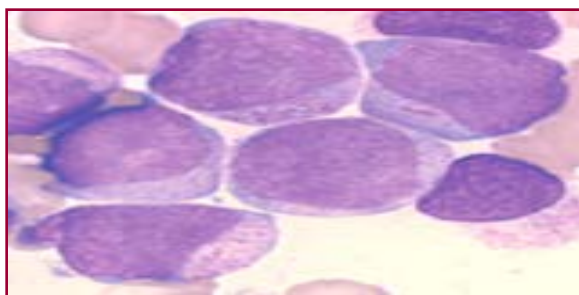


Université Ferhat Abbas 1
Faculté de médecine de Sétif
Département de médecine
Cours graduation: Module d'onco-hématologie
Année universitaire: 2021-2022



LEUCEMIES AIGUES

Pr HAMOUDA H
Faculté de médecine de Sétif
Université de Sétif



Hamouda. H - Année universitaire 2021/ 2022

PLAN DU COURS

1. DEFINITION

2. EPIDEMIOLOGIE

3. ETIOPATHOGENIE

4. PHYSIOPATHOLOGIE

5. ETUDE CLINIQUE

- SIGNES CLINIQUES

- SIGNES BIOLOGIQUES

6. EVOLUTION- COMPLICATIONS

7. TRAITEMENT

- Traitement symptomatique

- Traitement anti-leucémique

8. PRONOSTIC

9. CONCLUSION

DEFINITION

Les leucémie aigues (LA) sont des hémopathies malignes, caractérisées par une prolifération de la moelle osseuse par $>$ de 20% de cellules plus au moins immatures appelées : **Leucoblastes** où **blastes**.

Passage dans le sang et parfois envahissement des organes hématopoïétiques.

S'accompagne toujours d'une insuffisance médullaire.

LA deux types : lymphoblastes (LAL) et myéloblastes (LAM).

LAL/LAM: mode de présentation et de complications presque similaires, mais différente par l'âge de survenue, le pronostic et la méthode thérapeutique.

EPIDEMIOLOGIE

❖ Fréquence :

➤ LAM

- Plus fréquente chez l'adulte que la LAL
- Prédominance masculine Sex Ratio: 1,5.
- Pas de pic de fréquence objectif.

➤ **LAL**: plus fréquente chez l'enfant, sex ratio (H/F) de 1

❖ Incidence

➤ LAM **USA et Europe: 3-4cas /100000 habitants/an, 1,35 en Chine et *En Algérie: 1,12/100000 hbts(2018).***

➤ LAL Europe : 2-3 / 1000000 hts /an et **1-2 /100000 hts en Algérie(2016)**

ETIOPATHOGENIE

L'étiologie des LA reste encore inconnue.

plusieurs facteurs sont incriminés (haut risque) :

- **Facteurs génétiques** : Anomalies chromosomiques constitutionnelles comme la trisomie 21, maladie de Fanconi, la xeroderma pigmentosum.

- **Déficits immunitaires**

- **Expositions à des toxiques** : Radiations ionisantes, intoxications au benzène et ses dérivés, substances chimiques : la chimiothérapie où autres substances leucémogènes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les LA se développent à partir d'un progéniteur déjà engagé dans la lignée (myéloïde ou lymphoïde).

Le mécanisme de leucémogénèse est de type " multi étapes avec des mutations successives de gènes de type oncogènes aboutissant à un phénotype leucémique.

Les cellules leucémiques se prolifèrent rapidement avec une perte de différenciation totale et échappement aux règles de l'apoptose

conséquence:

Une insuffisance médullaire par effet d'envahissement des cellules leucémiques.

Un passage au niveau du sang et une prolifération extramédullaire.

ETUDE CLINIQUE

❖ SIGNES CLINIQUES

L'expression clinique par deux processus :

- Insuffisance médullaire (IM).
- Syndrome tumoral.

□ Circonstances de découverte :

Les manifestations cliniques sont d'installation rapide.

