



PROGRAMME PARTAGE

Comprendre les leucémies aiguës

Aujourd'hui pour demain

Un guide pratique
pour trouver des informations
fiables sur les leucémies aiguës



SERVIER 

Bienvenue dans la brochure

« COMPRENDRE LES LEUCÉMIES AIGUËS ».

Cette brochure fait partie du « programme PARTAGE » dont le but est d'accompagner la prise en charge des patients en cancérologie dans leur quotidien.

Ont participé à la réalisation de cette brochure :

- Dr Marie BALSAT, hématologue, Hospices Civils de Lyon.
- Anne-Sophie GUILLERMIER, infirmière coordinatrice AJA (adolescents et jeunes adultes) en hématologie, Hospices Civils de Lyon.
- Pr Thomas CLUZEAU, hématologue, Centre Hospitalier Universitaire de Nice.
- Chloé CERATO, infirmière de recherche clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice.
- Association Laurette Fugain, France.
- NetCancer, France.



Utilisation de ce guide

Cette brochure est conçue pour aider les personnes atteintes de leucémie aiguë et leur entourage à trouver des informations auxquelles elles peuvent se fier.

SOMMAIRE :

Fonctionnement sain de la moelle osseuse.....	p.4-5
Qu'est ce qu'une leucémie aiguë ?.....	p.6
Colonisation de la circulation sanguine par les blastes.....	p.7
Épidémiologie en France.....	p.8
Facteurs de risque des leucémies aiguës.....	p.9
Les symptômes de la leucémie aiguë.....	p.10
Le diagnostic.....	p.11-13
La ponction lombaire.....	p.14
Rémission et maladie résiduelle.....	p.15

Glossaire.....p.16-17

Bibliographie.....p.18











Fonctionnement sain de la moelle osseuse¹

Les cellules du sang (ex. globules rouges, globules blancs) sont produites à partir de cellules mères appelées « **cellules souches hématopoïétiques** » qui se trouvent dans la moelle osseuse : c'est l'**hématopoïèse**. La moelle osseuse, véritable usine de production, assure une production continue des cellules sanguines.

Les **cellules souches hématopoïétiques** ont des caractéristiques qui leur sont propres :

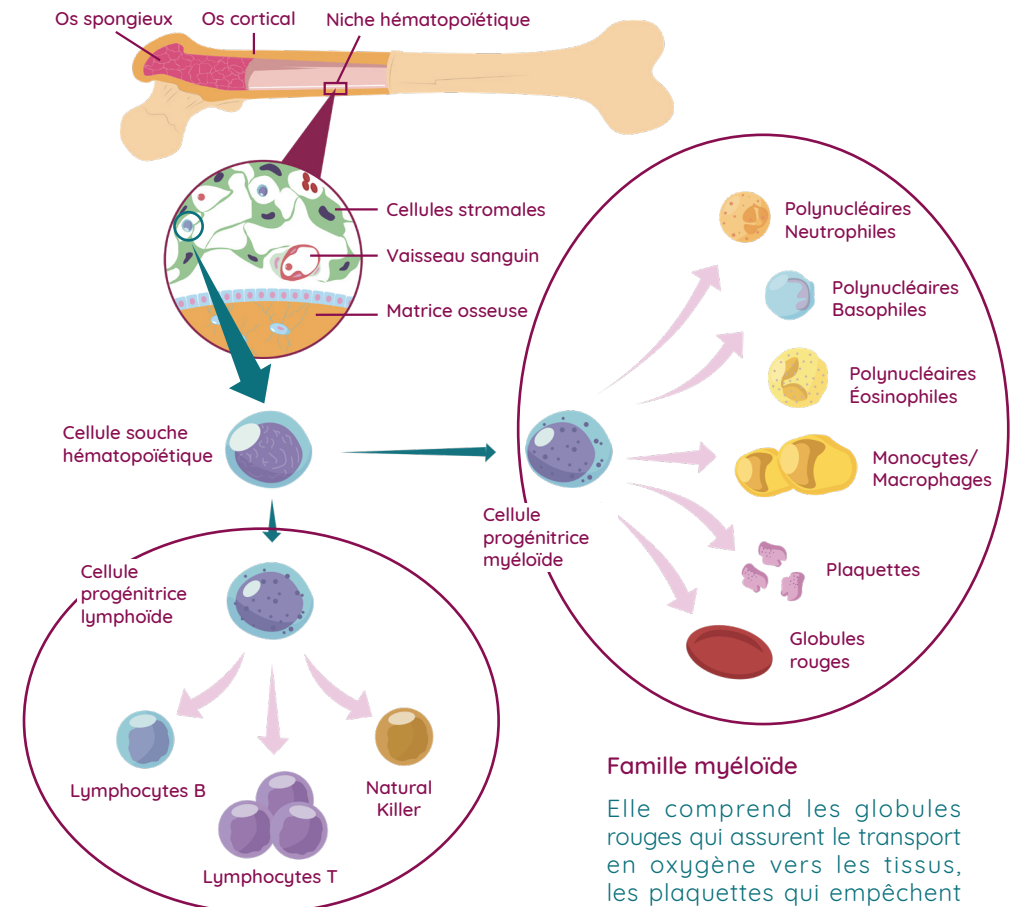
- Elles sont présentes en **faible quantité**.
- Elles peuvent donner naissance à toutes les cellules du sang : on dit qu'elles sont **multipotentes**.
- Elles sont en majorité dans un état de dormance appelé « **quiescence**¹ » qui les protège des agressions (ex. radiothérapie, chimiothérapie) dans la niche hématopoïétique².
- Elles sont capables de **s'auto-renouveler**, ce qui maintient leur quantité dans la moelle osseuse.

