

ITEM 312 : LEUCEMIE AIGUË

Leucémie aiguë = hémopathie maligne caractérisée par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de différenciation (= **blaste**) : rare = **3000 nouveaux cas/an en France**

- **Leucémie aiguë myéloblastique** : surtout chez le sujet âgé (médiane = 65 ans), ↗ de la fréquence avec l'âge

- **Leucémie aiguë lymphoblastique** : surtout chez l'enfant (80%, 1/3 des cancers pédiatriques) ou chez l'adulte > 50-60 ans

Facteurs étiologiques	Inconnus dans la majorité des cas		
	- Chimiothérapie (10% des LAM) : . Agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide) : jusqu'à 5-7 ans après, souvent après une phase myélodysplasique . Inhibiteur de topoisomérase II (anthracyclines) : jusqu'à 2 ans après administration - Acutisation d'un syndrome myéloprolifératif (LMC, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle plus rarement) ou d'un syndrome myélodysplasique : forme de mauvais pronostic. LMC : transformation possible en LAL B 1/3 cas ou en LAM 2/3 cas, contrairement à la TE et Polyglobulie qui se transforment en LAM.		
Classification	- Facteur génétique : trisomie 21, maladie de Fanconi (désordre héréditaire de la réparation de l'Adn avec aplasie médullaire et malformations congénitales), syndrome de Li-Fraumeni (déficit de p53), déficit immunitaire constitutionnel (ataxie – télangiectasie) - Facteur viral : HTLV1 (leucémie-lymphome T du Japon et des Antilles), EBV (leucémie type Burkitt) - LAM : - Exposition aux radiations ionisantes - Toxique : hydrocarbure benzénique (ancienne peinture de carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme)		
	LAM	Classification FAB	= Selon le type de blastes prédominants et le degré de différenciation, ancienne classification - LAM 0 = LA myéloblastique non différenciée - LAM 1 = LA myéloblastique sans maturation - LAM 2 = LA myéloblastique avec maturation - LAM 3 = LA à promyélocytes - LAM 4 = LA myélomonocytaire - LAM 5 = LA monoblastique - LAM 6 = érythroleucémie - LAM 7 = LA mégacaryocytaire
		Classification OMS (2016)	= Selon des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires : - LAM avec anomalie cytogénétique récurrente (30%, généralement de bon pronostic) : LA promyélocytaire avec t(15;17), LA myéloblastique avec t(8;21), LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16, LA monoblastique avec anomalie du gène MLL (mauvais pronostic) - LAM avec dysplasie multi-lignée (10-15%, de pronostic péjoratif) : anomalies morphologiques des cellules myéloïdes en dehors des blastes - LAM secondaire à une chimiothérapie (10-15%, de mauvais pronostic) - LAM d'autre type (40-50%) : classée selon la formulation FAB
	LAL	- LAL type B (85%) ou de type T (10-15%), avec plusieurs stades selon l'expression ou non de divers antigènes - Anomalies cytogénétiques associées (fort impact pronostique) : LAL avec chromosome Philadelphie t(9;22)...	
Diagnostic	C	Insuffisance médullaire	- Syndrome anémique d'installation rapide, souvent mal tolérée - Signe infectieux (neutropénie) : angine ulcéronécrotique, cellulite périnéale ou présentation moins spécifique (fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave...) - Syndrome hémorragique cutané ou muqueux (thrombopénie ± aggravée par une CIVD) : purpura ++, hémorragie extériorisée Tous ces signes d'appel justifient la réalisation d'une NFS
		Syndrome tumoral (prolifération des blastes)	- ADP disséminées, splénomégalie et hépatomégalie, présence d'une masse médiastinale : dans la LAL
			Localisation particulière
		Syndrome de leucostase	= Traduction clinique seulement si hyperleucocytose majeure > 100 G/L : LAM 4 ou 5 surtout - Hypoxie réfractaire, voire détresse respiratoire - Troubles de conscience jusqu'au coma, convulsions

