



## Item312-Leucémies aiguës

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification).		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
<p>- Leucémies aiguës de l'adulte - Guide ALD HAS 2011</p> <p>- Polycopié national: <a href="#">Leucémie aiguë</a> - SFH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolifération monoclonale médullaire</li> <li>- LAM II: RCT / SMP / toxique / T21</li> <li>- Insuffisance médullaire / Sd tumoral</li> <li>- Anémie / thrombopénie / neutropénie</li> <li>- Fond d'oeil / ex. neuro / PL et LCR</li> <li>- Hyperleucocytose / !! à la leucostase</li> <li>- Frottis: blastes / corps d'Auer / hiatus</li> <li>- Myélogramme: blastes &gt; 20% / riche</li> <li>- L/M: cytochimie / immunophénotype</li> <li>- MPO(+) CD13-33 ≠ CD 20-10 / 5-7</li> <li>- Pronostic: caryotype / b. moléculaire</li> <li>- Bilan infectieux / rénal / CIVD / PL</li> <li>- Pré-T: ETT / BHC / HLA / sperme</li> <li>- Facteurs pronostiques (7)</li> <li>- Rémission ≠ guérison / survie 5 ans</li> <li>- Chimio d'induction / de consolidation</li> <li>- Prise en charge 100% / soutien psy...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules immatures = blastes</li> <li>- Fièvre = isolement / plt / ABT</li> <li>- Cryoconservation au CECOS</li> <li>- Leucostase = CI aux CGR</li> </ul>

### Généralités

#### Définitions

- Leucémie: prolifération monoclonale médullaire de cellules **immatures** (blastes)
- Deux types de leucémies aiguës selon la lignée de provenance des blastes
  - Lignée myéloïde (GR-P-PN) → leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
  - Lignée lymphoïde (LB-LT) → leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

#### Epidémiologie

- Incidence = 3500 cas de leucémie aiguë en 2010 (1% de l'ensemble des cancers).
- LA myéloblastique
  - Terrain = adulte +++ (pic: 60-65ans)
  - Facteurs de risque → LAM secondaires (20% des cas)
    - Toxiques: benzène / solvants / tabac
    - Radiothérapie (et radiations ionisantes) ou chimiothérapie (alkylants, inhibiteurs de la topo-isomérase II, antimétabolites)
    - Syndromes myélodysplasiques
    - SMP: LMC ++ / maladie de Vaquez (cf [Syndromes myélodysplasiques](#))

- Génétiques: trisomie 21 / maladie de Fanconi / Recklinghausen (NF1) / Klinefelter / déficits immunitaires congénitaux
- LA lymphoblastique
  - Terrain = enfant +++ (pic: 2-5ans)
  - Facteurs de risque
    - Toxiques: benzène, solvants
    - Radiations ionisantes in utero
    - Syndrome myéloprolifératif: LMC seulement

## Diagnostic

### Examen clinique

- Interrogatoire
  - Terrain
    - Adulte = LAM (à 80%) ≠ Enfant = LAL (à 80%)
    - Rechercher une **étiologie** +++ : RCT / LMC / toxiques
  - Signes fonctionnels généraux
    - **AEG** ++ (asthénie inhabituelle et durable) / sueurs nocturnes / fièvre
- Positif = syndrome d'insuffisance médullaire aigu +++
  - par prolifération médullaire des blastes
  - Syndrome anémique (sur anémie: cf Anémie chez l'adulte et l'enfant)
    - Pâleur / asthénie / dyspnée d'effort / tachycardie
  - Syndrome infectieux (sur neutropénie: cf Fièvre chez un patient immunodéprimé)
    - Fièvre isolée / angine / infections (pneumopathie, abcès)
  - Syndrome hémorragique (sur thrombopénie: cf Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant)
    - Purpura / épistaxis / gingivorragie / hémorragies digestives / hématomes spontanés, etc
    - !! Fond d'oeil et examen neurologique pour hémorragie profonde
- Extension = syndrome tumoral
  - par envahissement d'organes périphériques par les blastes
  - Bilan d'extension clinique des LAL
    - Atteinte hémato: hépato-splénomégalie (**HSMG**) / ADP
    - Atteinte **neuro**: syndrome méningé / NC (hypoesthésie de la houpe du menton (V3), diplopie)
    - Atteinte ORL: amygdale / !! rechercher un foyer infectieux
    - Atteinte gonadique: testicules ++
    - Atteinte médiastinale (T: thymus / B: Gg): syndrome cave supérieur ++
    - Atteinte osseuse: douleurs
  - Bilan d'extention clinique des LAM
    - Hépato-splénomégalie (HSMG) / ADP
    - Atteinte **cutanéomuqueuse**: hypertrophie gingivale / hématomes (M4-M5) / nodules dermiques (leucémides)
- Gravité = recherche d'une complication aiguë (4)
  - Celles de l'insuffisance médullaire: **fièvre (A savoir !)** / anémie mal tolérée (ECG)
  - CVD: ecchymoses ou bulles hémorragiques / complications thrombotiques
  - Syndrome de lyse tumorale: diurèse pour l'IRA / ECG pour l'hyperkaliémie
  - Leucostase cérébrale ou pulmonaire: confusion-Glasgow / détresse respiratoire

