hémogramme)
  - syndrome anémique : installation rapide donc souvent mal toléré
  - syndrome infectieux en rapport avec la neutropénie :
    - classiquement : sphère ORL ++ (jusqu'à angine ulcéro-nécrosante)
    - en réalité : fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave
  - syndrome hémorragique cutané ou muqueux en rapport avec la thrombopénie :
    - classiquement : purpura ++
    - possible : hémorragies extériorisées parfois aggravée par une CIVD

- Signes tumoraux (prolifération des blastes)
  - localisations préférentielles (surtout LAL) :
    - organes hématopoïétiques : ADP, SMG
    - HMG
  - localisations particulières [d'emblée ou au cours de l'évolution, parfois sous forme de rechute isolée] :
    - méninges :
      - céphalées
      - paralysie des nerfs périphériques (surtout crâniens)
    - peau et muqueuses : !! LA monoblastiques
      - leucémides (*nodule violacé dermique*)
      - gingivite hypertrophique
    - os : douleurs prédominant en diaphyses proximales (LAL de l'enfant)
    - testicule (LAL surtout chez l'enfant)
  - syndrome de leucostase :
    - hyperleucocytose : traduction clinique seulement si > 100 G/l
    - capillaires pulmonaires : Hypoxie réfractaire +/- détresse respiratoire
    - capillaires cérébraux : troubles de conscience jusqu'au coma et convulsions

### Examens complémentaires

- Diagnostic positif (2)
  - hémogramme : orientation majeure du diagnostic, !! **TOUJOURS ANORMAL !!**
    - anémie (presque constante) :
      - valeur : parfois sévère (5-13 g/dl)
      - type : normocytaire ou modérément macrocytaire (surtout LAM avec dysplasie multilignée)
      - régénération : **NON**
    - thrombopénie (fréquente) : parfois < 10 G/l
    - neutropénie (fréquente) :
      - souvent : PNN < 1,5 G/l
      - parfois : agranulocytose d'emblée
    - leucocytose : très variable
      - min. : leucopénie < 3 G/l (blastes **absents** ou très rares)
      - max. : hyperleucocytose majeure > 100 G/l (forme hyperleucocytaire, blastes = majorité des GB)
    - aspect morphologique des blastes : varie d'une LA à l'autre, identification peut être difficile
  - ponction médullaire (5) (systématique même si réalisables sur blastes circulants lorsqu'ils sont présents) :
    - myélogramme : !! indispensable même s'il existe des blastes circulants = diagnostic + typage
      - étude morphologique des frottis médullaires :
        - . cellularité : **RICHE**
        - . mégacaryocytes : **PAUVRE**
        - . blastes : par définition ≥ 20% (souvent plus, jusqu'à 100%)
        - . critère morphologique des blastes = 2 grands groupes de LA :
          - LAL : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant
          - LAM : blastes de gde taille ± qq granulations ± bâtonnets rouges (azurophiles) = « corps d'Auer »
      - étude cytochimique :
        - . activité spécifique des blastes : notamment myéloperoxydase (+ = **affirme nature myéloïde**)
    - immunophénotypage = cytométrie de flux : antigènes membranaires ou intra-cytoplasmiques
      - intérêts : confirme appartenance à une lignée (L ou M) et apprécie le stade de différenciation
      - utilité :
        - . indispensable : pour le diagnostic et le classement des LAL
        - . utile : dans quelques LAM cytologiquement très indifférenciées
    - caryotype – cytogénétique conventionnelle et hybridation in situ :
      - anomalies chromosomiques : **50-60%**
        - . anomalies de nombre
        - . anomalies de structure : délétions, translocations
      - intérêts : classement des divers types de LA et pronostic ++
    - biologie moléculaire (PCR) :

- **intérêts** : pronostic et suivi de maladie résiduelle après traitement
- **recherche transcrits de fusion** : correspondent à certaines anomalies cytogénétiques du caryotype
- **recherche certaines anomalies moléculaires**
- **recherche mutations de certains gènes** : devenue **indispensable** pour le pronostic
- **cryoconservation de blastes et de matériel cellulaire dans une tumorothèque** : **systematique**

LAL	
<b>frottis sanguins</b>	
<b>enfant de 4 ans</b>	<b>enfant de 11 ans</b>
blastés : taille moyenne, noyau irrégulier avec chromatine claire, cytoplasme de taille réduite	ne distingue habituellement pas nature B ou T → cytométrie de flux (immunophénotypage)
<b>frottis médullaires</b>	
<b>femme de 59 ans</b>	<b>enfant de 7 ans – masse abdominale</b>
blastés : taille variable, contour svf irrégulier avec chromatine claire, cytoplasme réduit sans granulations visibles	blastés : grands, cytoplasme très basophile contenant des vacuoles claires : évoque localisation médullaire d'un lymph. de Burkitt

