

Leucémies

Leucémies aiguës

- Anémie
- Thrombopénie (syndrome hémorragique)
- Agranulocytose (neutropénie fébrile, angine nécrotique, pneumopathie)

1. Syndrome tumoral évocateur de leucémie aiguë lymphoïde

Le syndrome tumoral est ici relativement fréquent (40 % des leucémies aiguës lymphoïdes) :

- polyadénopathie, le plus souvent symétrique ;
- splénomégalie ;
- hépatomégalie.

2. Syndrome tumoral évocateur de leucémie aiguë myéloïde

Il est moins fréquent et se voit surtout dans les leucémies aiguës à composante monoblastique :

- les leucémides : lésions tumorales cutanées arrondies, dures et parfois violacées. Elles peuvent apparaître rapidement dans les formes hyperleucocytaires (**fig. 2**) ;
- l'hypertrophie gingivale : les gencives peuvent parfois recouvrir le collet et la couronne dentaire ;
- les chloromes : il s'agit de véritables tumeurs des parties molles constituées de cellules blastiques. Elles sont appelées ainsi en raison de leur coloration verdâtre lorsqu'elles sont exposées à l'air libre. Cette couleur est liée à leur richesse en myéloperoxydase. Les chloromes peuvent être responsables de manifestations compressives (compression médullaire, compression digestive, compression des voies urinaires...).



FIGURE 2 Leucémides.

3. Syndrome tumoral présent à la fois dans les leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes

Les douleurs osseuses : certains patients décrivent une douleur osseuse spontanée, non calmée par les antalgiques simples et accentuée par la pression. Ces douleurs réveillent souvent le patient la nuit. Leur localisation est habituellement au niveau du bassin, du sternum, des côtes ou des épiphyses fertiles. Elles peuvent mimer une ostéite ou un rhumatisme articulaire, faisant errer le diagnostic.

Les atteintes neuroméningées : l'envahissement de la base du crâne se traduit par une anesthésie de la houppe mentonnière. On peut noter une atteinte des paires crâniennes. Un tableau franc de méningite est plus rare, et cet envahissement peut être asymptomatique.

L'atteinte testiculaire est bien plus fréquente lors des rechutes mais reste un élément clinique appartenant au syndrome tumoral à rechercher au diagnostic.

Le syndrome de leucostase doit être évoqué en cas de dyspnée et de troubles neurologiques accompagnant une hyperleucocytose blastique à plus de 100 000 éléments/mm³.

1. Hyperleucocytose blastique

Typiquement, ce type de présentation s'accompagne d'une thrombopénie et d'une anémie normo- ou macrocytaire arégénérative. L'hyperleucocytose blastique peut être modérée ou au contraire extrêmement élevée, constituant une urgence vitale.

Les automates utilisés en routine sont souvent peu performants pour identifier précisément les blastes : le contrôle des lames au microscope par un cytologiste entraîné s'impose donc devant toute anomalie de la formule sanguine.

2. Cytopénies

Une anémie normochrome arégénérative, souvent macrocytaire, une thrombopénie, une neutropénie (voire une agranulocytose) peuvent être les premiers signes révélateurs d'une leucémie aiguë, même en l'absence d'une blastose sanguine. L'atteinte de deux lignées ou plus doit être un signe d'alerte et impose un bilan médullaire.

3. Hémostase

Elle doit être explorée dans tous les cas, notamment à la recherche de signes de coagulation intravasculaire disséminée débutante ou déclarée.





Comment confirmer le diagnostic ?

Médullogramme

Leucémies aiguës myéloïdes

1. Épidémiologie

L'incidence des leucémies aiguës myéloïdes, globalement de l'ordre de 3/100 000 habitants/an, augmente avec l'âge : elles représentent 80 % des leucémies aiguës de l'adulte et seulement 20 % chez l'enfant.

