

Leucémies aiguës

Item n°162 : Diagnostiquer une leucémie aiguë

Hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur maturation.

Fréquence : 4 /100 000 habitants par an.

Cause : inconnue, mais dans 10% des cas rôle de certains facteurs comme les radiations ou les chimiothérapies antérieures, le benzène, la trisomie 21.

Maladie de l'enfant pour les leucémies lymphoblastiques et de l'adulte pour les formes myéloblastiques.

Physiopathologie de la leucémogénèse aiguë

-un processus X va transformer un précurseur médullaire appartenant à une lignée médullaire normale (granuleuse, lymphoïde, mégacaryocytaire, érythrocytaire).

-La cible de cet événement est une cellule immature (cellule souche leucémique) qui va donner naissance à un clone par prolifération et différenciation limitée. Le clone leucémique est donc soumis à une hiérarchie avec une minorité de cellules souches leucémiques capables de s'autorenouveler et une majorité de cellules leucémiques bloquées à un stade donné de la différenciation hématopoïétique (blastes en différenciation terminale). Le compartiment des cellules souches représente ainsi la cible critique du traitement. On comprend aussi que si la transformation a touché les cellules souches les plus immatures, la maladie est en théorie incurable et que la seule stratégie de traitement curateur est la greffe de moelle allogénique.

-Cette accumulation de blastes va inhiber l'hématopoïèse normale (syndrome d'insuffisance médullaire). Le mécanisme de cette inhibition est mal connu. Pourtant, c'est bien l'insuffisance médullaire, plus encore que la prolifération tumorale, qui est responsable des complications les plus fréquentes de cette maladie redoutable (infections du fait de la neutropénie, hémorragies du fait de la thrombopénie).

Le tableau clinique

➤ L'insuffisance médullaire

-L'anémie (pâleur, dyspnée, tachycardie, angor, vertiges).

-L'infection (neutropénie): angines, stomatites, cellulites, pneumopathies, septicémies.

-Les signes hémorragiques (thrombopénie): purpura cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, hémorragies neuroméningées, souvent fatales.

-Ce tableau n'est pas différent de celui d'une aplasie médullaire sévère.

➤ Le syndrome tumoral

-adénopathies superficielles ou profondes (masse médiastinale).

-hépatomégalie.

-splénomégalie.

-atteinte viscérale : cutanée (leucémides), hyperplasie gingivale, pleuro-péricardique, méningée, testiculaire, osseuse.

- Ce tableau n'est pas observé dans une aplasie médullaire.

➤ Les signes cliniques d'extrême gravité :

Ils constituent des urgences thérapeutiques.

- le syndrome hémorragique diffus par CIVD de certaines formes myéloblastiques (surtout M3). Il est lié à la libération par les blastes de substances entraînant CIVD et ou fibrinolyse.
- la leucostase liée à une leucoblastose sanguine majeure (>100 000/mm³) responsable d'une détresse respiratoire ("poumon hyperleucocytaire") ou de complication métabolique (insuffisance rénale par hyperuricémie).

Signes biologiques

➤ L'hémogramme

-Leucocytes : si la neutropénie est quasi constante, le taux de leucocytes est très variable, fonction de la quantité de blastes circulants : on peut observer ainsi des hyperleucocytoses majeures (lié à une leucoblastose majeure), un taux normal de leucocytes (la formule leucocytaire fait alors apparaître une certaine proportion de blastes), voire une leucopénie avec absence de blaste circulant, simulant une aplasie médullaire). L'élément important de la formule leucocytaire est l'absence de myélémie (présence dans le sang de précurseurs granuleux, type myélocytes ou métamyélocytes). On parle alors de "hiatus leucémique" (absence de forme intermédiaire entre blaste et polynucléaire). Ce trait est caractéristique des LA et les oppose au syndrome myéloprolifératif où la myélémie est importante.

-anémie arégénérative.

- thrombopénie : celle-ci constitue un risque hémorragique si < 10000 ou < 20000 si infection associée.

➤ le myélogramme

Indispensable au diagnostic et à la classification.

Il peut être réalisé quelque soit les conditions d'hémostase (cette remarque tient aussi pour les malades sous anticoagulants), contrairement à la biopsie ostéo-médullaire (BOM).

Il est complété par une étude immunocytochimique, une étude cytogénétique et une étude par biologie moléculaire.

Il montre :

-moelle riche

-infiltrée par au moins 20% de blastes (souvent 90-100%)

-diminution des lignées cellulaires normales.

➤ hémostase

-troubles de l'hémostase primaire: thrombopénie.

-CIVD: dans les LA promyélocytaire : thrombopénie (le mécanisme de celle-ci est donc mixte : défaut de production et consommation), cette consommation peut être majeure et responsable d'une inefficacité transfusionnelle plaquettaire; diminution du V et du VIII, diminution du fibrinogène (un taux de fibrinogène < 1 g représente un facteur risque majeur).

Il s'associe un taux élevé de PDF et un déficit en AT III. Les troubles de l'hémostase conditionne, encore davantage que le risque infectieux, la réactivité de prise en charge. Avant les résultats du myélogramme, la constatation de signes de CIVD/fibrinolyse traduit explicitement un danger de mort et nécessite la prise de contact en urgence auprès du centre de référence.