LAM		
<b>frottis sanguins</b>		
<b>femme de 44 ans – LAM 1 FAB</b>	<b>homme de 37 ans – LAM 1 FAB</b>	<b>femme de 47 ans – anémie, thrombopénie, hyperleucocytose et hypertrophie gingivale</b>
blastés : cytoplasme bleu (basophile), l'un contient des granulations = évoque LAM	présence d'un bâtonnet rouge = corps d'Auer = caractéristique des LAM	blastés : taille importante, cytoplasme abondant = évoque LA monoblastique (LAM 5) <i>LA secondaire à une chimiothérapie préalable pour un kc du sein (inh. de topoisomérase II)</i>
<b>frottis médullaires</b>		
<b>blastés de LAM = myéloperoxydase</b>	<b>homme de 24 ans</b>	<b>jeune fille de 17 ans</b>
réaction cytochimique positive sous forme de grains sombres marron-vert	si blaste avec 1 corps d'Auer volumineux = évoque t(8 ; 21) à confirmer par étude du caryotype (bon pronostic) = LAM 2	blastés contenant de très nombreux corps d'Auer = fagots d'Auer = LAM3 (LA « à promyélocytes ») constamment associée à t(15 ; 17) et le plus souvent à une CIVD

- **Retentissement (4 ± 1 PrepECN)**
  - **bilan d'hémostase** : recherche de CIVD **indispensable**
    - **LA principalement concernées** :
      - LA promyélocytaire
      - LA très hyperleucocytaires
    - **risque** : hémorragique lié à la thrombopénie, surtout lors du début de chimiothérapie
    - **CAT** : traitement (urgence vitale)
  - **bilan métabolique** : recherche d'un syndrome de lyse tumorale
    - **ionogramme sanguin** :
      - **kaliémie** : hyperkaliémie
      - **calcémie** : hypocalcémie
      - **phosphorémie** : hyperphosphorémie
    - **uricémie** : hyperuricémie
    - **créatinine** : aboutissement = IRA
    - **LDH** : ∝ proportionnelle au syndrome de lyse
    - **bilan hépatique** : cytolyse et/ou rétention (signe souvent des localisations spécifiques)
    - **!! remarque** : hypokaliémie initiale de transfert = à respecter ++
  - **ponction lombaire** : recherche de localisation méningée + administration intrathécale de chimiothérapie
    - **!! seulement après recherche ± correction d'une CIVD +++**
    - **indications** : **systematique** même en l'absence de signe d'appel
      - LAL
      - LA monoblastiques
      - LA hyperleucocytaires
    - **préalable** : transfusion de plaquettes souvent nécessaire
    - **lecture** : cytologiste spécialisé
  - **BOM** : inutile sauf si aspiration médullaire impossible évoquant une LA avec myélofibrose associée
  - **recherche foyer infectieux** : CRP, hémocultures, ECBU, RxT, coprocultures, prélèvement, panoramique dentaire

risque de troubles hydroélectrolytiques  
**accru au début de la chimiothérapie**

- **Bilan pré-thérapeutique**
  - **bilan pré-transfusionnel** : groupage-Rh-RAI ; sérologies : VIH-VHB-VHC
  - **bilan pré-chimiothérapie** : dont ETT (confère anthracycline)
  - **bilan pré-allogreffe** : typage HLA (patient et fratrie)
  - **!! NPO** : cryoconservation du sperme au CECOS

## Diagnostic différentiel

- **Syndrome mononucléosique de l'adolescent (MNI)**
  - **tableau clinique possiblement inquiétant** : asthénie profonde + poly-ADP + angine fébrile
  - **NFS** : hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation
- **Syndromes myélodysplasiques** : par définition = **blastose médullaire et sanguine < 20%**

