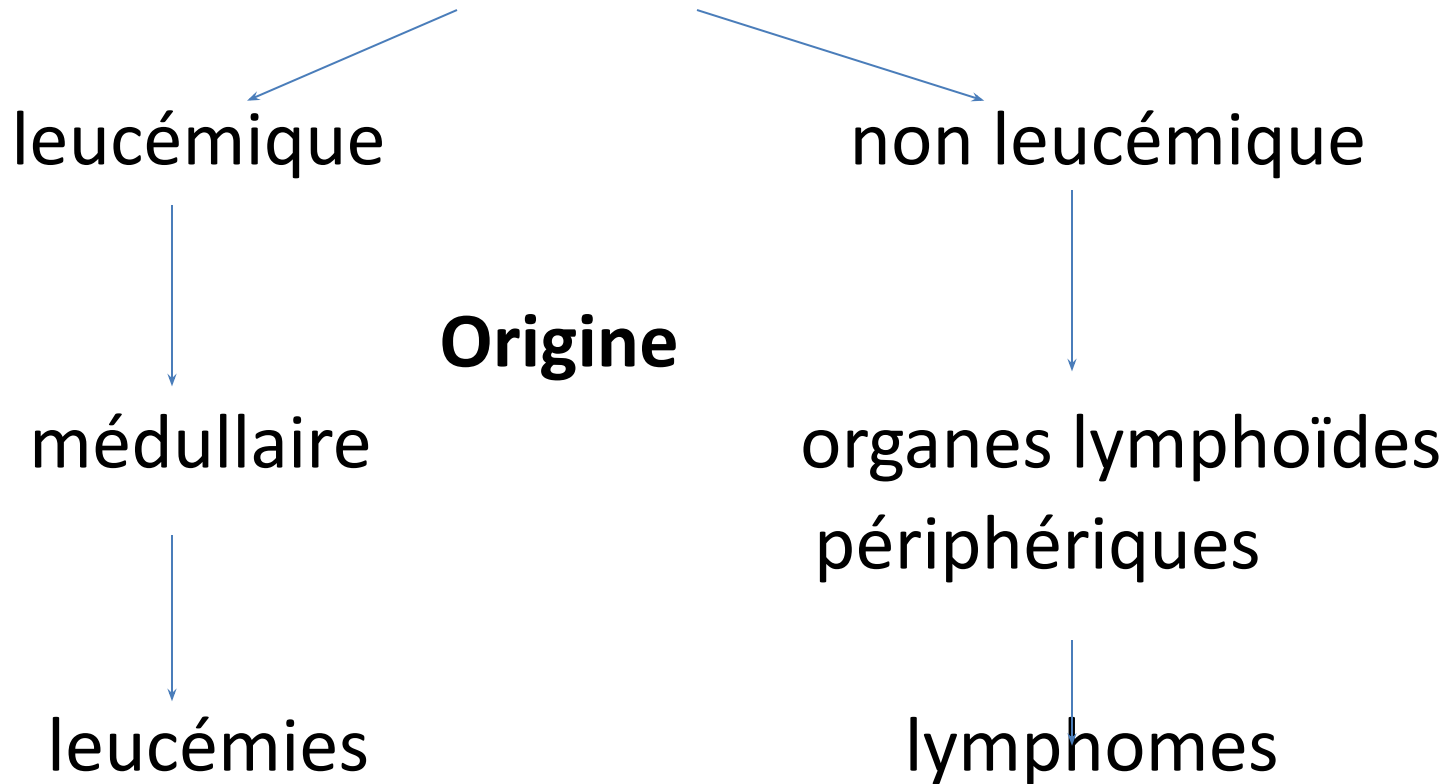


LEUCEMIES AIGUES

GENERALITES

Leucémie aigue = hémopathie maligne

Hémopathies malignes



DEFINITION

Les leucémies aiguës sont

- Des proliférations clonales et malignes
- De cellules hématopoïétiques immatures (blastés)
- Bloquées dans leur processus de différenciation
- Envahissent:
 - la moelle osseuse
 - le sang périphérique
 - les organes hématopoïétiques (rate, ganglions, foie ...)
 - Les organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central).

DEFINITION

phénomène d'expansion clonale
s'accompagne

insuffisance médullaire quantitative

conséquences cliniques.

