

Item 315

Leucémies aiguës

- I. Facteurs étiologiques
- II. Signes cliniques
- III. Examens biologiques
- IV. Diagnostic différentiel
- V. Formes cliniques et biologiques
- VI. Évolution et traitement
- VII. Conclusion
- VIII. Particularités de l'enfant

Situations de départ

- 216. Anomalie des leucocytes
- 221. Interprétation d'un myélogramme
- 55. Pâleur de l'enfant
- 222. Prescription et analyse du frottis sanguin

Objectif pédagogique

- Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification).

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître les critères définissant une leucémie aiguë	—
A	Définition	Connaître les catégories de LA (hors classification)	—
B	Étiologie	Savoir les étiologies de LA	—
A	Diagnostic positif	Connaître les signes liés à l'insuffisance médullaire	—
A	Diagnostic positif	Savoir qu'il peut y avoir un syndrome tumoral	—
A	Identifier une urgence	Connaître les signes cliniques et biologiques de gravité	—
A	Diagnostic positif	Savoir identifier les signes évocateurs du diagnostic de LA sur l'hémogramme	—
B	Diagnostic positif	Intérêt diagnostique du myélogramme	—
A	Prévalence, épidémiologie	Particularités épidémiologiques des leucémies de l'enfant	Prévalence des leucémies aiguës de l'enfant
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances cliniques et biologiques devant faire évoquer une LA chez l'enfant	—
B	Diagnostic positif	Connaître les indications de réalisation d'un myélogramme	—

Vignette clinique

Monsieur P., 29 ans, consulte aux urgences pour une asthénie croissante évoluant depuis quelques semaines, sans anorexie ni amaigrissement, associée à une dyspnée récente.

À son arrivée, l'examen clinique est le suivant.

- Constantes :
 - fréquence cardiaque : 120 bpm ;
 - pression artérielle : 120/80 mmHg ;
 - SPO₂ : 98 % en air ambiant ;
 - fréquence respiratoire : 34/min ;
 - vigilance normale mais céphalées récentes ;
 - température : 38,5 °C.
- Examen physique :
 - pâleur cutanéomuqueuse ;
 - purpura des membres inférieurs associé à des ecchymoses multiples spontanées ;
 - palpation d'une discrète splénomégalie ;
 - hypertrophie des gencives avec gingivorragie ;
 - auscultation pulmonaire : diminution du murmure vésiculaire aux deux bases avec quelques crépitants ;
 - examen neurologique normal.

Les examens complémentaires réalisés immédiatement mettent en évidence :

- numération-formule sanguine : hémoglobine : 82 g/L, leucocytes : 50 G/L dont polynucléaires neutrophiles 1 G/L, éosinophiles : 0,3 G/L, lymphocytes : 3 G/L, monocytes : 0,5 G/L, grandes cellules immatures : 45 G/L, plaquettes : 45 G/L ;
- ionogramme sanguin : créatinine : 240 µmol/L, urée : 12 mmol/L, K⁺ : 5 mmol/L, Na⁺ : 135 mmol/L, calcémie : 2,1 mmol/L, phosphorémie : 2,5 mmol/L, LDH élevées à 2 fois la normale, transaminases et phosphatases alcalines normales, TP : 45 %, TCA : 45/35, fibrinogène : 0,8 g/L, D-dimères : 2 000 ng/mL ;
- gazométrie artérielle : PO₂ : 70 mmHg, PCO₂ : 20 mmHg, réserve alcaline normale.

Un groupe sanguin phénotypé étendu, des RAI, des hémocultures et un ECBU sont prélevés en urgence devant cette pancytopenie fébrile associée à une hyperleucocytose constituée de cellules immatures.

Le diagnostic évoqué est celui de leucémie aiguë associée à une CIVD et à un syndrome de lyse tumorale spontané. La dyspnée, l'auscultation pulmonaire et la gazométrie artérielle font évoquer une leucostase débutante.

La prise en charge consiste en un transfert dans un service de réanimation médicale ou en soins intensifs d'hématologie. Une hyperhydratation par 2 L/j de sérum physiologique sans adjonction de potassium, avec une surveillance de la diurèse toutes les 8 heures est débutée. Poursuite de l'hyperhydratation en fonction de l'évolution de l'insuffisance rénale, antibiothérapie à large spectre après la réalisation des hémocultures sans attendre les résultats. Début d'un traitement hypo-uricémiant. Des transfusions plaquettaires seront réalisées en cas de thrombopénie, le seuil de 10 à 20 G/L étant augmenté à 50 G/L en cas de CIVD. Des transfusions de PFC seront réalisées devant la CIVD avec un objectif de TP à 50 %. Les transfusions érythrocytaires, habituellement effectuées pour un seuil d'hémoglobine inférieur à 80 g/L, ne seront réalisées qu'en cas de mauvaise tolérance de l'anémie, tant que les leucocytes restent élevés et que persistent les signes de leucostase, afin de ne pas aggraver les troubles rhéologiques. Une ponction médullaire avec réalisation d'un myélogramme, d'un immunophénotypage, d'un caryotype et des explorations moléculaires doit être réalisée en urgence afin de caractériser le type de leucémie aiguë et débuter un traitement cytoréducteur qui permettra de contrôler le risque de leucostase et l'aggravation de la CIVD. Information au patient et à sa famille du diagnostic probable de leucémie aiguë justifiant un traitement intensif par chimiothérapie intensive mais dont les chances de guérison sont réelles. Proposition de réalisation d'un CECOS avant le début de la chimiothérapie qui sera précédée d'une évaluation de la fonction cardiaque préthérapeutique et de la pose d'une voie centrale. Chimiothérapie en fonction du caractère myéloïde ou lymphoïde de cette leucémie aiguë.

A Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de cellules hématopoïétiques immatures bloquées à un stade précoce de leur différenciation : les blastes. Il s'agit d'une affection rare (4 500 cas en France en 2018), dont on distingue deux grandes catégories :

- les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (âge médian au diagnostic de 70 ans), ce qui représente environ 3 500 cas par an en France ;
- les leucémies aiguës lymphoblastiques ou lymphoïdes (LAL), avec deux pics d'incidence : chez l'enfant de moins de 15 ans puis chez l'adulte au-delà de 50 ans (âge médian au diagnostic de 18 ans) ; la LAL représente un tiers des cancers de l'enfant et environ 1 000 cas par an en France. Il existe des LAL de la lignée B (LAL-B) et de la lignée T (LAL-T).

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique du tissu d'origine, la moelle osseuse, et sur une caractérisation immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire des blastes. Le traitement comporte les chimiothérapies, plus ou moins intensives selon l'âge et les comorbidités, les thérapies ciblées et la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans certaines indications en fonction de l'âge du patient. Les classifications diagnostiques des leucémies aiguës ne sont pas au programme mais quelques éléments sont néanmoins nécessaires pour appréhender l'urgence de certaines situations.

I. Facteurs étiologiques

B Ils sont inconnus dans la majorité des cas.

Certains facteurs exposent à un risque accru de LAM :

- antécédent d'exposition à une chimiothérapie anticancéreuse, telle que les agents alkylants (délai de 5 ans environ) et les inhibiteurs de topoisomérase II (délai inférieur à deux ans) ;
- antécédent d'exposition à des radiations ionisantes, à visée anticancéreuse (radiothérapie) ou dans le cadre d'exposition professionnelle ;
- antécédent d'exposition à des toxiques, tels que les hydrocarbures aromatiques (benzène et dérivés) : carrosserie, pétrochimie, etc. ;
- anomalies génétiques : anomalies syndromiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi, dyskératose congénitale...), mutations géniques constitutionnelles devant être évoquées en cas d'antécédents familiaux d'hémopathies, voire d'antécédents familiaux de cancers ou de cytopénies inexpliquées (GATA2, DDX41, etc.) ;
- évolution d'un syndrome myéloprolifératif chronique (voir Item 317) ou d'un syndrome myélodysplasique (voir Item 316).

Certains facteurs exposent à un risque accru de LAL : on retrouve certaines des anomalies génétiques constitutionnelles, des antécédents d'exposition à des toxiques tels que pesticides et solvants, l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique (à la différence des autres syndromes myéloprolifératifs chroniques).

II. Signes cliniques

A Les signes cliniques résultent de l'envahissement de la moelle osseuse par les blastes, empêchant celle-ci d'assurer sa fonction d'organe hématopoïétique, ce qui entraîne une **insuffisance médullaire**. Par ailleurs, la prolifération des blastes peut se faire au sein des autres organes et induire un **syndrome tumoral**. La présentation est variable, allant de tableaux cliniques peu symptomatiques à des tableaux d'emblée graves nécessitant une hospitalisation en urgence en milieu spécialisé.

A. Insuffisance médullaire

- Syndrome anémique (voir Item 213), d'installation rapide et de ce fait souvent mal toléré.
- Syndrome hémorragique (voir Item 216) par anomalie de l'hémostase primaire liée à la thrombopénie : saignements cutanéomuqueux, purpura, hémorragies extériorisées. Ce mécanisme peut être aggravé par un trouble de la coagulation acquis, secondaire à la maladie : la coagulation intravasculaire disséminée.
- Syndrome infectieux en rapport avec la neutropénie : fièvre, angine ulcéronécrotique, pneumopathie, etc. La clinique est volontiers pauvre.

Tous ces signes d'appel justifient la réalisation d'un hémogramme (voir Item 212).

