

## OBJECTIFS

- Reconnaître les signes cliniques et biologiques d'une leucémie aiguë.
- Confirmer le diagnostic à l'aide d'examens complémentaires appropriés.
- Identifier les complications possibles et les facteurs pronostiques associés.
- Maîtriser les principes de la prise en charge thérapeutique.

# Les leucémies aiguës

Présenté par: DR BENAISSA M.A  
 Maître Assistant en hématologie

## Plan:

- I. Définition et Généralités
- II. Épidémiologie
- III. Physiopathologie
- IV. Manifestations cliniques
- V. Diagnostic : positif et différentiel
- VI. Classification
- VII. Complications et évolution
- VIII. Pronostic
- IX. Traitement
- X. Résultats

## I- Définition et Généralités

\*\*Les leucémies aiguës sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de cellules hématopoïétiques immatures dans la moelle osseuse, qui sont bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastes).

- C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.
- Le terme "aigu" désigne l'apparition rapide des signes cliniques et biologiques.
- La nature "létale" fait référence aux complications graves qu'elles entraînent.
- On distingue deux types de leucémies aiguës : les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

## II- Epidémiologie

- **LAL :** principalement chez l'enfant, représentant 30-35% des cancers pédiatriques et 85% des leucémies infantiles.
- \*\*Un second pic de fréquence survient après 60 ans.

\*\*On distingue les LAL de la lignée B et de la lignée T.

- **LAM :** plus fréquente chez l'adulte (incidence de 3/100 000 habitants/an), sa fréquence augmente avec l'âge (médiane : 65 ans).

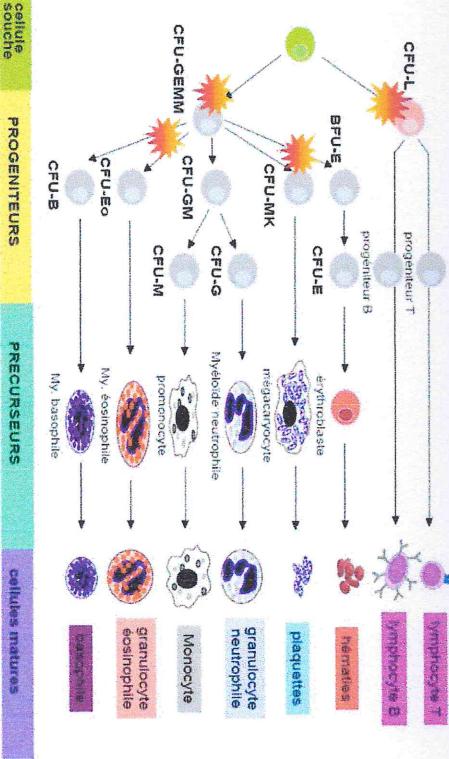
### En Algérie :

- LAM : 1,9 cas/100 000 habitants.
- LAL : 0,47 cas/100 000 habitants.

