

Les leucémies

Nous entamons notre troisième volet sur la leucémie – il y en a quatre au total. Précédemment, dans l'infocancer n°86, nous avons parlé en introduction des leucémies en général et de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Dans le numéro précédent, l'infocancer n°87 nous avons développé en détail la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Si vous désirez un rappel sur le sujet, nous vous invitons à vous rendre sur notre site à l'adresse suivante :

<http://www.cancer.lu/fr/les-cancers-du-sang>.

Aujourd'hui, nous allons traiter de la **leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)**.



DR LAURENT PLAWNY

Héματο-oncologue

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

La leucémie lymphoblastique aiguë est un cancer du sang dans lequel la cellule cancéreuse est issue de la lignée lymphoïde, c'est-à-dire la lignée dont sont issus les **lymphocytes**. Les lymphocytes sont des globules blancs responsables de la fabrication des anticorps (**lymphocytes B**) ou du guidage du système immunitaire (**lymphocytes T**).

Dès lors, la leucémie lymphoblastique peut être d'origine B ou T.

Quelle est la fréquence ?

La LLA est une leucémie **fréquente chez l'enfant** où elle représente la principale cause de leucémie aiguë. Cette maladie présente un second pic d'incidence chez le patient âgé, même si elle reste plus rare que la leucémie myéloïde aiguë après 60 ans.

Quelles sont les causes ?

Souvent la LLA résulte de dommages sur l'ADN résultant du hasard et aucune cause ne peut être retracée. Dans une minorité de cas, une leucémie peut être due à :

- des radiations ionisantes comme le montre l'augmentation de l'incidence des leucémies lymphoblastiques aiguës chez les survivants de la bombe atomique de Nagasaki.
- une chimiothérapie reçue pour un autre cancer.
- certaines affections lymphoprolifératives de bas grades (lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques) qui peuvent dégénérer en leucémie aiguë.



Quels sont les symptômes ?

Les symptômes de la leucémie lymphoblastique aiguë sont relativement variés et résultent en premier lieu de l'infiltration médullaire : **anémie**, **thrombopénie** et **leucopénie**.

La LLA peut également s'accompagner d'une **augmentation des ganglions** ou d'une **splénomégalie (augmentation de la rate)**. L'infiltration du système nerveux central est relativement fréquente dans la LLA et le traitement comprendra obligatoirement des injections méningées de chimiothérapie.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le diagnostic est suggéré par la présence chez un patient présentant des adénopathies de blastes circulants lors de la **prise de sang**. La confirmation sera faite lors la **ponction de moelle** qui confirme l'infiltration par des lymphoblastes. L'examen microscopique de la moelle sera accompagné d'un examen des chromosomes ainsi que la recherche du produit de certaines anomalies génétiques responsable de la leucémisation. Ces données permettent non seulement d'établir un diagnostic mais permettent dans certains cas de diriger le traitement. L'analyse de marqueurs de surface des leucocytes permettra de classer la leucémie en B, T, pré B ou T immature et permettra également de servir de base au suivi biologique au cours du traitement.

Quel est le traitement ?

Le traitement de la LLA consiste en des blocs de **chimiothérapies** associant plusieurs produits à des doses diverses. Le premier bloc appelé induction est souvent réalisé en hospitalisation et va se compliquer d'une période d'aplasie prolongée (période lors de laquelle le nombre des globules blancs est bas). Lors de cette période, le risque infectieux est majoré et le patient nécessite un isolement dans une chambre à flux laminaire. En cas de fièvre, une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée d'urgence au moyen d'antibiotiques intraveineux.

Les chimiothérapies suivantes appelées blocs de consolidation, vont permettre de consolider la réponse obtenue et sont réalisées en semi-ambulatoire. Le patient est hospitalisé quelques jours pour la chimiothérapie et l'intercure se déroulera à domicile. Après les blocs de consolidation le patient bénéficiera d'une chimiothérapie de maintenance

orale pendant environ une année. L'ensemble de la thérapie peut durer deux ans selon le protocole utilisé.

Certains patients présentent un réarrangement entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Ce réarrangement chromosomique va induire la production d'une protéine hybride appelée la protéine kinase bcr-abl qui est responsable d'une division cellulaire incontrôlée. Cette protéine peut être bloquée par des médicaments appelés les inhibiteurs de la tyrosine kinase, qui sont également utilisés dans une autre leucémie : la leucémie myéloïde chronique. Chez les patients âgés, l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase a permis d'améliorer grandement le pronostic, et permet d'atteindre une survie médiane de l'ordre de deux ans à des patients auparavant condamnés dans les semaines ou les mois suivant le diagnostic.

Le diagnostic est suggéré par la présence chez un patient présentant des adénopathies de blastes circulants lors de la prise de sang.