Numération formule sanguine normale en fonction du sexe pour les patients âgés de plus de 15 ans³

Nombre de cellules	Homme	Femme
 Hémoglobine (g/dL)	13-18	12-16
 Leucocytes (G/L)	4-10	4-10
 Polynucléaires Neutrophiles (G/L)	1,6-8	1,9-8,8
 Polynucléaires Éosinophiles (G/L)	0,03-0,8	0,03-0,7
 Polynucléaires Basophiles (G/L)	0-0,1	0-0,1
 Lymphocytes (G/L)	1,1-4,1	1,1-4,2
 Monocytes (G/L)	0,2-0,8	0,2-0,9
 Plaquettes (G/L)	200-400	200-400

g/dL : grammes par décilitre G/L : giga par litre

Après division, la cellule souche hématopoïétique se différencie et donne naissance à **deux cellules filles**, une qui va rester quiescente et une qui va se différencier soit en cellule progénitrice myéloïde, soit en cellule progénitrice lymphoïde.



Famille myéloïde

Elle comprend les globules rouges qui assurent le transport en oxygène vers les tissus, les plaquettes qui empêchent les saignements, ainsi que les polynucléaires et les monocytes, véritables soldats de l'organisme, qui assurent une protection contre les infections.

Famille lymphoïde

Elle comprend les lymphocytes T et B et les natural killer appartenant au système immunitaire.

Schéma adapté de Doulatov et al

Pour être de qualité dans la moelle osseuse, l'**hématopoïèse** doit bénéficier d'un micro-environnement riche en facteurs de croissance, vitamines et oligo-éléments (dont le fer)².

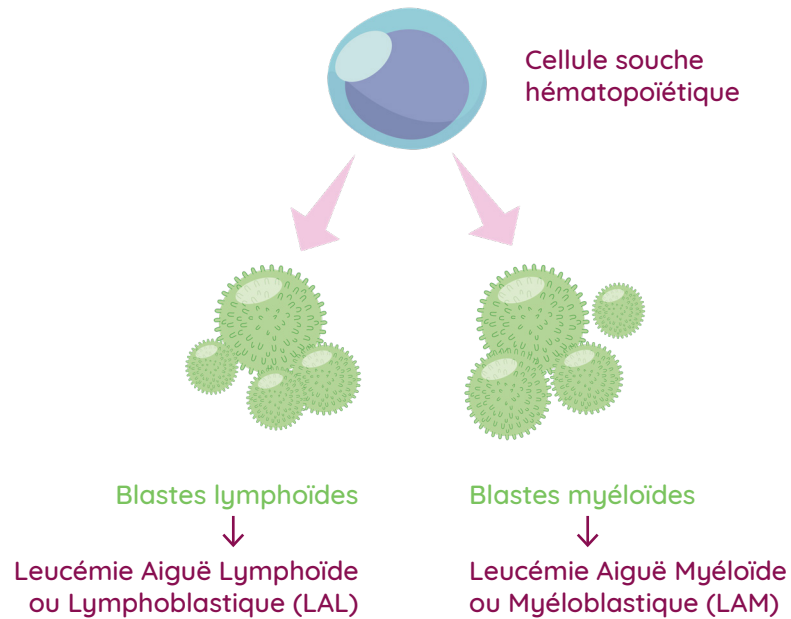
Qu'est-ce qu'une leucémie aiguë ?⁴

La leucémie aiguë est un cancer du sang qui se développe à partir des cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci restent immatures et se multiplient de façon anarchique. On appelle ces cellules cancéreuses des « blastes ». Elles ne remplissent plus leur rôle et envahissent la moelle osseuse empêchant son fonctionnement normal ce qui entraîne la baisse de la production des globules rouges (anémie), des

globules blancs (leucopénie) et des plaquettes (thrombopénie)⁴.

