

La leucémie

Le rôle de la moelle osseuse ?

La moelle osseuse, qui se situe à l'intérieur des os, est le site de fabrication des cellules sanguines.

Comme l'explique le professeur Pierre Fenaux du service d'hématologie clinique de l'hôpital Avicenne de Bobigny (93) « *la moelle osseuse contient des cellules souches qui vont se multiplier puis se différencier en cellules matures.* »

Ces cellules matures sont de trois sortes :

- les globules rouges transportent l'oxygène à l'intérieur du corps ;
- les plaquettes agissent sur la coagulation ; un manque de plaquettes peut conduire à des hémorragies graves ;
- les globules blancs interviennent dans la réaction immunitaire, ils sont de deux sortes lymphocytes ou polynucléaires.

Les différents types de leucémie

La leucémie est une forme de cancer de la moelle osseuse et du sang. Comme dans tous les autres cancers, le processus de cancérisation résulte soit d'une prolifération anormale des cellules (sur-représentation des globules blancs qui empêchent les plaquettes et les globules rouges de se développer en nombre suffisant), soit d'une prolifération de cellules anormales (cellules souches qui ne deviennent pas matures) qui laissent peu de place au développement des autres cellules saines.

Schématiquement, il existe deux types de leucémie :

- les leucémies aiguës (LA) qui entraînent des complications en quelques semaines,
- les leucémies chroniques (LC) qui évoluent sur plusieurs années.

La leucémie aiguë

Dans la leucémie aiguë, les cellules souches s'accumulent et ne se transforment pas en cellules matures. Appelées leucoblastes (lymphoblastes ou myéloblastes), ces cellules jeunes sont incapables de remplir leur fonction immunitaire et empêchent la moelle osseuse de produire en quantité suffisante des cellules matures saines. Peu à peu, elles se libèrent dans le sang et atteignent les autres organes.

La leucémie aiguë entraîne :

- une baisse des globules rouges d'où une anémie : faiblesse, essoufflements, fatigue, vertiges ;
- une baisse des plaquettes d'où un risque hémorragique important : saignements, hématomes, purpura (petits points rouges sur la peau) ;
- une baisse des globules blancs d'où une très grande sensibilité aux infections.

A noter qu'il existe deux formes principales de leucémies aiguës :

- la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) : les lymphoblastes étant les cellules jeunes qui normalement doivent donner des globules blancs nommés lymphocytes. C'est la forme la plus répandue chez l'enfant.
- la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) : les myéloblastes étant les cellules jeunes qui normalement

doivent donner des globules blancs nommés polynucléaires. Elle touche surtout les enfants de plus de 12 ans. Cette distinction entre LAL et LAM a été établie selon la lignée cellulaire en cause : lignée lymphoïde ou lignée myéloïde.

Diagnostic

La leucémie aiguë est une maladie grave qui touche principalement les enfants.

Son diagnostic se fait généralement lors d'examens sanguins prescrits lorsque l'un ou plusieurs des symptômes associés se manifestent (anémie, saignements, plus grande sensibilité aux infections, etc.). D'autres types de symptômes peuvent amener à un examen. En effet, l'infiltration des organes par les cellules leucémiques peut également provoquer une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, une augmentation de volume des ganglions lymphatiques, des douleurs osseuses ou ostéo-articulaires, des douleurs abdominales, des gingivites (attention toutefois, ces symptômes ne signifient pas forcément leucémie).

Si une leucémie est suspectée après un examen sanguin, un myélogramme pourra confirmer ou infirmer le diagnostic. Cet examen consiste en l'étude de la moelle osseuse au microscope après prélèvement d'un échantillon grâce à une aiguille placée au niveau du sternum ou de l'os iliaque (os de la hanche).

Traitements

La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement habituel de la leucémie. La première phase du traitement consiste en une cure de chimiothérapie très intensive durant laquelle le patient est hospitalisé quatre à six semaines. En effet, cette cure entraîne une période d'aplasie (incapacité totale de la moelle osseuse à produire des cellules souches), essentielle pour détruire toutes les cellules cancéreuses mais qui peut générer des complications. C'est pourquoi le patient est très souvent placé en chambre stérile et des antibiotiques lui sont quasi-systématiquement prescrits afin d'éviter les risques d'infection. Les autres effets secondaires de cette cure sont ceux généralement associés à la chimiothérapie : perte de cheveux, nausées, etc. Cependant, Pierre Fenaux note que chez l'enfant, le plus touché par la leucémie aiguë, « *le temps de récupération est généralement assez rapide* »

Après cette consolidation, le patient devra suivre d'autres cures de chimiothérapie, mais de manière beaucoup moins intensive. Selon le professeur Pierre Fenaux, « *75 à 80% des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant sont guéries grâce à la chimiothérapie* ».

En cas de rechute chez l'enfant atteint d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou chez l'adulte atteint d'une leucémie aiguë, la greffe s'avère une solution pertinente.