## III- Physiopathologie:

### 1. oncogenèse

#### Les compartiments de l'hématopoïèse

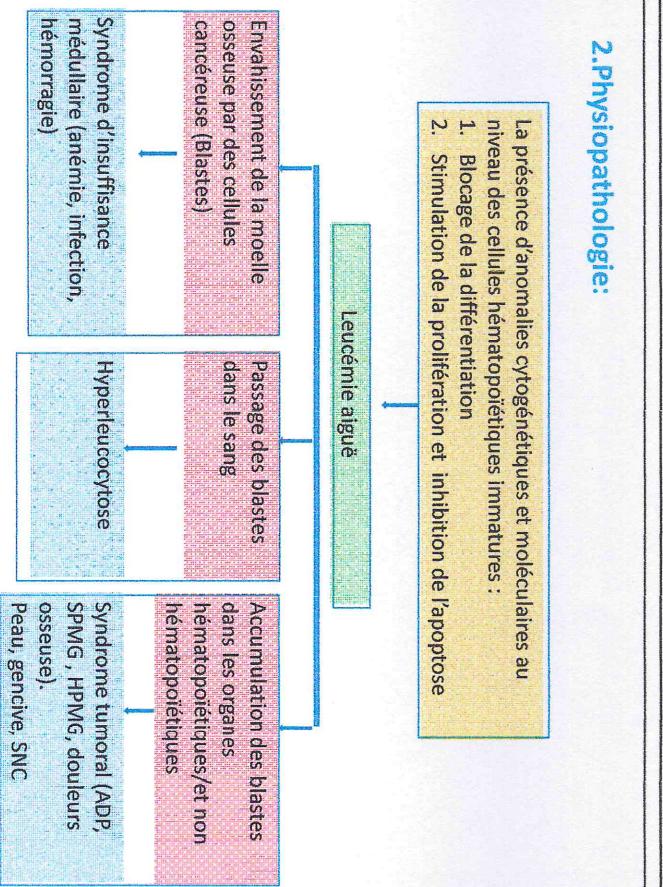


### 2. Physiopathologie:

La présence d'anomalies cytogénétiques et moléculaires au niveau des cellules hématopoïétiques immatures :

1. Blocage de la différenciation
2. Stimulation de la prolifération et inhibition de l'apoptose

#### Leucémie aiguë



## Étiopathogénie:

L'étiologie des leucémies aigües demeure inconnue, mais plusieurs facteurs de risque leucémogènes ont été identifiés :

- **Pathologies génétiques constitutionnelles :** Trisomie 21, anémie de Fanconi.
- **Expositions toxiques environnementales :** radiations ionisantes, benzène, solvants organiques.

- **Agents chimiothérapeutiques :** agents alkylants, inhibiteurs de la topo-isomérase.
- Antécédents personnels : syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs, etc.

- **Antécédents familiaux :** leucémie aiguë chez un jumeau monozygote.
- **Facteurs viraux :** infection par le virus Epstein-Barr (EBV) dans les LAL.

## IV- Etude clinique

### A. Circonstances de découverte :

Le début est souvent **aigüe**, survenant en quelques semaines, avec les signes suivants :

- \***Altération de l'état général**
- \***Syndrome d'insuffisance médullaire**

- \***Douleurs osseuses**

- \***Syndrome tumoral**

\***Complications métaboliques liées à un syndrome de lyse tumorale**



### Manifestations tumorales :

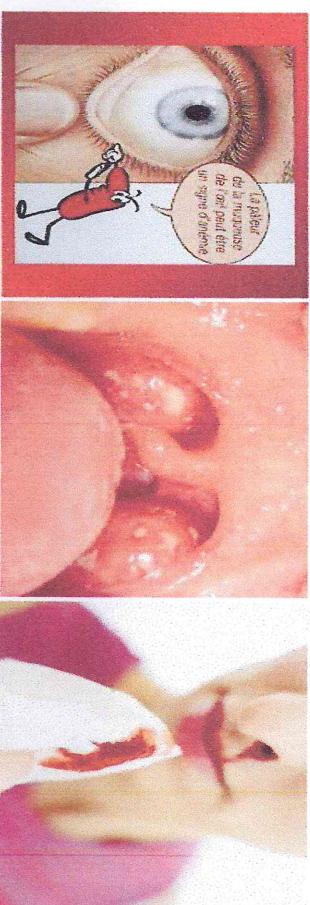
Les manifestations tumorales sont **inconstantes** et peuvent inclure :

- Hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie)
- Atteintes cutanées, telles que des papules leucémides
- Hypertrophie gingivale, caractéristique de la leucémie aiguë monoblastique
- Atteinte des gonades (testicules, ovaires), en particulier lors des rechutes de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- Manifestations neuro-méningées, telles que une hypertension intracrânienne (HIC), des crises convulsives, ou des paralysies d'un nerf
- Chlorome : masse tumorale, de localisation variable, de nature myéloblastique
- Douleurs osseuses

**B. Examen clinique :**  
L'examen clinique recherche principalement un syndrome d'**insuffisance médullaire** et des manifestations tumorales.