B. Syndrome tumoral

- Envahissement des organes lymphoïdes : adénopathies et splénomégalie (LAL et LAM), parfois syndrome cave supérieur (LAL-T).
- Envahissement d'autres organes :
 - hépatomégalie (LAM et LAL) ;
 - hypertrophie gingivale (LAM) ;
 - atteinte cutanée sous forme de leucémides (LAM) ;
 - atteinte osseuse : douleurs prédominant aux diaphyses proximales (LAL de l'enfant surtout) ;
 - atteinte méningée : signes neurologiques, anesthésie de la houppe du menton (LAL surtout) ;
 - atteinte testiculaire (LAL).
- Syndrome de leucostase : l'hyperleucocytose sanguine fait partie du syndrome tumoral, les leucémies sont souvent décrites comme une tumeur liquide. La traduction clinique de cette hyperleucocytose dépend de la taille des blastes et de leur nombre, et entraîne une augmentation de la viscosité sanguine puis une résistance à l'écoulement. Elle apparaît pour des leucocytoses élevées (> 50 G/L) quasi exclusivement dans les LAM. Il s'agit d'un syndrome neurorespiratoire avec dyspnée, ralentissement psychomoteur puis détresse respiratoire et trouble de la vigilance en l'absence de prise en charge.

III. Examens biologiques

A. Hémogramme

L'hémogramme est toujours anormal, il reflète l'insuffisance médullaire et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic, pouvant associer :

- une anémie arégénérative normo- ou macrocytaire, presque constante et parfois sévère ;
- une thrombopénie, presque constante et parfois sévère ;
- une neutropénie, presque constante et parfois sévère ;
- des blastes circulants, inconstants, ils peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). On peut donc être à la fois hyperleucocytaire et neutropénique dans la leucémie aiguë.

B. Ponction médullaire

Le diagnostic positif repose sur l'examen morphologique du tissu d'origine, la moelle osseuse, par la ponction médullaire. Cet examen permet de faire le diagnostic de la leucémie

aiguë sur un examen cytologique (myélogramme) et la caractérisation immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire des blastes par diverses techniques complémentaires (tableau 4.1).

Même si les critères diagnostiques ont récemment été modifiés pour certains sous-groupes, il faut considérer que la définition d'une leucémie aiguë est une infiltration $\geq 20\%$ de blastes dans le sang ou dans la moelle osseuse.

Tableau 4.1. B Analyses effectuées sur le myélogramme en cas de suspicion de leucémie aiguë.

	LAM	LAL
Morphologie au microscope	Granulations Positivité de la peroxydase	Généralement pas de grains
Immunophénotypage	CD33+, CD34+	LAL B : CD19, CD22, CD10, parfois CD20 LAL T : CD7, CD5, CD2, CD1a, parfois CD3
Caryotype	t(15;17), t(8;21), inv16 : bon pronostic	t(9;22) ou chromosome Ph1 → Inhibiteur de tyrosine kinase
Biologie moléculaire	FLT3-ITD → traitement ciblé IDH1 mut → traitement ciblé	

1. Myélogramme

B Examen clé du diagnostic, le myélogramme permet une étude morphologique du frottis médullaire. Ce sont les cytologistes qui examinent les lames de myélogramme (et non pas les anatomopathologistes).

Étude cytologique

La moelle est le plus souvent richement cellulaire avec $\geq 20\%$ de blastes (diagnostic positif), parfois jusqu'à 100 % (fig. 4.1). Divers critères morphologiques des blastes peuvent évoquer le diagnostic de LAL (petits blastes avec un cytoplasme peu abondant) ou de LAM (blastest contenant des granulations voire des bâtonnets azurophiles appelés « corps d'Auer »). L'examen cytologique ne permet pas de définir la nature B ou T des LAL. La biopsie ostéomédullaire est inutile sauf quand l'aspiration médullaire est impossible en raison d'une myélofibrose.

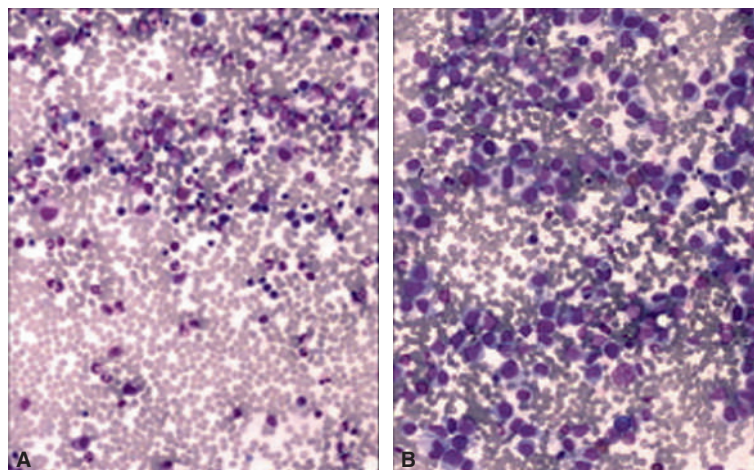


Fig. 4.1. B Myélogramme.

A. Aspect d'une moelle normale en faible grossissement ($\times 100$) au microscope. B. Aspect d'une moelle envahie par une leucémie aiguë en faible grossissement ($\times 100$) au microscope.

Source : Dr J.-P. Vial, service d'hématologie biologique du Pr. C. James, CHU de bordeaux.