Ces blastes passent ensuite dans le sang et peuvent s'accumuler dans d'autres organes, comme les ganglions, la rate, le foie et les gencives. Dans de rares cas, ils peuvent également passer dans le liquide céphalo-rachidien, situé autour du cerveau et de la moelle épinière (voir schéma p.7)^{4,5}.

Il existe **deux grandes familles de leucémies aiguës** en fonction de l'appartenance du blaste à l'une des deux familles de cellules⁴ :



Colonisation de la circulation sanguine par les blastes

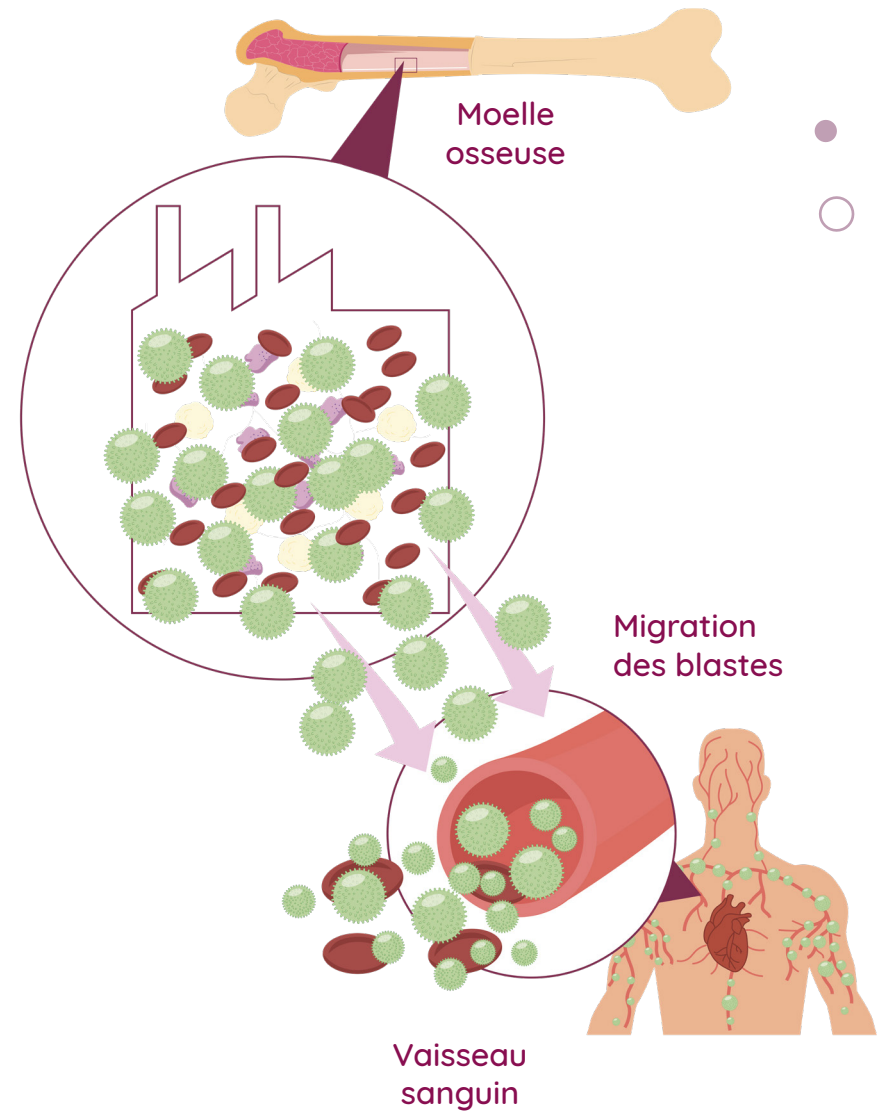


Schéma adapté du texte de la référence 4

Épidémiologie en France

Leucémie aiguë myéloïde⁶

2-3 nouveaux cas/100 000 habitants/an en France.

Âge médian au diagnostic :



~ 70 ans

Leucémie aiguë lymphoïde⁷

1,5-2 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an en France.

Âge médian au diagnostic :



17-18 ans⁸

Représente la leucémie la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant¹⁰.



