

# Item 162 : Leucémies aiguës

---

Date de création du document 2009-2010

## Table des matières

<b>* Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Facteurs étiologiques.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Signes cliniques.....</b>	<b>2</b>
2 . 1 Signes liés à l'insuffisance médullaire.....	1
2 . 2 Les signes tumoraux.....	1
<b>3 Signes biologiques et diagnostic.....</b>	<b>3</b>
3 . 1 Hémogramme.....	1
3 . 2 Ponction médullaire.....	1
3 . 2 . 1 Myélogramme.....	1
3 . 2 . 1 . 1 Étude morphologique des frottis médullaires.....	1
3 . 2 . 1 . 2 Étude cytochimique.....	1
3 . 2 . 2 Immunophénotypage des blastes.....	1
3 . 2 . 3 Cytogénétique (conventionnelle et hybridation in situ).....	1
3 . 2 . 4 Biologie moléculaire.....	1
3 . 2 . 5 Cryoconservation de blastes (tumorotheque).....	1
3 . 3 Classification des Leucémies Aiguës (LA).....	1
3 . 3 . 1 Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM).....	1
3 . 3 . 2 Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL).....	1
3 . 4 Autres examens.....	1
3 . 4 . 1 Bilan d'hémostase.....	1
3 . 4 . 2 Bilan métabolique.....	1
3 . 4 . 3 Ponction lombaire.....	1
3 . 4 . 4 Biopsie de moelle.....	1
<b>4 Diagnostic différentiel.....</b>	<b>4</b>
<b>5 Formes cliniques.....</b>	<b>5</b>
5 . 1 Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM).....	1

5 . 1 . 1	Leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3 de la classification FAB).....	1
5 . 1 . 2	Leucémies aiguës monoblastiques.....	1
5 . 1 . 3	Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) du sujet âgé (> 60 ans).....	1
5 . 1 . 4	Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) secondaires à une chimio-radiothérapie...1	
5 . 2	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL).....	1
5 . 2 . 1	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) à chromosome « Philadelphie »....1	
5 . 2 . 2	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de type Burkitt (LAL3 de la classification FAB).....	1
6	Évolution et traitement.....	6
6 . 1	Évolution générale et pronostic.....	1
6 . 2	Les moyens.....	1
6 . 2 . 1	Chimiothérapie.....	1
6 . 2 . 2	Radiothérapie.....	1
6 . 2 . 3	Grefe de cellules-souches hématopoïétiques.....	1
6 . 2 . 4	Thérapeutiques « ciblées ».....	1
6 . 3	La conduite du traitement.....	1
6 . 3 . 1	Induction.....	1
6 . 3 . 2	Consolidation.....	1
6 . 3 . 3	Entretien.....	1
6 . 4	Les résultats.....	1
6 . 4 . 1	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'enfant.....	1
6 . 4 . 2	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'adulte.....	1
6 . 4 . 3	Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM).....	1
6 . 4 . 4	Les rechutes.....	1

## OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une leucémie aiguë

## INTRODUCTION

Les Leucémies Aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. Il s'agit d'une affection rare (4-5 cas /100 000ha/an, environ 3000 nouveaux cas par an en France). On distingue deux grands types : les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans) et les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL), surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans (la LAL représente 1/3 des cancers de l'enfant).

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

## I FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

---

Dans la majorité des cas, ils sont inconnus. Certains facteurs favorisants sont cependant reconnus :

- Chimiothérapies anticancéreuses responsables de 10 % des LAM. Sont en cause les agents alkylants, dans un délai allant jusqu'à 5-7 ans suivant l'administration, souvent après une phase de myélodysplasie, et les inhibiteurs de topoisomérase II, dans un délai inférieur à 2 ans.
- Facteurs génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi), déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni), déficits immunitaires constitutionnels (ataxie-télangiectasie).
- Facteurs viraux. Bien connus chez l'animal, ils ne peuvent être mis en cause que dans certaines formes très particulières (HTLV1 et leucémies-lymphomes T du Japon et des Antilles, EBV dans certaines leucémies de type Burkitt).
- Exposition aux radiations ionisantes.
- Toxiques : hydrocarbures benzéniques (anciennement peinture sur carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme).

L'acutisation de syndromes myéloprolifératifs chroniques (leucémie myéloïde chronique surtout, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, thrombocytemie essentielle plus rarement) et de syndromes myélodysplasiques constituent des formes particulières, de très mauvais pronostic.

## II SIGNES CLINIQUES

---

Ils résultent de deux conséquences de la maladie : l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes (syndrome tumoral).