Étude cytochimique

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

2. Immunophénotypage

A L'immunophénotypage se réalise par cytométrie en flux : analyse de l'expression de divers antigènes de différenciation (les clusters de différenciation [CD]), membranaires ou intracytoplasmiques, par les blastes. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et est indispensable pour : le diagnostic (classement des LAL-B ou -T, confirmation du caractère myéloïde de LAM très indifférenciées en cytologie), la recherche de cibles thérapeutiques et le suivi des patients (maladie résiduelle).

3. Cytogénétique

B La cytogénétique conventionnelle permet l'analyse du caryotype des cellules leucémiques à la recherche d'anomalies (délétions, translocations, etc.) acquises, retrouvées dans 50 % des cas. Ce caryotype est généralement complété par des techniques de FISH (hybridation in situ fluorescente) à la recherche d'anomalies chromosomiques parfois non détectables en cytogénétique conventionnelle. Ces anomalies permettent de classer plus précisément les leucémies aiguës : leur mise en évidence est capitale pour définir le traitement et le pronostic.

4. Biologie moléculaire

La mise en évidence de mutations ponctuelles de certains gènes d'intérêt, non visibles en cytogénétique conventionnelle ou en FISH, par des techniques plus précises est capitale pour définir le pronostic de la maladie, la recherche de cibles thérapeutiques, et le suivi des patients (maladie résiduelle).

C. Bilan des complications et bilan préthérapeutique

1. Bilan d'hémostase

- **A** TP, TCA, fibrinogène, D-dimères.

La recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (voir Item 216) est indispensable. Elle est souvent présente dans les LA promyélocyaires (LAP ou LAM3) et les LA hyperleucocytaires avec syndrome hémorragique et microthromboses diffuses, entraînant un syndrome de dysfonction multiviscérale. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie. **B** Le traitement, urgent, est étiologique (*all trans retinoic acid* [ATRA] dans les LA promyélocyaires, chimiothérapie) et symptomatique (transfusion de concentrés plaquettaires, plasma frais congelé).

2. Bilan métabolique

- **A** Urée, créatinine, acide urique, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique, LDH.

La masse tumorale s'accompagne parfois d'un syndrome de lyse : hyperuricémie avec risque d'insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie réactionnelle. 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 et nécessite une réanimation hydroélectrolytique.

3. Groupes sanguins

- Groupage ABO Rhésus Kell avec phénotype étendu, RAI.

La caractérisation du phénotype étendu est indispensable car ces patients vont être multi-transfusés au cours de leur prise en charge (voir Item 329).

4. Autres

- β HCG chez les femmes en âge de procréer, conservation de sperme au CECOS (Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme) pour les hommes, sérologies VIH et hépatites A, B et C, typage HLA pour les patients susceptibles de recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, échographie cardiaque dans le cadre du bilan préthérapeutique (anthracyclines), ponction lombaire (après avis spécialisé), pose d'un dispositif intraveineux de longue durée pour les chimiothérapies.

IV. Diagnostic différentiel

Il s'agit des causes d'hyperleucocytose (fig. 4.2) ou au contraire de mono-, bi- ou pancytopenies (fig. 4.3) (avant la réalisation du myélogramme), ou encore des diagnostics différentiels devant des cellules d'aspect particulier au frottis sanguin.

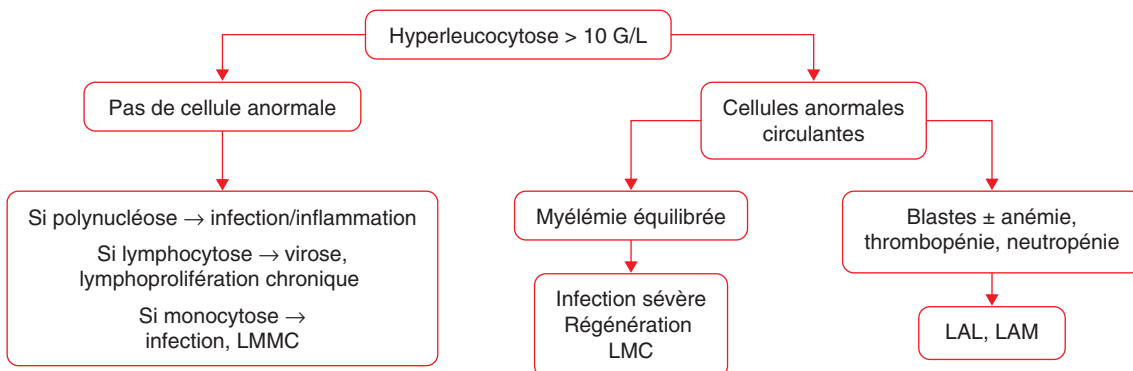


Fig. 4.2. **A** Orientations diagnostiques devant une hyperleucocytose.