## Classifications (hors programme, pour comprendre)

## Formes cliniques

### Leucémies aiguës myéloïdes

- **LA promyélocytaire (LAM 3)**
  - **anomalie génétique** : translocation t(15 ; 17)
    - **gènes impliqués** : gène de fusion récepteur  $\alpha$  de l'acide rétinoïque (RAR $\alpha$ ) + PML
    - **conséquence** : création d'une protéine de fusion limitant la différenciation  $C_R$  au stade promyélocyte
  - **biologie** :
    - **généralement** : pancytopénie, peu de blastes périphériques
    - **très fréquemment associée** : CIVD ++
  - **myélogramme** : corps d'Auer groupés en fagot
  - **traitement** : acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) + chimiothérapie
    - **mode d'action de l'ATRA** : retrouve la différenciation des cellules et entraîne des rémissions
    - **survie sans rechute à 5 ans** : 80%
- **LA monoblastique (LAM 5)**
  - **hémogramme** : très fréquemment hyperleucocytaire
  - **localisations extra-médullaires** : fréquentes (méningées, cutanées, gingivales)
  - **traitement** : entre autres, prophylaxie méningée **systematique**
- **LAM du sujet âgé (> 60 ans)**
  - **myélogramme** : fréquents signes de myélodysplasie et anomalies caryotypiques complexes
  - **traitement** :
    - **résultat** : en général moins chimiosensibles
    - **tolérance au traitement intensif** : décroît avec l'âge
- **LAM secondaires à radiochimiothérapie** :
  - **caryotype** : complexe
  - **pronostic** : mauvais

### Leucémies aiguës lymphoblastiques

- **LAL à chromosome « Philadelphie » = LAL B**
  - **anomalie génétique** : translocation t(9 ; 22) et gène chimérique BCR-ABL (identique ou quasi-identique à LMC)
  - **proportion parmi** :
    - **LAL de l'adulte** : > 30%
    - **LAL de l'enfant** : < 5%
  - **pronostic** : péjoratif
  - **traitement spécifique** : ITK + chimiothérapie
- **LA de type Burkitt (ancienne LAL 3 de la classification de FAB)**
  - **définition** : phase leucémique du lymphome de Burkitt
  - **souvent associé** : syndrome de lyse tumorale majeur = risque vital (quelques heures) si non traité

- pronostic :
  - enfant : bon (une fois syndrome de lyse évité)
  - adulte : s'améliore grâce à de la chimiothérapie intensive

## Évolution

- Sans traitement
  - résultat : décès en quelques semaines
  - causes du décès : complications hémorragiques et infectieuses
- Avec traitement symptomatique seul
  - type de traitement : transfusion + traitement des complications infectieuses
  - indication : patients > 75 ans chez qui la chimiothérapie n'est pas envisageable du fait de la toxicité
  - résultat : délai de survie nettement prolongé

## Pronostic

- LA traitées
  - terrain :
    - âge : mauvais pronostic surtout > 60 ans
    - existence ou non de comorbidités
  - leucocytose : mauvais pronostic si élevée (seuil variant suivant les formes)
  - réponse au traitement initial : obtention d'une rémission complète = facteur majeur
  - cytogénétique
  - certaines anomalies moléculaires : FLT-3, IDH-2

- LAM
  - groupe « favorable » :
    - t(15 ; 17)
    - t(8 ; 21)
    - inv(16)
  - groupe « intermédiaire » : caryotype normal  
Les LAM avec caryotype normal sont ultérieurement étudiées en biologie moléculaire, à la recherche de certaines anomalies génomiques, de bon ou de mauvais pronostic.
  - groupe « défavorable » :
    - caryotypes complexes
    - anomalie des chromosomes 5 et 7

- LAL (enfant)
  - bon pronostic :
    - hyperdiploïdie (> 50 chromosomes)
    - certaines translocations
  - mauvais pronostic :
    - hypodiploïdie (< 45 chromosomes)
    - t(9 ; 22)
- LAL (adulte) :
  - pronostic global : moins bon que chez l'enfant
  - t(9 ; 22) (1/3 des adultes) : même pronostic que les autres LAL si le traitement associe ITK + chimiothérapie

## Traitement

### Objectifs (2)

- Obtenir une rémission = disparition de la maladie détectable
- Éviter les rechutes

### Moyens

!! principalement chimiothérapie intensive

!! s'accompagne, au moins à la phase initiale, d'une insuffisance médullaire sévère et prolongée

- Chimiothérapie
  - association : bénéficie des différents mécanismes d'action et empêche certaines résistances
  - base du traitement des LAM : anthracyclines et cytosine arabinoside