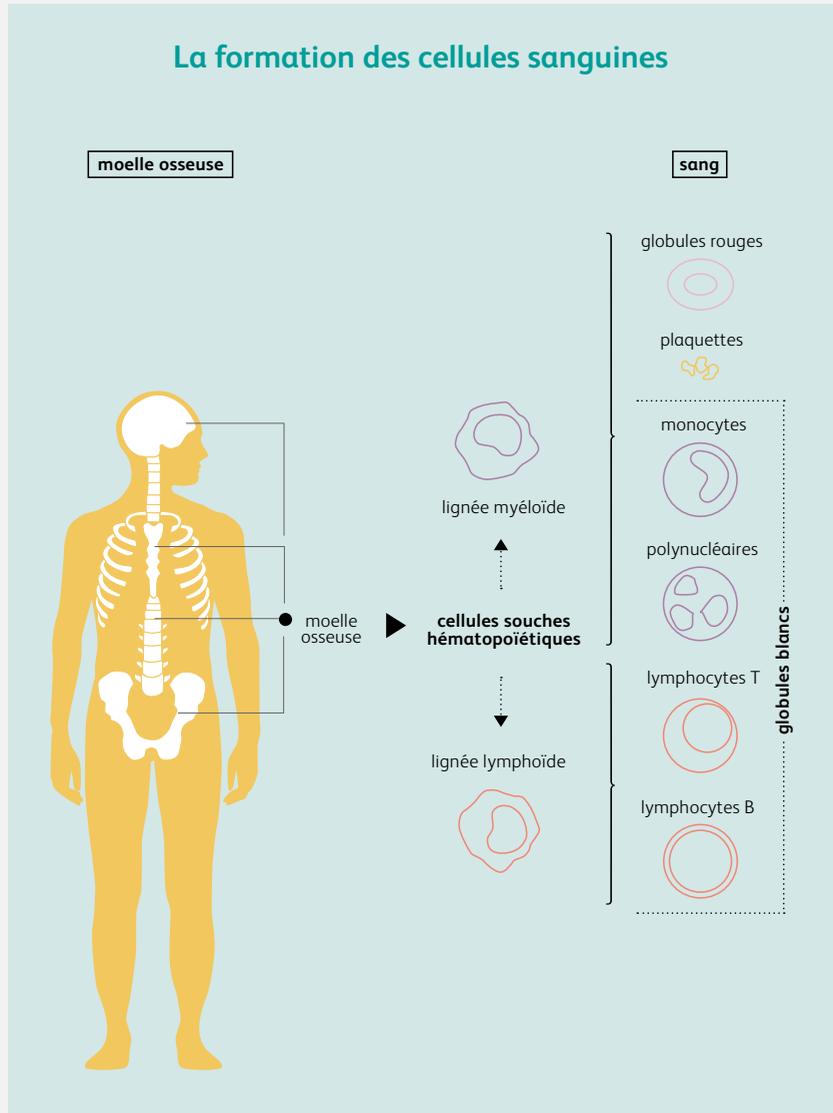
Quel est le pronostic ?

Chez l'enfant, la chimiothérapie est couronnée d'un taux de réponse et de guérison complète à long terme relativement élevé et la chimiothérapie seule suffit le plus souvent. Cette chimiothérapie est cependant compliquée de problèmes à long terme : problèmes de croissance, problèmes de fertilité, risques de cancers secondaires.

Chez l'adulte par contre, le taux de réponse est moins bon, surtout en raison de l'existence de marqueurs d'agressivité. En début de maladie, la présence de certains marqueurs comme la présence d'un réarrangement bcr-abl représente une indication formelle de réaliser une allogreffe de moelle dès l'obtention d'une bonne réponse chez des patients éligibles.

Chez tous les patients, la surveillance de la maladie résiduelle, mesurée par des méthodes de laboratoires spécialisées, doit être réalisée à différents stades du traitement. En cas de persistance d'une maladie résiduelle, on recommande la réalisation d'une allogreffe de moelle, qui permettra d'optimiser la réponse et de garantir une réponse complète durable.

La formation des cellules sanguines





Quelles sont les nouveautés dans le traitement ?

La récurrence de la LLA est relativement fréquente chez les patients âgés non greffés. Certaines molécules de chimiothérapie comme la nelarabine ont permis une amélioration du pronostic dans les leucémies T.

Dans les leucémies lymphoblastiques de type B, l'immunothérapie a fait des progrès importants avec le développement de médicaments ciblés. Si certains anticorps dirigés contre les cellules B comme le rituximab font actuellement partie de l'arsenal thérapeutique de base, d'autres anticorps monoclonaux sont actuellement en cours de développement.

Récemment, un médicament, le blinatumomab, a permis d'obtenir des réponses dans les cas de leucémie B réfractaires en utilisant un mécanisme d'action inédit. Cette molécule permet d'attirer des lymphocytes T responsables de la destruction des cellules étrangères à une cellule B. Ainsi, les lymphoblastes sont mis en contact avec les cellules du système immunitaire censées les tuer.

A l'heure actuelle, l'immunothérapie a fait un bond en avant avec le développement de CAR-T cells (*Chimeric antigen receptor T-cell*), c'est-à-dire de lymphocytes auxquels on a greffé un récepteur spécifique reconnaissant la cellule leucémique. Ces cellules deviennent alors capables de reconnaître spécifiquement les cellules leucémiques. Leur utilisation reste cependant encore expérimentale et ne se substitue pas à un traitement classique mais peut constituer un espoir dans des maladies réfractaires à la chimiothérapie.