- On définit 2 types de LA: en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint

lymphoblastiques (LAL)

myéloblastiques (LAM)

EPIDEMIOLOGIE

- **LAM**: plus fréquentes chez l'adulte

L'âge médian de survenu est de 65ans

l'incidence est de 3/100.000 habitants/an en France

leur incidence augmente avec l'âge

- **LAL**: plus fréquentes chez l'enfant

C'est le cancer le plus fréquent de l'enfant (30-35%)

Plus rare chez l'adulte en particulier après 50 ans

ETIOLOGIES

L'étiologie reste inconnue

il existe des facteurs de risque leucémogènes:

- **Facteurs génétiques:** trisomie 21,
anémie de Fanconi ...
- **Facteurs d'environnement:**
chimiothérapie(alkylants,VP16); radiations ionisantes;
benzène; tabagisme; pesticides.
- **Maladies pré leucémiques:** syndromes myéloprolifératif
syndromes myélodysplasiques
- **Origine infectieuse:** EBV dans la LAL de burkitt; HTLV1

Capacité prolifération
accrue

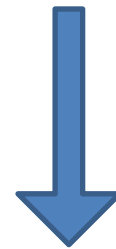
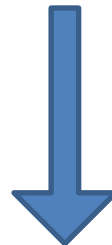
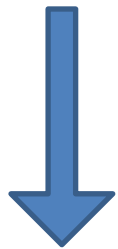
Perte capacité de différenciation
Jusqu'à la cellule mature

Accumulation de cellules blastiques

Envahissement moelle

Lyse tumorale

Envahissement organes



Insuffisance médullaire

- Anémie
- Neutropénie
- thrombopénie

Complications métaboliques

- Insuffisance rénale
- hyperkaliémie

Syndrome
tumoral

ETUDE CLINIQUE

Circonstances de découverte:

- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Syndrome d'insuffisance sanguine
- ✓ Douleurs osseuses
- ✓ Syndrome tumoral
- ✓ Syndrome d'hyperviscosité(hyperleucocytose)
- ✓ Syndrome de lyse tumorale

ETUDE CLINIQUE

Signes d'insuffisance sanguines:

- **un syndrome anémique :**
 - Signes fonctionnels: asthénie, vertiges, céphalées
 - Signes physiques: pâleur, dyspnée, tachycardie

- **un syndrome infectieux :**
 - fièvre isolée ou associée à un point d'appel clinique (pneumopathie, angine, cutanée, digestive..).
 - Gravité des infections en cas de neutropénie
 - risque de septicémie à BGN et choc septique.

ETUDE CLINIQUE

- **Syndrome hémorragique:** caractère spontané
 - Cutanés: pétéchie, hématomes
 - Muqueux: gingivorragies, épistaxis
 - viscérale

L'existence de vastes hématomes ou de saignements prolongés aux points de piqûre doit faire évoquer une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).

ETUDE CLINIQUE

Syndrome tumoral: LAL, LAM4, LAM5

- **hypertrophie des organes hématopoïétiques :**
adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie
- **localisations cutanées :** nodules ou placards fermes enchâssés dans le derme, indolores.
- **localisations neuro-méningées :**
signes d'hypertension crânienne (céphalées, vomissements),
une atteinte des nerfs crâniens.
Sont à rechercher et à prévenir de façon systématique par des Ponctions lombaires (PL)
Elles sont plus fréquentes lors des rechutes.

ETUDE CLINIQUE

- **atteinte des gonades** (testicules, ovaires) : surtout lors des rechutes (atteinte testiculaire initiale rare : 1-2% des garçons).
- **hypertrophie gingivale** : très évocatrice de LA monoblastique .
- **atteinte osseuse** : peu fréquente
- **tumeur localisée** : rare mais pouvant constituer un piège diagnostique, (chlorome) de siège variable de nature myéloblastique

ETUDE CLINIQUE

Aspects cliniques particuliers:

- **syndrome de leucostase**: LA très hyperleucocytaires
temps de doublement très rapide
Leucostase cérébrale: confusion, agitation, coma
Leucostase pulmonaires: dyspnée, cyanose, détresse respiratoire
- **Syndrome hémorragique par coagulopathie de consommation**(CIVD): les LAM promyélocytaire
 - Résulte de la libération des protéines des grains cytoplasmiques contenus dans les blastes.
 - Il expose à un risque hémorragique majeur, notamment cé-rébroméningé

