

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: Leucémie aiguë - SFH</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération monoclonale médullaire - LAM II: RCT / SMP / toxique / T21 - Insuffisance médullaire / Sd tumoral - Anémie / thrombopénie / neutropénie - Fond d'oeil / ex. neuro / PL et LCR - Hyperleucocytose / !! à la leucostase - Frottis: blastes / corps d'Auer / hiatus - Myélogramme: blastes > 20% / riche - L/M: cytochimie / immunophénotype - MPO(+) CD13-33 ≠ CD 20-10 / 5-7 - Pronostic: caryotype / b. moléculaire - Bilan infectieux / rénal / CIVD / PL - Pré-T: ETT / BHC / HLA / sperme - Facteurs pronostiques (7) - Rémission ≠ guérison / survie 5 ans - Chimio d'induction / de consolidation - Prise en charge 100% / soutien psy... 	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules immatures = blastes - Fièvre = isolement / plt / ABT - Cryoconservation au CECOS - Leucostase = CI aux CGR

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 houppe 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/mm³) / thrombopénie (P < 150 000/mm³)
 - **Hyperleucocytose** (> 10 000/mm³): Si blastose circulante (de plus mauvais pronostic)
 - Pancytopenie si pas de blastose circulante
 - **Remarque**: hyperlymphocytose ou pancytopenie 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 pancytopenie (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/mm3 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° minime	<ul style="list-style-type: none"> ● blastes immatures sans Auer ● MPO/EST (-) / CD13/33 (+) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mauvais pronostic
M1	LAM sans \neq° granuleuse	<ul style="list-style-type: none"> ● Myéloblastes peu granuleux ● MPO/EST (+) / CD 13/33 (+) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Insuffisance médullaire +++ ● Syndrome tumoral rare
M2	LAM avec \neq° granuleuse	<ul style="list-style-type: none"> ● Myéloblastes avec corps de Auer ● MPO/EST (+) / CD 13/33 (+) 	<ul style="list-style-type: none"> ● SMG et T extra-hémato ● Bon pronostic si t(8;21)
M3	LAM à promyélocytes	<ul style="list-style-type: none"> ● Corps de Auer +++ / « en fagots » ● MPO/EST (+) / CD 13/33 (+) ● PML-RAR t(15,17) 	<ul style="list-style-type: none"> ● !! pancytopenie et CIVD ● → urgence +++

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

Leucémies aiguës lymphoblastiques

- Classification immuno-phénotypique +++

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

- Classification FAB

	LAL 1	LAL 2	LAL 3 (leucémie de Burkitt)
% et terrain	80% - Enfants	20% - Adultes	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 ≥ 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: **LALT** / 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 **uricolytique 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/mm³)
 - 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/mm³ → 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