### Insuffisance médullaire :

- \***Syndrome anémique** : asthénie, pâleur, dyspnée à l'effort, etc.
- \***Syndrome infectieux** : angines, stomatites, etc.
- \***Syndrome hémorragique** : purpura, épistaxis, gingivorragies, coagulation intravasculaire disséminée (CVID), etc.



### C. Examen biologique :

#### • FNS (Formule Numérique du Sang) :

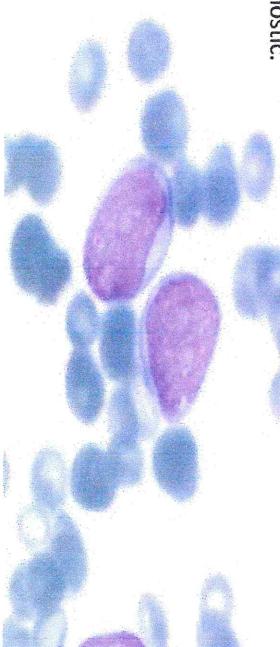
\***Anémie**, souvent présente de manière constante.

\***Le taux des globules blancs** est variable, pouvant être normal ou élevé (lorsque les blastes passent dans le sang), mais parfois une leucopénie peut être observée.

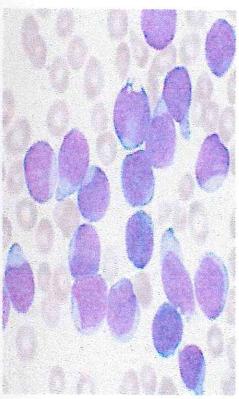
\***Le taux de plaquettes** est généralement diminué, bien qu'il puisse être normal dans certains cas.

#### • FSP (Frottis sanguin périphérique) :

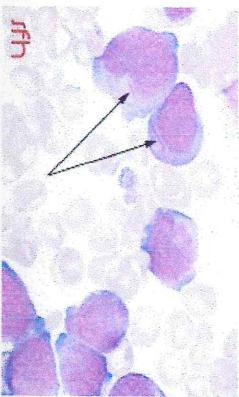
Présence de blastes, bien que leur absence ne permette pas d'éliminer le diagnostic.



**Myélogramme:** +++ confirme le diagnostic  
Présence un taux blastes  $\geq 20\%$  dans la moelle osseuse



Leucémie aiguë lymphoblastique

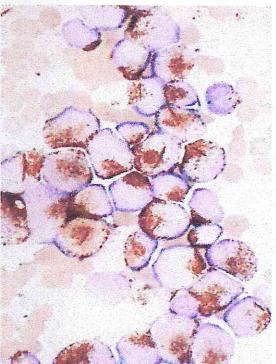


Leucémie aiguë myéloblastique

**Coloration cytochimique:**

- ❖ **Myeloperoxidase ou Noir soudan**, positive si blastes  $>3\%$ :  
\*\*Positive dans les LAM sauf les LA Indifférenciée (LAM0), érythroleucémie (LAM 6) et LA mégacaryocytaire (LAM 7)  
\*\* négative dans les leucémies aiguës lymphoblastiques

- ❖ **Estéraseses positive dans les LAM4,LAM5**



Leucémie aiguë myéloblastique:  
Coloration cytochimique (MPO)  
positive

### Cytométrie de flux :

Indispensable pour le diagnostic, elle permet de rechercher l'expression de divers antigénies de différenciation, qui soient membranaires ou intracytoplasmiques. Elle précise le type de leucémie aiguë et contribue à son classement.

### Caryotype :

Un examen à fort intérêt pronostique :

- Recherche des anomalies chromosomiques dans 50 à 60 % des cas (anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes, telles que des délétions ou des translocations).
- Permet de classer les leucémies aiguës selon la classification cytogénétique de l'OMS.

### Biologie moléculaire :

- Un examen de grande importance pronostique :

\*\*Recherche de duplications et mutations génétiques (FLT3, NPM1, IDH1, IDH2, RUNX1, CBF $\beta$ , transcript BCR-ABL, etc.).

