

**MANUEL D'INFORMATION DESTINÉ AUX MALADES
ADULTES ATTEINTS D'UNE LEUCÉMIE
LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE**

Réseau européen des leucémies (European LeukemiaNet)

**Groupe de travail n°6 « leucémie lymphoblastique aiguë
(Workpackage 6, acute lymphoblastic leukemia)**

(janvier 2006)

JM Ribera, Department Head, Department of Clinical Hematology, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol.

JM Sancho, Medical Adjunct, Department of Clinical Hematology, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol

TABLE DES MATIÈRES.

- 1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU MANUEL**
- 2. QU'EST-CE QUE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË ?**
- 3. CAUSES DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË**
- 4. TYPES DE LEUCEMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGUËS**
- 5. SYMPTOMES DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË**
- 6. DIAGNOSTIC DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË**
- 7. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË**
 - 7.1. En quoi le traitement consiste-t-il ?
 - 7.2. Quels sont les effets secondaires et les complications du traitement ?
 - 7.3. Quels sont les résultats du traitement ?
 - 7.4. Traitement de deux formes particulières de leucémie lymphoblastique aiguë :
 - La leucémie lymphoblastique aiguë avec chromosome de Philadelphie
 - La leucémie aiguë de type Burkitt
 - 7.5. Traitement des rechutes
 - 7.6. Suivi après traitement, effets à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë et qualité de vie
- 8. AUTRES SOURCES D'INFORMATION**
- 9. VIVRE AVEC UNE LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË**
- 10. GLOSSAIRE**

1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE CE MANUEL.

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est une maladie du sang grave causée par la prolifération non contrôlée de cellules immatures, appelées lymphoblastes, dans la moelle osseuse. La découverte de cette maladie a probablement un impact physique et émotionnel très lourd sur vous et sur votre entourage ; vous devez cependant savoir qu'il existe aujourd'hui de nombreux traitements qui permettent de contrôler la maladie et de guérir un nombre de malades de plus en plus important.

L'objectif de ce manuel n'est pas de se substituer à l'équipe médicale qui vous prend en charge. Il ne s'agit pas de vous proposer une source d'information unique sur votre maladie mais plutôt **de compléter les informations reçues pour vous aider à mieux comprendre la nature et le traitement de la LLA, voire pour faciliter votre communication avec votre médecin.** Vous êtes invité(e) à lire ce manuel, sans oublier que l'information la meilleure est celle qui vient de l'équipe médicale qui vous prend en charge. N'hésitez pas à l'interroger sur tous les aspects de votre maladie, qu'il s'agisse du diagnostic, du pronostic ou de son traitement.

2. QU'EST-CE QUE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË ?

Les leucémies aiguës sont des proliférations incontrôlées de cellules immatures du système sanguin (on les appelle des blastes). Dans le système sanguin, plusieurs catégories de cellules se développent à partir d'un ancêtre commun (la cellule souche dite pluripotente qui se trouve dans la moelle). Le sang se développe par étapes, les cellules devenant de plus en plus matures. Ce n'est que dans les derniers stades de leur développement que ces cellules sont prêtes à jouer leur rôle dans nos défenses contre les agressions infectieuses ou autres (c'est ce qu'on appelle l'immunité). Parfois, les mécanismes qui régulent ce système fonctionnent mal. Contrairement aux leucémies chroniques, les leucémies aiguës se développent habituellement en quelques semaines et entraînent rapidement l'apparition de symptômes, parfois graves. Le diagnostic

doit donc être posé rapidement et le traitement ne doit pas tarder. Il existe deux grands groupes de leucémies aiguës : les leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) et les leucémies myéloblastiques aiguës (LMA). Dans chacune de ces catégories, on distingue de nombreux sous-groupes selon les caractéristiques des cellules leucémiques. Dans le cas de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), les cellules immatures qui se multiplient de manière anarchique sont les précurseurs des lymphocytes (on les appelle « lymphoblastes »). Les lymphocytes sont des cellules qui appartiennent au système immunitaire. Ils se localisent, essentiellement, dans la moelle, le sang, les ganglions et la rate. Les conséquences du développement excessif des lymphoblastes sont les suivantes :

- les autres cellules sanguines (plaquettes, globules rouges, globules blancs) ne sont plus produites normalement, ce qui peut entraîner, respectivement, des hémorragies, de l'anémie et des infections de tout type
- divers organes peuvent être infiltrés par ces cellules leucémiques, ce qui augmente leur taille et contrarie leur bon fonctionnement. C'est le cas, notamment, des ganglions, de la rate et du foie. Pratiquement tout organe peut se trouver infiltré par la maladie.

3. CAUSES DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE

La prolifération non contrôlée de cellules anormales (les blastes) que l'on observe dans la LLA est, comme dans d'autres cancers, le résultat d'une perturbation des mécanismes de régulation de la croissance cellulaire et de sa différenciation. Ces mécanismes sont régulés par des gènes (fragments de chromosome constitués d'ADN et qui contiennent toute l'information nécessaire au fonctionnement de la cellule). L'altération de ces gènes peut conduire à la formation de cancers par des mécanismes que nous ne comprenons qu'en partie. Il est maintenant possible d'étudier ces gènes par des techniques sophistiquées, comme la cytogénétique,

l'hybridation *in situ*, la biologie moléculaire. Cette étude contribue au diagnostic de la LLA, à sa classification et au choix du traitement.