Les facteurs de risque des leucémies aiguës myéloïdes restent encore peu connus. On parle de leucémie aiguë myéloïde secondaire lorsque celle-ci survient dans un contexte de facteur de risque identifié :

- certaines maladies congénitales sont des facteurs prédisposants : trisomie 21 ; maladies associées à un défaut de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, ataxie-télangiectasie, syndrome de Bloom) ; syndrome de Klinefelter ; syndrome de Wiskott-Aldrich ;
- exposition à des radiations ionisantes (antécédent de radiothérapie) ;
- exposition à des médicaments cytotoxiques dont les agents alkylants et les inhibiteurs de topo-isomérases ;
- exposition à des toxiques : benzène et ses dérivés ; tabac ; le rôle des pesticides et des solvants a été évoqué ;
- existence d'un syndrome myélodysplasique ou d'un syndrome myéloprolifératif.

Groupes pronostiques des leucémies aiguës myéloïdes selon l'ELN (*European Leukemia Net*)

Favorable	Intermédiaire I	Intermédiaire II	Défavorable
<ul style="list-style-type: none"> ■ t (8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1 = (AML1) CBFα-ETO ■ inv (16) (p13.1;q22) ou t (16;16) (p13.1;q22) CBFβ-MYH11 ■ Mutation NPM1 sans mutation FLT3-ITD (caryotype normal) ■ Mutation CEBPα (caryotype normal) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Caryotype normal <u>ET</u> ■ Mutation NPM1 et FLT3-ITD ■ Pas de mutation NPM1 et mutation FLT3-ITD ■ Pas de mutation NPM1 ni FLT3-ITD 	<ul style="list-style-type: none"> ■ t (9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL ■ Autre anomalie cytogénétique (ni favorable ni défavorable) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ inv (3) (q21;q26.2) ou t (3;3) (q21;q26.2) RPN1-EVI1 ■ t (6;9)(p23;q34) DEK-NUP214 ■ t (v;11) (v;q23) réarrangement MLL ■ - 5 or del (5q) ; - 7 ; abn (17p); caryotype complexe (ou monosomique)

Leucémies aiguës lymphoïdes

1. Épidémiologie

Les leucémies aiguës lymphoïdes sont les leucémies les plus fréquentes chez l'enfant, avec un pic vers l'âge de 5 ans.

En revanche, chez l'adulte, les leucémies aiguës lymphoïdes sont moins fréquentes que les leucémies aiguës myéloïdes.

Tout comme les leucémies aiguës myéloïdes, les facteurs de risque de leucémie aiguë lymphoïde restent mal déterminés.

On constate que l'incidence est nettement plus élevée dans les pays industrialisés et que certains facteurs sont prédisposants :

- certaines anomalies génétiques constitutionnelles : trisomie 21 ; ataxie-télangiectasie ;
- exposition à des cytotoxiques, inhibiteurs de topo-isomérase.

Le pronostic des leucémies aiguës lymphoïdes secondaires est également plus sombre que celui des leucémies aiguës lymphoïdes de novo.

Facteurs pronostiques des leucémies aiguës lymphoïdes

Facteurs pronostiques	Sous-type	Favorable	Défavorable
Âge	B et T	< 25 ans	> 55 ans
Leucocytose	B		> 30 G/L
	T		> 100 G/L
Immunophénotype	B		pro-B, CD10 – pré-B + réarrang. <i>MLL</i> CD20 +
	T	CD1a +	autres T CD56 +
Cytogénétique			t(9;22), <i>Abl-Bcr</i> t(4;11) 11q23 : réarrang. <i>MLL</i> –7 hypodiploïd./tétraploïd.
Biologie moléculaire	B + t(4;11)		mutation <i>Flt3</i> réarrangement <i>MLL</i>
	T	↑ <i>TLX1</i> ↓ <i>ERG</i> et <i>BAALC</i> mutation <i>NOTCH1</i> , <i>FBXW7</i>	↑ <i>HOX11L2</i> , <i>ERG</i>
Cinétique réponse	B et T	Corticosenibilité J – 7 - J0 Chimiosensibilité J + 7	
Maladie résiduelle après induction/consolidation	B et T phénotype / biologie moléculaire		> 10 ⁻⁴ = haut risque (HR) > 10 ⁻³ = très haut risque (VHR)