ETUDE BIOLOGIQUE

HEMOGRAMME

- **Globules blancs:** normal/élevé/diminué
la neutropénie est constante
Une monocytose si LA monocyttaire
- **Hémoglobine :** anémie normocytaire ou
macrocytaire normochrome arégénérative
souvent $< 7\text{g/dl}$
- **Plaquettes :** thrombopénie, variable
souvent $< 50\,000\text{ elt/mm}^3$

ETUDE BIOLOGIQUE

FROTTIS SANGUIN

Goutte de sang/étalement/coloration MGG

Présence de **cellules blastiques**:

Cellules jeunes: taille 15-20 μ

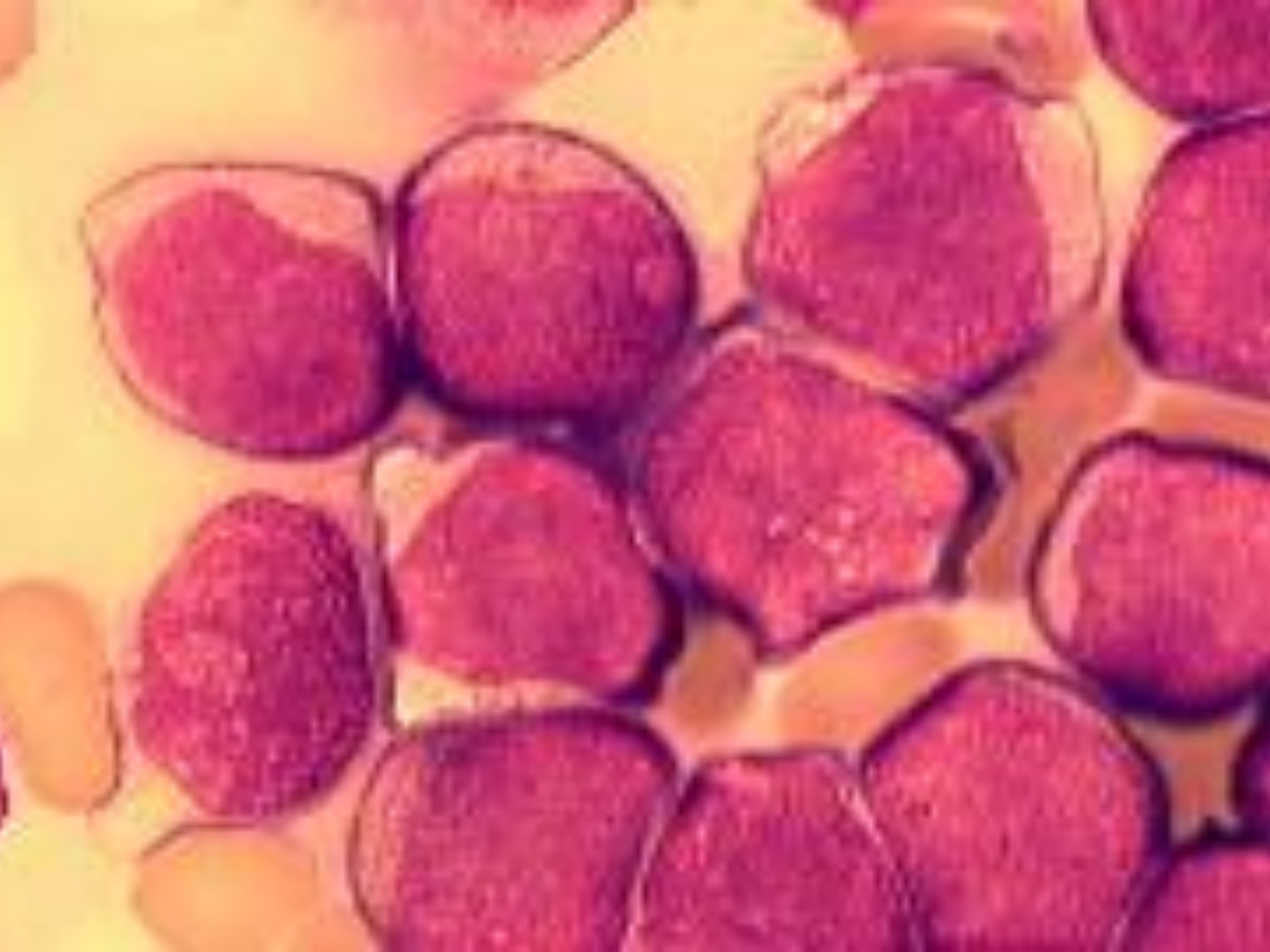
N/P élevé

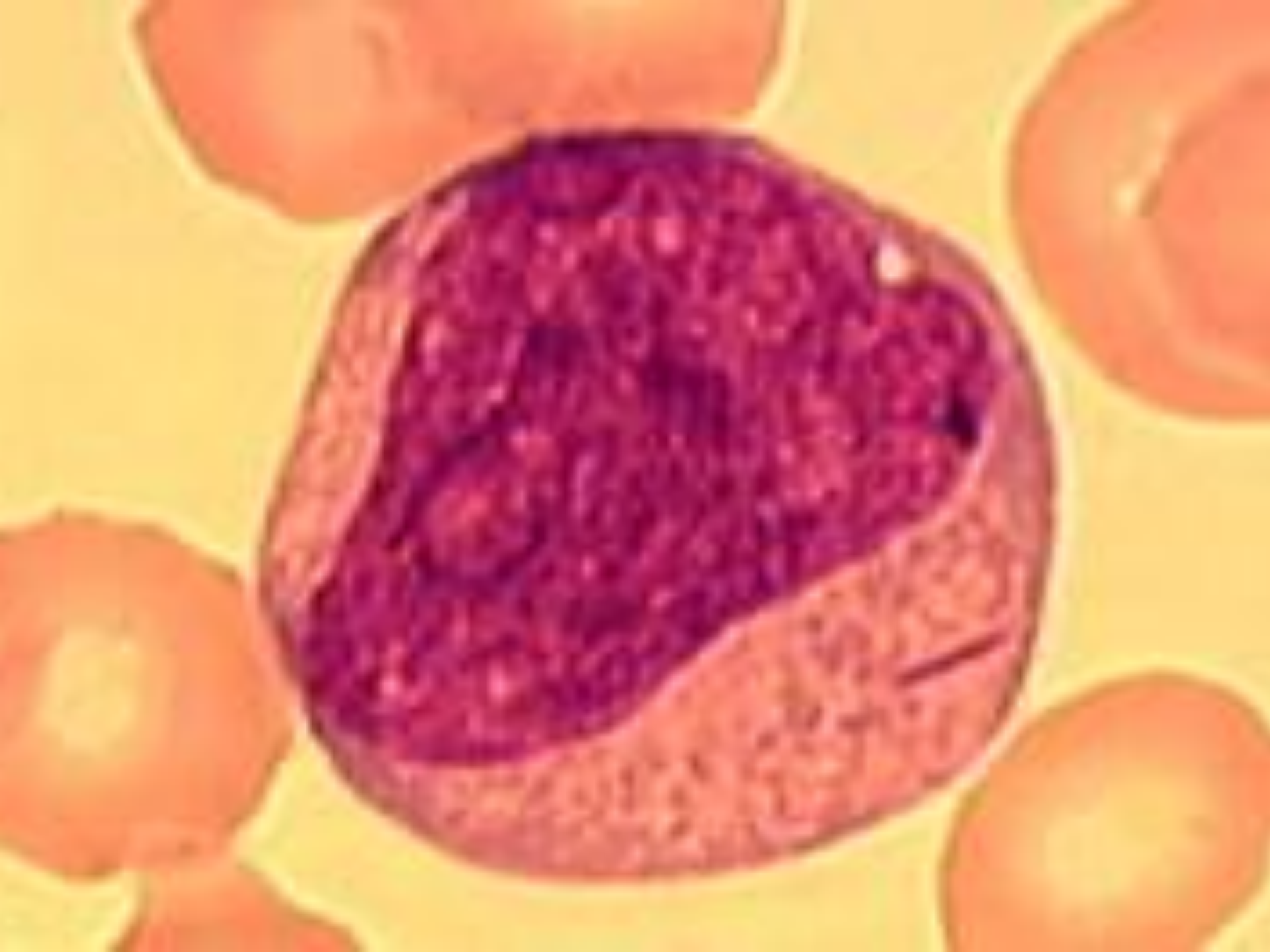