Les raisons pour lesquelles ces altérations des gènes surviennent et entraînent la LLA ne sont que partiellement connues. On pense que des facteurs génétiques et environnementaux (par exemple les radiations ionisantes ou les toxiques dérivés du benzène ou les pesticides) et même certaines infections (des virus, par exemple) peuvent jouer un rôle dans l'altération des chromosomes et des gènes qui les constituent. Certaines substances cancérigènes comme le tabac et l'alcool n'augmentent pas le risque de LLA. Cependant, dans la plupart des cas, on ne connaît pas la cause de la LLA. Bien qu'il existe des anomalies génétiques dans les leucémies, il convient d'insister sur le fait que la LLA n'est pas une maladie héréditaire. En outre, ce n'est pas une maladie infectieuse : il n'y a aucun risque de la transmettre.

4. TYPES DE LEUCEMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGUËS.

Des catégories de LLA peuvent être distinguées sur la base des caractéristiques des lymphoblastes comme la présence ou l'absence de certaines molécules à la surface de ces cellules, la présence d'anomalies des chromosomes ou des gènes. La classification de la LLA en catégories repose sur l'utilisation de techniques complémentaires comme :

- **la morphologie**, c'est-à-dire l'aspect des cellules au microscope
- **la cytochimie**, c'est-à-dire la coloration que prennent ces cellules en présence de colorants spécifiques
- **l'immunophénotype**, c'est-à-dire la reconnaissance des protéines situées sur la membrane ou à l'intérieur des lymphoblastes par des anticorps
- **la cytogénétique et l'hybridation *in situ***, c'est-à-dire la détection des anomalies des chromosomes des lymphoblastes
- **la biologie moléculaire**, c'est-à-dire la reconnaissance d'anomalies des gènes dans les cellules leucémiques

Identifier ces catégories de LLA est une étape fondamentale pour choisir le traitement le plus adéquat, prédire la réponse au traitement et pour formuler un pronostic. A la fin des années 1990, l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) a créé une classification des LLA qui intégrait les données de l'immunophénotype et de la cytogénétique dans la classification morphologique classique. Cette classification est détaillée dans la table 1.

Une classification fréquemment utilisée est celle qui se fonde sur l'immunophénotype des cellules leucémiques. La technique utilisée, appelée cytométrie de flux, est basée sur la reconnaissance par divers anticorps de protéines situées à la surface ou à l'intérieur des lymphoblastes. La présence ou l'absence de ces protéines permet de distinguer les classes de LLA présentées dans la table 2.

En utilisant ces méthodes, on peut distinguer deux grands groupes de LLA et deux autres groupes plus petits :

- **les LLA B** : c'est le groupe le plus nombreux (voir table 2). Il se distingue par la présence des marqueurs caractéristiques des lymphocytes dits « B ». 75% des LLA appartiennent à cette catégorie.
- **Les LLA T** : ce groupe se distingue par la présence des marqueurs caractéristiques des lymphocytes dits « T ». 25% des LLA appartiennent à cette catégorie.
- En outre, deux catégories particulières de LLA se distinguent nettement des autres et sont traitées de manière particulière :
 - La LLA avec chromosome de Philadelphie (chromosome Ph) qui correspond à une catégorie de LLA dans laquelle un échange de fragments de chromosome survient entre les chromosomes 9 et 22, provoquant une fusion entre deux gènes (les gènes BCR et ABL) qui ne sont pas voisins à l'état naturel. Cet échange de matériel aboutit à la production de protéines anormales qui sont impliquées dans le mécanisme de la leucémie. Les LLA Ph sont plus fréquentes chez les adultes âgés, bien qu'on puisse les observer à tout âge. La réponse aux traitements conventionnels n'est pas bonne mais, récemment, des

médicaments spécifiques qui empêchent l'action des protéines anormales générées par la fusion des deux gènes ont été mis au point et ont amélioré les résultats du traitement et le pronostic de cette catégorie de LLA. La LLA Ph constitue parfois la phase finale d'une autre maladie, appelée « leucémie myéloïde chronique » dans laquelle on observe cette même anomalie des chromosomes.

- La LLA de type Burkitt correspond à une LLA dans laquelle il existe un échange de matériel entre les chromosomes 8 et 14. On l'appelle aussi LLA B mature. Elle représente moins de 5% de l'ensemble des LLA mais, contrairement à la catégorie précédente, sa réponse à la chimiothérapie est généralement bonne.

5. SYMPTOMES DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE.

Les symptômes de la LLA résultent de l'infiltration de la moelle et des autres tissus et organes par des lymphoblastes (ce sont les cellules leucémiques) dont la multiplication échappe au contrôle.

Il arrive que la leucémie soit dépistée par hasard, lors d'une prise de sang faite pour d'autres raisons mais, souvent, il existe des symptômes, dont voici les principaux :

- **Des symptômes généraux** : il s'agit de plaintes résultant d'une altération de l'état général perçue comme une sensation de malaise et qui peut comprendre :
 - Une fatigue (asthénie) produite par l'anémie, elle-même due à la diminution de la production des globules rouges par la moelle osseuse.
 - Une perte d'appétit (anorexie)
 - Un amaigrissement
 - De la fièvre qui peut résulter de la leucémie elle-même ou d'une complication infectieuse (favorisée par la diminution de la production des globules blancs par la moelle osseuse)

- Des douleurs osseuses ou articulaires que l'on observe chez un tiers des malades, particulièrement chez les enfants.