En comparaison, l'incidence du cancer du sein est de : 274 nouveaux cas/100 000 habitants/an⁹.

Facteurs de risque des leucémies aiguës

Dans la grande majorité des cas, la cause de survenue d'une leucémie aiguë est inconnue (on dit que la cause est idiopathique). Cependant, certains facteurs augmentent les risques d'apparition de la maladie ou modifient son évolution, on les appelle les facteurs de risque.



Radiations ionisantes :

Incidence observée chez les personnes exposées à de fortes doses de radiations, notamment lors d'accidents de réacteurs nucléaires, ou dans un cadre professionnel en l'absence de protections adéquates (exemple : utilisation de scanners ou radiographies)^{10,11}.



Exposition au benzène (industrie pétrochimique, carburants, etc.) :

Il s'agit d'un facteur de risque connu mais l'exposition en milieu professionnel est devenue rare¹¹.



Fumée de cigarette :

Du fait de l'exposition à des agents toxiques tels que le benzène, la fumée de cigarette pourrait augmenter le risque de leucémie. Également, l'exposition au tabac pendant la grossesse augmente le risque de leucémie durant l'enfance^{10,12}.



Traitements par chimiothérapie ou radiothérapie d'un précédent cancer :

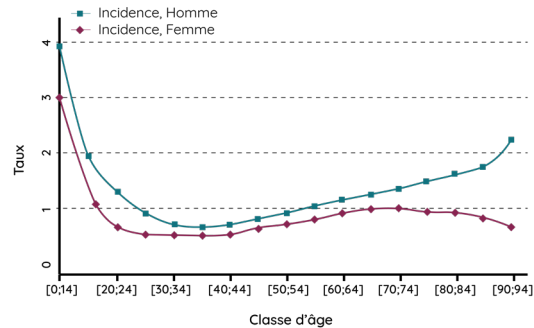
Ces traitements, en éliminant un grand nombre de cellules, vont favoriser involontairement des cellules résistantes à la mort cellulaire, susceptibles de devenir cancéreuses après plusieurs années. Cela explique 10 à 15 % des LAM¹¹.



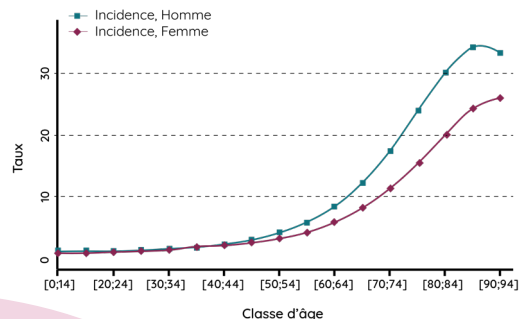
Certaines anomalies génétiques comme la trisomie 21 prédisposent aux leucémies¹⁰.



LAM secondaires à des maladies de la moelle osseuse pré-existantes (syndromes myéloprolifératifs)¹³.