- traitement des LAL : idem LAM + TTT plus spécifiques (vincristine, asparaginase, MTX IV ou IT, corticoïdes)
- Radiothérapie : uniquement 2 indications
  - irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées : LAL de l'adulte et LA monoblastique
  - irradiation corporelle totale : utilisée en préparation aux greffes des CSH
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
  - modalités :
    - possibilités de prélèvement des cellules :
      - donneur sain HLA familial génotypiquement identique
      - donneur volontaire non familial HLA compatible
      - sang de cordon placentaire compatible
    - intérêts :
      - préparation chimio et/ou radiothérapie à visée cytotoxique
      - effet curatif propre du fait de la réaction immunitaire anti-leucémique du greffon
  - mortalité toxique : élevée (15%) = ne peut être proposée aux sujets âgés
- Thérapeutiques « ciblées »
  - agents à visée différenciatrice : ATRA et arsenic = LAM 3
  - agent bloquant spécifiquement un signal intracellulaire dérégulé : ITK = LAL avec chromosome « Philadelphie »

### Conduite du traitement : 3 phases (quelle que soit la leucémie)

!! seulement dans des centres spécialisés avec protocoles précis

- Phase d'induction
  - objectif : obtenir un état de rémission
    - définition : < 5% de cellules jeunes en cytologie dans la moelle + hémogramme normal
    - correspond à : diminution suffisante de la masse tumorale au niveau cytologique
    - ne correspond pas à : élimination totale des  $\zeta$  leucémiques (svt encore détectables par biologie mol<sub>R</sub>)
  - modalités : polychimiothérapie intensive
- Phase de consolidation
  - objectif : réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles
  - modalités : traitements intensifs nécessitant de longs séjours à l'hôpital (chimiothérapie, autogreffe, allogreffe)
    - adulte hors formes de bon pronostic : allogreffe en première rémission
    - enfant : attendre éventuelle rechute ou réservé à des cas de très mauvais pronostic
- Phase d'entretien
  - LA concernées : LAL et LA promyélocytaire
  - durée : environ 2 ans

### Résultats

- LAM
  - rémission complète : 70% (80% < 60 ans, 50% > 60 ans)
  - rémission prolongée : 30-40% (50% si allogreffe, < 25% > 60 ans)
- LAL
  - enfant :
    - rémission complète : > 90%
    - guérison : > 70%
  - adulte :
    - rémission complète : 80% chez le sujet jeune (beaucoup plus faible chez le sujet âgé)
    - rémission persistante : 20-30% (50% si allogreffe) : donc rechutes ++

### Rechutes

- Survenue : 2 premières années de rémission
- Taux de nouvelle rémission = plus faible et durée = plus courte que dans la première poussée  
!! sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différentes (exemple : greffe si non utilisée initialement)

### Traitement des complications

- Syndrome de lyse tumorale
  - hyperhydratation parentérale : surveillance diurèse + ionogramme 2-3 fois / jour

- *hypo-uricémiant* : urico-freinateur (allopurinol PO) ou uricolytique (IV)
- *diurèse forcée* (furosémide / sans K<sup>+</sup> !!) / *épuraison extra-rénale* rare (à discuter)
- **!! prévention** : fractionnement des 1<sup>ères</sup> doses de chimiothérapie + surveillance biologique
- **Neutropénie fébrile**
  - *prévention* : isolement protecteur / bains de bouche
  - *ATB probabiliste et en urgence* : Tazocilline® ± aminoside (si choc) ± vancomycine (si point d'appel pour Staph.)
- **CIVD**
  - *transfusion de PFC* : pour correction du TP (> 40%) et du fibrinogène (> 1 g/dl)
  - *transfusion de CP* : pour correction de la thrombopénie (si plaquettes < 50 000/mm<sup>3</sup>)
  - *aucun traitement réellement efficace pour syndrome thrombotique* : parfois HNF, ATIII, protéine C
  - *démarrer chimiothérapie en urgence vitale +++* : acide rétinolique si LAM 3
- **Leucostase**
  - transfert en RÉANIMATION, oxygénothérapie ± leucaphérèse (cytaphérèse)
  - **!! contre-indication à la transfusion de CGR** : aggravation
- **Support transfusionnel pour l'aplasie post-chimiothérapie**
  - *anémie < 8 g/dl* : CGR (sauf leucostase : contre-indiqué ++)
  - *thrombopénie < 20 000/mm<sup>3</sup>* : concentrés plaquettaires
- **Prise en charge des autres ES de la chimiothérapie**
  - antiémétiques, prothèse capillaire, etc.

#### Mesures associées

- Inclusion dans un protocole de recherche clinique
- Prise en charge sociale : 100% (ALD)

#### Surveillance

- **Clinique** : recherche des C° / tolérance du traitement +++ / insuffisance médullaire / signes de rechute
- **Paraclinique** : NFS-P et myélogramme pour efficacité et tolérance