- **Des symptômes qui résultent de l'infiltration de la moelle osseuse par les blastes.**
 - Des hémorragies : elles résultent d'une diminution de la production de plaquettes (les éléments du sang qui sont responsables de la coagulation) par la moelle osseuse. Ces hémorragies sont d'intensité habituellement modérée et affectent le plus souvent la peau et les muqueuses (par exemple, la bouche, où des petites vésicules de sang peuvent se former, le nez, la vessie, le rectum).
 - Des infections : elles sont la conséquence de la diminution du nombre de globules blancs normaux. Les infections peuvent apparaître dans n'importe quel organe par exemple dans les poumons (c'est la pneumonie), dans le système urinaire etc... Ces infections se manifestent par de la fièvre, notamment.
 - De l'anémie : elle résulte de la diminution de production des globules rouges, ce qui entraîne une fatigue, une pâleur et de la faiblesse.

- **Des symptômes qui résultent de l'infiltration des organes.**
 - L'augmentation de volume des ganglions, de la rate, du foie due à une infiltration de ces organes par des cellules leucémiques.
 - L'infiltration du système nerveux : rarement, les lymphoblastes infiltrent le cerveau ou les méninges (les membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière). Lorsque cet envahissement existe, le malade peut noter :
 - Une paralysie des nerfs crâniens (qui contrôlent, notamment, le mouvement des yeux et de la face), ce qui peut conduire à une vision dédoublée, une fermeture des paupières, une déviation du coin de la bouche, notamment.

- Des altérations de la sensibilité (endormissement du menton ou d'autres parties du corps)
 - Des maux de tête (céphalées) avec ou sans vomissements.
 - o L'infiltration d'autres tissus : peau, muqueuses, seins, testicules. Ces manifestations sont peu fréquentes au diagnostic de la maladie mais peuvent s'observer en cas de rechute.
- **Autres symptômes** : certaines formes de LLA peuvent entraîner des manifestations particulières. Par exemple, dans la LLA des lymphocytes T, les hommes sont plus souvent atteints que les femmes et dans plus de la moitié des cas, on observe une tumeur du médiastin (l'espace qui sépare nos deux poumons). D'autre part, la leucémie de type Burkitt peut s'accompagner de tumeurs volumineuses de l'abdomen, outre une augmentation de volume du foie et de la rate.

6. LE DIAGNOSTIC DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUE

Comme dans la plupart des maladies, le diagnostic implique un interrogatoire du malade et un examen clinique à la recherche des symptômes et des signes décrits plus haut.

Des examens complémentaires sont nécessaires pour poser un diagnostic définitif de LLA. Ces examens sont pratiquement dénués de risques mais ils peuvent être un peu désagréables. Il s'agit d'un examen de sang, d'un prélèvement de moelle et d'une ponction lombaire.

- L'analyse de **sang** montre habituellement :
 - o Une anémie (diminution du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine)
 - o Une thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes)
 - o Une leucocytose (augmentation du nombre de globules blancs) et, moins fréquemment, une leucopénie (diminution du nombre de globules blancs).

- L'examen de la **moelle** consiste à ponctionner l'os, généralement le sternum ou la crête iliaque postérieure, sous anesthésie locale afin d'en aspirer quelques millilitres de moelle. L'examen microscopique de la moelle montre plus de 20% de blastes parmi les cellules aspirées. Il s'agit de lymphoblastes qui seront reconnus comme tels par l'analyse de la moelle au microscope et par les techniques qui ont été décrites précédemment (cytométrie de flux, cytochimie, cytogénétique, biologie moléculaire). Ce sont ces analyses qui détermineront la catégorie de LLA, ce qui permettra de prescrire le traitement le plus approprié.
- La **ponction lombaire** : il s'agit d'une ponction réalisée dans le bas de la colonne, à hauteur des dernières vertèbres et qui peut se pratiquer chez un patient en position assise ou couchée. La technique est semblable à celle utilisée pour une anesthésie sous péridurale. Une aiguille est introduite dans l'espace situé entre deux vertèbres et quelques millilitres de liquide céphalo-rachidien (le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière) sont prélevés. Cet examen est réalisé chez tout malade atteint de LLA pour vérifier si le liquide céphalo-rachidien contient des lymphoblastes. Si c'est le cas, il faut administrer de la chimiothérapie directement dans le système nerveux, par ponction lombaire, par exemple, pour détruire ces cellules (ce qui exige des ponctions répétées). Si le liquide est normal, on administre quand même une chimiothérapie dans le système nerveux, à titre de prévention, mais moins souvent. L'effet secondaire le plus fréquent de cette ponction est d'induire des maux de tête qui peuvent durer quelques jours mais qui sont souvent bien contrôlés par les médicaments anti-douleurs.

7. LE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE.

7.1 En quoi le traitement consiste-t-il ?

Le traitement de la LLA est basé sur la **chimiothérapie**, c'est-à-dire sur l'administration de médicaments qui ont la capacité de tuer les cellules tumorales (les lymphoblastes). Cependant, le type de traitement va dépendre de la catégorie de LLA dont vous êtes atteint. Il faudra aussi tenir compte, dans son choix, de

considérations importantes comme l'âge, la présence d'autres maladies, par exemple cardiaque ou pulmonaire. Outre la chimiothérapie, le traitement fait appel aux transfusions de sang et de plaquettes, aux antibiotiques et à tout autre médicament destiné à traiter les complications et les effets secondaires de la chimiothérapie. Dans certains pays, il est de règle de demander l'autorisation écrite du patient avant d'administrer le traitement ou de réaliser des examens comme la mise en place d'un cathéter veineux ou le prélèvement d'une biopsie.