Diagnostic	NFS	TOUJOURS ANORMALE, LA NFS EST L'EXAMEN D'ORIENTATION MAJEUR DU DIAGNOSTIC	
		- Anémie quasi-constante : parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire (surtout LAM avec dysplasie multi-lignée), non régénérative - Thrombopénie : très fréquente, parfois < 10 G/L - Leucocyte (blastes confondus avec leucocytes) : de la leucopénie < 3 G/L à l'hyperleucocytose majeure > 100 G/L - Neutropénie < 1,5 G/L (fréquente), voire agranulocytose d'emblée - Blastes circulants au frottis : - Forme hyperleucocytaire : peuvent représenter la majorité des leucocytes - Forme leucopénique : absents ou très rares - Aspect morphologique variable, parfois d'identification difficile	
	Myélo-gramme	→ Indispensable (même si examens possibles sur les blastes circulants) : il permet d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie	
		Morphologie	- Diagnostic : ≥ 20% de blastes (jusqu'à 100%) - Moelle le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes - LA lymphoblastique : blastes de taille petite ou moyenne, cytoplasme peu abondant - LA myéloïde : blastes contenant souvent quelques granulations, parfois un ou plusieurs corps d'Auer (bâtonnets rouges azurophiles) intracytoplasmiques
		Cytochimie	= Activités enzymatiques spécifiques dans les blastes (MPO + = LAM)
		Immuno-phénotypage des blastes	= Cytométrie de flux : recherche d'expressions antigéniques de différenciation membranaires ou intra-cytoplasmiques - Lignée : - Myéloïde : CD13+, CD33+ - Lymphoïde : lignée B (CD19+, CD20+, CD79a+) ou lignée T (CD3+, CD5+) - Stade de différenciation Examen indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL et utile dans les quelques cas de LAM cytologiquement très indifférenciées
		Cyto-génétique	= Conventionnelle et hybridation in situ - Anomalie du caryotype dans 50 à 60% des cas (anomalie de nombre ou de structure type délétion ou translocation) : classement des types de LA et pronostic
		Biologie moléculaire	= Mise en évidence de transcrits de fusion par PCR correspondant à des anomalies génétiques : pronostic et suivi de la maladie de la maladie résiduelle après traitement - La recherche de mutations de certains gènes d'intérêt est indispensable pour le pronostic
		- Cryoconservation systématique de blastes et de matériel cellulaire dans une tumorothèque	
	PC	Bilan d'hémostase	= TP, TCA, D-Dimères, fibrinogène, complexes solubles → indispensable = recherche d'une CIVD : baisse du TP, allongement du TCA, baisse du fibrinogène, augmentation D dimères - Souvent présente dans les LA promyélocyaires et les LA très hyperleucocytaires - A traiter en urgence : risque hémorragique majeur, surtout lors du début de chimiothérapie
		Bilan métabolique	= Recherche de syndrome de lyse cellulaire : ↑ LDH (proportionnelle au syndrome de lyse), hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie (complexification du calcium avec le phosphore), hyperphosphorémie, risque d'insuffisance rénale - Risque de troubles hydro-électrolytiques, accru au début de la chimiothérapie - Anomalie du bilan lipidique (cytolysé et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques
		Ponction lombaire	- Recherche de localisation méningée et permet administration intrathécale de chimiothérapie - Systématique en cas de LAL, LA monoblastiques, LA hyperleucocytaires - Lecture par un cytologiste spécialisé - Transfusion plaquettaire souvent nécessaire avant le geste (objectif : au moins 50G/L de plaquettes pour la PL)
		BOM	= Inutile, sauf si aspiration médullaire impossible évoquant une LA avec myélofibrose associée
		Bilan pré-thérapeutique	- TDM thoraco-abdomino-pelvien si LAL avec syndrome tumoral : évaluation de masse tumorale, recherche de masse médiastinale dans les LAL +++ - Bilan cardiaque (ECG, ETT voire FEVG isotopique) avant anthracycline - Biologie standard : bilan hépatique complet, groupage sanguin étendu, RAI, β-hCG - Sérologie VIH, VHB, VHC, CMV, HTLV1, EBV - Groupage HLA (si éligible à la greffe) : du patient et de la fratrie - Prélèvement CECOS de sperme chez l'homme