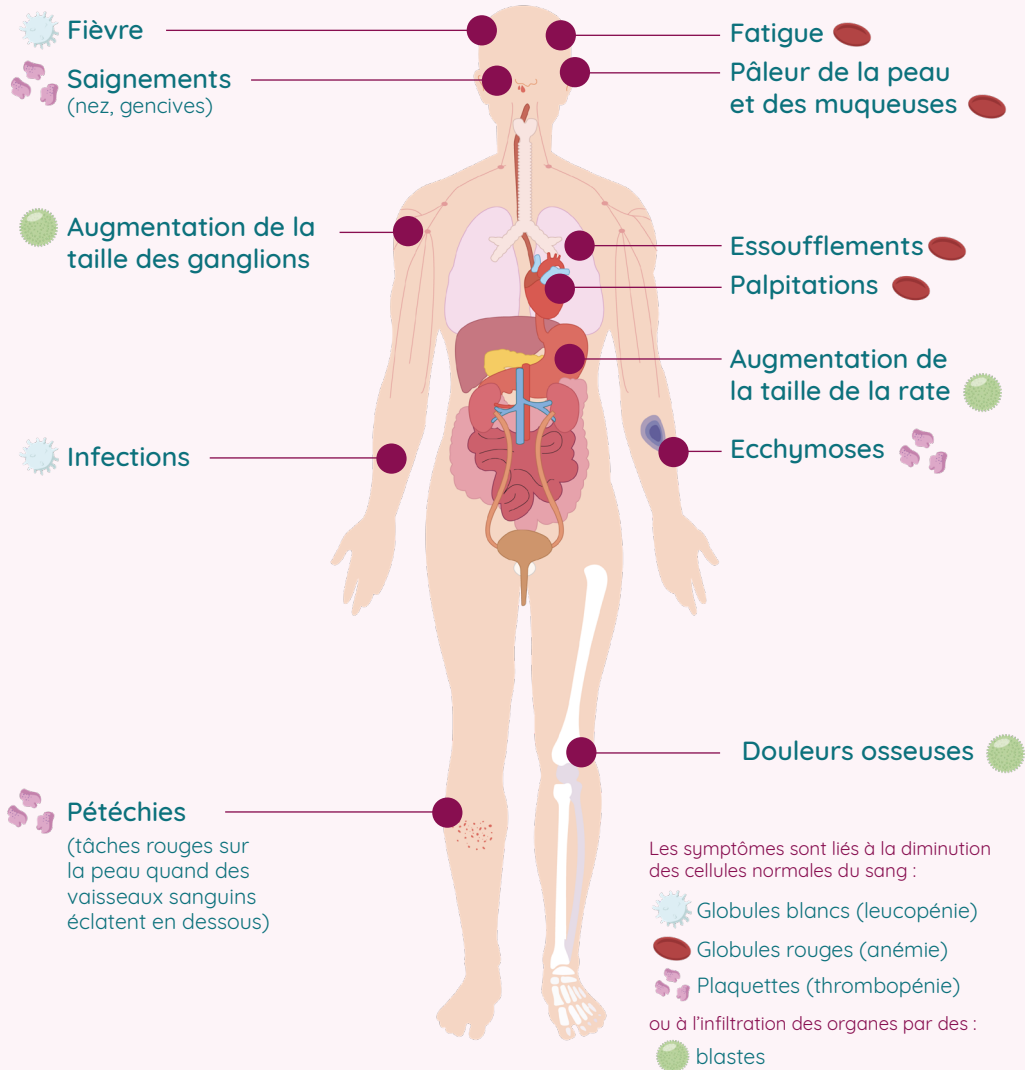


Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 pour la Leucémie Aiguë Lymphoïde⁷



Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 pour la Leucémie Aiguë Myéloïde⁷

Les symptômes de la leucémie aiguë¹⁰



Le diagnostic^{10,14}

Le diagnostic commence par une prise de sang appelée **Numération Formule Sanguine (NFS) ou hémogramme**.

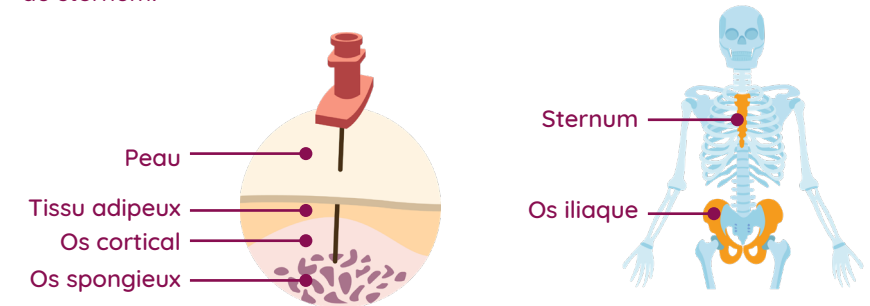
Elle met en évidence les anomalies des cellules du sang :

- **Anémie** (diminution du nombre de globules rouges ou de l'hémoglobine)
- **Thrombopénie** (diminution du nombre de plaquettes)
- **Leucocytes** (blastes confondus avec les globules blancs) allant de la
 - **leucopénie** (diminution de leur nombre) à
 - **l'hyperleucocytose** (augmentation de leur nombre)
- **Présence de blastes circulants.**

Le diagnostic est ensuite confirmé avec un **myélogramme (ou examen de la moelle osseuse)**. C'est la pierre angulaire du diagnostic (voir p12).

Le myélogramme consiste à aspirer de la moelle osseuse sous anesthésie locale, avec une aiguille fine, directement dans le **sternum** ou l'**os iliaque**. Il peut être confirmé par une biopsie ostéo-médullaire quand le myélogramme est impossible (cas rare)¹⁵.

L'aiguille atteint la moelle osseuse après avoir traversé l'**os iliaque** ou celui du **sternum**.