Il existe deux types de greffe :

L'autogreffe

L'autogreffe consiste en un prélèvement des cellules souches du patient qui lui sont ensuite réinjectées. L'objectif est ainsi, grâce à l'autogreffe, d'aider le patient à supporter une nouvelle cure de chimiothérapie très intensive. L'autogreffe est en fait « *une correction d'une chimiothérapie intensive* » comme l'explique Pierre Fenaux. Reste que dans le cas de l'autogreffe, il est difficile de savoir si les cellules souches prélevées ne sont pas elles-mêmes déjà malignes. C'est pourquoi l'autogreffe reste un traitement rarement utilisé. On lui préfère l'allogreffe.

L'allogreffe

L'allogreffe consiste à prélever des cellules souches dans la moelle osseuse d'un donneur. Il peut s'agir d'un membre de la fratrie du malade chez lequel on a vérifié la compatibilité (une chance sur quatre) ou d'une personne s'étant inscrite sur le fichier national des donneurs de moelle et qui après examen se révèle compatible. Ces cellules saines vont très rapidement coloniser la moelle du patient. C'est un traitement lourd dans la mesure où avant d'injecter au patient une nouvelle moelle, une chimiothérapie très intensive dite de conditionnement est faite avant la greffe. Par ailleurs, il peut y avoir une réaction du greffon contre l'hôte (GVH, complication la plus fréquente) : les cellules du donneur, en l'occurrence les lymphocytes, s'attaquent aux autres organes du patient, en particulier la peau, le foie et le tube digestif chez le sujet jeune, ces inconvénients majeurs sont nettement moins fréquents que chez le sujet âgé. Une des complications liées à ces traitements intensifs est la stérilité.

Les thérapies ciblées

Les progrès de la recherche ont permis de mettre en point différentes thérapies ciblées qui agissent

uniquement sur les cellules malades. Ainsi, l'acide rétinoïque peut traiter les patients atteints d'une certaine forme de leucémie aiguë myéloblastique (LAM3). Cet acide a notamment pour effet de permettre aux cellules souches d'arriver à maturité.

La leucémie chronique

Comme son nom l'indique, la leucémie chronique est une maladie ... chronique dans le sens où elle évolue sur plusieurs années et ne met pas en jeu le pronostic vital à court terme. La leucémie chronique (LC) résulte d'une prolifération lente des cellules matures de la moelle osseuse.

Comme dans la leucémie aiguë, il existe deux formes principales de leucémie chronique :

la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie très indolore. Elle doit son nom au fait qu'il s'agit dans ce cas d'une prolifération lente des cellules lymphocytaires (cellules produites soit dans la moelle osseuse soit dans le tissu lymphoïde qui jouent un rôle dans le contrôle des agents infectieux) qui s'accumulent et ne meurent pas. Au premier stade –dit stade A- cette maladie ne nécessite pas de traitement, juste une surveillance médicale. En effet, la LLC stade A n'a pas d'incidence sur le patient. « *L'espérance de vie d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique à son stade A est proche de celle enregistrée dans la population générale* », note même le professeur Gilles Salles du service d'hématologie de l'hôpital Lyon-Sud (69). Certaines complications peuvent néanmoins survenir avec le temps : infections pulmonaires ou d'un autre organe, anémies graves, etc. La LLC se retrouve surtout chez les plus de 50 ans. Selon le professeur Pierre Fenaux, « *4000 nouveaux cas de LLC sont diagnostiqués par an* ».

la leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie du sujet adulte jeune. La LMC est une maladie relativement bien connue des médecins. Dès 1961, des chercheurs ont montré que le chromosome Philadelphie était caractéristique, sans être spécifique, de la LMC. Concrètement, ce chromosome résulte d'un échange de matériel génétique entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Dans les années 80, le gène responsable de cette anomalie a été isolé ce qui a permis de « reconstruire » la maladie chez l'animal afin de mieux l'étudier. Enfin, au début des années 90, les chercheurs ont pu caractériser l'anomalie et proposer, dans un second temps, des traitements ciblés.

Diagnostic

La leucémie chronique est souvent découverte par hasard, lors de contrôles sanguins de routine.

Plus rarement, la leucémie lymphoïde chronique peut être découverte tardivement. Dans ce cas, les signes de la maladie se manifestent par la présence de ganglions et d'une augmentation du volume de la rate. Dans le cadre de la leucémie myéloïde chronique, même constat :

la découverte de la maladie se fait par hasard au vu du nombre important de globules blancs. Mais, la plupart du temps, le système immunitaire n'est pas affaibli, il n'y a donc pas de signes visibles de la maladie. Parfois, le patient peut, tout de même, ressentir des douleurs au niveau du flanc gauche.

Traitements

Dans la mesure où LLC et LMC répondent à des mécanismes différents, les traitements ne sont pas les mêmes.