\*\*Utilisée dans le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

\*\*Intérêt thérapeutique, avec le développement des thérapies ciblées.

\*\*Séquençage génomique de nouvelle génération (NGS), crucial dans ce contexte.

## V. Diagnostic

### 1. Diagnostic positif

- **Ponction lombaire (PL)** : à réaliser pour rechercher une atteinte neuroméningeé.
- **Bilan d'hémostase** : pour évaluer la présence de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- **Bilan métabolique** : incluant des paramètres tels que la kaliémie, la natrémie, etc.
- **Evoqué** : insuffisance médullaire d'installation aigue +/- syndrome tumoral
- **Confirmé**: Myélogramme blastes médullaire ≥20%
- **Immunophénotypage** par cytométrie de flux permet de:
  - classer les LAL en LAB et LALT
  - les LAM indifférenciées cytologiquement

*listed. Another key change, as indicated above, is the elimination of the 20% blast requirement for AML types with defining genetic abnormalities (with the exception of AML with *BCR-ABL1* fusion and AML with *CEBPA* mutation). Removal of the blast cutoff requires correlation between morphologic and the molecular genetic studies to ensure that the defining abnormality is driving the disease pathology. This approach was deemed more appropriate than assigning another arbitrary lower bone marrow blast cutoff. A third component of the new structure is the introduction of a section on AML with other defined genetic alterations, a landing spot for new and/or uncommon AML subtypes that may (or may*

### 2. Diagnostic différentiel

#### \* Insuffisance sanguine :

- Aplasie médullaire
- Méastases médullaires provenant d'un cancer solide

#### \*\* Adénopathies (ADP) :

- Infections (tuberculose, mononucléose infectieuse, VIH, etc.)
- Syndromes lymphoprolifératifs (maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien, etc.)

#### \*\* Splénomégalie (SPM) :

- Syndromes myéloprolifératifs
- Infections
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC), etc.

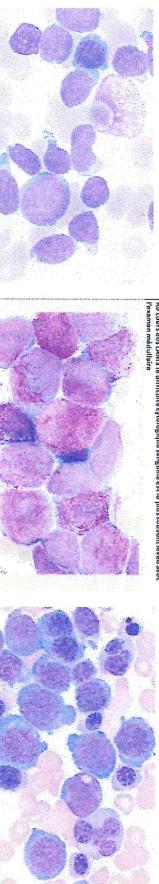
#### \*\* Hyperleucocytose :

- Infections
- Mononucléose infectieuse (MNI)
- Leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- Lymphome non hodgkinien (LNH) leucémisé, etc.

## VI. CLASSIFICATION

### CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAM: FAB

Type FAB	Définition	peroxydase / noir	esterase
LAM0	Indifférenciée	-	-
LAM1	Sans maturation	+	-
LAM2	Avec maturation	++	-
LAM3	promyélocyttaire	++	-
LAM4	myélo monocyte	+	+++
LAM5	monoblastique	+/-	+++
LAM6	érythroblastique	-	
LAM7	mégacaryocytaire	-	