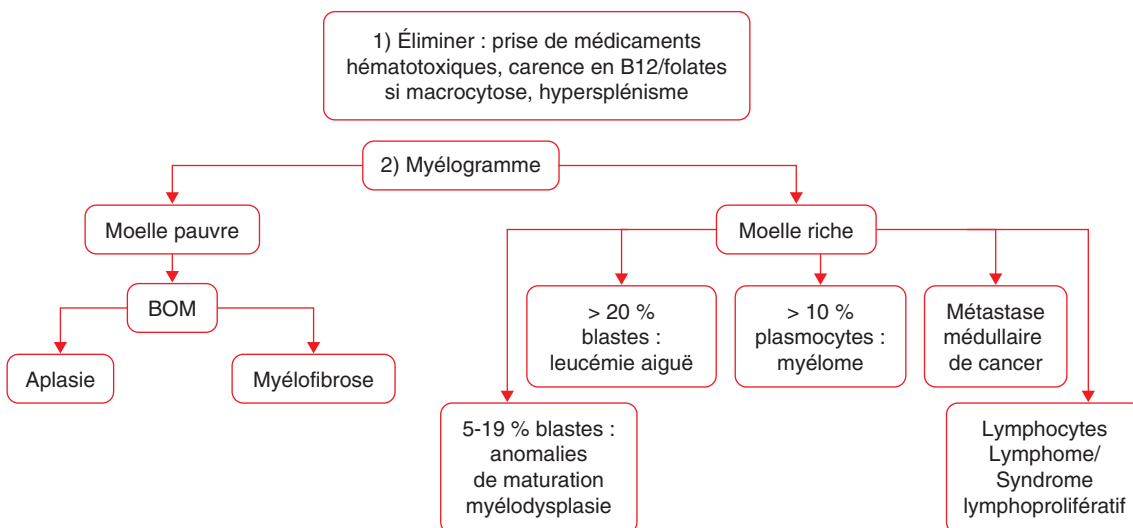


Fig. 4.3. **A** Orientations diagnostiques devant une pancytopenie arégénérative.

Par définition, les syndromes myélodysplasiques (voir Item 316) se différencient des LAM par une blastose médullaire inférieure à 20 % mais la présentation initiale sur l'hémogramme est parfois compatible avec les deux diagnostics.

V. Formes cliniques et biologiques

Classification des leucémies aiguës

Leucémies aiguës myéloïdes

Il reste habituel d'utiliser la classification franco-américano-britannique (ou FAB) de 1976, qui définit huit types de LAM selon le type de blastes et le degré de différenciation. Elle reste importante dans la prise en charge des patients au cours des premières heures (risque de CIVD, risque de leucostase en regard du nombre de blastes circulants).

- **C** LAM 0 : LA myéloblastique non différenciée.
- LAM 1 : LA myéloblastique sans maturation.
- LAM 2 : LA myéloblastique avec maturation.
- LAM 3 : LA promyélocytaire.
- LAM 4 : LA myélomonocytaire.
- LAM 5 : LA monoblastique.
- LAM 6 : érythroleucémie.
- LAM 7 : LA mégacaryocytaire.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

A On utilise une classification immunologique en utilisant l'immunophénotypage : les LAL-B représentent 75 % des cas (85 % chez l'enfant) et les LAL-T représentent 25 % des cas chez l'adulte (15 % chez l'enfant). En fonction de l'expression de divers antigènes, il est possible de définir plusieurs stades B et plusieurs stades T.

A. Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) ou LAM3 (ancienne classification FAB¹)

B La forme typique est pancytopénique, avec une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Cette LAM est caractérisée par une anomalie cytogénétique spécifique : la translocation t(15;17) impliquant le gène du récepteur α de l'acide rétinoïque. Elle entraîne la création d'une protéine de fusion bloquant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte. Cette anomalie a une implication directe sur le traitement : l'ATRA permet de restaurer la différenciation des cellules. L'ATRA doit être administré en urgence devant l'association d'une LAM avec CIVD et corps d'Auer « en fagots », typiques de cette maladie (fig. 4.4), il réduit notamment le risque hémorragique. Cette maladie est de pronostic particulièrement bon, une fois la phase aiguë avec risque de CIVD dépassée. Son traitement actuel associe, le plus souvent, ATRA et trioxyde d'arsenic.

1. Classification FAB : *French-American-British classification*.

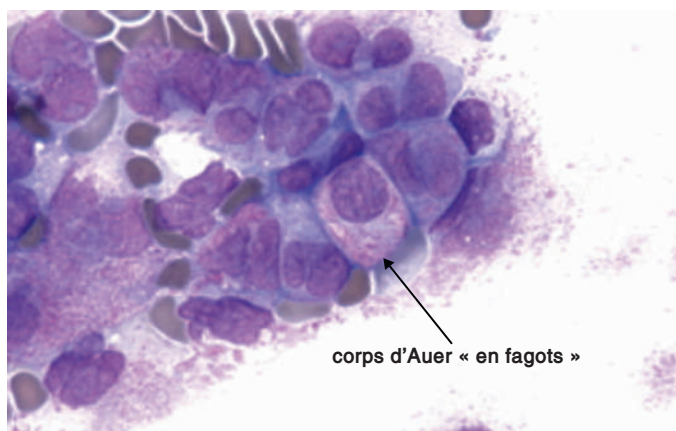


Fig. 4.4. B Myélogramme.

Aspect de blastes en fort grossissement ($\times 1\ 000$) contenant de nombreux corps d'Auer « en fagots » : argument cytologique fort pour le diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3).