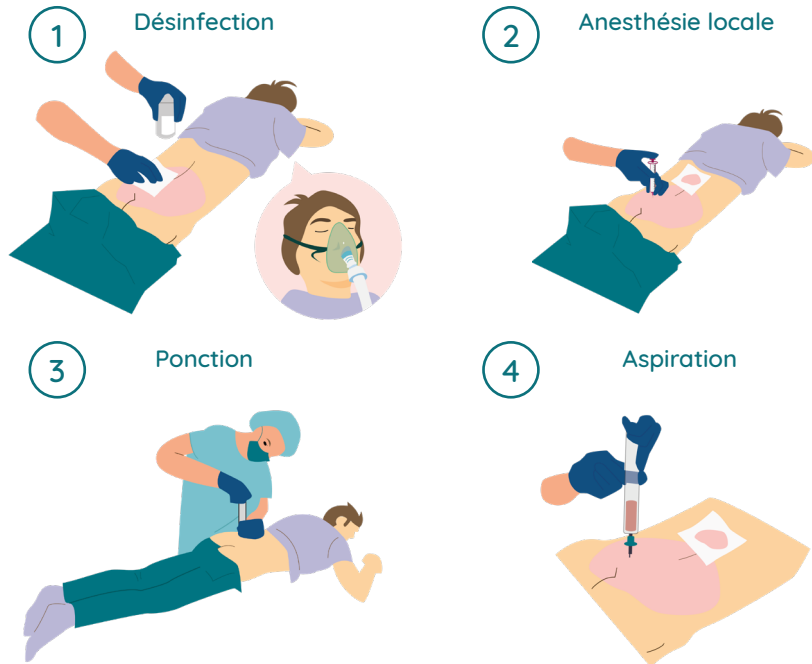
Le prélèvement de la moelle osseuse permet d'analyser les blastes anormaux. Les résultats sont déterminants pour le choix du traitement.

Le diagnostic de la leucémie aiguë est confirmé quand il y a plus de **20% de blastes** dans la moelle osseuse.

Déroulement du myélogramme^{14,16}

Durée : ~15 à 30 min

L'examen est rapide et dure une quinzaine de minutes environ (selon l'âge du patient) et correspond au temps d'installation et de mise en confiance autour du geste à proprement dit. Pour pallier à la douleur, une anesthésie locale associée à un antalgique et à l'inhalation d'un mélange gazeux peut être utilisée par l'équipe soignante¹⁴.



Après la ponction, la moelle est étalée sur des lames de verre puis colorée pour être analysée au microscope. On parle de frottis médullaires. La lecture de ces frottis (ou étalements) permet notamment de répondre à 3 questions :

1. Y-a-t'il des blastes ?
2. Est-ce que ce sont des myéloblastes ou des lymphoblastes ?
3. Est-ce qu'il reste des cellules normales ?

Les délais de résultats du myélogramme sont de 48 heures¹⁷.

À la suite du myélogramme, d'autres examens sont réalisés permettant de mettre en évidence des anomalies génétiques directement présentes sur l'ADN (=gènes) des blastes.

Immunophénotypage via la cytométrie en flux¹⁸

Outil diagnostique permettant d'identifier la présence de certains marqueurs spécifiques aux blastes (ciblés ensuite par des traitements) et ainsi de différencier LAL et LAM. Cette technique est également utilisée pour suivre la maladie résiduelle (voir p15).

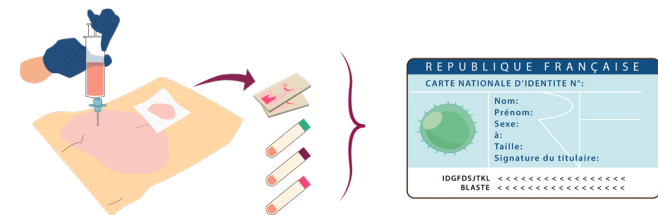
Caryotype sur moelle¹⁹

C'est l'analyse des chromosomes des blastes :

- Différentes anomalies peuvent être détectées (ex. translocations, monosomie, trisomie, etc).
- Ces anomalies ont un impact pronostique (classées en pronostic favorable, intermédiaire et défavorable) et peuvent conditionner la stratégie thérapeutique.
- Délai de rendu ~1 semaine.
- Le caryotype est normal dans 40% des cas de LAM, le bilan doit alors être complété par la biologie moléculaire.

Biologie moléculaire²⁰

- Permet de mettre en évidence les anomalies moléculaires des blastes, c'est à dire les anomalies au niveau du brin d'ADN comme les mutations (ex. insertion, délétion et substitution de fragments d'ADN) et d'affiner le pronostic de la maladie. Le dépistage rapide des anomalies est important car il conditionne le choix du traitement.
- Permet d'évaluer la maladie résiduelle (voir p.15).



Tous ces examens permettent de connaître les caractéristiques de la leucémie établissant ainsi sa carte d'identité, ce qui est essentiel pour avoir une idée du pronostic et adapter le traitement.