### Examens complémentaires

- Pour diagnostic positif
  - NFS-plaquettes avec frottis
    - Anémie: normocytaire / normochrome / arégénérative (cf Anémie chez l'adulte et l'enfant)
    - Neutropénie (PNN < 1500/mm<sup>3</sup>) / thrombopénie (P < 150 000/mm<sup>3</sup>)
    - **Hyperleucocytose** (> 10 000/mm<sup>3</sup>): Si blastose circulante (de plus mauvais pronostic)
    - Pancytopénie si pas de blastose circulante
    - **Remarque**: hyperlymphocytose ou pancytopénie possible que ce soit une LAL ou une LAM
    - **Au frottis +++ :** **blastos** circulants / corps d'Auer / hiatus de maturation (myélémie déséquilibrée)
  - Ponction médullaire (5) +++
    - En **urgence** devant toute pancytopénie (même sans blastes !); comprend:
      - **Myélogramme (analyse cytologique)**
        - **Infiltrat blastique > 20%** (OMS; FAB >30%; en pratique souvent > 90%)
        - Moelle riche (hypercellulaire) avec diminution des lignées normales
        - **Hiatus** de maturation / corps de Auer si LAM (M3 et M2 ++)
      - **Immunophénotypage**
        - **Marqueurs myéloïdes**: CD13 / CD33 → LAM (quel que soit le type)
        - **Marqueurs lymphoïdes**: B (CD 19-20-22-10) / T (CD 1-2-3-5-7)

- **Caryotype**
  - Anomalies chromosomiques fréquentes (translocation, réarrangement..)
  - → marqueurs **pronostiques** majeurs des leucémie aiguës +++
- **Analyse cytochimique**
  - Activités enzymatiques: myéloperoxydase (**MPO**) et estérases
  - Permet de distinguer les LAM (MPO positif) des LAL (négatif)
- **Biologie moléculaire (PCR / FISH)**
  - Intérêt pronostique et pour le classement
  - Recherche ré-arrangement: transcrits de fusion (pour suivi ++)
  - Recherche de mutations ponctuelles (leucémogénèse)
- **Pour évaluation du retentissement (5)**
  - **Marqueur tumoral = LDH**
    - LDH pour évaluation de la masse tumorale
  - **Recherche d'un foyer infectieux (A savoir !)**
    - VS-CRP / hémocultures / ECBU / radio thorax
    - Coprocultures / prélèvement de gorge / panoramique dentaire
  - **Recherche d'une CIVD**
    - Bilan d'hémostase: D-dimères / TP-TCA / fibrinogène / PDF
    - **Fond d'oeil:** recherche une hémorragie rétinienne
  - **Recherche d'un syndrome de lyse tumorale**
    - Créatinine (IRA) / iono (hyperkaliémie) / calcémie (hypocalcémie) / phosphatémie (hyperphosphatémie) acide urique (hyperuricémie)
    - LDH et uricémie (↑↑) / GDS: acidose métabolique
    - **!! Remarque:** hypokaliémie initiale de transfert: à respecter +++
  - **Recherche d'une atteinte méningée**
    - **!!** Seulement **après** recherche +/- correction d'une CIVD +++ (A savoir !)
    - **PL** et analyse du LCR après diminution de la blastose circulante car risque de dissémination lors de la ponction (si LAL +++): éléments >5/mm<sup>3</sup> dont blastes
- **Pour bilan pré-thérapeutique**
  - **Bilan pré-transfusionnel:** Gpe-Rh-RAI / sérologies: VIH-VHB-VHC
  - **Bilan pré-chimiothérapie:** cf [Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers\(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie\). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.](#) dont **ETT** (cf anthracycline)
  - **Bilan pré-allogreffe: typage HLA** (patient et fratrie)
  - **!!** NPO cryoconservation du sperme au CECOS (A savoir !)