chromatine fine nucléolé

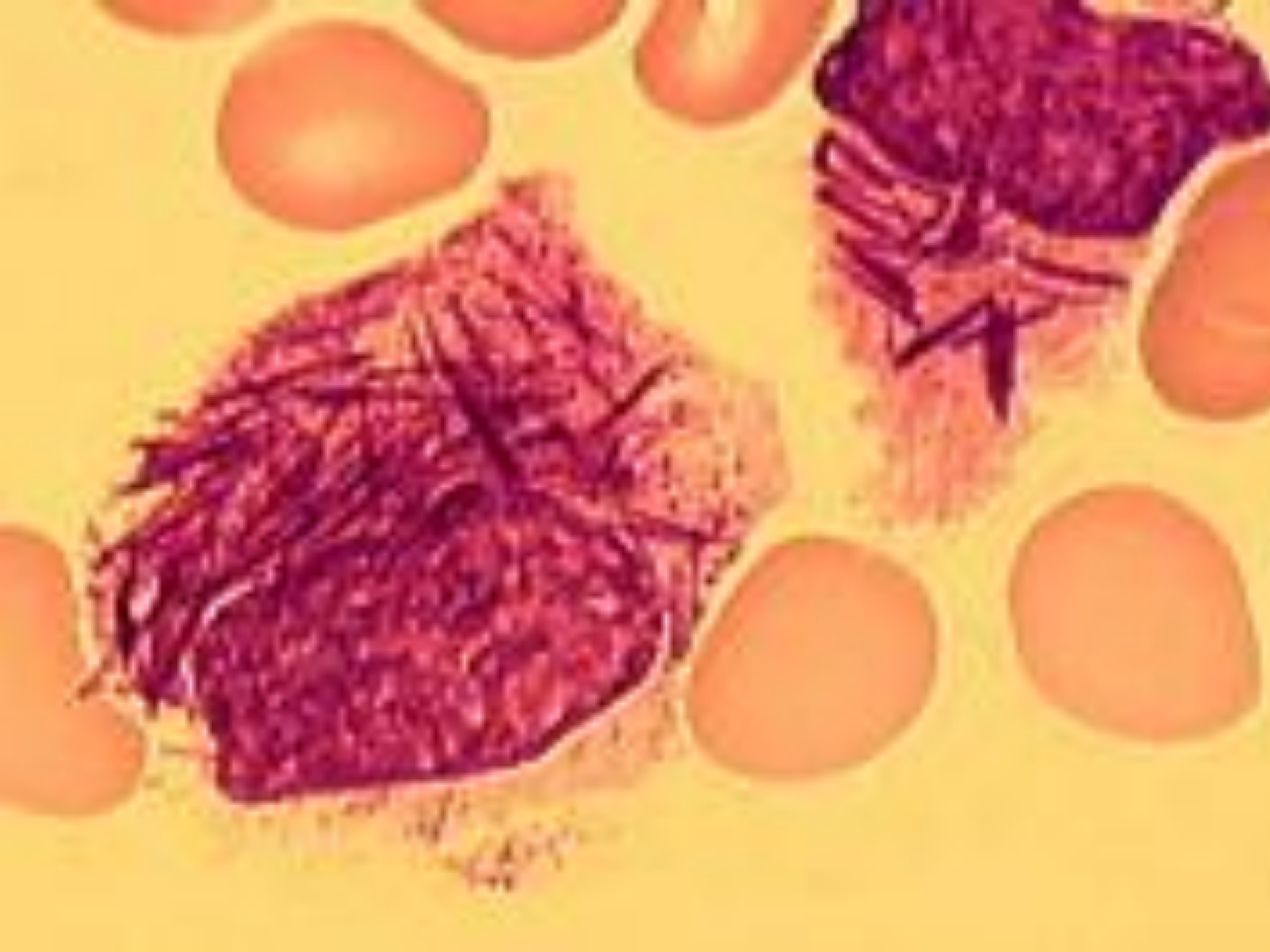
cytoplasme basophile,+/- granulations

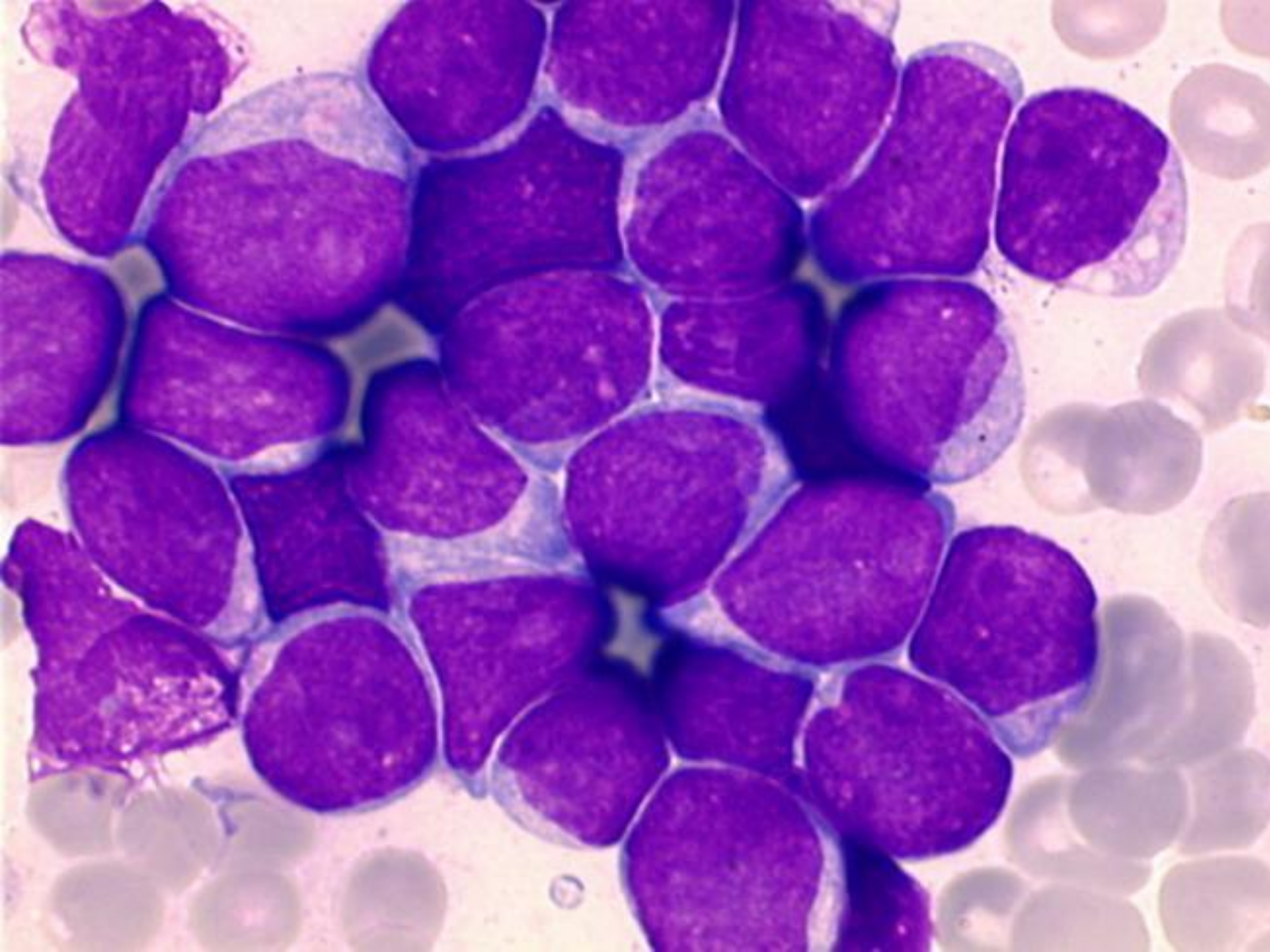
bâtonnets d'auer = LAM

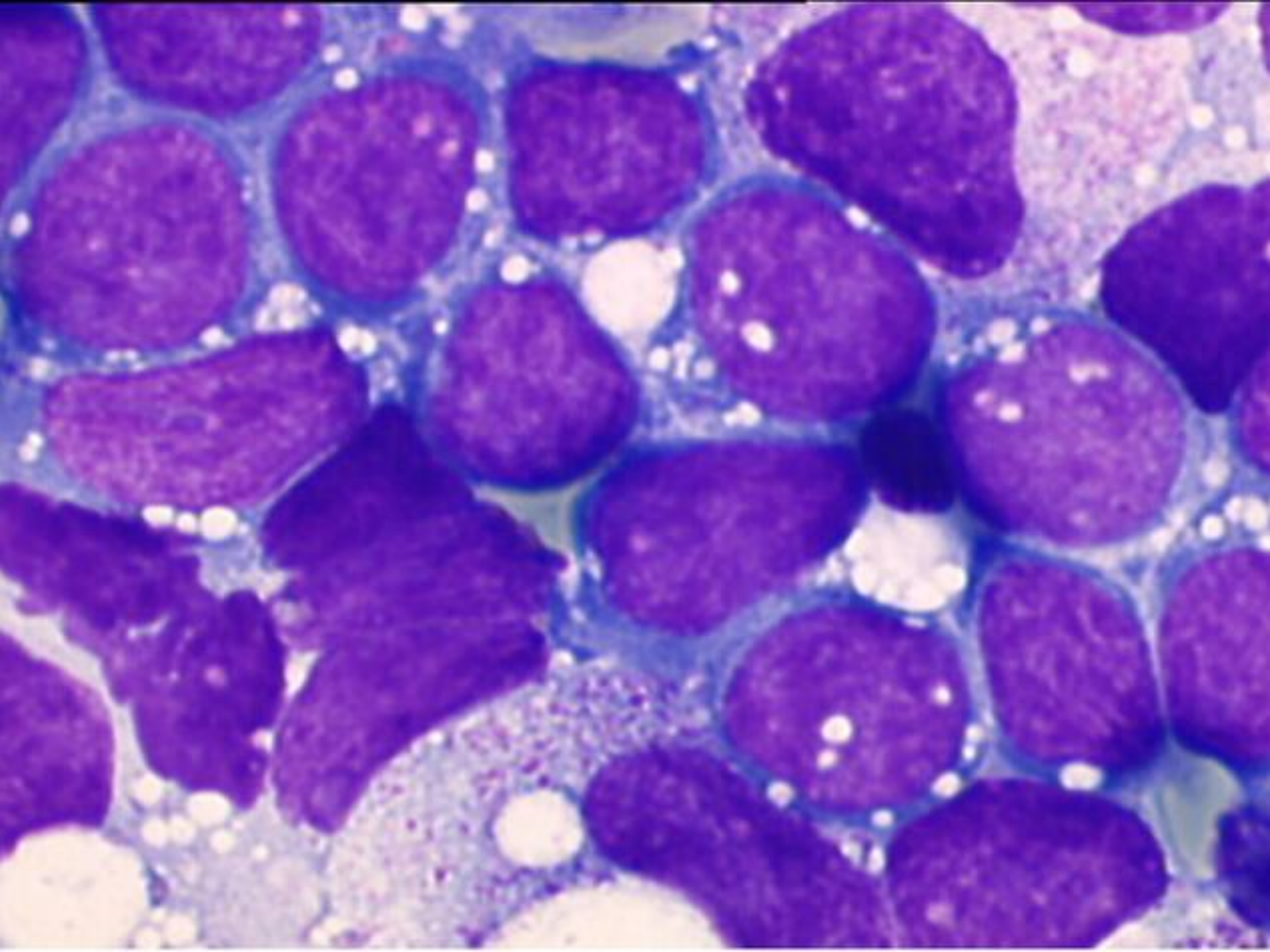
NB: l'absence de blastes n'élimine pas la LA











ETUDE BIOLOGIQUE

MEDULLOGRAMME: clé du diagnostic +++

- Ponction: épine iliaque postéro-supérieure

- Réalisations de multiples prélèvements médullaires
 1. étude cytologique
 2. Immunophénotypage
 3. Cytogénétique et biologie moléculaire

- Confirme le diagnostic:
Infiltration médullaire par blastes > 20%

ETUDE BIOLOGIQUE

COLORATIONS CYTOCHIMIQUES

- Myéloperoxydase ou noir soudan:

LAM si blastes + >3%

LAL si blastes + <3%

- Estérases inhibées par NaFlu

LAM4 ou LAM5

- PAS: glucides

LAM: PAS (-)

LAL: PAS (+)

ETUDE BIOLOGIQUE

ETUDE IMMUNOLOGIQUE: Intérêt diagnostic :