Source : Dr J.-P. Vial, service d'hématologie biologique du Pr. C. James, CHU de bordeaux

B. Leucémie aiguë monoblastique (LAM5, ancienne classification FAB)

La forme typique est hyperleucocytaire, avec de fréquentes localisations extramédullaires (gingivales, cutanées, méningées). Elle est associée à un risque particulier de leucostase du fait de la taille des blastes (fig. 4.5), en plus de sa propension à l'hyperleucocytose.

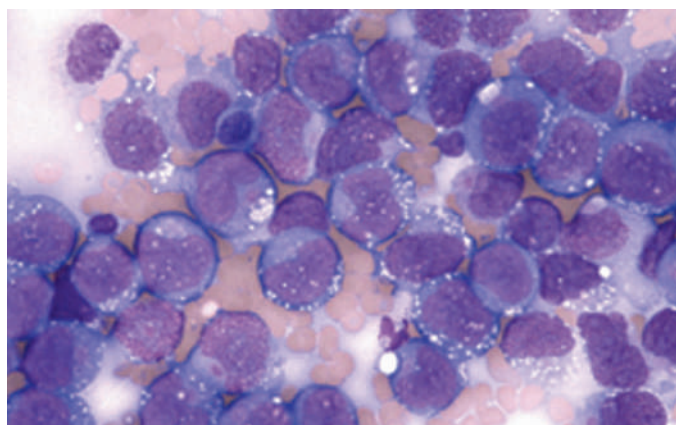


Fig. 4.5. B Myélogramme.

Aspect de blastes en fort grossissement ($\times 1\ 000$) de taille importante avec un cytoplasme abondant, évocateurs d'une leucémie aiguë monoblastique (LAM5).

Source : Dr J.-P. Vial, service d'hématologie biologique du Pr. C. James, CHU de bordeaux.

C. LAL à chromosome « Philadelphie »

Ce sont dans la majorité des cas des LAL-B, se caractérisant par la présence, à l'analyse cytogénétique des blastes, de la translocation $t(9;22)$ (également observée dans la leucémie myéloïde chronique) et du gène chimérique *BCR::ABL1*. Elles représentent plus de 30 % des LAL de l'adulte, mais moins de 5 % des LAL de l'enfant, et justifient un traitement spécifique, associant inhibiteur de tyrosine kinase et chimiothérapie.

VI. Évolution et traitement

A. Évolution générale et pronostic

Ⓐ En l'absence de tout traitement, les leucémies aiguës sont mortelles en quelques jours/semaines/mois, essentiellement par les complications de l'insuffisance médullaire (hémorragie, infection).

Le pronostic dépend de facteurs liés au patient (âge, antécédents et comorbidités), à la maladie (cytogénétique, biologie moléculaire et leucocytose), puis secondairement liés à la qualité de la réponse aux traitements.

Les situations d'urgence sont : 1) celles relatives à l'insuffisance médullaire – anémie profonde (urgence transfusionnelle), syndrome hémorragique (urgence transfusionnelle), syndrome infectieux dans un contexte neutropénique (urgence antibiotiques ± réanimatoire) – ; et 2) celles relatives à la maladie elle-même – coagulation intravasculaire disséminée (urgence transfusionnelle et thérapeutique), syndrome de lyse (urgence de réanimation hydro-électrolytique), syndrome de leucostase (urgence thérapeutique).

B. Options thérapeutiques

1. Chimiothérapie intensive

Ⓢ Les anthracyclines et la cytarabine sont le socle du traitement de référence des LAM des sujets éligibles à la chimiothérapie intensive. On les utilise aussi dans les LAL avec d'autres médicaments plus spécifiques à cette maladie, comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate et les corticoïdes.

2. Thérapies ciblées

Selon la caractérisation cytogénétique et moléculaire de la leucémie aiguë, certaines thérapies dirigées spécifiquement contre une protéine anormale peuvent être utilisées :

- inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ABL1 (LA à chromosome « Philadelphie »), anti-FLT3 ;
- agents différenciants tels que l'ATRA dans les LAM3 ou les inhibiteurs d'*IDH1* ou 2 ;
- anticorps monoclonaux dirigés contre certains antigènes de surface détectés en immunophénotypage (anti-CD33 dans les LAM, anti-CD20 dans les LAL, etc.), anticorps bispécifiques et CAR-T anti-CD19.

3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe permet de réaliser une chimio- et/ou une radiothérapie intensive supplémentaires, qui sert par ailleurs de conditionnement. Elle a de plus un effet antileucémique médié par les cellules immunitaires du donneur qui vont détruire les cellules leucémiques. En revanche, elle est responsable d'une morbi-mortalité non négligeable et ne peut pas être proposée aux sujets trop âgés et/ou trop comorbides.

4. Autres traitements

Il s'agit de : radiothérapie prophylactique ou curative des localisations neuroméningées, chimiothérapies non intensives par agents déméthylants et thérapie ciblée chez les patients les plus âgés, soins de supports tels que transfusions et prise en charge des épisodes infectieux intercurrents.