Ces examens nécessitent le consentement éclairé des patients avant d'être effectués. Il est normal d'être invité à signer différents documents pour attester de sa compréhension et son accord.

La ponction lombaire²¹

Définition

Une ponction lombaire est un examen médical réalisé sous anesthésie locale où le médecin prélève, entre deux vertèbres dans le bas du dos, un peu de liquide céphalo-rachidien (ou cérébrospinal) dans lequel baignent la moelle épinière et le cerveau.

Dans le cas des leucémies, la ponction lombaire est réalisée au diagnostic afin de déterminer si les cellules leucémiques ont infiltré les enveloppes du cerveau (méninges)¹⁴.

Déroulement d'une ponction lombaire²¹

Durée : 5-10 min

Installation
(position assise ou allongée)

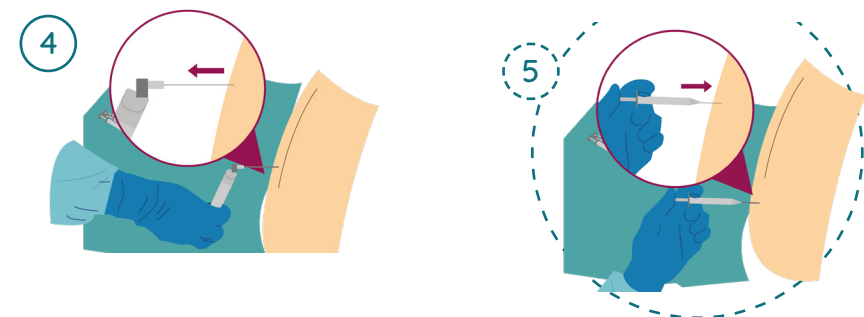
Désinfection et repérage

Ponction lombaire



Collecte du liquide céphalo-rachidien

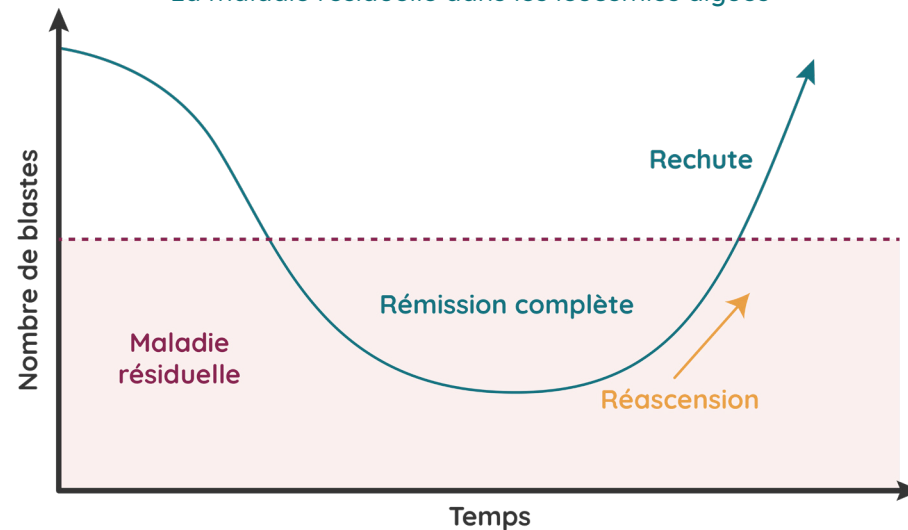
Injection de la chimiothérapie dans un deuxième temps si des blastes ont été identifiés dans le liquide céphalo-rachidien.



Rémission et maladie résiduelle²⁰

En majorité, les patients obtiennent une rémission complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction mais un risque de rechute existe pour les patients à plus ou moins long terme. C'est là qu'intervient l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) en tant que facteur pronostique.

La maladie résiduelle dans les leucémies aiguës²⁰



La maladie résiduelle (MRD)

Se définit comme la persistance de cellules leucémiques ayant survécu à la chimiothérapie et qui sont présentes en nombre inférieur au seuil de détection des méthodes cytologiques classiques. Elle permet l'évaluation précise, sensible et objective de la réponse thérapeutique à l'échelle individuelle.

La MRD est devenue l'un des facteurs pronostiques majeurs pour évaluer le risque de rechute et prend progressivement sa place comme un outil de stratification de risque et de décision thérapeutique dans les essais cliniques.

Elle permet de :

- Suivre l'évolution de la masse tumorale.
- Mieux apprécier la sensibilité des cellules tumorales aux divers traitements.
- Évaluer la qualité de la rémission complète.