- 1- distinguer les LAM des LAL
- 2- identifier la lignée en cause: B ou T
- 3- identifier le stade de maturation
- 4- identifier une leucémie aiguë biphénotypique
(associe caractères morpho et/ou immuno des LAL et LAM)

LAL B: CD19, CD20, CD22

LAL T: CD5, CD7, CD3

LAM: CD13, CD33, myéloperoxydase

ETUDE BIOLOGIQUE

ETUDE CYTOGENETIQUE: Intérêt pronostic:

primordiale pour les décisions thérapeutiques
chromosome Philadelphie dans les LAL : de
très mauvais pronostic, nécessitant un recours
à une allogreffe CSH)

BILAN D'EXTENSION

- Radiographie pulmonaire: systématique

Foyer infectieux

Cardiomégalie

Poumon de leucostase

- Ponction lombaire

- Echographie abdomino- pelvienne:

Syndrome tumoral profond

BILAN DES COMPLICATIONS

- **Bilan d'hémostase**: CIVD (TQ, dosage fibrinogène, recherche PDF et complexes solubles)
- **Fond d'œil**: hémorragies rétinienues
- **Bilan biochimique**: syndrome de lyse tumoral (hyper uricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, pouvant entraîner une insuffisance rénale)

FACTEURS PRONOSTICS

Les facteurs de mauvais pronostic:

- Hyperleucocytose $> 50\,000 \text{ elt/mm}^3$
- Age > 60 ans
- Type cytologique: LAM0, LAM6, LAM7, LA biphénotypique
- Anomalies chromosomiques
- Réponse initiale au traitement; résistance primaire au traitement

BILAN PRE THERAPEUTIQUE

- Groupage sanguin phénotypé
- Bilan métabolique: bilan rénal, bilan hépatique, glycémie, acide urique, ionogramme, bilan phosphocalcique
- Sérologies virales
- Electrocardiogramme et échographie cardiaque à la recherche d'une souffrance myocardique contre indiquant les Anthracyclines

TRAITEMENT

Urgence thérapeutique

Médecin généraliste:

début brutal, signes d'insuffisance sanguine



- Hémogramme avec frottis sanguin
- Pas d'injection intra musculaire , corticoïdes AINS ni d'aspirine
- Hydratation, transfusion sanguine, antibiothérapie



Orienter dans un **service spécialisé**

BUTS DU TRAITEMENT

1/Préserver le pc immédiat :TRT des Complications

2/Obtention rémission complète:

- Disparition du syndrome tumoral (examen clinique normal) ;
- Hémogramme normal ;
- Moins de 5% de blastes médullaires

3/Obtenir une guérison: greffe de moelle osseuse

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- **Anémie:** transfusions de culots globulaires phénotypés
- **Syndrome hémorragique:** corticoïdes à dose hémostatique ,
transfusions de CUP et CSP
- **Syndrome infectieux:**
 - isolement, hygiène corporelle, bains de bouche.
 - Si fièvre: rechercher un foyer infectieux et mettre des antibiotiques à large spectre adapté après antibiogramme
- **Complications métaboliques:** hyperhydratation 3L/m² (2/3 de SG et 1/3 de SSI)

TRAITEMENT SPECIFIQUE

Traitement d'induction:

- réduire la masse tumorale
- Restaurer une hématopoïèse

Prophylaxie méningée

Traitement de consolidation:

- Réduire la maladie résiduelle

Maintenir la rémission complète:

- Traitement d'entretien
- Greffe de moelle osseuse

TRAITEMENT DES LAM

- Induction: Anthracycline
Cytosine arabinoside (ARA-C)
- Consolidation : ARA-C à forte dose
- Allogreffe de CSH si donneur HLA compatible.
- Cas particulier: LAM3: traitement par acide trans rétinoïque (ATRA) capable de différencier les blastes en PN

TRAITEMENT DES LAL

- Induction: LINKER
Anthracyclines + Vincristine + Corticoïdes
- Consolidation: BFM
- Interval thérapie
- Entretien

Cas particulier: LAL₃

RESULTATS

- Rémission complète:
 - 70% —→ LAM
 - 80% —→ LAL standard de l'adulte
- Survie à 3 ans:
 - 20% —→ LAM (sauf LAM3)
 - 30-50% —→ LAL de l'adulte
 - 70% —→ LAL de l'enfant
- Greffe de moelle: guérison : 1ére RC si LAM
2éme RC si LAL