Complications

- CIVD
- Syndrome de leucostase
- Syndrome de lyse tumorale
- Neutropénie fébrile

CIVD

Association d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de coagulation

- Clinique

formes chroniques :

tableau muet- thromboses

formes aiguës : manifestations hémorragiques et thrombotiques

- Biologique: si D-dimères élevés et si un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation

paramètre	<i>majeur</i>	<i>mineur</i>
plaquettes	< 50	50 à 100
Taux de prothrombine	< 50	50 à 65
fibrinogène		< 100

Leucostase

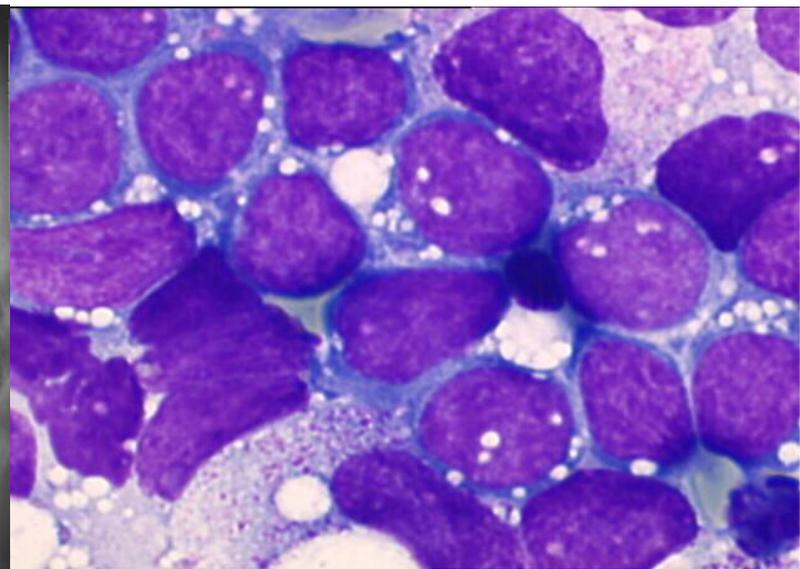
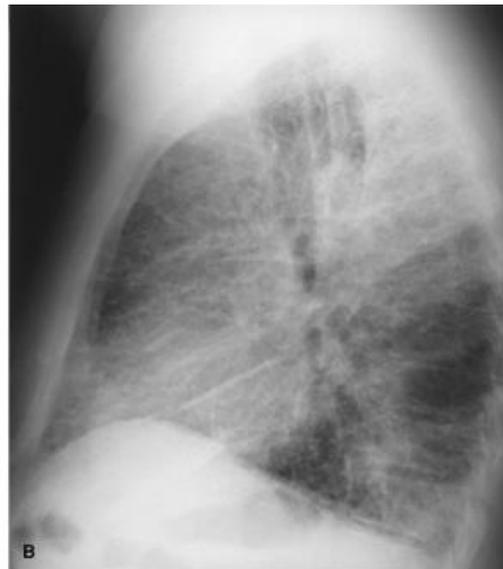
LAM 4 et 5

hyperleucocytose ($> 100\,000/\text{mm}^3$)