Le plus souvent, le traitement nécessite un **cathéter veineux central** (un tube souple inséré dans une grosse veine du cou (jugulaire) ou du haut du thorax (veine sous-clavière) qui permet d'administrer le traitement et de faire les prélèvements de sang, évitant ainsi les désagréments de multiples ponctions veineuses.

D'une manière générale, le traitement de la LLA se décompose en **plusieurs phases**. La première est appelée phase **d'induction**, la deuxième est la phase de **consolidation** et la troisième, la phase **d'entretien**. Dans certaines formes de LLA à haut risque de rechute, il peut être nécessaire de pratiquer une greffe de cellules souches. La durée totale du traitement est longue, deux ans environ. Certaines de ces phases nécessitent une hospitalisation en alternance avec des périodes de repos, où le patient séjourne chez lui. Il est essentiel de suivre le plan de traitement sans prolonger les intervalles entre les cures. La phase d'entretien est généralement ambulatoire. La table 3 montre la liste des médicaments habituellement utilisés dans la chimiothérapie des LLA. La table 4 montre une liste de médicaments utilisés dans la LLA et qui sont encore à l'étude. Vous trouverez ci-après une brève description des diverses phases du traitement.

- **L'induction de la rémission** : plusieurs médicaments sont administrés sur une période de 4 à 5 semaines. Cette chimiothérapie entraîne généralement un état d'aplasie, c'est-à-dire un manque de production des globules blancs, des plaquettes et des globules rouges parce que la chimiothérapie agit, non seulement sur les lymphoblastes, mais elle détruit aussi les cellules normales de la moelle. L'objectif de ce traitement d'induction est de réduire le nombre de lymphoblastes de la moelle à moins de 5%, un des éléments de ce que les médecins appellent la « rémission complète ». Pour démontrer l'obtention d'un

état de rémission, une nouvelle ponction de moelle sera prélevée au moment où les globules blancs, les plaquettes et les globules rouges se mettent à augmenter. Si la rémission complète n'est pas obtenue, le traitement d'induction peut être prolongé jusqu'à l'obtention d'une rémission. Souvent, un examen de moelle est réalisé pendant l'induction afin de suivre la réponse au traitement : une augmentation des doses de chimiothérapie peut alors être proposée si la réponse précoce n'est pas satisfaisante.

- **Le traitement de consolidation** : il consiste souvent en une série de cycles de chimiothérapie courte, typiquement des traitements d'une semaine répétés toutes les 2-3 semaines. Il s'agit d'une chimiothérapie administrée à doses élevées, en utilisant souvent des médicaments différents de ceux qui ont été utilisés pendant l'induction. Le but poursuivi pendant cette phase est de diminuer encore le nombre de cellules leucémiques qui peuvent persister chez les malades en rémission.
- **Le traitement d'entretien** : il est administré pendant longtemps (18-24 mois). Il fait appel à des médicaments pris par la bouche quotidiennement (c'est souvent la 6-mercaptopurine, commercialisée sous le nom de Puri Nethol) et un médicament, le méthotrexate, qui s'administre une fois par semaine. Dans certains cas, des périodes de traitement plus intensif renforcent le traitement d'entretien de manière intermittente.
- **La protection du système nerveux central** : étant donné que les lymphoblastes peuvent infiltrer le système nerveux, il est nécessaire d'administrer des petites doses de chimiothérapie directement dans le système nerveux, par ponction lombaire (c'est ce qu'on appelle de la chimiothérapie intra-thécale). Plusieurs ponctions lombaires sont normalement réalisées pendant le traitement. Au cours de la même ponction, un peu de liquide méningé est prélevé pour rechercher s'il s'y trouve des lymphoblastes. Dans certains centres, une radiothérapie du crâne est également administrée, outre les injections intra-thécales de chimiothérapie, toujours avec le but de prévenir l'envahissement des méninges par la maladie.

- **La greffe de cellules souches** : cette technique n'est utilisée que dans certains cas de LLA dont le risque de rechute est élevé. Elle prend place après la période de consolidation. Elle implique une hospitalisation de 4-6 semaines. Le succès de la greffe est d'autant plus grand que le malade aura été greffé en situation de rémission complète. La greffe consiste à administrer une chimiothérapie souvent associée à une radiothérapie, suivie de la transfusion des cellules souches du donneur. La chimiothérapie et la radiothérapie visent à éliminer complètement les cellules leucémiques (les lymphoblastes). Cependant, ce traitement élimine aussi les cellules saines de la moelle osseuse. Les cellules souches sont donc administrées pour permettre à la moelle osseuse de régénérer.

La greffe de cellules souches peut être **autologue** (lorsque les cellules proviennent du malade lui-même) ou **allogénique** (lorsque les cellules souches proviennent d'un donneur, souvent un membre de la famille compatible ou un donneur volontaire identifié dans le registre des donneurs, ou de sang de cordon). La greffe allogénique est associée à des complications plus sévères que la greffe autologue. Par contre, elle offre de meilleures perspectives de guérison. Le type de greffe (autologue ou allogénique) est décidé par l'équipe médicale sur la base de la catégorie de LLA, de l'âge, de l'état général du patient et de la présence d'un donneur convenable. Si la LLA appartient à une catégorie à risque de rechute élevé, on peut déterminer la compatibilité du malade avec ses frères et sœurs, dès le traitement d'induction, en identifiant leurs groupes HLA. Il s'agit de simples prises de sang. Si aucun parent n'est compatible, on peut rechercher un donneur dans les bases de données spécialisées. Il existe des bases de données mondiales répertoriant les donneurs volontaires et les sangs de cordon.