LAM0

LAM3

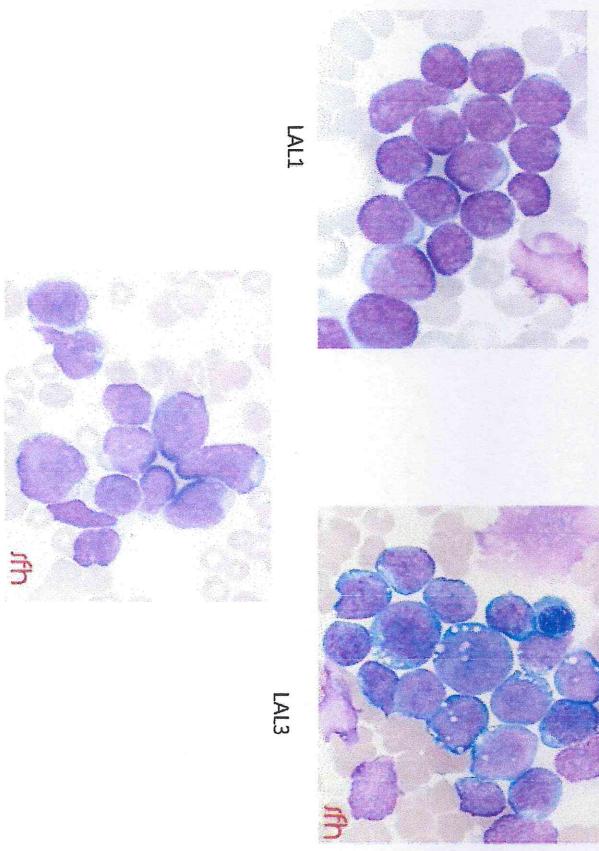
LAM6

LAM7

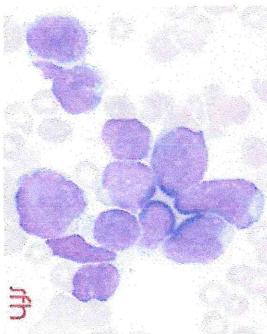
- Mégaréinoblastes
- Reconnaissance par AC monoclonaux et/ou détection d'activité péricytique en microscopie électronique

## CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAL: FAB

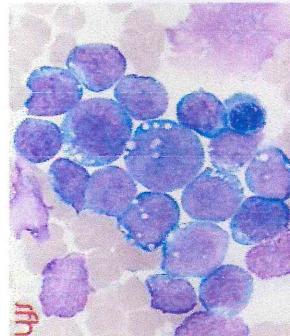
TYPE	L1	L2	L3
Taille	Petite homogène	Grande hétérogène	Grande homogène
Rapport N/P	élevé	Moins élevé	moyen
Noyau	régulier, normal	irrégulier, encochée	régulier, rond ou ovale
chromatine	homogène	variable	variable
Nucleole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
cytoplasme	Basophilie faible	variable, parfois intense	très intense
vacuoles	présence variable	présence variable	présentes et volumineuses



LAL1



LAL3



**La classification OMS 2016:** Regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires:

- 1/LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes
- 2/LAM avec dysplasie multifiligrnée
- 3/LAM secondaires à une chimiothérapie
- 4/Autres types de LAM, que l'on classe suivant la formulation du groupe FAB.
- 5/Sarcome myéloïde
- 6/ Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down (trisomie 21)

## VII. Complications

### Classification de l'OMS 2016

- Utilise une classification immunophénotypique selon l'expression ou de l'absence de divers antigènes.
- LAL B (> 85 % des cas chez l'adulte)
- LAL T (10-15 % des cas chez l'adulte).

#### Métaboliques :

Ionogramme sanguin

Dosage de l'acide urique

Bilan rénal, Calcémie et phosphorémie

#### Infectieuses :

En cas de fièvre, des prélèvements doivent être réalisés pour identifier l'origine de l'infection :

Prélèvements de gorge et de tout foyer infectieux, Coproculture en cas de diarrhée

Prélèvements microbiologiques : hénocultures, ECBU (examen cytobactériologique des urines)

Scanner thoracique +++ une infection pulmonaire (en particulier une aspergillose+++)

**Hémorragiques :** Scanner thoracique +++ une infection pulmonaire (en particulier une aspergillose+++)

Bilan d'hémostase : recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et d'un fond d'œil (FO)

#### Leucostase :

La leucostase est associée aux formes hyperleucocytaires, pouvant entraîner des complications graves telles que :

Leucostase pulmonaire (détresse respiratoire)

Leucostase cérébrale (signes neurologiques)

Cette complication est aggravée par les transfusions de concentrés érythrocytaires

## ÉVOLUTION

**En l'absence de traitement :** La leucémie aiguë est fatale en quelques semaines, principalement en raison des complications hémorragiques et/ou infectieuses.