Agrégation des blastes dans la microcirculation, thrombus intravasculaire

Hyperviscosité sanguine

Détresse respiratoire/encéphalopathie



Lyse tumorale

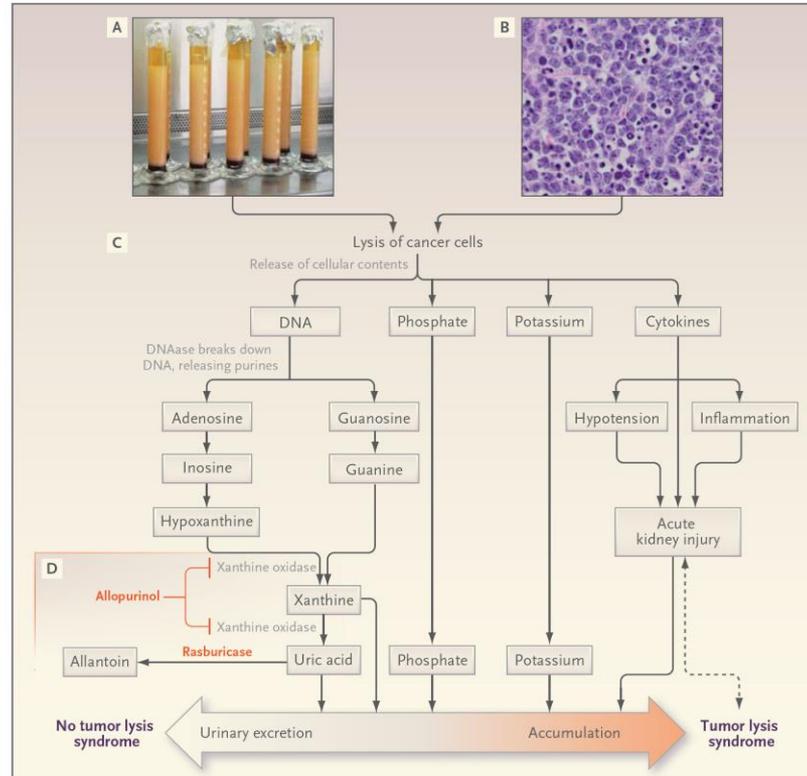


Figure 1. Lysis of Tumor Cells and the Release of DNA, Phosphate, Potassium, and Cytokines.

The graduated cylinders shown in Panel A contain leukemic cells removed by leukapheresis from a patient with T-cell acute lymphoblastic leukemia and hyperleukocytosis (white-cell count, 365,000 per cubic millimeter). Each cylinder contains straw-colored clear plasma at the top, a thick layer of white leukemic cells in the middle, and a thin layer of red cells at the bottom. The highly cellular nature of Burkitt's lymphoma is evident in Panel B (Burkitt's lymphoma of the appendix, hematoxylin and eosin). Lysis of cancer cells (Panel C) releases DNA, phosphate, potassium, and cytokines. DNA released from the lysed cells is metabolized into adenosine and guanosine, both of which are converted into xanthine. Xanthine is then oxidized by xanthine oxidase, leading to the production of uric acid, which is excreted by the kidneys. When the accumulation of phosphate, potassium, xanthine, or uric acid is more rapid than excretion, the tumor lysis syndrome develops. Cytokines cause hypotension, inflammation, and acute kidney injury, which increase the risk for the tumor lysis syndrome. The bidirectional dashed line between acute kidney injury and tumor lysis syndrome indicates that acute kidney injury increases the risk of the tumor lysis syndrome by reducing the ability of the kidneys to excrete uric acid, xanthine, phosphate, and potassium. By the same token, development of the tumor lysis syndrome can cause acute kidney injury by renal precipitation of uric acid, xanthine, and calcium phosphate crystals and by crystal-independent mechanisms. Allopurinol inhibits xanthine oxidase (Panel D) and prevents the conversion of hypoxanthine and xanthine into uric acid but does not remove existing uric acid. In contrast, rasburicase removes uric acid by enzymati-

Table I. Cairo–Bishop definition of laboratory tumour lysis syndrome.

Uric acid	$x \geq 476 \mu\text{mol/l}$ or 25% increase from baseline
Potassium	$x \geq 6.0 \text{ mmol/l}$ or 25% increase from baseline
Phosphorous	$x \geq 2.1 \text{ mmol/l}$ (children), $x \geq 1.45 \text{ mmol/l}$ (adults) or 25% increase from baseline
Calcium	$x \leq 1.75 \text{ mmol/l}$ or 25% decrease from baseline

Modified from Hande and Garrow (1993).

Laboratory tumour lysis syndrome (LTLS) is defined as either a 25% change or level above or below normal, as defined above, for any two or more serum values of uric acid, potassium, phosphate, and calcium within 3 d before or 7 d after the initiation of chemotherapy. This

Table II. Cairo-Bishop definition of clinical tumour lysis syndrome.