Il n'y a pas de signe caractéristique. La présentation est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisé.

### II.1 SIGNES LIÉS À L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

- Signes en rapport avec une anémie, d'installation rapide et de ce fait souvent mal tolérée.
- Signes infectieux en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL (allant jusqu'à l'angine ulcéro-nécrotique) ; en réalité, souvent sans caractère clinique spécifique (fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave).
- Syndrome hémorragique cutané ou muqueux, ou hémorragies extériorisées, en rapport avec la thrombopénie, aggravée parfois par une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD).

Tous ces signes d'appels justifient la réalisation d'un hémogramme.

### II.2 LES SIGNES TUMORAUX

- Une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou une hépatomégalie se voient surtout dans les LAL.
- Il existe aussi des localisations particulières, d'emblée ou au cours de l'évolution, parfois sous forme de rechutes isolées :
  - localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques.
  - localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques).
  - gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques).
  - localisations osseuses, responsables de douleurs (LAL de l'enfant surtout prédominant aux diaphyses proximales).
  - atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant.
- L'hyperleucocytose n'a de traduction clinique que quand elle est majeure ( $> 100$  G/l), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires

et cérébraux. Les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère avec détresse respiratoire et au niveau cérébral par des troubles de conscience voire un coma ou des convulsions.

### III SIGNES BIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC

---

#### III.1 HÉMOGRAMME

Il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- Anémie presque constante, parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire (LAM avec dysmyélopoïèse), non régénérative.
- Thrombopénie : très fréquente, parfois  $< 10 \text{ G/l}$ .
- Leucocytose très variable, allant de la leucopénie ( $< 3 \text{ G/l}$ ) à l'hyperleucocytose majeure ( $> 100 \text{ G/l}$ ).
- Neutropénie fréquente ( $< 1.5 \text{ G/l}$ ).
- Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). Leur aspect morphologique varie d'une LA à l'autre, leur identification peut être difficile.

#### III.2 PONCTION MÉDULLAIRE

Elle permet de réaliser un examen cytologique (myélogramme) et diverses techniques complémentaires. Elle est systématique, même si ces examens sont réalisables sur les blastes circulants lorsqu'ils sont présents.

##### III.2.1 Myélogramme

Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

##### III.2.1.1 Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, et contient, par définition au moins 20 % de blastes (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :

- LA lymphoblastiques : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.
- LA myéloïdes : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer.

### **III.2.1.2 Étude cytochimique**

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la myéloperoxydase dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA.

### **III.2.2 Immunophénotypage des blastes**

Cette technique recherche par cytométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intra-cytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL, et dans les quelques cas de LAM très indifférenciées cytologiquement.

### **III.2.3 Cytogénétique (conventionnelle et hybridation in situ)**

On observe des anomalies dans 50-60 % des cas. Il s'agit d'anomalies de nombre, ou de structure (délétions, translocations). Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA et leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

### **III.2.4 Biologie moléculaire**

La mise en évidence par PCR de divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou d'anomalies moléculaires a un intérêt pronostique et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

### **III.2.5 Cryoconservation de blastes (tumorothèque)**

La cryoconservation de blastes dans une tumorothèque est systématique, pour pouvoir réétudier le matériel diagnostique en cas de besoin, et à titre scientifique.

## **III.3 CLASSIFICATION DES LEUCÉMIES AIGUËS (LA)**

### **III.3.1 Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)**

Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser la classification Franco-Américano Britannique (FAB) comprenant 8 groupes (LAM0 à LAM7) selon le type et le degré de différenciation (granuleuse, monocyttaire, érythroblastique ou mégacaryocytaire). La classification OMS, qui regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires, reconnaît quatre catégories :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (30 % des LAM) associées pour la plupart à un bon pronostic parmi lesquelles on trouve la LA promyélocytaire avec

t(15;17), la LA myéloblastique avec t(8;21), la LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16.

- LAM avec dysplasie multilignée (10-15 % des LAM) : les cellules myéloïdes en dehors des blastes sont morphologiquement anormales ; le pronostic est péjoratif.
- LAM secondaires à une chimiothérapie (10-15 % des LAM) : mauvais pronostic pour une partie d'entre elles.
- Autres types de LAM (40-50 % des LAM), que l'on classe suivant la formulation du groupe FAB.

### **III.3.2 Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL)**

La classification morphologique FAB est sans pertinence. On utilise une classification immunologique en LAL de type B (> 85 % des cas) ou T (10-15 % des cas). En fonction de l'expression ou de l'absence de divers antigènes il existe plusieurs stades B et plusieurs stades T, définis dans la classification de l'OMS.

