

Les leucémies

VOLET 1/4

.....

Souvent, nous parlons de leucémie au singulier. Pourtant, cette affection hématologique est bien plurielle. Les leucémies sont communément appelées cancers du sang. Elles se caractérisent par une accumulation excessive de globules blancs anormaux – produits par la moelle osseuse – dans le sang.

La formation des cellules sanguines

La moelle osseuse produit à partir des cellules souches hématopoïétiques les différentes cellules du sang. **Les cellules souches hématopoïétiques** donnent deux lignées cellulaires : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

La **lignée myéloïde** donne naissance :

- aux globules rouges ;
- aux plaquettes ;
- à deux types de globules blancs : les monocytes et les polynucléaires.

La **lignée lymphoïde** donne naissance à un autre type de globules blancs appelés lymphocytes. Il en existe deux sous-types, les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Une fois que les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes ont atteint le stade nécessaire de maturation et de fonctionnalité dans la moelle osseuse, ils rejoignent le sang.

Les différents types de leucémies

Il existe quatre grands types de leucémies répartis en deux groupes :

- **les leucémies aiguës** : le processus de maturation des précurseurs des globules blancs est bloqué. Ces précurseurs restent immatures dans la moelle osseuse et le sang où ils s'accumulent rapidement. Suivant l'origine des cellules atteintes, on parlera de **leucémie lymphoblastique ou lymphoïde**

aiguë (LLA) ou de **leucémie myéloblastique ou myéloïde aiguë (LMA)**.

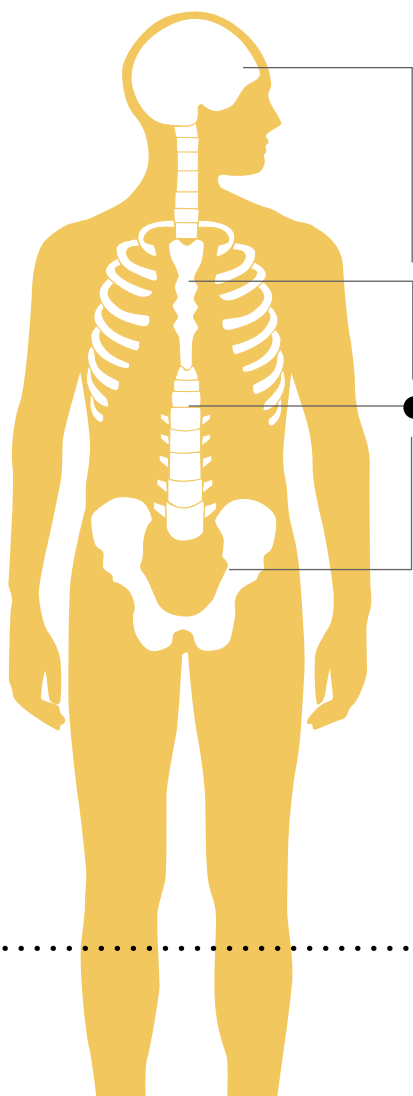
- **les leucémies chroniques** : le degré de maturation des globules blancs anormaux est plus avancé. En fonction de la lignée de cellules touchées, on parlera de **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** ou de **leucémie myéloïde chronique (LMC)**.

Le sujet sera traité en plusieurs volets. Dans ce numéro, le volet 1 nous explique la leucémie myéloïde aiguë.

La formation des cellules sanguines

moelle osseuse

sang



moelle osseuse



cellules souches
hématopoïétiques

lignée myéloïde



lignée lymphoïde



globules rouges



plaquettes



monocytes



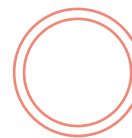
polynucléaires



lymphocytes T



lymphocytes B



globules blancs



Dr Laurent Plawny
Hémato-oncologue

.....

Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

.....

Qu'est-ce qu'une leucémie myéloïde aiguë ?

La leucémie myéloïde aiguë est un cancer rare de la moelle osseuse dans lequel la cellule cancéreuse est issue d'un précurseur de la **lignée myéloïde**, c'est-à-dire les cellules qui sont censées devenir des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs appelés les granulocytes (neutrophiles, monocytes et éosinophiles). Lors d'une leucémie myéloïde aiguë, une population cellulaire anormale prolifère au niveau de la moelle osseuse. Cette prolifération cellulaire inhibe peu à peu les lignées normales et il en résulte une **anémie** (diminution des globules rouges), une **thrombopénie** (diminution des plaquettes) ou une

neutropénie (diminution des globules blancs neutrophiles représentant notre première ligne de défense contre les microbes).