Traitements de la leucémie lymphoïde chronique

- La chimiothérapie

Lorsque qu'une LLC se complique (anémie, baisse des plaquettes, augmentation du volume de la rate, etc.), la chimiothérapie reste le traitement le plus utilisé. Il s'agit généralement de cures de chimiothérapie moins intensives que dans le cas d'une leucémie aiguë. Le traitement s'effectue en hôpital de jour. Les effets secondaires ne sont pas majeurs. Depuis une quinzaine d'années d'ailleurs, de nouveaux médicaments sont utilisés : ils n'entraînent pas la chute de cheveux et peuvent être administrés en mono ou en plurithérapie.

- L'immunothérapie

Les progrès de la médecine ont permis de mettre au point des thérapeutiques ciblées qui combattent les tumeurs malignes sans être dommageables pour les cellules saines. Dans le cas de la LLC, l'injection d'anticorps

monoclonaux (on parle alors d'immunothérapie) permet d'éliminer les cellules malades, du sang.

- La greffe

L'autogreffe (réinjecter au patient des cellules souches qui lui ont été prélevées auparavant dans le but de l'aider à supporter une nouvelle cure de chimiothérapie très intensive) est très peu utilisée dans le cas de LLC. En revanche, l'allogreffe consiste à prélever des cellules souches dans la moelle osseuse d'un donneur. Il peut s'agir d'un membre de la fratrie du malade chez lequel on a vérifié la compatibilité (une chance sur quatre) ou d'une personne s'étant inscrite sur le fichier national des donneurs de moelle et qui après examen se révèle compatible. Ces cellules saines vont très rapidement coloniser la moelle du patient. Mais il peut y avoir une réaction du greffon contre l'hôte (GVH, complication la plus fréquente) : les cellules du donneur, en l'occurrence les lymphocytes, s'attaquent aux autres organes du patient, en particulier la peau, le foie et le tube digestif. Reste que chez le sujet âgé, la greffe se révèle un traitement très toxique, d'autant plus qu'une allogreffe nécessite au préalable une chimiothérapie très intensive dite de conditionnement. « Jusqu'à présent, explique le professeur Gilles Salles, nous ne pouvons faire bénéficier les patients âgés d'une greffe. Le bénéfice-risque ne leur était guère favorable. Mais désormais, nous pouvons leur proposer, dans certains cas, une mini-allogreffe. » Nettement moins toxique, cette dernière ne vise plus à éliminer totalement la moelle malade mais plus à la préparer à recevoir un greffon. C'est la réaction immunologique qui va ensuite aider au traitement de la leucémie.

De manière générale, l'arsenal thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique reste donc assez varié. « Le problème avec la LLC, constate tout de même Gilles Salles, réside dans le fait que l'efficacité des traitements a tendance à diminuer dans le temps. Mais nous avons une grande panoplie de traitements à utiliser au fur et à mesure. La prise en charge de la LLC se fait sur le long terme. » Et l'hématologue de l'hôpital Lyon-Sud d'ajouter : « Il ne faut pas oublier non plus que deux tiers des patients atteints de LLC en sont au stade A, ils n'ont donc pas besoin de traitement. »

Traitements de la leucémie myéloïde chronique

La chimiothérapie

Jusque dans les années 90, le traitement de prédilection de la LMC résidait en un savant dosage entre cures de chimiothérapie et injections d'interféron (substance fabriquée par l'organisme, et ayant des propriétés antivirales et anticancéreuses). Mais ce traitement peut entraîner des effets secondaires non négligeables. En effet, il peut y avoir un réel problème de tolérance dans la mesure où les injections d'interféron engendrent des symptômes identiques à ceux de la grippe : fièvre, fatigue, troubles digestifs, etc. De plus, comme le remarque le professeur Gilles Salles, « malgré ces traitements, l'évolution est inéluctable vers une transformation de la LMC en leucémie aiguë ».

- La greffe

Autre type de traitement : l'allogreffe, sachant toutes les complications que cela peut engendrer (cf. les traitements de la LLC / la greffe).

- Les thérapeutiques ciblées

Reste que la LMC est une forme de leucémie bien particulière puisque depuis plusieurs années déjà, son mécanisme d'action est bien connu. Les chercheurs ont ainsi pu mettre au point une thérapeutique ciblée efficace. Ce médicament est un inhibiteur de la tyrosine kinase : il empêche l'action de la tyrosine-kinase, une enzyme qui contrôle le développement et la mort des cellules du chromosome Philadelphie. « Cela a totalement modifié la prise en charge de la LMC, s'enthousiasme Gilles Salles. Le traitement est plus efficace que les interférons et il est aussi mieux toléré puisqu'il s'agit d'une prise orale qui n'entraîne pas d'effets secondaires notables. Rarement, on constate des problèmes digestifs ou une prise de poids ».

Quoi qu'il en soit, cette thérapeutique ciblée ralentit considérablement la prolifération des cellules malignes même si on ne peut pas encore parler d'éradication définitive, les médecins manquant de recul sur ce nouveau traitement. Mais Gilles Salles se montre confiant : « C'est un domaine où les avancées thérapeutiques sont encore nombreuses. Déjà l'association inhibiteur de la tyrosine kinase et interféron semble prometteuse. »

Dr Sylvie Gilot et Julie Vedovati, Health Experts