Des contrôles réguliers et fréquents permettent de détecter une « *réascension* », synonyme de rechute précoce (voir schéma).

Glossaire

ADN : Long filament constitué d'une succession de bases (Adénine, Guanine, Cytosine, Thymine). La séquence très précise des bases constitue les gènes. L'ADN (acide désoxyribonucléique) contient donc l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme.

Anémie : Diminution de la quantité d'hémoglobine totale fonctionnelle circulante, en corrélation avec une diminution du nombre des hématies.

Blaste : Cellule hématopoïétique immature.

Caryotype : Aspect morphologique des chromosomes d'un individu établi par une analyse cytogénétique de leur forme et de leur nombre.

Cellule Progénitrice : Issue d'une cellule souche multipotente, elle ne présente pas encore de signes de différenciation, mais elle a perdu la capacité d'autorenouvellement.

Cellules stromales : Tissu qui constitue la substance de base, la charpente d'un organe.

Chromosome : Structure composée d'ADN et de protéines qui porte l'information génétique d'une cellule.

Cytométrie en flux : Technique de biologie cellulaire in vitro mesurant les caractéristiques individuelles de cellules mises en suspension et s'écoulant une par une par un orifice étroit où sont appliqués un ou plusieurs rayons laser de longueur d'ondes différentes.

Ganglions : Structure organoïde lymphoïde encapsulée située sur le trajet des vaisseaux lymphatiques centraux (abdominaux, thoraciques) et périphériques (cervicaux, axillaires, inguinaux, cruraux).

Gène : Unité héréditaire d'acide nucléique (ADN ou ARN) situé sur un chromosome.

Hyperleucocytose : Nombre augmenté des leucocytes, dépassant 10 000 par microlitre de sang.

Leucopénie : Diminution du nombre de leucocytes circulants en valeur absolue.

Lymphoïde : Qui est en rapport avec le système lymphatique, comprenant les organes lymphoïdes primaires (rate, thymus, moelle osseuse) et secondaires (ganglions, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), et la lymphe circulante dans les vaisseaux lymphatiques.

Monosomie : Anomalie rare consistant en la perte d'un chromosome ou d'un segment de chromosome dans une cellule diploïde (contenant deux jeux de chromosomes, d'origine maternelle et paternelle).

Mutation : Modification de la séquence des bases d'un gène. Cette modification peut conduire à une altération du fonctionnement du gène, voire une non expression du gène.

Myéloïde : Qui est en rapport avec la moelle osseuse. C'est aussi la lignée des globules rouges, plaquettes et globules blancs qui ne sont pas des lymphocytes (macrophages, cellules dendritiques, ostéoblastes, granulocytes neutrophiles, basophiles et éosinophiles), ainsi que tous leurs précurseurs immatures.

Niche hématopoïétique : Structure anatomique et fonctionnelle assurant la maintenance et la régulation des fonctions des cellules souches adultes ou progénitrices au sein d'un microenvironnement spécialisé.

Os cortical : Tissu osseux dense formant la périphérie des os, épais au niveau de la diaphyse, plus mince en périphérie de la métaphyse et de l'épiphyse.

Os spongieux : Tissu osseux aréolaire situé contre l'os cortical, occupant une partie de la cavité centrale des os longs, formant l'os des métaphyses, des épiphyses et des os courts, et constitué d'un réseau de fines lames irrégulières ou travées, sans système haversien, séparées les unes des autres par des espaces communiquant entre eux et contenant la moelle osseuse.

Palpitations : Sensation plus ou moins pénible de choc précordial due à la perception anormale des battements cardiaques.

Thrombopénie : Diminution du nombre de plaquettes au-dessous de 150 000 par mm³ de sang circulant, par défaut de production médullaire ou hyperdestruction périphérique par le système macrophagique (essentiellement au niveau de la rate et du foie).

Trisomie : Anomalie génétique caractérisée par la présence, au sein des cellules d'un individu, d'un chromosome supplémentaire donnant une formule chromosomique à 47 chromosomes.

Translocation : Mutation génétique caractérisée par la cassure d'un segment de chromosome et l'échange du matériel génétique contenu dans ce segment vers un autre chromosome n'appartenant pas à la même paire.

Sources des définitions :

1. Glossaire de Laurette Fugain
Certaines définitions sont issues du glossaire disponible sur le site web de l'association Laurette Fugain : <https://www.laurettefugain.org/>

2. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine
Certaines définitions sont issues du Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php>

Notes

Lined area for notes on page 20.

Notes

Lined area for notes on page 21.



SERVIER 



**Lurette
Fugain**