C. Stratégie de prise en charge

À l'heure actuelle, le traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés et suivant des protocoles précis. Il se divise globalement en deux phases.

1. Phase d'induction

Elle consiste en une chimiothérapie intensive entraînant une aplasie de trois semaines qui vise à obtenir un état de rémission, c'est-à-dire une disparition de tout signe clinique et biologique détectable. En pratique, on parle de rémission complète lorsque la moelle osseuse contient moins de 5 % de cellules immatures 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 détectables par des techniques de biologie moléculaire ou d'immunophénotypage : la maladie résiduelle).

2. Phase de consolidation

Cette phase cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. On utilise parfois dans cette phase des traitements intensifs nécessitant, là encore, de longs séjours à l'hôpital (chimiothérapie, autogreffe, allogreffe). Par la suite, certains traitements par voie orale sont parfois poursuivis pendant un à deux ans.

D. Résultats

- Pour les LAL de l'enfant : on obtient globalement plus de 90 % de rémission complète et 75 % de guérison, l'allogreffe étant réservée aux formes de très mauvais pronostic ou en rechute.
- Pour les LAL de l'adulte : on obtient globalement plus de 80 % de rémission complète et entre 25 et 50 % de guérison.
- Pour les LAM : on obtient globalement plus de 70 % de rémission complète et entre 25 et 50 % de guérison.

E. Rechutes

Les rechutes surviennent dans les 5 ans de la rémission, le plus souvent dans les deux premières années. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et le pronostic moins bon.

VII. Conclusion

A Les leucémies aiguës sont des maladies relativement rares, surtout chez le sujet jeune. Les signes cliniques sont souvent peu caractéristiques et il faut savoir y penser, notamment en sachant analyser correctement un hémogramme et une formule leucocytaire. Même si le diagnostic et le traitement relèvent de services très spécialisés, il faut savoir évoquer le diagnostic et reconnaître les cas nécessitant une prise en charge urgente car tout retard diagnostique augmente rapidement le risque de complication.

VIII. Particularités de l'enfant

Particularités épidémiologiques des LA de l'enfant

Les leucémies aiguës sont parmi les cancers pédiatriques les plus fréquents, représentant un tiers de l'ensemble des cancers de l'enfant. Contrairement à l'adulte, la majorité est d'origine lymphoïde. On dénombre ainsi chaque année en France chez les moins de 15 ans environ 400 nouveaux cas de LAL, se répartissant pour environ 85 % d'entre elles en LAL-B et 15 % en LAL-T, et 70 nouveaux cas de LAM. Les leucémies de l'enfant et l'adolescent surviennent à des incidences variables au cours de la vie. La LAL présente un pic d'incidence entre l'âge de 2 et 5 ans qui diminue ensuite nettement pour rester stable tout au long de l'enfance. L'incidence des LAM pédiatriques est maximale chez les nourrissons (1,5 pour 100 000 individus/an), puis diminue jusqu'à l'âge de 10 ans. Elle réaugmente ensuite progressivement de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. La distribution des sous-types biologiques qui divisent chaque entité, varie, elle aussi, selon l'âge. **C** Pour les LAL, par exemple, alors que la moitié des patients de 1 à 10 ans présente une translocation impliquant les gènes *ETV6* et *RUNX1* ou une hyperdiploïdie, ces deux altérations oncogéniques initiatrices sont rares à l'âge adulte, où prédominent à l'inverse d'autres sous-types peu fréquents dans l'enfance (*BCR::ABL1*, groupe Phi-like...).

Chez les nourrissons, les LAL et LAM surviennent à une fréquence équivalente. Les réarrangements impliquant le gène *KMT2A* sont l'anomalie génétique initiatrice la plus fréquente, retrouvée dans 70 à 80 % des deux entités. Passée la 1^{re} année de vie, ce sous-groupe génétique est retrouvé chez moins de 5 % des patients à l'âge pédiatrique et 10 à 15 % à l'âge adulte.

Connaître les circonstances cliniques et biologiques devant faire évoquer une LA

A En plus des signes cliniques rencontrés chez l'adulte témoignant de l'insuffisance médullaire et des infiltrats tumoraux, on peut noter chez l'enfant quelques particularités :

- la fréquence des douleurs ostéoarticulaires et tout particulièrement de la boiterie qui doit faire pratiquer une NFS pour éliminer ce diagnostic, même en l'absence de symptomatologie évocatrice de leucémie ;
- la présence d'infiltrats tumoraux extramédullaires pouvant mimer une tumeur solide, infiltrer la peau de façon diffuse... Ces formes avec chloromes sont fréquentes chez les nourrissons atteints de LAM.

Dans la majorité des cas, le diagnostic de leucémie aiguë s'associe à des anomalies de l'hémogramme, telles que décrites chez l'adulte. Les blastes circulants ne sont pas systématiquement mis en évidence. Leur absence sur la NFS ne doit donc pas faire éliminer ce diagnostic. Les blastes (fig. 4.6) ne doivent pas être confondus avec des lymphocytes hyperbasophiles que l'on rencontre en cas d'infections virales, très fréquentes à l'âge pédiatrique, voir Item 217). Il est donc important de demander la relecture cytologique en cas de doute (anomalies de l'hémogramme associées, symptomatologie évocatrice...).