**Sous traitement spécifique :** Il est possible d'obtenir une rémission prolongée, mais le risque de rechute demeure.

**La guérison** peut être envisagée par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

## VIII- Pronostic:

### Facteurs pronostics

#### des LAM

\*\***Age :** Plus le patient est âgé (au-delà de 60 ans), plus le risque d'échec thérapeutique est élevé.

\*\***Présence de comorbidités :** Les autres maladies associées affectent le pronostic.

\*\***Caractère secondaire de la LAM :** Les leucémies aiguës myéloblastiques secondaires ont un pronostic moins favorable.

\*\***Hyperleucocytose initiale :** Un taux de leucocytes supérieur à  $30 \times 10^9/L$  augmente le risque de complications.

#### \*\*Type cytologique et immunophénotypique :

Meilleur pronostic pour les formes M3 et M4 éosinophiles.  
pire pronostic pour les formes M0 et M7, ainsi que les formes biphénotypiques.

\*\***Anomalies cytogénétiques et moléculaires clonales :** Certaines anomalies augmentent les risques de rechute.

\*\***Réponse au traitement d'induction :** La réponse initiale au traitement influence le pronostic, ainsi que la possibilité ou non de réaliser une allogreffe.

## Facteurs pronostiques des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

### \*\*Âge :

Moins de 12 mois ou plus de 10 ans, ainsi que les patients de plus de 60 ans, en raison de la fréquence du chromosome Philadelphia (Ph1).

### \*\*Formes hyperleucocytaires :

Hyperleucocytose supérieure à 50 Giga/l.

### \*\*Syndrome tumoral et élargissement médiastinal :

### \*\*Atteinte neurologique d'emblée :

### \*\*Critères immunologiques :

CD10 ou CALLA négatifs, ainsi que les leucémies aiguës biphenotypiques.

### \*\*Critères cytogénétiques :

Hypodiploïde (nombre de chromosomes réduit), présence du transcrit t(9;22) ou du chromosome Philadelphia (Ph1), t(4;11), t(1;19) chez l'adulte.

À l'inverse, l'hyperdiploïdie (plus de 50 chromosomes) est un facteur favorable au pronostic.

### \*\*Réponse au traitement :

Résistance aux corticoïdes (corticorésistance) et résistance à la chimiothérapie (chimiorésistance).

### Maladie résiduelle importante à l'issue de l'induction :

La présence d'une maladie résiduelle significative après la phase d'induction augmente le risque de rechute.

## IX- Traitement

### Objectifs du traitement :

\*\*Maintenir le patient en vie par une réanimation hématologique.

\*\*Obtenir une rémission complète grâce à une chimiothérapie d'induction.

\*\*Éviter les rechutes par un traitement de consolidation.

\*\*Viser la guérison avec une greffe de moelle osseuse (MO).

### Traitement symptomatique :

Anémie : Transfusion de concentrés de globules rouges (CG).

Thrombopénie avec risque hémorragique : Transfusion de plaquettes (CUP, CSP).

Syndrome infectieux : Isolement, hygiène corporelle stricte, bains de bouche, antibiotiques et antifongiques préventifs.

En cas de température > 38°C, rechercher des foyers infectieux et administrer des antibiotiques à large spectre, en ajustant selon les résultats de l'antibiogramme.

Hyperleucocytose : Hyperhydratation (3 L/m²) et hypouricémiant.

**Traitement spécifique :**

**Traitement d'induction :** Vise à réduire la masse tumorale, avec un taux de blastes en médullaire inférieur à 5 % et à restaurer une hématopoïèse normale.

**Traitement de consolidation :**

Réduit la maladie résiduelle et varie en fonction du type de leucémie, de l'âge, des facteurs pronostiques et de la disponibilité d'un donneur familial HLA-identique.

**Peut inclure :**

Un traitement intensif avec greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique.

Un traitement de consolidation par chimiothérapie.

Un traitement d'entretien chez les patients plus âgés.