- Forme complète : signes d'insuffisance médullaire et signes tumoraux
- Forme anémique : pâleur sévère
- Forme hémorragique: hémorragies muqueuse et/ou cutanée
- Forme infectieuse : soit une angine à répétition ou répondant mal aux antibiotiques
- Forme rhumatismale : similaire a un RAA chez enfant.

ETUDE CLINIQUE

❑ Tableau clinique (TDD : forme complète)

► *Signes d'insuffisance médullaire :*

- Syndrome anémique: Pâleur et signes accompagnateurs.
- Syndrome infectieux (Neutropénie): Fièvre , les foyers +++ (bucco pharyngé : angine ulcéro-nécrotique où ano-génital : abcès anal), parfois elle est isolée sans foyer.
- Syndrome hémorragique (Thrombopénie): purpura pétéchial et/ou ecchymotique avec hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies, meno-metrorragies) voir des hémorragies (rétinienne, méningée).

► *Signes tumoraux :* Fréquents LAL +++ et LAM 4/5 + :

- Adénopathies, Splénomégalie
- Douleurs osseuses : fréquente chez l'enfant (formes hyper leucocytaires GB > à 100 G/L).
- Méningite dite tumorale, par envahissement, elle peut être observée d'emblé où au cours de l'évolution (LAL+++).

ETUDE CLINIQUE

❖ SIGNES BIOLOGIQUES

➤ **Hémogramme** Il met en évidence deux ordres de signes:

- ✓ Une insuffisance sanguine qui est le reflet de l'insuffisance médullaire.
- ✓ La présence de cellules blastiques.
- **Le taux de GB est variable** : très souvent augmenté supérieur à 50 000/mm³, il peut être normal ou diminué. **La neutropénie est constante** (inférieure à 1500/mm³).
- **L'anémie est souvent sévère** (Hb : 4- 8 g/dl), elle est normocytaire normochrome arégénérative.
- **La thrombopénie** inférieure à 50000/mm³ voir moins de 20000/ mm³
- Le frottis sanguin montre habituellement des blastes en nombre variable (20- 100%) , rarement) absents au niveau du sang périphérique.

➤ **Médullogramme**

Affirmer avec certitude le diagnostic de leucémie aigue = indispensable:
envahissement des Blastes > 20%.

ETUDE CLINIQUE

➤ Aspects cytologiques et cytochimiques

Elles permettent de préciser le type de leucémie aigue : Lymphoblastique (LAL) et myéloblastique (LAM).

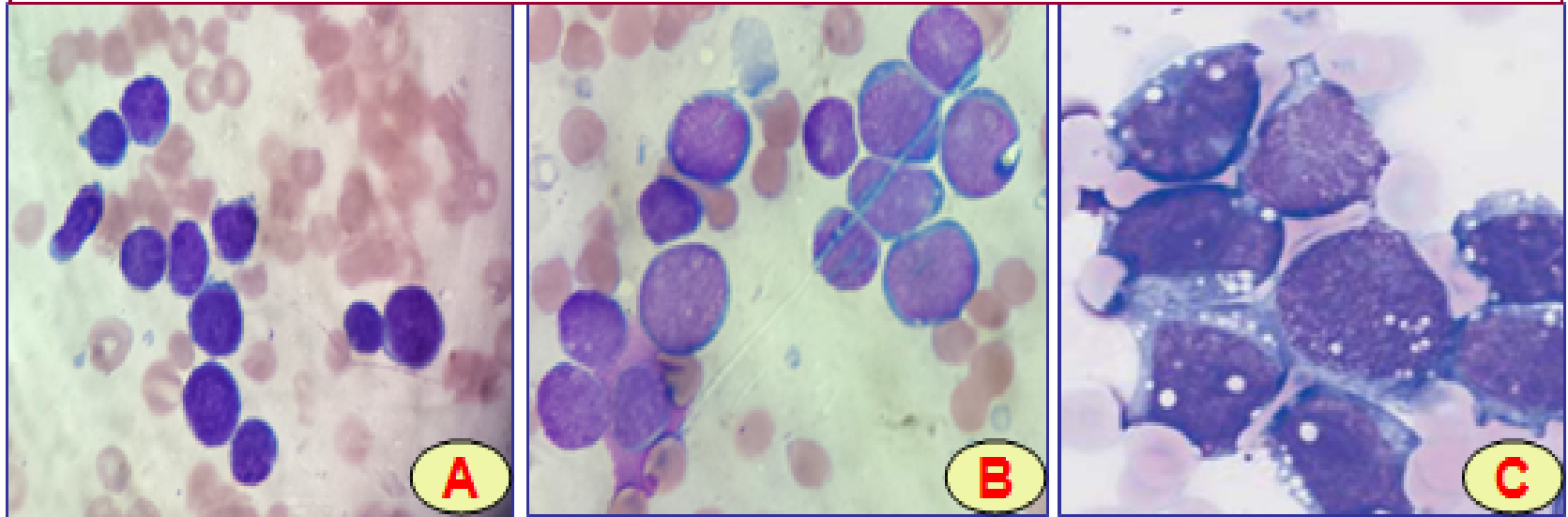
✓ *Cytologiquement au MGG* (May Grünwald Giémsa):