	DD	- Syndrome mononucléosique de l'adolescent (MNI) : asthénie profonde, poly-ADP, angine fébrile et hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation (≠ blastes leucémiques) - Syndrome myélodysplasique : blastose médullaire et sanguine < 20%	
Formes cliniques	LAM	LAM 3 promyélocytaire	= Translocation (15;17) : gène de fusion récepteur α de l'acide rétinoïque (RARα) + PML - Présentation : généralement pancytopénie, peu de blastes périphériques, corps d'Auer groupés en fagot au myélogramme, CIVD très fréquemment associée - Urgence thérapeutique : acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) avec chimiothérapie ou trioxyde d'arsenic → de bon pronostic (80% de survie sans rechute à 5 ans)
		LAM 5 monoblastique	- Très fréquemment hyper-leucocytaire - Localisation extra-médullaire assez fréquente : méningée, cutanée, gingivale - Prophylaxie méningée systématique
		- Sujet âgé > 60 ans : fréquemment associé à des myélodysplasies et des anomalies caryotypiques complexes, généralement moins chimio-sensibles. La tolérance au traitement intensif décroît avec l'âge. - Post-chimio-radiothérapie : de caryotype complexe, de mauvais pronostic	
	LAL	LAL à chromosome Philadelphie	= LAL B avec translocation t(9;22) et gène chimérique BCR-ABL (identique ou quasi-identique à la LMC) : > 30% des LAL de l'adulte et < 5% des LAL de l'enfant. Traitement spécifique : inhibiteur de tyrosine kinase + chimiothérapie - Traitement spécifique : inhibiteur de tyrosine-kinase + chimiothérapie
		LA de type Burkitt	= Phase leucémique du lymphome de Burkitt - Souvent associé à un syndrome de lyse tumoral majeur, avec risque vital si non traité - Forme de bon pronostic (une fois le syndrome de lyse traité) chez l'enfant et pronostic qui s'améliore chez l'adulte grâce à de la chimiothérapie intensive
Evolution	- Mortelle spontanément en quelques semaines, essentiellement par complication hémorragique ou infectieuse - Traitement symptomatique seul (transfusion, traitement des complications infectieuses) : prolonge nettement le délai de survie, proposé chez les patients > 75 ans chez qui la chimiothérapie n'est pas envisageable du fait de la toxicité		
	Facteurs pronostiques	- Terrain : âge > 60 ans, comorbidité - Leucocytose : de mauvais pronostic si élevée (le seuil variant suivant les formes) - Réponse au traitement initial : facteur majeur si rémission complète - LAM : - Cytogénétique favorable : translocation (15;17), translocation (8;21), inversion (16) - Cytogénétique intermédiaire : caryotype normal - Cytogénétique défavorable : caryotype complexe, anomalie des chromosomes 5 et 7 - LAL de l'enfant : - Bon pronostic : hyperdiploïdie (> 50 chromosomes), certaines translocations - Mauvais pronostic : hypodiploïdie (< 45 chromosomes), t(9;22), - LAL de l'adulte : pronostic globalement moins bon / t(9;22) retrouvée chez plus de 1/3 des adultes est de même pronostic que les autres LAL si le traitement associe ITK et chimiothérapie. - Importance de la corticosensibilité initiale dans les LAL (facteur pronostique) : moins de 1 G/L de blastes après une semaine de corticoïdes	
TTT spécifique	Poly-chimio-thérapie	- LAM et LAL : anthracycline et cytarabine (cytosine-arabinoside) - LAL : vincristine, asparaginase, méthotrexate (IV, intrathécale), corticothérapie	
	Radiothérapie	- Irradiation neuro-méningée prophylactique (LAL de l'adulte ou LAM 5) ou curative - Irradiation corporelle totale : préparation aux greffes de cellules souches hématopoïétiques	
	Greffe allo-génique	= Greffe de cellules souches hématopoïétiques : effet curatif par réaction anti-leucémique du greffon - Cellules prélevées chez : . Donneur sain HLA familial génotypiquement identique 10/10 (greffe géno-identique) . Donneur volontaire non familial HLA compatible 9/10 (greffe phéno-identique) . Greffe de sang de cordon placentaire compatible (chez enfant surtout) . donneur intra familial HLA semi compatible (greffe haplo identique, chez adultes ++) - Préparation par chimio et/ou radiothérapie à visée cytotoxique - Également un effet curatif propre du fait de la réaction immunitaire antileucémique du greffon - Mortalité toxique élevée = 15% : ne peut être proposée aux sujets âgés	
	Thérapie ciblée	Acide tout trans-rétinoïque	= ATRA : indiqué en cas de LAM 3 (promyélocytaire) : - En 1^{ère} intention, par voie orale, en association avec une chimiothérapie ou arsenic - Risque d'ATRA syndrome = syndrome d'activation leucocytaire : fièvre, hyperleucocytose, infiltrat pulmonaire, insuffisance rénale, rétention hydrosodée
		- Inhibiteur de tyrosine-kinase : en cas de LAL avec chromosome Philadelphie	

	Conduite du traitement	Phase d'induction		- Chimiothérapie intensive sur 5 à 7 jours entraînant une aplasie ≥ 2 à 3 semaines : rémission (blaste médullaire $< 5\%$ et NFS normale), sans élimination totale des cellules leucémiques (souvent encore détectables en biologie moléculaire) - Prophylaxie neuro-méningée en cas de LAL : chimiothérapie intrathécale
		Phase de consolidation		= Réduction du nombre de cellules leucémiques résiduelles : traitement intensif (nécessitant de longs séjours à l'hôpital) par chimiothérapie, autogreffe, allogreffe - Chez l'adulte (hors forme de bon pronostic) : souvent allogreffe en 1^{ère} rémission - Chez l'enfant : attente d'une éventuelle rechute ou d'emblée si mauvais pronostic
		Phase d'entretien		Pour les LAL et les LA promyélocytaires : traitement oral pendant environ 2 ans
	Résultat	- Rémission complète : PNN > 1 G/L, plaquettes > 100 G/L, sans blaste sanguin, $< 5\%$ de blastes médullaires - Rémission prolongée = guérison : absence de rechute à 5 ans - Rechute : le plus souvent dans les 2 premières années de rémission, de mauvais pronostic		
		LAL	Enfant	- 90% de rémission complète et $> 70\%$ de guérison
			Adulte	- 80% de rémission complète chez l'adulte jeune, plus faible chez le sujet âgé - Seulement 20 à 30% de guérison, jusqu'à 50% en cas d'allogreffe
		LAM		- 70% de rémission complète (80% avant 60 ans, 50% au-delà) et 30-40% de rémission prolongée (50% si allogreffe, $< 25\%$ après 60 ans)