- (1) Creatinine*: $x \geq 1.5$ ULN† (age >12 years or age adjusted)
- (2) Cardiac arrhythmia/sudden death*
- (3) Seizure*

Table 2. Risk Factors for the Tumor Lysis Syndrome.

Category of Risk Factor	Risk Factor	Comments
Cancer mass	Bulky tumor or extensive metastasis	The larger the cancer mass or the higher the number of cells that will lyse with treatment, the higher the risk of clinical tumor lysis syndrome.
	Organ infiltration by cancer cells	Hepatomegaly, splenomegaly, and nephromegaly generally represent tumor infiltration into these organs, and therefore a larger tumor burden than that of patients without these findings.
	Bone marrow involvement	Healthy adults have 1.4 kg of bone marrow. A marrow that has been replaced by leukemic cells contains a cancer mass greater than 1 kg and therefore represents bulky disease.
	Renal infiltration or outflow-tract obstruction	Cancers that infiltrate the kidney or obstruct urine flow predispose to nephropathy from other causes, such as the tumor lysis syndrome.
Cell lysis potential	High rate of proliferation of cancer cells	Lactate dehydrogenase level is a surrogate for tumor proliferation. The higher the level, the greater the risk of the tumor lysis syndrome.
	Cancer-cell sensitivity to anticancer therapy	Cancers that are inherently more sensitive to therapy have a higher rate of cell lysis and a greater risk of the tumor lysis syndrome than the other cancers.
	Intensity of initial anticancer therapy	The higher the intensity of initial therapy, the greater the rate of cancer-cell lysis and the risk of the tumor lysis syndrome. For example, some protocols for acute lymphoblastic leukemia begin with a week of prednisone monotherapy, and others begin with a combination of a glucocorticoid, vincristine, asparaginase, and daunorubicin. A patient treated on the latter protocol would have a higher risk of the tumor lysis syndrome.
Features on patient presentation	Nephropathy before diagnosis of cancer	A patient with preexisting nephropathy from hypertension, diabetes, gout, or other causes has a greater risk for acute kidney injury and the tumor lysis syndrome.
	Dehydration or volume depletion	Dehydration decreases the rate of urine flow through renal tubules and increases the level of solutes (e.g., phosphorus, uric acid) that can crystallize and cause nephropathy.
	Acidic urine	Uric acid has a lower solubility in acidic urine and therefore crystallizes more rapidly. A patient who presents with acidic urine and hyperuricemia usually already has uric acid crystals or microcrystals in the renal tubules.
	Hypotension	Hypotension decreases urine flow and increases the level of solutes that can crystallize. Hypotension can also independently cause acute kidney injury.
	Exposure to nephrotoxins	Vancomycin, aminoglycosides, contrast agents for diagnostic imaging, and other potential nephrotoxins increase the risk of acute kidney injury from lysis of cancer cells.
Supportive care	Inadequate hydration	Initial boluses of normal saline until the patient is euvoletic followed by infusion of suitable intravenous fluids at two times the maintenance rate (about 180 ml/hr in an adult who can tolerate hyperhydration) increases the rate of urine flow through renal tubules, decreases the level of solutes that can crystallize and cause acute kidney injury, and decreases the time that those solutes remain in the tubules so that even if microcrystals form they may not have time to aggregate into clinically important crystals before removal by the high flow of urine.
	Exogenous potassium	Unless the patient has severe hypokalemia or a dysrhythmia from hypokalemia, potassium should not be included in the intravenous fluids, and potassium (from food or medications) should be minimized until the risk period for the tumor lysis syndrome has passed.
	Exogenous phosphate	Restricting dietary phosphate and adding a phosphate binder reduce the exogenous load of phosphate so that the kidneys need only excrete the endogenous load of phosphate released by cancer-cell lysis.
	Delayed uric acid removal	Allopurinol prevents formation of new uric acid by inhibiting xanthine oxidase and preventing conversion of xanthine to uric acid. It does not remove existing uric acid and does increase urinary excretion of xanthine, which can crystallize and cause nephropathy. Rasburicase is an enzyme that rapidly removes uric acid by converting it to allantoin, which is highly soluble and readily excreted in the urine. The longer the uric acid level remains high, the greater the risk of crystal formation and acute kidney injury.