- Les lymphoblastes sont des cellules jeunes à noyau nucléolé et a cytoplasme non granulaire
- Les myéloblastes sont des cellules jeunes beaucoup plus grandes à cytoplasme granulaire.

✓ *Coloration cytochimique* : Parfois utile pour différencier la LAL d'une LAM

- Dans la **LAL** : la coloration au PAS (Acide Periodique Schiff) est positive et la coloration avec peroxydase et /où Noir soudan toujours négative.
- Dans la **LAM** c'est l'inverse : PAS négatif, et peroxydase et noir Soudan sont positif.

Figure 6: Trois Sous types de LAL



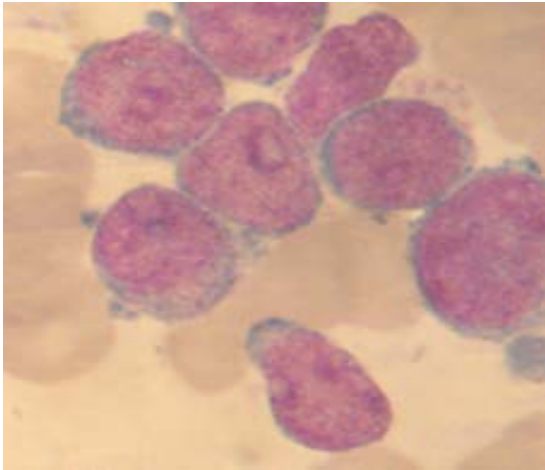
Frottis médullaire: Aspects morphologique des trois sous types de lymphoblastes dans les LAL.

A: Nappes de petits lymphoblastes à chromatine peu fine , nucléolée: **LAL 1**

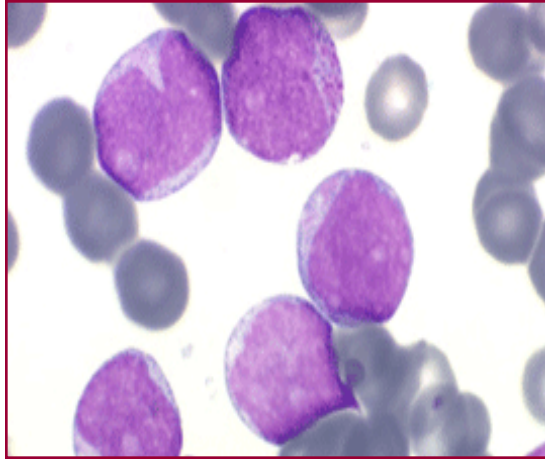
B: Population mixte de lymphoblastes petits et grands à chromatine plus fine et nucléolée le rapport N/C est élevé: **LAL 2**

C: Aspect de nappes de blastes de taille moyenne à grandes , a cytoplasme hyperbasophile et siège de vacuoles. **LAL type 3** (Burkitt Like). [**Laboratoire Hématologie Sétif**]