Quelle est la fréquence ?

Il s'agit d'une **maladie rare** avec une incidence dans la population globale évaluée à 1 / 300 000. Cette incidence peut cependant varier avec l'âge. En effet, si la leucémie myéloïde aiguë est exceptionnelle chez l'enfant, son incidence passe à 1/30 000 dans la population très âgée (plus de 80 ans).

Quelles sont les causes ?

La plupart des LMA apparaissent de manière **spontanée** sans qu'un facteur causal spécifique ne puisse être mis en évidence. Dans une minorité de cas, il peut exister un facteur prédisposant à la genèse d'une leucémie. Les facteurs de risque les plus souvent cités sont dans l'ordre de fréquence ;

.... certaines maladies de la moelle préexistantes comme les syndromes myélodysplasiques ou des syndromes myéloprolifératifs ;

.... une chimiothérapie antérieure. Une leucémie aiguë secondaire à une chimiothérapie peut apparaître dans les trois à cinq ans après le traitement initial. Tout l'enjeu des traitements de certains cancers à l'heure actuelle est d'ailleurs de maintenir l'efficacité en réduisant le risque leucémogène à long terme ;

.... des facteurs environnementaux comme les radiations ionisantes ou l'exposition au benzène ;

.... certaines affections génétiques comme les syndromes de l'X fragile ou la trisomie 21.

Quels sont les symptômes ?

Les symptômes d'une LMA sont relativement **peu spécifiques** et résultent principalement de la diminution des lignées sanguines touchées. Ainsi, une anémie causera une pâleur, une difficulté respiratoire ou encore une fatigabilité accrue. Une thrombopénie pourra être responsable de saignements répétés (épistaxis ou gingivorragies) et une neutropénie entraînera des infections à répétition. Des symptômes généraux comme une perte de poids ou une perte d'appétit sont parfois cités par les patients. Certains types de leucémie myéloïde aiguë peuvent présenter des syndromes infiltratifs comme un gonflement de la rate, une hypertrophie des gencives, un envahissement des méninges ou encore l'organisation en de petits amas solides appelés chloromes ou sarcomes granulocytiques.

Symptômes d'une LMA :

- pâleur
- difficulté respiratoire
- fatigabilité
- saignements répétés
- infections à répétition
- perte de poids
- perte d'appétit

Comment fait-on le diagnostic ?

Le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë est suspecté devant une **prise de sang** montrant une anémie, une thrombopénie ou une diminution des leucocytes, ou encore une augmentation des leucocytes avec une population blastique circulante. Afin de confirmer le diagnostic, le médecin procède à une **ponction de moelle**. Ce geste est réalisé sous anesthésie locale et consiste à prélever à l'aide d'une aiguille un peu de moelle osseuse au niveau du bassin ou au niveau du sternum. Dans de rares cas, ce geste doit être complété par une biopsie osseuse, à savoir le prélèvement sous anesthésie locale d'une carotte osseuse à l'aide d'une aiguille insérée dans le bassin. Le prélèvement est analysé au microscope. Des analyses plus spécialisées d'immunophénotypage, de génétique ou de biologie moléculaire vont permettre de donner un sous-type et d'identifier des marqueurs pronostiques importants dans la décision thérapeutique.

Quel est le traitement ?

Le traitement de première ligne chez les patients de moins de 65 ans consiste en une **chimiothérapie** combinant la cytarabine (cytosine arabinoside ou ARA-C) et un dérivé de la famille des anthracyclines (Daunorubicine ou Idarubicine), selon le schéma classique dit 7+3 soit 7 jours de cytarabine en continu et 3 jours d'anthracycline.

Cette chimiothérapie va permettre une destruction de la population blastique anormale mais entraînera également une diminution de la production de globules blancs, de globules rouges

et de plaquettes normales : on parle alors d'aplasie. La production de globules normaux reprend après environ trois semaines. Durant cette période, le patient ne présente pas de globules blancs, ses défenses contre les microbes sont donc inexistantes. Dès lors, un isolement dans une chambre possédant un flux laminaire et un filtre à air s'impose afin de réduire au maximum l'exposition aux bactéries et aux champignons présents dans l'environnement. En cas de fièvre, des antibiotiques à large spectre doivent être mis en route. Durant la période d'aplasie, le patient nécessitera également des transfusions de globules rouges et de plaquettes en fonction de la prise de sang.