## **III.4 AUTRES EXAMENS**

### **III.4.1 Bilan d'hémostase**

La recherche d'une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) est indispensable. Une CIVD est souvent présente dans les LA hyperleucocytaires et promyélocytaires. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie.

### **III.4.2 Bilan métabolique**

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire, responsable de complications métaboliques telles qu'hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse. L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie.

Une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.

### **III.4.3 Ponction lombaire**

Elle recherche une localisation méningée et permet une administration intrathécale de chimiothérapie. Elle est systématique, même en l'absence de signes d'appel, dans les LAL, LA monoblastiques, et LA hyperleucocytaires.

#### **III.4.4 Biopsie de moelle**

Est inutile sauf dans les LA avec myélofibrose dans lesquelles l'aspiration médullaire est impossible.

## IV DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

---

En pratique, il se pose peu, quand les signes cliniques conduisent à réaliser et à interpréter correctement un hémogramme.

Dans les syndromes mononucléotiques de l'adolescent, et notamment la mononucléose infectieuse, le tableau clinique peut être inquiétant, quand il associe une asthénie profonde, une polyadénopathie et une angine fébrile. L'hémogramme montre une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation, à bien différencier de blastes leucémiques.

Par définition, les syndromes myélodysplasiques se différencient des LAM par une blastose médullaire inférieure à 20 %

## V FORMES CLINIQUES

---

### V.1 LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES (LAM)

#### V.1.1 Leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3 de la classification FAB)

La présentation est en général pancytopénique, avec peu de blastes dans le sang périphérique. Il existe très fréquemment une CIVD. La LA promyélocytaire est caractérisée par une translocation t(15;17) impliquant le gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque entraînant la création d'une protéine de fusion limitant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte. Cette anomalie a une implication directe sur le traitement. L'acide tout-transrétinoïque (ATRA) permet de retrouver une différenciation des cellules et d'entraîner des rémissions. L'association de l'ATRA avec la chimiothérapie permet actuellement d'obtenir une survie sans rechute de 80 % à 5 ans.

#### V.1.2 Leucémies aiguës monoblastiques

Il s'agit très fréquemment de formes hyperleucocytaires. Les localisations extra-médullaires (méningées, cutanées, gingivales...) sont assez fréquentes, et le traitement comporte une prophylaxie méningée.

#### V.1.3 Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) du sujet âgé (> 60 ans)

Elles sont fréquemment associées à des signes de myélodysplasie et à des anomalies caryotypiques complexes. Elles sont en général moins chimiosensibles, et la tolérance au traitement intensif décroît avec l'âge.

#### V.1.4 Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) secondaires à une chimio-radiothérapie

Ce sont des formes avec souvent un caryotype complexe et un mauvais pronostic.

### V.2 LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES (LAL)

#### V.2.1 Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) à chromosome « Philadelphie »

Ce sont des LAL pré-B se caractérisant par la présence à l'analyse cytogénétique des blastes par la présence de la translocation t(9;22) et du gène chimérique correspondant BCR-ABL. Elles représentent plus de 30 % des LAL de l'adulte (< 5 % des LAL de l'enfant) et sont de pronostic péjoratif. Elles justifient actuellement un traitement spécifique, avec l'association d'un inhibiteur de tyrosine-kinase à la chimiothérapie.

### **V.2.2 Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de type Burkitt (LAL3 de la classification FAB)**

Pendant leucémique du lymphome de même nom, associée souvent à un syndrome de lyse majeur, son pronostic s'est amélioré grâce à des programmes de chimiothérapie spécifiques.

## VI ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

---

### VI.1 ÉVOLUTION GÉNÉRALE ET PRONOSTIC

En l'absence de tout traitement, la leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses. Ce délai peut cependant être nettement prolongé dans certains cas, par un traitement symptomatique (transfusions et traitement des complications infectieuses). Cette attitude est proposée chez les patients de plus de 75 ans chez qui on ne peut envisager de chimiothérapie du fait de la toxicité.

Le pronostic des LA traitées dépend d'un certain nombre de facteurs, dont les plus significatifs sont l'âge (mauvais pronostic surtout après 60 ans), l'existence ou non de comorbidités, la leucocytose (mauvais pronostic si élevée, le seuil variant suivant les formes), la réponse au traitement initial (l'obtention d'une rémission complète est un facteur majeur), et la cytogénétique. Dans les LAM, cet examen définit trois groupes pronostiques : favorable [t(15;17), t(8;21), inv(16)] ; intermédiaire (dont les LAM avec caryotype normal) ; défavorable (caryotypes complexes, anomalies des chromosomes 5 et 7). Dans les LAL, l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes) a un bon pronostic, l'hypodiploïdie (< 45 chromosomes) et la t(9;22) sont associées à un mauvais pronostic.