Principes thérapeutiques

Traitement à visée curative

Il n'est applicable que chez des sujets relativement jeunes (< 65-70 ans), sans comorbidités excessives (scores initiaux). Il repose sur l'utilisation initiale d'une chimiothérapie intensive dénommée « induction » qui vise à obtenir, à l'issue d'une période d'aplasie de 4 semaines en secteur « protégé » (flux laminaire), la rémission complète. Celle-ci est définie par la normalisation de l'hémogramme (polynucléaires > 1 G/L, plaquettes > 100 G/L) ET du myélogramme (< 5 % blastes, normalisation du caryotype). Une cure de chimiothérapie intensive de « consolidation » selon des modalités comparables est appliquée dans un délai court après l'obtention de la rémission complète. Des molécules « ciblées » sont associées à la chimiothérapie avec un apport thérapeutique décisif dans des cas précis : ATRA pour les leucémies aiguës myéloïdes de type 3, inhibiteur de tyrosine kinase dans les leucémies aiguës lymphoïdes

avec t (9;22). La corticothérapie fait partie intégrante du traitement des leucémies aiguës lymphoïdes (avant chimiothérapie = « préphase », associée à celle-ci). Les modalités de traitement ultérieures sont fonction : a) des facteurs pronostiques initiaux ; b) de l'âge et de la disponibilité d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques HLA-identique (familial ou non) ; c) de l'évaluation de la « maladie résiduelle » infracytologique après consolidation : biologie moléculaire ou immunophénotype. On peut proposer ainsi, selon les cas : a) traitement d'entretien pendant 24 mois (leucémie aiguë lymphoïde, en particulier de l'enfant, qui est rarement justiciable d'une allogreffe ; leucémie aiguë myéloïde > 65 ans ; leucémie aiguë myéloïde de type 3) ; b) répétition des cures de consolidation (leucémie aiguë myéloïde < 60 ans, facteurs de bon pronostic) ; c) allogreffe (leucémies aiguës de l'adulte < 60 ans sans facteur de bon pronostic avec un donneur identifié; rechutes).

Autres modalités thérapeutiques

De nombreux patients (leucémie aiguë myéloïde, dont l'incidence augmente avec l'âge) ne sont pas éligibles pour une telle stratégie en raison d'un risque de mortalité liée au traitement > 30 %. Le support transfusionnel et anti-infectieux est indispensable dans tous les cas. Le traitement spécifique peut revêtir plusieurs modalités : a) lutte contre la prolifération blastique par chimiothérapie à faible dose ou d'intensité intermédiaire (hydroxyurée ou 6-mercaptopurine par voie orale, cytarabine sous-cutanée, drogues en développement telle la clofarabine) ; b) traitements ciblant un mécanisme de leucémogénèse (par exemple : inhibiteurs de flt3) ; c) action sur la différenciation ; d) traitement épigénétique (modifiant l'expression pathologique de gènes ; par exemple : 5-azacytidine).

Leucémies chroniques

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- incidence : 1/100.000/an, plus commune à l'âge mûr.
- Radiations ionisantes et produits chimiques sont associés aux LMC

Clinique :

- Hépatosplénomégalie
- Anémie liée
- Malaises, sueurs, perte de poids
- Infections récurrentes

Leucémie lymphocytaire chronique (LLC)

- incidence : 20/100.000/an (la plus commune chez l'adulte) (prédomine chez les personnes âgées et les hommes).
- Clinique
 - Asymptomatique
 - Lymphadénopathies
 - Hépatosplénomégalie
 - Anémie
 - Malaises, sueurs, perte de poids
 - Infections récurrentes