Les cellules souches peuvent s'obtenir de trois façons : soit à partir du sang du donneur, soit à partir de sa moelle, soit à partir d'un sang de cordon. Le choix de la méthode (sang ou moelle) dépend de l'expérience du centre et des préférences du donneur. Aujourd'hui, ce sont les cellules souches du sang qui sont le plus souvent prélevées parce que leur recueil est relativement simple (il n'est pas nécessaire d'hospitaliser le donneur). Les cellules souches du sang ont, par ailleurs, des

propriétés intéressantes par rapport aux cellules souches de la moelle. Pour obtenir des cellules souches du sang, qu'elles soient du malade ou d'un donneur compatible, elles sont prélevées par une veine raccordée à un séparateur de cellules qui va retenir les cellules souches et renvoyer les autres cellules vers le donneur. C'est ce qu'on appelle la cytophérèse. Les cellules souches sont prélevées en quelques heures et sont ensuite congelées jusqu'à la greffe. Le donneur regagne son domicile le jour même.

- **Essais cliniques** : dans certaines circonstances, votre équipe médicale pourrait vous demander de participer à un essai clinique destiné à améliorer les résultats du traitement. Dans ce cas, une autorisation signée par vous est nécessaire.

Comme déjà mentionné, outre la chimiothérapie, **d'autres traitements** sont importants parce qu'ils permettent de contrôler les effets secondaires et les complications de la chimiothérapie :

- Des transfusions de sang pour corriger l'anémie
- Des transfusions de plaquettes pour traiter ou pour prévenir les hémorragies, lorsque le nombre de plaquettes est très diminué suite à la chimiothérapie
- Des antibiotiques et des médicaments antifongiques. Ils sont utilisés pour combattre les infections causées, respectivement, par les microbes et par les champignons.
- Des facteurs de croissance : ils sont injectés par la voie sous-cutanée après la chimiothérapie pour stimuler la production de globules blancs et pour limiter le risque d'infection
- Une hydratation : d'importantes quantités de liquide sont administrées au patient pour protéger ses reins contre la toxicité de la chimiothérapie et contre les substances toxiques pour le rein qui sont produites après destruction des cellules malignes
- Des bains de bouche : pendant la chimiothérapie et surtout après celle-ci, il n'est pas recommandé de se brosser les dents car cela peut entraîner des saignements de gencive et favoriser le passage dans le sang des germes de

la bouche. Il est donc recommandé d'utiliser des bains de bouche avec divers antiseptiques.

7.2 Quelles sont les complications et les effets secondaires du traitement ?

La plupart des complications sont dues à l'administration de chimiothérapie qui, outre qu'elle détruit les cellules malades (les lymphoblastes), affecte la production des autres cellules du sang et d'autres tissus ou organes. La plupart de ces complications sont réversibles et peuvent être traitées efficacement. Voici quelques-unes de ces complications :

- **Nausées et vomissements.** Heureusement, des médicaments sont maintenant disponibles pour contrôler ces symptômes dans une large mesure.
- **Anémie** : elle résulte d'un manque de globules rouges et entraîne une faiblesse, un état de fatigue. La tolérance à l'anémie est très variable d'une personne à l'autre mais des transfusions de sang seront probablement nécessaires à plusieurs reprises.
- **Saignements** : ils ont dus à la diminution du nombre de plaquettes. Les analyses de sang pratiquées pendant le traitement déterminent le nombre de plaquettes. Si ce nombre est trop bas, des plaquettes seront transfusées.
- **Mucite** : des petits ulcères peuvent se développer dans la bouche et dans l'intestin (ils font partie du tableau de la « mucite ») et entraîner des douleurs à la mastication et des diarrhées. Ces ulcères résultent aussi de la diminution des globules blancs et de la chimiothérapie
- **Alopécie (perte de cheveux)**: c'est l'administration de la chimiothérapie qui entraîne une alopécie transitoire ; elle récupère quelques mois après la fin du traitement
- **Stérilité permanente** : normalement, la chimiothérapie n'entraîne pas de stérilité permanente mais elle est pratiquement inévitable si vous devez recevoir une greffe de cellules souches. On peut cependant prélever du sperme et le congeler avant ce traitement. Chez la femme, des ovules ou des œufs fertilisés peuvent être congelés.

- **Altérations dans d'autres organes** : il peut arriver que divers organes, comme le cœur, le foie, les nerfs, soient affectés par la chimiothérapie, ce qui peut compromettre la poursuite du traitement ou qui peut conduire à en revoir les doses ou à éliminer le médicament responsable de cette toxicité
- **Problèmes émotionnels et psychologiques** : ils résultent de l'impact de la révélation du diagnostic et des conséquences du traitement sur le patient, ses parents et son environnement social. De nombreux hôpitaux peuvent compter sur des spécialistes en psychologie ou en psychiatrie qui peuvent conseiller et aider le patient ainsi que son entourage et leur permettre de mieux affronter la maladie.
- **Fatigue** : après le traitement, certains patients mentionnent une fatigue extrême et une incapacité à agir en raison de cette fatigue. Cette fatigue peut être aiguë ou chronique. Les causes n'en sont pas connues avec précision mais certains facteurs matériels (l'anémie par exemple) ou comportementaux (le retentissement de l'annonce du diagnostic, par exemple) contribuent probablement à la faire apparaître

En ce qui concerne le travail, le patient ne travaille habituellement pas pendant son traitement mais, une fois ce traitement terminé, il peut reprendre son activité si son état de santé le permet et en fonction de son type de travail.