## Classifications

### Classification FAB des LAM

Type de LAM	Myélogramme	Clinique	
M0	LAM à $\neq^{\circ}$ minime	<ul style="list-style-type: none"> <li>● blastes <b>immatures</b> sans Auer</li> <li>● MPO/EST (-) / CD13/33 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mauvais pronostic</li> </ul>
M1	LAM sans $\neq^{\circ}$ granuleuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Myéloblastes peu granuleux</li> <li>● MPO/EST (+) / CD 13/33 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Insuffisance médullaire +++</li> <li>● Syndrome tumoral rare</li> </ul>
M2	LAM avec $\neq^{\circ}$ granuleuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Myéloblastes avec corps de Auer</li> <li>● MPO/EST (+) / CD 13/33 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SMG et T extra-hémato</li> <li>● Bon pronostic si t(8;21)</li> </ul>
M3	LAM à promyélocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Corps de Auer</b> +++ / « en fagots »</li> <li>● MPO/EST (+) / CD 13/33 (+)</li> <li>● PML-RAR t(15,17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>!!</b> pancytopenie et <b>CIVD</b></li> <li>● → urgence +++</li> </ul>

M4	LAM myélo-monocytaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixte: myéloblastes / monocytes</li> <li>EST(+) avec inhibition par <b>NaF</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hypertrophie gingivale</b></li> <li><b>Leucostase</b> méningée</li> <li>CMD / Sd de lyse tumorale</li> <li>Néphropathie aux lysozymes</li> </ul>
M5	LAM monoblastique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monoblastes</li> <li>EST(+) avec inhibition par <b>NaF</b></li> </ul>	
M6	LAM érythroblastique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myéloblastes + érythroblastes</li> <li>MPO/EST +/- et Glycophorine A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mauvais pronostic</li> </ul>
M7	LAM mégacaryocytaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mégacaryocytes et fibrose</li> <li><b>MPO/EST (-)</b> mais CD13/33 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mauvais pronostic</li> <li><b>T21 ++ / myélofibrose</b></li> </ul>

**Leucémies aiguës lymphoblastiques**

- Classification immuno-phénotypique +++

LAL B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Marqueurs B: CD19 / CD20 / <b>CD10-CALLA</b></li> <li>Ig intra-cytoplasmique sauf si LAL pré-pré-B</li> <li>Ig de surface sauf LAL pré-pré-B et pré-B</li> <li>Marqueurs T négatifs</li> </ul>
LAL T	<ul style="list-style-type: none"> <li>Marqueurs pan-T: <b>CD2 / CD5 / CD7</b></li> <li>Selon la différenciation : CD 1 CD3 CD4 CD8</li> </ul>

- Classification FAB

	LAL 1	LAL 2	LAL 3 (leucémie de Burkitt)
% et terrain	80% - <b>Enfants</b>	20% - <b>Adultes</b>	Rare (3%)
Taille des c.	Petite	Grande	Moyenne
Rapport N/C	↑↑ (pas de cyto)	+/-	↓↓ (cyto abondant)
Chromatine	homogène	en motte	variable
Nucléole	absent	Volumineux	présent
Membrane c.	régulière	irrégulière (encoches)	régulière

## Evolution

**Quel que soit le type de leucémie aiguë**

- Evolution naturelle
  - Toujours défavorable en l'absence de traitement +++
  - Rémission complète après Tt d'induction le plus souvent: 70-80% des cas au total
  - Mais taux de **rechute** important (20-30% des LAM sont en rémission à 3ans...)
- Complications (4 en aigu)
  - Liées à l'insuffisance médullaire: hémorragie / neutropénie fébrile / anémie
    - !! toute fièvre chez un patient leucémique est une urgence vitale (**A savoir !**)
    - Bilan infectieux en urgence: hémocultures / ECBU / RTx / retrait PAC ++
    - Isolement protecteur et ABT probabiliste en urgence: Tazo + aminoside IV
  - Syndrome de lyse tumorale (5) +++
    - Secondaire à la lyse des blastes (spontanée ou induite par la chimiothérapie)
    - **IRA** par NTA / hyperuricémie ++ / acidose / hyperkaliémie / hypocalcémie
  - Coagulation intra-vasculaire disséminée (cf **Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant**)
    - Dans les LAM M3 ++ / syndrome thrombotique et hémorragique urgence vitale
    - Diagnostic: D-Dimères > 500ng/mL + TP < 50% ou P < 50 000/mm3
  - Leucostase
    - Pulmonaire = SDRA: Sd alvéolo-interstitiel + PaO2/FiO2 < 200 (cf **Détresse respiratoire aiguë du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte.**)
    - Cérébrale = confusion / troubles de la conscience / coma (!! faire le FO)
  - Complications chroniques