➤ autres manifestations biologiques

-hyperuricémie

-LDH augmentées

La classification des leucémies aiguës

Les LA sont classées en fonction de leur lignée d'origine et du niveau de blocage de maturation des blastes en se basant sur leur morphologie, leurs marqueurs de surface (l'immunophénotypage), l'immunocytochimie et en particulier la réaction des myéloperoxydases (MPO) et sur les anomalies chromosomiques (cytogénétiques ou biologie moléculaire).

La classification est fondamentale car elle guide le traitement et le pronostic

➤ Les LA lymphoblastiques

-cliniquement : fréquence du syndrome tumoral, des localisations méningées et testiculaires. Une grosse masse médiastinale évoque le diagnostic de LAL T.

-cytologie : blastes de petite taille, arrondis, noyau à chromatine fine et nucléolée, cytoplasme réduit.

-cytochimie : MPO négative.

-immunocytochimie : on distingue 2 grands types immunologiques

-les LAL T: CD2+, CD7+, CD3 intracytoplasmique, autres marqueurs T

- les LAL B classiques : CD19, DR+, CD10+ -, CD 20 +-

NB : une forme particulière : les B matures (LA de type Burkitt avec translocation 8;14)

-cytogénétique : (anomalie acquise propre au clone) :

*anomalie de ploïdie

*t (9 ;22) +++++ (variant du chromosome Philadelphie), fréquence :40% chez les sujets >60 ans) : cette forme est à reconnaître du fait des implications thérapeutiques par inhibiteurs de tyrosine kinase.

*t (8 ;14) (LA de type Burkitt)

*les autres: t(4 ;11),t(11 ;14)

➤ Les LA myéloblastiques

-cytologie : blastes de grande taille, noyau jeune, cytoplasme riche en grains azurophiles (batonnets de Auer)

LAMo granulocytaire peu différenciée

LAM 1, M2 :granulocytaire différenciée

LAM 3 promyélocytaire: CIVD++++, t (15;17).

LAM 4 myélomonocytaire:

LAM 5 monocytaire: tumeurs et méninges, mauvais pronostic

LAM 6 érythroblastique

LAM 7 mégacaryoblastique

-cytochimie : MPO positive

-immunocytochimie : Ag de la lignée myéloïde :

CD 13, 33, 34, 117 pour les M0-M5,

CD36 et GlyA pour les M6

CD41 pour les M7.

-*caryotype* : fondamental pour établir le pronostic : bon, intermédiaire, mauvais. Cette information est décisionnelle pour le traitement +++

*t(15 ;17) (risques immédiats de DC par CIVD, mais ensuite bon pronostic)

*t(8 ;21), inv 16,(anomalies de bon pronostic)

*caryotype normal (pronostic intermédiaire).

*del 5, del 7, t(;22) et caryotypes complexes (anomalies de mauvais pronostic)

Facteurs pronostic

- Dans les LAL : bon pronostic du jeune âge, de l'absence d'hyperleucocytose >30 000/mm³, les formes T, l'absence de t(9;22) ou t(4 ;11) ou t(11 ;14).
- Dans les LA myéloblastiques : rôle majeur des anomalies cytogénétiques (cf supra).

Diagnostic différentiel

Se pose en fait peu :

-MNI (dans les LAL de l'enfant mais médullogramme non blastique)

-aplasies (pas de syndrome tumoral, moelle pauvre sans blastes : attention, ce diagnostic ne peut être posé que par la BOM)

-myélodysplasies (atypies cellulaires des myelodysplasies, blastose absente ou modeste, inférieure à 20%). Forme frontière entre AREB2 et LAM (voir cours MDS).

-acutisation de syndrome myéloprolifératif : ex : acutisation de maladie de Vaquez (voir cours Polyglobulie) ou acutisation de leucémie myéloïde chronique.

Traitement

- *Principe:*

Il évolue en plusieurs phases :

-l'obtention de la réponse complète par chimiothérapie d'induction

-le traitement de consolidation (chez un malade en rémission complète) par une chimiothérapie comparable à celle de la phase d'induction ou par un traitement à haute dose avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques.

-le traitement d'entretien parfois , il peut durer 2 ans.

-les risques essentiels sont les risques iatrogènes des phases d'induction et de consolidation et les risques de rechute.

- *Moyens:*

-la chimiothérapie : les drogues sont variables suivant les types de LA et la gravité.

-la greffe de cellules souches hématopoïétiques: allogreffe ou autogreffe

-la réanimation hématologique : joue un rôle capital (TS, infections, métaboliques, alimentation)

- *Indications et résultats*

- LAL:

-enfant: 70% de guérison par chimiothérapie conventionnelle

-adulte:

-80% de RC

-mais seulement 30% de guérison par chimiothérapie conventionnelle

-mais importance des facteurs pronostic++++

-allogreffe de moelle si donneur HLA identique familial : guérison 60%

- LAM :

-70% de RC

-35% de guérison par chimiothérapie conventionnelle

importance des facteurs pronostics

-50% de guérison par allogreffe de moelle si donneur HLA identique ou par autogreffe.

Mots-clés : menace hémorragique (M3), menace métabolique (LA hyperleucocytaire), classification FAB, cytogénétique, stratification des facteurs risques.