7.3 Quels sont les résultats du traitement ?

Il arrive que la leucémie rechute à l'arrêt du traitement mais, plus le temps passe, et moins le risque de rechute est grand. Des contrôles périodiques sont donc prévus pendant plusieurs années. En cas de rechute, l'équipe médicale vous indiquera les options de traitement possibles.

En dépit de toutes les complications, un nombre de plus en plus élevé de malades peut espérer vivre longtemps sans rechuter. Ils doivent simplement se prêter à des contrôles périodiques. Chez les enfants, les guérisons s'observent dans plus de 70% des cas, tandis que chez l'adulte, on peut espérer 35 à 40% de guérisons. Ces résultats dépendent de la catégorie de LLA et de la présence de certains facteurs de

risque, comme l'âge, la présence de certaines anomalies des chromosomes, la vitesse de la réponse au traitement, le degré d'éradication de la maladie (c'est ce qu'on appelle la maladie résiduelle).

7.4 Traitement de deux formes spéciales de leucémie lymphoblastique aiguë : la LLA avec chromosome de Philadelphie et la leucémie aiguë de type Burkitt.

- Dans la LLA avec chromosome de Philadelphie (LLA Ph+), l'arrivée récente de médicaments qui bloquent spécifiquement l'enzyme particulier responsable de cette leucémie en a modifié le pronostic. Ces médicaments (par exemple, l'imatinib), sont administrés en association à la chimiothérapie conventionnelle. Etant donné qu'il s'agit de médicaments nouveaux, leur efficacité à long terme n'est pas encore connue (même si elle est manifestement meilleure que celle des médicaments conventionnels) et ils ont été administrés, jusqu'à présent, dans le cadre d'essais cliniques. Aussi, puisque dans de nombreux cas ils ne sont pas officiellement approuvés par les autorités sanitaires, vous devrez probablement signer une formule de consentement éclairé pour recevoir le médicament. En outre, dans ce type de LLA, la greffe allogénique est indiquée une fois la rémission obtenue car le risque de rechute après chimiothérapie administrée seule est élevé.
- La LLA de type Burkitt se traite, elle aussi, différemment des autres catégories de LLA. Son traitement se base sur des cycles de chimiothérapie à haute dose (particulièrement la cytarabine et le méthotrexate, entre autres médicaments) qui permettent des rémissions durables chez plus de 50% des adultes. Ces résultats sont encore améliorés par l'addition d'anticorps monoclonaux, comme le rituximab, à chaque cycle du traitement. C'est pourquoi, dans ce type particulier de LLA, la greffe n'est généralement pas indiquée. Elle est réservée aux malades qui rechutent ou qui ne répondent pas de manière satisfaisante au traitement initial.

7.5 Traitement des rechutes.

La rechute implique que le traitement initialement administré n'a pas permis d'éradiquer complètement les cellules leucémiques. Les signes de la rechute sont ceux de la maladie à son début ou ils s'en distinguent (par exemple, la leucémie peut rechuter uniquement dans le système nerveux). Un examen de moelle est nécessaire si une rechute est soupçonnée et il faut rechercher si la maladie ne s'est pas installée dans d'autres organes.

Quelle que soit la localisation de la rechute, une chimiothérapie sera nécessaire le plus souvent. Le choix du traitement et le pronostic doivent prendre en compte, notamment : l'intervalle de temps qui sépare la fin du premier traitement de la rechute (plus il est long, meilleure est le pronostic), la localisation de la rechute, le type de traitement administré initialement, l'état général du patient. La rechute signifie que le risque est grand de voir d'autres rechutes apparaître par la suite. C'est pourquoi des traitements vigoureux seront envisagés, dont la greffe allogénique, s'il existe un donneur. Il faut également envisager, dans ces cas, le recours à des médicaments nouveaux, en cours d'évaluation.

7.6 Contrôles après traitement, effets à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë et qualité de vie.

Les contrôles qui sont pratiqués après la fin du traitement sont normalement ambulatoires. La fréquence de ces contrôles varie en fonction du malade, des complications qu'il a présentées, ainsi que du type de traitement administré (greffe, chimiothérapie seule...). Un examen clinique, des analyses de sang et une révision des médicaments, si nécessaire, seront pratiqués lors de chaque visite. Parfois d'autres examens seront nécessaires, par exemple, un examen de moelle.

La qualité de vie des malades dépend des traitements reçus et des complications rencontrées.

- **Chez les malades greffés**, s'il n'y a pas de complications sérieuses, le retour à la vie normale peut s'envisager après 6 à 12 mois. Le problème le plus fréquemment rencontré à long terme sont d'ordre psychologique suivis par la

fatigue, des complications oculaires, des troubles du sommeil et des difficultés à se concentrer et à mémoriser. En outre, les problèmes suivants sont rencontrés assez fréquemment :

