

# Leucémies aiguës (162)

Docteur Frédéric GARBAN

Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005)

## Pré-Requis :

- Hématopoïèse
- Mode d'action et toxicité de la chimiothérapie

## Résumé :

Les leucémies aiguës sont des affections malignes développées aux dépens des cellules hématologiques immatures. Ce sont des urgences à la fois diagnostiques et thérapeutiques. Les signes cliniques révélateurs sont soit en rapport avec la masse tumorale soit en rapport avec l'insuffisance médullaire. Tous ces signes conduisent à la réalisation d'un hémogramme qui orientera vers une pathologie médullaire. L'identification de la leucémie est capital et passe par un myélogramme avec étude pluridisciplinaire, pour la définition de groupes pronostiques. La gestion des urgences fait appel à des mesures spécifiques. Le traitement étiologique repose sur la chimiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques et les agents de différenciation.

## Mots-clés :

Leucémie, greffe, chimiothérapie ATRA, LAM LAL.

## Références :

- Hervé Dombret "leucémies aiguës" Impact Internat

## Exercices :

### 1. Introduction

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une présence de cellules d'origine hématologiques malignes immatures avec un déficit en cellules matures (insuffisance médullaire). Les leucémies sont des urgences nécessitant en parallèle et en urgence la recherche et le traitement des complications (voir prise en charge en urgence). et d'autre part l'identification de la maladie en vue du traitement étiologique Le caractère aigu est défini par l'apparition rapide des signes cliniques ou biologiques, en principe moins de quelques semaines. On distingue les leucémies aiguës de la lignée myéloïde (LAM) des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

### 2. Epidémiologie

3 / 105 habitants / an, le plus souvent idiopathique

<b>Facteurs étiologiques à l'origine de leucémies</b>	<b>Exemples</b>
Rayonnements ionisants Produits chimiques Chimiothérapie Terrain congénital Déficit immunitaire congénital Déficit en anti-oncogène	Irradiation thérapeutique ou accidentelle benzène et solvants dérivés cyclophosphamide, vépéside trisomie 21, maladie de Fanconi ataxie télangiectasie forme familiales de cancers, déficit en p53

### 3. Circonstances de découverte

Le diagnostic est suspecté sur la traduction clinique d'une complication (altération de l'état général, syndrome hémorragique, état infectieux) amenant à la réalisation d'hémogramme.

**Les signes cliniques n'ont qu'une valeur d'orientation, lorsqu'ils existent ils traduisent soit un syndrome tumoral soit une complication**

- **le syndrome tumoral** peut être absent. Lorsqu'il existe: hépatosplénomégalie (LAM, LAL), adénopathies (LAL) atteinte médiastinale (LAL T), atteinte cutanée (LAM monocytaires, LAL T) méningée (nécessitant une PL systématique dans les LAM monocytaires, LAL ou si signe neurologique) ou testiculaire (LAL) hypertrophie gingivale (LAM surtout M4 et M5). Fièvre. Douleurs osseuses.
- **les signes d'insuffisance médullaire** (syndrome anémique, syndrome hémorragique de l'hémostase primaire), syndrome infectieux (de l'infection focalisée à la septicémie avec état de choc)
- **le syndrome hémorragique de la CIVD** plus fréquent dans la LA promyélocytaire
- **autres signes de gravité relevant de causes multiples :**
  - dyspnée (anémie, leucostase pulmonaire, pneumopathie infectieuse)
  - défaillances viscérales (rein foie cœur) dues à l'insuffisance médullaire, un état infectieux, une atteinte de la maladie, au syndrome de lyse tumorale

### 4. Conduite du diagnostic

#### 4.1. L'hémogramme est toujours anormal

Le plus souvent le diagnostic apparaît évident dès ce stade avec :

- une anémie (normocytaire normochrome arégénérative) dans 90- 95% des cas
- une thrombopénie dans 80 - 90 % des cas.
- les leucocytes sont en nombre variable, il peut y avoir des blastes identifiables circulants parfois il existe une leucopénie très sévère avec agranulocytose

#### 4.2. Le myélogramme est l'examen clé

**Même si le diagnostic est évident sur l'hémogramme il est indispensable à l'identification de la maladie.**

Réalisé en urgence, il doit comprendre des prélèvements pour étude cytologique, cytochimique, immunologique et cytogénétique. C'est l'ensemble de ces études qui va permettre de préciser le pronostic et le traitement.

**Critères de diagnostic :**

- présence blastes (cellules hématologiques immatures) > 20% des cellules nucléées
- blocage de maturation

La présence de corps d'Auer, l'existence de granulations, la présence de myéloperoxydase sont des critères de leucémies aiguës myéloïdes et particulièrement dans la LAM à promyélocytes

- L'étude immunologique des marqueurs de membrane est indispensable pour définir la maladie et préciser le stade de différenciation.