**Traitements des LAL :**

Le protocole thérapeutique de référence varie selon l'âge et le type de leucémie :

Chez l'adulte : Protocole GRAALL 2005, avec GRAAF pour les LAL Ph+ et FRAAL pour les enfants.

**Le traitement comprend quatre phases :**

- \*\*Préphase : Corticothérapie pour évaluer la corticosensibilité.
- \*\*Induction : Chimiothérapie poly-médicamenteuse à haute dose.
- \*\*Consolidation : Chimiothérapie poly-médicamenteuse à haute dose, avec ou sans radiothérapie prophylactique du système nerveux central (SNC).
- \*\*Entretien : Chimiothérapie poly-médicamenteuse à faible dose pendant deux ans.

**La greffe allogénique est indiquée en cas de mauvais pronostic.**

**Traitement des LAM :**

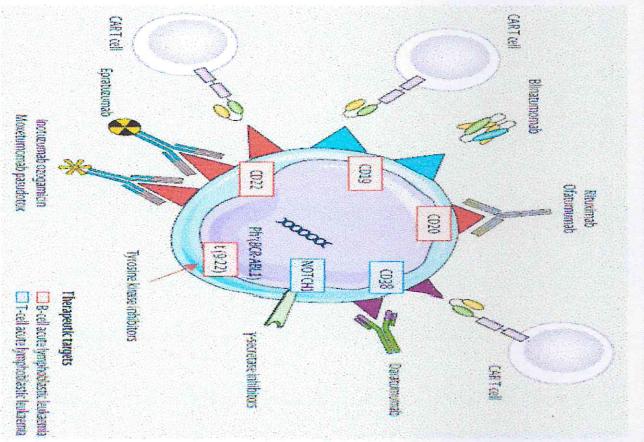
Le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) se divise en deux phases :

**Induction :** Chimiothérapie poly-médicamenteuse à haute dose (protocole 3+7) associant Aracytine et Anthracycline.

**Consolidation :** Greffe de moelle osseuse allogénique, ou chimiothérapie à forte dose (Aracytine) en cas de contre-indication à la greffe.

**Thérapie ciblée**

- ATRA:LAM3
- Anti FLT3 : midostaurine
- ITK : si présence de transcript BCR-ABL (Imatinib, nilotinib, Dasatinib..)
- Rituximab dans LAL B CD20+
  - (exprimé dans 30-50% des LAL B). blinatumumab anti CD19 (exprimé dans 90% des pts LALB)
  - Inotuzumab anti CD22 exprimé dans 90% des LAL B) approuvé chez les pts LAL R/R
    - Daratumumab, AC anti CD38, pour irradiquer la MRD dans les LALT R/R
      - Anti NOTCH 1 et les CAR T cells anti CD5 ou CD7 LALT T



## X. Résultats

### conclusion

#### •**Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant :**

- Rémission complète (RC) : 90 %
- Survie à 5 ans : 70 à 80 %

#### •**Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) de l'adulte :**

- Rémission complète (RC) : 80 %
- Survie à 5 ans : 30 à 40 %

#### •**Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) de l'enfant :**

- Rémission complète (RC) : 70 %

- Rémission prolongée après chimiothérapie : 40 %

#### •Guérison : 50 % si allogreffe

#### •**Rechutes :**

Les symptômes comprennent une asthénie, une pâleur, des ecchymoses et des hémorragies, une fièvre, ou une infection; des symptômes liés à l'infiltration leucémique extramedullaire sont présents dans environ 5% des cas (souvent des manifestations cutanées).

L'examen du frottis sanguin et de la moelle osseuse confirme le diagnostic.

Le traitement comprend une chimiothérapie d'induction pour obtenir une rémission complète et un traitement de consolidation (avec ou sans greffe de cellules-souches hématopoïétiques) pour prévenir les rechutes.

Dans la leucémie aiguë, la transformation maligne et la prolifération incontrôlée d'une cellule progénitrice hématopoïétique conduit à l'infiltration de la moelle normale par des cellules malignes leucémiques et leur passage potentiel en nombre élevé dans le sang périphérique.