- Manque d'appétit persistant, dû à un manque de salive ou à une perturbation du goût ou à la prise de certains médicaments, comme la ciclosporine A (ce médicament est utilisé pour prévenir la réaction « du greffon contre l'hôte » qui s'observe fréquemment après les greffes allogéniques : les cellules greffées réagissent contre le receveur ce qui entraîne chez lui des lésions dans divers organes)
 - Cataracte : relativement fréquente, elle apparaît généralement plus de 5 ans après la greffe, particulièrement chez les malades qui ont été préparés à la greffe par une irradiation corporelle totale et chez ceux qui ont reçu un traitement prolongé par les corticoïdes
 - Troubles hormonaux, en particulier, hypothyroïdie (diminution de la fonction de la glande thyroïde qui peut nécessiter un traitement de remplacement hormonal) et ménopause précoce (qui peut être compensée par l'administration d'une substitution hormonale qui, bien que ne restaurant pas la fertilité, contrôle les symptômes de la ménopause comme les bouffées de chaleur, la sécheresse de la bouche et des muqueuses, ainsi que l'absence de désir sexuel)
 - Stérilité : elle est pratiquement inévitable après transplantation. C'est pourquoi les techniques de préservation de la fertilité mentionnées plus haut sont mises en œuvre
 - Dans des cas rares, des tumeurs secondaires en générale plusieurs années après la greffe
 - Le risque de rechute de la leucémie qui diminue avec le temps. En cas de rechute, l'équipe médicale indiquera les options thérapeutiques disponibles
- **Chez les patients qui ne reçoivent que de la chimiothérapie**, les complications à long terme sont moins fréquentes et la récupération est plus rapide en raison de la moindre intensité du traitement reçu. Ces patients

retournent à leurs activités normales plus rapidement. Outre les problèmes déjà mentionnés de fatigue, de troubles du sommeil, de la concentration, de la mémoire, il faut ajouter une fréquence accrue de la cataracte (à cause de l'administration prolongée de corticoïdes), le risque de rechute (qui, lui aussi, diminue au fil du temps). Par contre, la stérilité et les autres problèmes hormonaux sont généralement transitoires. Certains malades développent une ostéonécrose (perte de substance osseuse) de la hanche, de l'épaule ou d'autres os.

8. AUTRES SOURCES D'INFORMATION

Voici quelques sites intéressants sur lesquels vous pouvez obtenir des informations complémentaires :

- Site officiel du réseau européen des leucémies

<http://www.leukemia-net.org>

- Site d'information pour le patient du National Cancer Institute

<http://www.nic.nig.gov/cancertopics/types/leukemia>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping> (vivre avec le cancer)

- site officiel de la société européenne de transplantation de moelle

<http://www.ebmt.org>

- site officiel de la société espagnole d'hématologie et de transfusion

<http://www.aehh.org>

- site officiel de la société des leucémies et des lymphomes

<http://www.leukemia-lymphoma.org>

- site officiel du Massachusetts General Hospital Cancer Center

<http://www.massgeneral.org/cancer>

- site officiel de la Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V

<http://www.leukaemie-hilfe.de>

- site officiel du groupe polonais des leucémies de l'adulte : <http://www.polg.pl>

9. VIVRE AVEC UNE LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜ

Apprendre que l'on est atteint de LLA constitue traumatisme important, souvent accompagné d'un sentiment de détresse. Il est tout à fait possible que vous vous sentiez découragé(e) voire désespéré(e). Peut-être vous demandez-vous « pourquoi cela m'arrive-t-il ? ».

Voici quelques suggestions pour vous permettre d'affronter ce diagnostic :

- Informez-vous (comme vous le faites en ce moment)
- Parlez : partager vos craintes et vos questions peut vous aider considérablement. Parlez donc à quelques personnes choisies. Il peut s'agir de membres de votre famille ou d'amis. Si vous préférez, vous pouvez recevoir le support de groupes d'entraide.
- Partagez vos réflexions et vos craintes avec l'équipe médicale qui vous prend en charge et n'hésitez jamais à lui poser vos questions.
- Ecoutez et suivez les recommandations de votre médecin.
- Prenez soin de vous. Essayez de bien vous nourrir, de vous reposer et de vous tenir à l'écart des gens infectés.
- Après votre traitement, surveillez-vous et n'hésitez pas à prendre contact avec votre médecin si vous remarquez les symptômes d'alerte qu'il vous indiquera. Par exemple, en cas de fièvre. Votre médecin recherchera alors la cause de cette fièvre qui est souvent une infection.

10 GLOSSAIRE

- **Alimentation parentérale** : alimentation intraveineuse administrée à certains patients qui ne peuvent pas se nourrir normalement
- **Alopécie** : perte de cheveux transitoire qui résulte de la chimiothérapie
- **Anorexie** : perte d'appétit

- **Aphérèse** : recueil de progéniteurs sanguins (cellules souches) à partir du sang par un appareil, le séparateur de cellules. C'est, actuellement, la manière la plus habituelle de prélever un greffon en prévision d'une greffe de cellules souches
- **Biopsie de moelle** : c'est un examen semblable à la ponction de moelle (voir ce mot) mais, dans ce cas-ci, c'est un fragment d'os qui est prélevé, généralement dans la crête iliaque postérieure
- **Caryotype** : analyse des chromosomes des cellules leucémiques
- **Chimiothérapie** intra-thécale : chimiothérapie administrée directement dans le système nerveux par ponction lombaire ou par un petit appareil connecté directement au système nerveux (c'est le réservoir d'Ommaya)
- **Ciclosporine A** : c'est un médicament qui est administré aux malades greffés de manière à prévenir la maladie du greffon contre l'hôte
- **Consentement informé** : autorisation du patient (généralement écrite) avant de recevoir certains traitements ou de participer à des études cliniques
- **Cytométrie** de flux : technique de laboratoire destinée à déterminer l'immunophénotype (voir ce mot) des cellules leucémiques
- **Ecchymose** : hémorragie superficielle de la peau
- **Echocardiogramme** : c'est une échographie qui permet de visualiser les cavités cardiaques, leur fonctionnement et leurs valves. Ce test est habituellement pratiqué avant de commencer la chimiothérapie. On peut parfois lui préférer une ventriculographie isotopique qui mesure, elle aussi, la fonction cardiaque mais par une méthode différente
- **Essai clinique** : étude destinée à déterminer l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport aux traitements habituels. Pour participer à un essai clinique et pour recevoir ces nouveaux traitements, il est obligatoire de signer une autorisation appelée « consentement éclairé »
- **Grefe de cellules souches** : elle consiste en l'administration d'une chimiothérapie, souvent associée à une radiothérapie, suivie de l'administration des cellules souches. La chimiothérapie et la radiothérapie réduisent le nombre des cellules malignes ou les font disparaître. Cependant, les cellules normales de la moelle sont également éliminées. C'est la raison pour laquelle des cellules