B Le myélogramme est indispensable pour confirmer le diagnostic, et la ponction médullaire permet de prélever une quantité suffisante de cellules tumorales afin de réaliser les études cytogénomiques et moléculaires. Ces analyses doivent être pratiquées en cas de bi- ou pancytopenie, ou de cytopénie isolée associée à un syndrome tumoral.

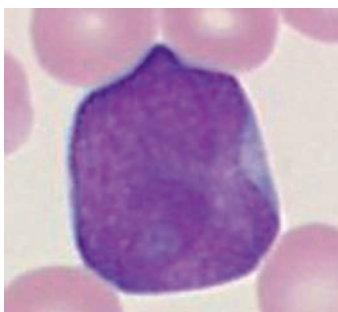


Fig. 4.6. B Cellule blastique de leucémie aiguë lymphoblastique, coloration May-Grünwald et Giemsa.

Source : Dr T. Boyer, CHU Amiens-Picardie.

Points clés

- **A** La confirmation du diagnostic de LA nécessite une ponction médullaire, permettant l'étude des blastes : cytologie (myélogramme), immunophénotypage, cytogénétique et biologie moléculaire.
- Il en existe deux grandes catégories : les LA lymphoblastiques et les LA myéloïdes.
- Les leucémies de l'enfant sont essentiellement des LA lymphoblastiques.
- Les LA myéloïdes touchent essentiellement l'adulte et leur fréquence augmente avec l'âge.
- **B** Certains facteurs favorisants sont connus, dont l'exposition préalable à des chimiothérapies ou à une radiothérapie anticancéreuses.
- **A** La présentation clinique est très variable. Certaines présentations nécessitent une prise en charge hématologique en urgence : manifestations hémorragiques, hyperleucocytose, LA promyélocytaire.
- Le diagnostic est suspecté devant des anomalies de l'hémogramme : cytopénie(s), blastes circulants
- Cytogénétique et biologie moléculaire sont indispensables pour définir traitement et pronostic.
- Un envahissement neuroméningé doit parfois être recherché par ponction lombaire.
- La survenue d'une CIVD est quasi constante dans la LA promyélocytaire.
- **B** Le traitement varie selon les types de LA, mais comprend en général une chimiothérapie, associée ou non à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

► Questions isolées

B QI 1

Parmi les propositions suivantes concernant la leucémie aiguë myéloïde, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** elle peut être secondaire à l'évolution d'une aplasie médullaire post-hépatite virale
- B** elle peut être secondaire à une infection sévère
- C** elle peut être favorisée par l'exposition au benzène
- D** elle peut être favorisée par l'obésité
- E** elle peut être secondaire à l'évolution d'un syndrome myélodysplasique

A QI 2

Quel est le premier diagnostic à évoquer chez une femme de 30 ans présentant une thrombose veineuse du membre inférieur associée à une pancytopénie et une CIVD ?

- A** une leucémie aiguë lymphoblastique
- B** un choc infectieux
- C** un syndrome des antiphospholipides
- D** une leucémie aiguë promyélocytaire
- E** un syndrome myélodysplasique

A QI 3

Quelle caractéristique présente l'anémie révélatrice d'une leucémie aiguë myéloïde ?

- A microcytaire régénérative
- B microcytaire arégénérative
- C macrocytaire régénérative
- D normocytaire arégénérative
- E normocytaire régénérative

B QI 4

Quel examen ne fait pas partie de l'exploration classique d'une suspicion de leucémie aiguë au diagnostic ?

- A hémogramme
- B myélogramme
- C analyse cytogénétique des blastes médullaires par caryotype
- D immunophénotype des blastes médullaires
- E biopsie ostéoméduillaire

A B QI 5

Un interne des urgences vous présente le cas d'un jeune homme de 25 ans hospitalisé pour des pétéchies des membres inférieurs et des gingivorragies, dans un contexte de fièvre à 39 °C avec des frissons. Les explorations biologiques révèlent une hémoglobine à 10 g/dL (100 g/L), un VGM à 85 fL, des plaquettes à 40 G/L, des leucocytes à 4 G/L, des polynucléaires neutrophiles à 0,8 G/L, des monocytes à 0,4 G/L, des lymphocytes à 2 800 G/L **B** avec au frottis sanguin l'absence de schizocytes et la présence de corps d'Auer en fagots, un TP à 45 %, un TCA à 45 s/30 s, un fibrinogène à 0,8 g/L.

- A** Quel est le diagnostic le plus probable ?
- A une aplasie médullaire
 - B une hémophilie A de découverte tardive
 - C un syndrome infectieux sévère
 - D une leucémie aiguë lymphoblastique
 - E une leucémie aiguë promyélocytaire

► Réponses**QI 1**

Réponse : C, E

QI 2

Réponse : D

QI 3

Réponse : D

QI 4

Réponse : E

QI 5

Réponse : E