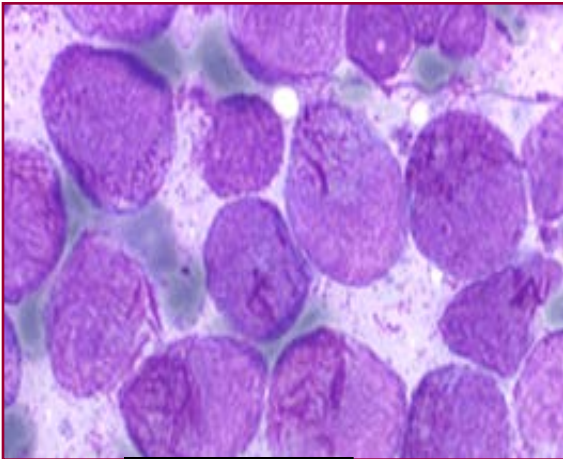
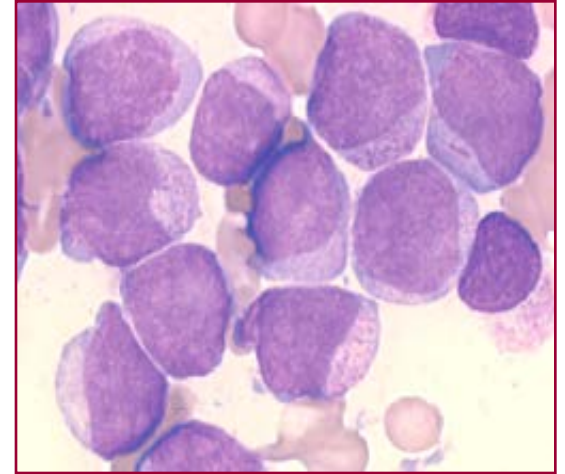
LAM 0



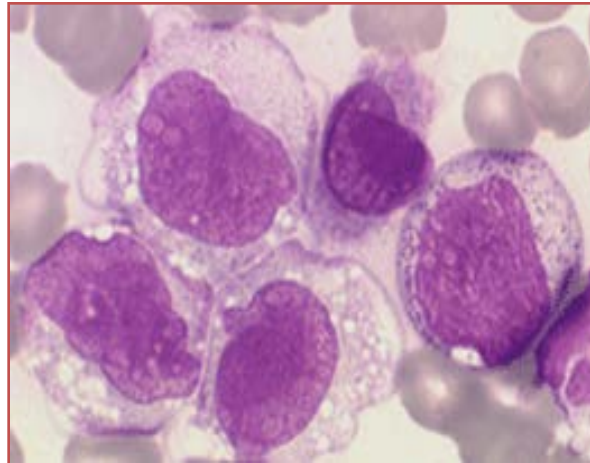
LAM 1



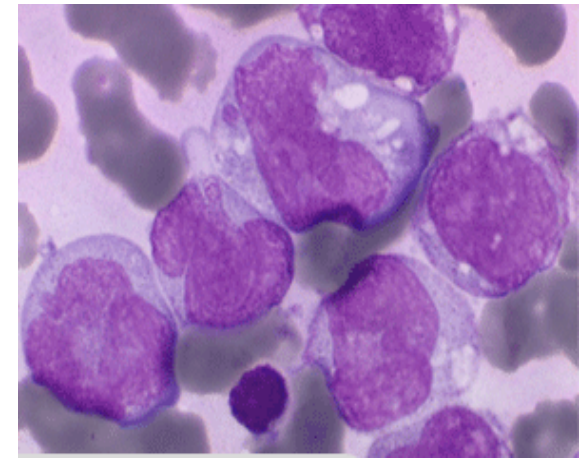
LAM 2



LAM 3



LAM 4



LAM 5

Classification FAB (première 1976)

❑- Fondée sur

- Aspect morphologique des blastes sur les frottis médullaires colorés au May Grunwald Giemsa (MGG).
- Colorations cytochimiques (noir soudan, MPO, PAS).