souches sont administrées dans le but de limiter la toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la moelle et de permettre sa régénération. La greffe de cellules souches n'est donc pas une intervention chirurgicale, au sens habituel du mot

- **HLA** : molécules situées à la surface des cellules qui déterminent la compatibilité entre individus
- **Immunophénotypage** : technique d'étude des cellules basées sur la reconnaissance des protéines par des anticorps, qu'il s'agisse de protéines qui se trouvent à la surface ou à l'intérieur des cellules
- **Lymphoblaste** : cellule leucémique maligne, précurseur des lymphocytes qui se multiplie de manière incontrôlée dans la LLA
- **Maladie résiduelle** : quantité de cellules malignes qui persistent après l'administration d'un traitement. Pour la mesurer, diverses techniques de laboratoire peuvent être utilisées
- **Moelle osseuse** : tissu logé dans les cavités présentes à l'intérieur des os et où sont produites, notamment, les cellules du sang
- **Mucite** : complication qui se présente comme une rougeur ou comme de petits ulcères (aphtes) de la bouche et/ou des intestins dus à la diminution des globules blancs et aux effets toxiques de la chimiothérapie. Elle se manifeste par des douleurs de bouche et par des diarrhées
- **Pétéchies** : petites taches de sang sous la peau. Elles indiquent généralement que les plaquettes sont basses et que des transfusions de plaquettes sont nécessaires
- **Ponction de moelle osseuse** : ponction osseuse généralement réalisée dans le sternum (thorax) ou dans la crête iliaque postérieure (bassin) sous anesthésie locale et au cours de laquelle quelques millilitres de moelle sont prélevés pour analyse
- **Ponction lombaire** : ponction entre deux vertèbres, à hauteur des dernières vertèbres lombaires qui peut être pratiquée sur un patient assis ou allongé et qui permet l'administration d'une chimiothérapie intra-thécale

- **Prednisone** : c'est une sorte de cortisone administrée pendant le traitement de la LLA (particulièrement pendant la phase d'induction)
- **Progéniteurs hématopoïétiques** : on les appelle les « cellules souches ». Ils sont responsables de la production de toutes les cellules du sang et du système immunitaire
- **Ventriculographie isotopique** : exploration à l'aide d'une substance (isotope) administrée par la voie intraveineuse et qui permet d'évaluer la fonction cardiaque. Ce test est normalement pratiqué avant de commencer la chimiothérapie. Dans certains cas, cette procédure peut être remplacée par un échocardiogramme qui évalue également la fonction du cœur mais par une technique différente
- **Voie centrale** : tube de matériel flexible pourvu d'une, deux ou trois entrées qui est inséré dans une veine de gros calibre (généralement dans une veine jugulaire ou sous-clavière) qui permet l'administration de la chimiothérapie, de transfusions, d'antibiotiques et de tout autre médicament injectable dont vous auriez besoin

Table 1: Classification des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

	Sous-types
Leucémies lymphoblastiques aiguës	Leucémie des précurseurs des lymphocytes B
	Leucémie des précurseurs des lymphocytes T
	Leucémie de type Burkitt

Table 2: Classification immunologique des LLA (Critères de l'EGIL*)

Types et sous-types	FREQUENCE	
	Enfants	Adultes
LLA B		
B-I : Pro-B or pre-pre-B	5 %	20 %
B-II : Commune	60 %	40 %
B-III : Pre-B	15 %	10 %
B-IV : B mature	2-3 %	5 %
LLA T	15 %	25 %
T-I : Pro-T		
T-II : Pre-T		
T-III : Thymique corticale		
T-IV : T mature		

*EGIL: European Group for Immunologic Classification of Leukemias (groupe européen pour la classification immunologique des leucémies)

Table 3: chimiothérapies utilisées dans le traitement de la LLA

- Cyclophosphamide
 - Cytarabine or ara-C
 - 2-chlorodesoxyadenosine
 - Daunorubicine
 - Dexamethasone
 - Doxorubicine
 - Epirubicine
 - Etoposide
 - Fludarabine
 - Idarubicine
 - Iphosphamide
 - L-asparaginase
 - 6-mercaptopurine
 - Methylprednisolone
 - Methotrexate
 - Mitoxantrone
 - Prednisone
 - Teniposide
 - 6-thioguanine
 - Vincristine
 - Vindesine
-

Table 4: autres médicaments à l'étude dans le traitement de la LLA

- Alemtuzumab
 - Aminoptérine
 - AMN107 (nilotinib)
 - BMS 354825 (dasatinib)
 - Clofarabine
 - Daunorubicine liposomiale
 - Vincristine liposomale
 - Forodesine
 - Imatinib
 - Nilotinib
 - Dasatinib
 - Nelarabine
 - PEG-Asparaginase
 - Rituximab
 - Trimetrexate
-