Principaux marqueurs immunologiques des leucémies aiguës			
CD34	HLA	marqueur d'immaturité retrouvé sur les progéniteurs	
DR		marqueur retrouvé sur les progéniteurs myéloïdes	
CD33			
CD13		marqueur myéloïde	
CD14	CD16	marqueurs de la lignée monocyttaire	
Glycophorine		marqueur des lignées érythroblastiques et plaquettaires	
CD10		marqueur des lymphocytes pré B	
CD19	CD20	marqueurs des lymphocytes B	
CD22		marqueur des lymphocytes B	
CD2	CD3	CD7	marqueurs des lymphocytes T

- L'étude cytogénétique permet une aide diagnostique mais surtout elle conditionne le pronostic : mauvais pronostic pour t(9;22), t(4;11) et t(1;19) dans les LAL, mauvais pronostic pour les anomalies multiples dans les LAM et LAL. Sont également de mauvais pronostic les délétions du 5, la trisomie 8, les anomalies du 11q23 ou les monosomies 7. Sont de bon pronostic dans les LAM t(8;21) ; inv(16) et t(15;17).
- Les études en biologie moléculaire (à l'aide de primers spécifiques) ou en hybridation in situ fluorescente (FISH) (à l'aide de sondes spécifiques) sont très utiles pour rechercher les équivalents des translocations ou des autres anomalies, car elles ne nécessitent pas d'obtenir des mitoses comme pour le caryotype. L'analyse en biologie moléculaire permet aussi dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques par la recherche d'un réarrangement des gènes des immunoglobulines ou du récepteur T de faire la preuve de la monoclonalité.
- le dosage du lysozyme sanguin et urinaire peut être utile dans le diagnostic des leucémies M4 et M5

### 4.3. Classification des leucémies aiguës

**Les données cytologiques, cytochimiques, cytogénétiques (ou de biologie moléculaire) permettent de définir des entités précises parmi les leucémies aiguës myéloïdes et parmi les leucémies aiguës lymphoblastiques. Ceci a donné lieu à une classification nouvelle indiquée dans le tableau ci dessous.**

[Tableau : Classification OMS des leucémies aiguës](#)  
(F. Garban)

## 5. Prise en charge thérapeutique : Hospitalisation en unité spécialisée

**LES LEUCEMIES AIGUËS SONT DES URGENCES.**

Signes de gravité immédiate d'une leucémie aiguë	mécanismes en cause
Syndrome hémorragique cutané ou muqueux	thrombopénie majeure et / ou CIVD
Choc septique	infection avec agranulocytose
Détresse respiratoire	leucostase et / ou pneumopathie
Troubles de la conscience	leucostase cérébrale ou atteinte méningée

Troubles métaboliques: hyperuricémie hyper kaliémie acidose métabolique hyperphosphorémie hypo calcémie insuffisance rénale.	syndrome de lyse
Fièvre avec agranulocytose	agranulocytose ou fièvre spécifique

Les examens indispensables à l'entrée	Motifs
Hémogramme et formule Ionogramme plasmatique urée créatinine calcémie phosphorémie uricémie Hémocultures, ECBU si t° > 38°C Radiographie de thorax Groupage ABO Rhésus et RAI TP TCK fibrinogène recherche de CIVD sérologies hépatites B, C HIV CMV	dépistage de la maladie et de ses risques syndrome de lyse syndrome de lyse identification infectieuse signes de pneumopathies et leucostase transfusion obligatoire dépistage d'une CIVD suivi transfusionnel

Les traitements symptomatiques	
Thrombopénie < 20 G/l ou hémorragie CIVD choc septique Agranulocytose fébrile leucostase syndrome de lyse (prévention et traitement) anémie avec hémoglobine < 80g/l	transfusion de plaquettes d'aphérèse héparine, transfusion de PFC réanimation et antibiothérapie antibiothérapie IV large spectre synergique chimiothérapie ou leucophérèse en urgence hyperhydratation alcaline et hypouricémifiants transfusion de culots globulaires déleucocytés

## 6. Traitement étiologique

**La base du traitement est une polychimiothérapie lourde dont la nature et le protocole dépendent de l'identification précise de la maladie et de ses facteurs pronostiques.**

- **Le traitement d'induction** a pour objectif la rémission complète (Cf infra), comporte une ou deux cures de polychimiothérapie comprenant des anthracyclines (cardiotoxiques) et nécessite une hospitalisation d'environ un mois. Ce traitement implique une phase d'aplasie liée à la chimiothérapie de 3 à 4 semaines. Cette induction comprend 4 phases: la réduction blastique, puis la phase d'aplasie liée au traitement, la phase de régénération qui est courte précèdent la rémission.
- **Le traitement de consolidation** ne commence qu'après la rémission complète. Il fait appel à une ou plusieurs cures de polychimiothérapie. C'est à ce moment que peut être proposée une chimiothérapie intensive suivie de greffe de cellules souches hématopoïétiques d'origine autologue ou allogénique.
- **Le traitement d'entretien** : parfois absent (en cas de greffe), ambulatoire il fait appel à des association de methotrexate de 6 mercapto-purine essentiellement.

### Cas particulier la LAM3

La leucémie aiguë promyélocytaire, qui est caractérisée par la translocation t(15;17) (aboutissant à un gène hybride PML-RAR) ou la t(11;17), peut être traitée par l'acide tout trans rétinoïque (ATRA). L'acide rétinoïque dans la LAM3 agit en levant le blocage de maturation sans faire disparaître cependant le clone malin, il faut associer une polychimiothérapie traditionnelle.

## 7. Résultats

La rémission complète :

- Critères sanguins : PNN > 1 G/l et plaquettes > 100 G/l
- critères médullaires : moelle de richesse normale et blastes <5%

Si la rémission complète est souvent obtenue (70% des LAM et 80% des LAL standard de l'adulte), les rechutes sont fréquentes et seulement 20 à 30 % des patients atteints de LAM à risque standard sont vivants et en rémission complète à 3 ans (les résultats sont meilleurs pour les formes de bon pronostic), C'est pourquoi l'allogreffe est systématiquement envisagée chez les sujets jeune dès la première rémission ou en cas de forme de mauvais pronostic. Dans les LAL les chiffres de survie à 3 ans montent jusqu'à 70% chez l'enfant.