➤- 8 catégories de LAM (LAM0 , LAM1, LAM2, LAM3, LAM4, LAM5, LAM6, LAM7). définies en fonction de la différenciation cellulaire de la moelle osseuse vers une ou plusieurs lignées et du degré de maturation des cellules.

➤- 3 variétés de LAL: LAL1, LAL2, LAL3 dite Burkitt like.

➤ Etude immunophénotypique par CMF .

Repose sur l'utilisation de marqueurs (CD : clusters) pour reconnaître les antigènes (CD) de surface et intracellulaire. L'intérêt cet examen :

- Différencier une LAL de phénotype T d'une LAL de phénotype B.
- Déterminer l'appartenance des leucémies aiguës indifférenciées (LAM ou LAL).
- Détermine la différenciation des LA surtout LAM.
- Les marqueurs myéloïdes (LAM) sont CD13, CD33, CD117, MPO, certains sont spécifiques comme CD14, CD64 (LAM4-5), CD41, CD61 pour la LAM7, le CD235a pour la LAM6.
- Les marqueurs lymphoïdes (LAL) : certains sont spécifiques T (CD3, CD2, CD7), d'autres B (CD19, CD22, CD79a).

➤ Etude cytogénétique et biologie moléculaire :

Progrès de la cytogénétique et la mise en évidence d'anomalies génétiques spécifiques à certains types de leucémies titre d'exemple **les LAM**: nouvelles propositions de l'OMS qui sont fondées sur :

- L'intégration des anomalies génétiques récurrentes
- Les antécédents de syndrome myélodysplasique.
- Antécédents thérapeutiques (chimiothérapie ou radiothérapie).

Quatre groupes principaux sont ainsi reconnus.

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

- LAM avec t (8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1= LAM1/ LAM2
- LAM avec t (15; 17)(q22;q12) ; PML-RAR= LAM3.
- LAM avec inv(16) (p13;q22) CBF-MYH11= LAM4 éosino.

- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

- LAM post-chimiothérapie quel que soit le traitement

- LAM sans spécificité particulière : LAM de la classification FAB

- Dans les LAL, l'anomalie cytogénétique la plus fréquente , recherche systématique: t(9,22)= Philadelphie+

ETUDE CLINIQUE

➤ **Autres examens:**

- La ponction lombaire avec étude cytologique et biochimique du LCR doit être systématique avant tout traitement.
- Bilan d'hémostase à la recherche d'une CIVD dans les formes hémorragiques, surtout dans la LAM3.
- Bilan métabolique à la recherche du syndrome de lyse (hyperuricémie, hypercalcémie et/ou hyperkaliémie) surtout dans les formes hyper leucocytaires.
- Bilan pré thérapeutique : groupage ABO Rhésus phénotypé, glycémie, bilan cardiaque et rénal.

EVOLUTION - COMPLICATIONS

❑ **Sans traitement :** La maladie est constamment mortelle en quelques jours à quelques semaines.

❑ **Avec traitement :**

➤ L'évolution peut se faire vers la rémission complète (RC), qui est définie par :

✓ Disparition des signes cliniques et biologiques de l'insuffisance médullaire.

✓ Disparition des blastes du sang et la chute du taux de blastes au niveau de la moelle osseuse à un taux $< 5\%$.

➤ La résistance ou la rechute sont fréquentes en particulier dans les LAM .

❑ **Complications (Liées à la maladie et le traitement):**

- Les infections sévères et les hémorragies graves.

- Le syndrome de lyse avec troubles cationiques et conséquences sur le rein et cœur.

TRAITEMENT

❑ But

- Eradiquer les cellules blastiques par un traitement anti-leucémique.
- Lutter contre les effets de l'insuffisance médullaire de la maladie souvent aggravée par la chimiothérapie.