- **Iatrogènes:** IC sur anthracyclines / corticoïdes.. (Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.)
- **Evolutives:** rechute et décès

#### Facteurs pronostiques

- **Quel que soit le type de leucémie aiguë +++ (7)**
  - Terrain: âge et comorbidités
  - Hyperleucocytose élevée
  - Syndrome tumoral (neuro-méningé ++)
  - Type de LA (classification FAB)
  - Facteurs cytogénétiques
  - Etiologie: LA secondaires
  - Réponse au traitement incomplète ou longue
  - Score de performance OMS  $\geq 2$
- **Facteurs de mauvais pronostic pour les LAM**
  - Age +++ : âges extrêmes (NN et > 60ans)
  - Type de LAM: secondaire (FdR) et M0/M4/M5/M7
  - Evolution depuis un SMD ou un SMP
  - Syndrome tumoral et hyperleucocytose initiale
  - Cytogénétique: anomalies chromosomes **5-7-8** -(monosomie ++) et caryotype complexe (>3 anomalies)
  - (facteurs de bon pronostic: t(8;21) / inv(16) / **t(15-17)**)
  - Biologie moléculaire : duplication FLT3
  - Durée d'obtention de la rémission complète longue
- **Facteurs de mauvais pronostic pour les LAL**
  - **Age:** < 1an ou > 10ans (meilleur si 2-10ans)
  - Sexe: masculin et race: noire
  - Immunophénotype: **LAL** / B sans CD10
  - Type de LAL:
  - Hyperleucocytose initiale (pour les LAL B)
  - Cytogénétique et biologie moléculaire :
    - Bon pronostic : hyperdiploïdie
    - Mauvais pronostic : complexe, mutation Ikaros, translocation Bcr-Abl
  - Réponse au **Tt** incomplète ou longue +++
  - Atteinte méningée

#### Rémission et survie

- **Pour les LAM**
  - Rémission complète = 75% et survie à 5ans = 30%
- **Pour les LAL: selon le terrain +++**
  - **Enfants:** rémission complète > 95% et survie à 5ans = 80%
  - **Adultes:** rémission complète = 80% et survie à 5ans = 30%

## Traitement

#### Prise en charge

- Hospitalisation en urgence / en hématologie
- **!! Isolement protecteur** si patient neutropénique (**A savoir !**)
- Bilan diagnostique / du retentissement / pré-thérapeutique
- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (**RCP** / PPS)

#### Tt curatif = chimiothérapie

- **Phase d'induction**
  - **Objectif:** obtention de la **rémission complète**
    - Normalisation de la clinique et NFS-P/myélogramme (blastes < 5%)
  - **Modalités: polychimiothérapie séquentielle**
    - **LAM:** anthracycline + aracytine
    - **LAL:** vincristine + corticoïdes (+++) + L-asparaginase + cyclophosphamide + anthracycline
  - **!! Remarque: si envahissement méningé**
    - Chimiothérapie intra-thécale (MTX) + radiothérapie crânio-méningée
- **Phase de consolidation**
  - **Objectif** = prolonger la rémission
  - **Modalités:** polychimiothérapie moins intensive
- **+/- Intensification**
  - En vue d'une allogreffe de CSH si chimiorésistance

- Phase d'entretien
  - !! seulement si pas d'intensification (greffe)
  - **Objectif:** éviter les rechutes à distance
  - **Modalités:** chimiothérapie ambulatoire pendant **2-3ans**

#### Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- Indications
  - toutes les LAM sauf très bon pronostic (LAM3, Inv16 et CFBF)
  - LAL selon facteurs pronostiques initiaux (cytogénétique++ hyperleucocytose) ou si résistance ou rechute
  - !! **compatibilité HLA** complète nécessaire (**que** la fratrie: 1/4 de chance)
- Modalités
  - Intensification pré-greffe: chimiothérapie +/- radiothérapie corps entier
  - → action anti-tumorale / vacuité médullaire / IS (action anti-rejet)
  - Puis injection IV des progéniteurs issus de la moelle du donneur
  - Immunothérapie anti leucémique par l'effet Graft versus Leukemia (GvL)
- Complications
  - M. veino-occlusive = occlusion non thrombotique des v. sinusoides hépatiques
  - Maladie du greffon contre l'hôte (GvH) aiguë: érythème / diarrhée / cholestase

#### Tt des complications +++

- Syndrome de lyse tumorale
  - **Hyperhydratation** parentérale +++ avec surveillance diurèse et ionogramme 2 à 3 fois par jour
  - **Hypo-uricémiant:** urico-freinateur (allopurinol PO) ou **uricolitique IV** (++)
  - Discuter diurèse forcée (furosémide / sans K+) / épuration extra-rénale rare
  - !! Prévention = fractionnement des 1ères doses de chimio + surveillance bio.
- Neutropénie fébrile (cf **Fièvre chez un patient immunodéprimé**)
  - **Prévention: isolement** protecteur / bains de bouche
  - **ABT:** probabiliste et en urgence: Tazocilline® +/- aminoside (si choc) +/- vancomycine (si point d'appel pour staph)
- CIVD (cf **Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant**)
  - Transfusion de PFC pour correction du TP (> 40%) et du fibrinogène (> 1g/dL)
  - Transfusion de CP pour correction de la thrombopénie (si P < 50 000/mm<sup>3</sup>)
  - Aucun Tt réellement efficace pour sd thrombotique (parfois: HNF, ATIII, prot.C..)
  - Démarrer la chimiothérapie en urgence vitale +++ (Acide rétinoïque si LAM3)
- Leucostase
  - Transfert en REA / oxygénothérapie +/- leucaphérèse (cytaphérèse)
  - !! Contre-indication à la transfusion de CGR: aggravation (**A savoir !**)
- Support transfusionnel pour l'aplasie post-chimiothérapie
  - Si anémie < 8g/dL → CGR (sauf leucostase: contre-indiqué +++)
  - Si thrombopénie < 20 000/mm<sup>3</sup> → concentrés plaquettaires
- Prise en charge des autres ES de la chimiothérapie
  - Anti-émétiques / prothèse capillaire, etc (cf **Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers**(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.)

#### Mesures associées (cf **Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie dont le stade de soins palliatifs abordant les problématiques techniques, relationnelles, sociales et éthiques. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillanc**)

- Inclusion dans un protocole de recherche clinique
- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge psychologique: soutien
- Prise en charge sociale: 100% (ALD)
- Prise en charge palliative

#### Surveillance

- **Clinique:** recherche des C° / tolérance du Tt +++ / insuff. médullaire / signes de rechute
- **Paraclinique:** NFS-P et myélogramme pour efficacité et tolérance
- **Attention cas particulier la LAM 3 +++ :**
  - Urgence vitale de l'hématologie
  - souvent pancytopénie, rarement leucocytose sanguine
  - CIVD brutale classique avec risque de décès par complication hémorragique
  - Blocage de maturation par déficit en acide rétinoïque
  - Traitement spécifique par Association Chimiothérapie ou Arsenic avec l'acide transrétinoïque (ATRA)
  - > 90% de rémission et de guérison sans greffe, mais risque élevé de décès en phase précoce par CIVD et syndrome de différenciation sous (ATRA)

## Synthèse pour questions fermées

Quelles sont les 6 urgences en cas de suspicion de leucémie aiguë ?

- Anémie mal tolérée
- Neutropénie fébrile
- Syndrome hémorragique
- CVD
- Syndrome de lyse tumorale
- Leucostase

Quels sont les 5 examens à réaliser sur un myélogramme pour classer une leucémie aiguë ?

- Cytologie
- Immunophénotypage
- Biochimie
- Cytogénétique
- Biologie moléculaire

1 forme de LAM à bon pronostic si prise en charge rapide (non compliquée)

- LAM 3 à promyélocytes t15,17 (PML-RARa) traitée par l'acide transrétinoïque

3 hypothèses devant une dyspnée au cours d'une LAM ?

- Anémie
- Pneumopathie infectieuse
- Leucostase pulmonaire

Comment évalue-t-on la maladie résiduelle après rémission complète ?

- Suivi par biologie moléculaire