Le but du traitement de la leucémie aiguë est double : obtenir une rémission (disparition de la maladie détectable) et éviter les rechutes. Ce traitement repose principalement sur une chimiothérapie intensive, et s'accompagne au moins dans sa phase initiale d'une insuffisance médullaire sévère et prolongée. De plus en plus les stratégies sont adaptées aux facteurs pronostiques.

### VI.2 LES MOYENS

#### VI.2.1 Chimiothérapie

Différents médicaments sont utilisés, toujours associés de façon à bénéficier de différents mécanismes d'action et à empêcher certaines résistances. Les anthracyclines et la cytosine arabinoside sont la base du traitement des LAM. On les utilise aussi dans les LAL, avec d'autres drogues plus spécifiques de cette maladie comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate (intraveineux et/ou intrathécal), et les corticoïdes.

#### VI.2.2 Radiothérapie

Elle n'est utilisée que dans deux indications : irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées (LAL de l'adulte et leucémies aiguës monoblastiques), et irradiation corporelle totale utilisée en préparation aux greffes de cellules souches hématopoïétiques.

### **VI.2.3 Greffe de cellules-souches hématopoïétiques**

Allogénique : les cellules sont prélevées chez un donneur sain, HLA identique, familial ou non. L'allogreffe permet de réaliser une préparation chimio- et/ou radiothérapique à visée cytotoxique, mais elle a également un effet curatif propre du fait de réaction immunitaire anti-leucémique du greffon. Par contre, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée (autour de 15 %) et ne peut pas être proposée aux sujets âgés.

Autogreffe : les cellules sont prélevées chez le malade en rémission. Dans ce cas, on ne bénéficie pas d'effet immunitaire anti-leucémique et le seul intérêt de l'autogreffe est de pouvoir réaliser une préparation chimio/radiothérapique intensive.

### **VI.2.4 Thérapeutiques « ciblées »**

Dans certaines leucémie, on utilise des agents à visée différenciante (cas de l'acide rétinoïque dans les LAM3) ou bloquant spécifiquement un signal intracellulaire dérégulé (cas des inhibiteurs de tyrosine-kinases dans les proliférations avec chromosome Philadelphie).

## **VI.3 LA CONDUITE DU TRAITEMENT**

À l'heure actuelle, ce traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés, et suivant des protocoles précis.

Le traitement se divise en trois grandes phases quelque soit la leucémie :

### **VI.3.1 Induction**

Toujours sous forme de chimiothérapie intensive entraînant une aplasie d'au moins 2-3 semaines, elle vise à obtenir un état de rémission c'est-à-dire une disparition de tous signes cliniques et biologiques détectables. En pratique, on parle de rémission complète lorsque la moelle contient moins de 5 % de cellules jeunes en cytologie, et lorsque l'hémogramme est normal. Cette rémission correspond à une diminution suffisante de la masse tumorale au niveau cytologique mais pas à une élimination totale des cellules leucémiques (souvent encore détectable par des techniques sensibles, quand il existe une anomalie spécifique).

### **VI.3.2 Consolidation**

Elle cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. On utilise dans cette phase des traitements intensifs nécessitant de longs séjours à l'hôpital (chimiothérapie, autogreffe, allogreffe). Chez l'adulte, hors formes de bon pronostic, on fait le plus souvent une allogreffe en première rémission alors que chez l'enfant on attend une éventuelle rechute ou on réserve ce traitement à des cas de très mauvais pronostic.

### **VI.3.3 Entretien**

Se fait essentiellement dans les LAL et LA promyélocytaires, sur une période d'environ deux ans.

## **VI.4 LES RÉSULTATS**

### **VI.4.1 Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'enfant**

On obtient globalement plus de 90 % de rémission complète, et plus de 70 % de guérison.

### **VI.4.2 Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'adulte**

Le taux de rémission complète chez l'adulte jeune est de 80 %, mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30 % de rémissions persistantes (50 % si on peut faire une allogreffe).

### **VI.4.3 Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)**

On obtient en moyenne 70 % de rémissions complètes (80 % avant 60 ans, 50 % au delà) et 30 à 40 % de rémissions prolongées (50 % si allogreffe, moins de 25 % après 60 ans).

### **VI.4.4 Les rechutes**

Elles surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et la durée plus courte que dans la première poussée, sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différentes (par exemple greffe si non utilisée initialement).