❑ Moyens et indications

Traitement symptomatique :

- ***Traiter l'anémie*** : par transfusion de CGR phénotypé = maintenir l'Hb > 8/dl.
- ***Traiter l'hémorragie*** : par transfusion de culots plaquettaires (CPS ou CUP).
- ***Prévention des infections*** : la prévention fait appel à des mesures d'hygiène stricte : isolement du malade dans une chambre stérile, nourriture stérile avec bilan infectieux de routine et orienté dans certaines situations.
- ***Traitement de l'infection*** : Par une antibiothérapie à large spectre et à fortes doses par l'association en première intention d'un beta-lactamine + Aminoside, le traitement est par la suite adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme. Parfois le traitement peut être une combinaison (ATB + antifongique et anti-viral).

TRAITEMENT

Traitement spécifique:

selon le type de leucémie aigue (LAL où LAM). Il comporte deux phases :

- **Phase d'induction ou d'attaque** : Pour but d'obtenir une rémission complète.
- **Phase de post-induction** : consolidation et entretien par une chimiothérapie séquentielle pour le maintien de la rémission et empêcher la rechute.
- Puis en fonction de la maladie et les critères pronostic la greffe (GMO) allogénique sera envisageable en post consolidation.

TRAITEMENT

Traitement des LAL :

• **Traitement d'attaque** : les protocoles de chimiothérapies sont variables selon le type de LAL (LAL1/2 vs LAL3) et la cytogénétique (Ph+/-).

Il comporte :

- Minimum 3- 4 drogues : Vincristine + Prednisone+ anthracycline par voie parentérale.
- Une prévention neuro-méningée (6 injections intra-thécale par le Methotrexate + Aracytine et solumédrol).

La rémission complète(RC) dans plus de 90% chez l'enfant et plus de 70% chez l'adulte.

• **Traitement de post-induction** : comporte

- 1-2 cycles de consolidation par chimiothérapie.
- Des séquences de chimiothérapie mensuelle pendant une durée 1-2 ans.
- Si la rémission est maintenue au terme de ce délai on arrête le traitement et on surveille le malade périodiquement si la LAL est de bon pronostic.
- Si rechute précoce ou résistance l'alternative thérapeutique s'impose
- La GMO allogénique à partir d'un donneur familial HLA identique est indiquée après une 1^{ème} rémission complète(RC) si facteur cytogénétique défavorable , à défaut après la 2^{ème} RC.

TRAITEMENT

Traitement des LAM

- **Traitement d'attaque** : comporte deux drogues :
 - Anthracycline (Daunorubicine) : 45- 60mg/m² / IV pendant 3 jours
 - Aracytine : 100- 200 mg/m²/IV pendant 7 jours
- **Traitement de post-induction** : comporte
- Une consolidation par des fortes doses de chimiothérapies suivie par un traitement d'entretien par des cures mensuelles.

La RC est de 50- 60% des cas chez l'adulte jeune, beaucoup plus faible chez le sujet âgé.

La greffe de moelle osseuse chez l'adulte de moins de 50 ans ayant un donneur familial HLA identique est indiquée après la 1^{ère} RC.

PRONOSTIC

Les leucémies aiguës étaient constamment mortelles avant 1970.

Grâce aux progrès réalisés: La rémission de long durée est en nette amélioration:

- ✓ Sur le plan symptomatique avec un support hématopoïétique beaucoup plus meilleur.
- ✓ Chimiothérapie beaucoup plus intensive,

Succès de la greffe de cellules souches de moelle et du sang de cordon familial HLA identique, la guérison est possible chez l'adulte et fortement élevée chez l'enfant.

CONCLUSION

De nombreux progrès ont été effectués dans les leucémies aiguës, aussi bien sur le plan de la compréhension physiopathologique, cytogénétique qui ont permis de stratifier les formes de leucémies aiguës de bon et de mauvais pronostic. De même les progrès sur le plan thérapeutique allant de la chimiothérapie et l'allogreffe de cellules souches qui ont certes contribuées dans l'amélioration du pronostic et la survie des patients.

Par ailleurs, l'introduction des substances épigénétiques, des thérapies ciblées ainsi que les nouvelles approches d'immunothérapie (comme les CART cells) sont actuellement le vrai challenge qui peut améliorer le pronostic de la maladie dans les années qui suivent.