Au terme du traitement d'induction, le patient bénéficiera de plusieurs cures de consolidation. Ces cures de consolidation consistent en des cures d'Ara-C donné à hautes doses qui vont permettre d'éradiquer une éventuelle maladie résiduelle. Les **risques infectieux** restent majeurs pendant ces cures et nécessitent également des hospitalisations prolongées.

Quel est le pronostic ?

En l'absence de traitement, la leucémie myéloïde aiguë est une maladie au décours foudroyant dont l'issue est fatale en quelques semaines ou quelques mois. Moyennant un traitement par chimiothérapie, on estime qu'environ 60-70 % des patients vont obtenir une réponse au traitement de chimiothérapie. Le problème est celui de la durabilité de la réponse : en effet, la rechute arrive de manière plus ou moins fréquente et est alors plus

difficile à traiter. A l'heure actuelle, on connaît certaines altérations génétiques à l'origine de la cancérisation. La recherche de ces anomalies au diagnostic va permettre d'affiner le pronostic : ainsi certaines mutations comme la translocation (8 ; 21) vont avoir un décours favorable avec une survie à long terme chez 80 % des patients. D'autres, comme un caryotype complexe (l'accumulation de plusieurs anomalies génétiques) ou un remaniement d'un gène appelé *evi-1* vont s'accompagner d'un pronostic extrêmement mauvais avec des survies globales de quelques mois malgré la chimiothérapie.

Les anomalies génétiques liées à la leucémie sont-elles héréditaires ?

Comme nous l'avons vu plus haut, la plupart des leucémies aiguës n'ont pas de facteur prédisposant. Lorsqu'on parle des anomalies génétiques de la leucémie, on parle de défauts apparaissant au cours de la vie lors de la copie de l'ADN des cellules de la moelle. Il s'agit donc de défauts n'intéressant qu'une sous-population de cellules malades et qui ne sera retrouvée dans aucune autre cellule du corps. Comme ces anomalies génétiques ne concernent qu'un tissu spécifique, elles ne sont **pas transmissibles** aux enfants des patients.

Quelle est la place de la greffe de moelle ?

Dans la plupart des cas, le problème le plus important de la leucémie myéloïde aiguë est **la récurrence qui constitue le principal facteur de mortalité**.

La greffe de moelle permet de réduire le risque de récurrence et d'offrir une guérison à long terme de leucémies de mauvais pronostic. En effet, en greffant la moelle d'un donneur compatible au patient, on remplace le système immunitaire du patient qui est incapable de reconnaître une cellule leucémique par un système immunitaire capable de reconnaître la leucémie et de la combattre. Malheureusement, si ce traitement permet de combattre efficacement la maladie, il présente plusieurs inconvénients majeurs :

.... les globules blancs formés par le greffon ne vont pas immédiatement reconnaître le corps où ils se trouvent et vont donc faire ce pour quoi elles sont destinées : attaquer le corps du donneur qu'elles considèrent comme un corps étranger. C'est ce que l'on appelle **la maladie du greffon** contre l'hôte. Il s'agit d'une complication redoutable qui affecte à divers degrés tous les patients et qui peut se révéler mortelle dans environ 20-25 % des cas.

.... afin de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte, le patient va bénéficier de médicaments immunosuppresseurs qui vont empêcher le système immunitaire du greffon de fonctionner de manière intempestive. Malheureusement, cette immunosuppression va favoriser l'apparition d'infections bactériennes et virales parfois graves.

On comprend dès lors que la greffe de moelle n'est pas proposée à tous les patients mais uniquement ceux qui ont un risque de récurrence de plus de 35 % sur une année.

Quelles sont les améliorations apparues au cours des dernières années dans la LMA ?

Chez le sujet jeune, le traitement de base, à savoir la chimiothérapie cytarabine et anthracycline n'a connu que peu d'évolutions ces dernières années. De grands progrès sont cependant apparus dans le traitement supportif, dans le traitement des infections apparaissant dans le décours du traitement. La connaissance approfondie de la génétique de la leucémie a permis d'un côté de mieux identifier les patients qui bénéficieront d'une allogreffe de moelle, mais permet également d'entrevoir des possibilités de traitements ciblés dans le futur. C'est déjà le cas pour les leucémies de type M3 qui vont bénéficier d'un traitement par un dérivé de l'acide rétinoïque. Chez le sujet âgé, une nouvelle classe de médicaments appelés les agents hypométhylants ont permis d'allonger l'espérance de vie chez des sujets fragiles qui n'auraient pas supporté la lourdeur d'une chimiothérapie classique.

Toutes ces innovations vont permettre d'améliorer encore le pronostic de cette maladie. /