



Les leucémies aiguës

Dr M- aiche/DR f-kacha

◆ Définition de la leucémie aiguë

- Hémopathie maligne monoclonale, caractérisée par un blocage à différents stades de différenciation des précurseurs médullaires, point de départ médullaire+++
- Il en résulte un envahissement de la moelle(MO), du sang, et des organes lymphoïdes périphériques, par des cellules immatures ou blastes.
- Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire et d'organomégalie ou syndrome tumoral.
- MO envahie par $\geq 30\%$ de blastes (FAB) ou $\geq 20\%$ de blastes (OMS).
- Deux types de leucémies aiguës :
 - Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) pour les lymphoblastes
 - Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) pour les myéloblastes.

◆ EPIDEMIOLOGIE:

• LAM

- Adulte ++ 1% des cancers , 80% des leucémies de l'adulte,
- Age médian 68 ans,
- Incidence globale 5 à 8 /100 000/an en Europe de la fréquence avec l'âge.
- H > F sex ratio de 1,3.

• LAL

- Enfant ++ 1er Kc de l'enfant (1/3 des cancers) = 75% des LA de cet âge, Pic(2 à 5) ans.
- Adulte la LAL = 20% des LA, incidence globale de 1/100 000/an, Pic (25 -50 ans).
- H > F.

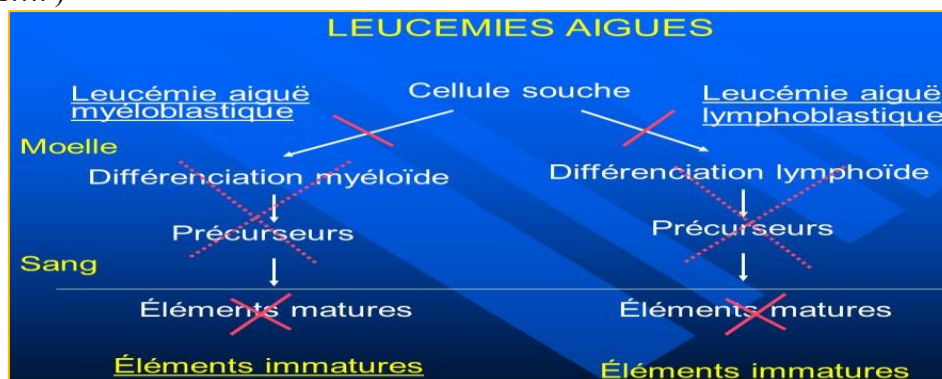
◆ Etiologie:

facteurs étiologiques ou favorisants

- **Viraux** : HTLVI dans les leucémies-lymphomes T, EBV leucémies de Burkitt.
- **Génétiques** :
 - Anomalies chromosomiques constitutionnelles : Trisomie 21, anémie de Fanconi.
 - Anomalie de la protéine P53 (syndrome de Li- fraumeni).
 - Déficit immunitaire constitutionnel : ataxie téléangiectasie.
- **Toxiques** : hydrocarbures benzéniques (ancienne peinture, tabagisme).
- **Traitement anti cancéreux** : RxT, CT, association CT/RxT (lymphome de Hodgkin).

◆ PHYSIOPATHOLOGIE

- Prolifération cellulaire incontrôlée avec résistance à l'apoptose
- Blocage de la différenciation cellulaire
- **Conséquences** :
 - Insuffisance sanguine (anémie, neutropénie et thrombopénie) : infiltration blastique médullaire ,inhibition de l'hématopoïèse normale.
 - Infiltration sanguine : blastose sanguine
 - Envahissement des organes hématopoïétiques périphérique: organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, douleurs osseuses....)



◆ PRESENTATION CLINIQUE

Association inconstante

quelques jours à quelques semaines ,max 3 mois+++

- Syndrome tumoral : plus marqué dans les LAL/LAM
- Adénopathies ,splénomégalie plus ou moins associée à une hépatomégalie
- Douleurs osseuses
- Signes d'insuffisance sanguine : plus marqués dans les LAM/LAL
 - Syndrome anémique
 - Syndrome hémorragique spontané: cutanéomuqueux, purpura pétiéchal , ecchymotique.
 - Syndrome infectieux

◆ EXPLORATION

Hémogramme : 4 anomalies variablement associées

• **Anémie normocytaire normochrome arégénérative** : d'importance variable

• **Thrombopénie** dans 95 % des cas.

-Taux de plaquettes < 150 000/mm³

-Symptomatique = Plq < 50 000/mm³ Grave = Plq < 20 000/mm³

• **Neutropénie** :

-PN < 1500/mm³

-Agranulocytose si PN < 500/mm³ = risque infectieux; majeur = PN < 100/mm³

-Le taux de globules blancs variable : normal, hyperleucocytose ou leucopénie.

• **Blastose sanguine** : fréquente mais non obligatoire, cellules jeunes immatures dans la circulation sanguine.

Médullogramme : Examen clés diagnostique

-Morphologie : coloration MGG (May Grun Giemsa) deux signes diagnostiques

1) Infiltration ≥ 20 % de blastes, jeunes cytoplasme basophile, chromatine fine et nucléolée.

•LAL : blastes de petite ou moyenne taille, cytoplasme sans granulations.

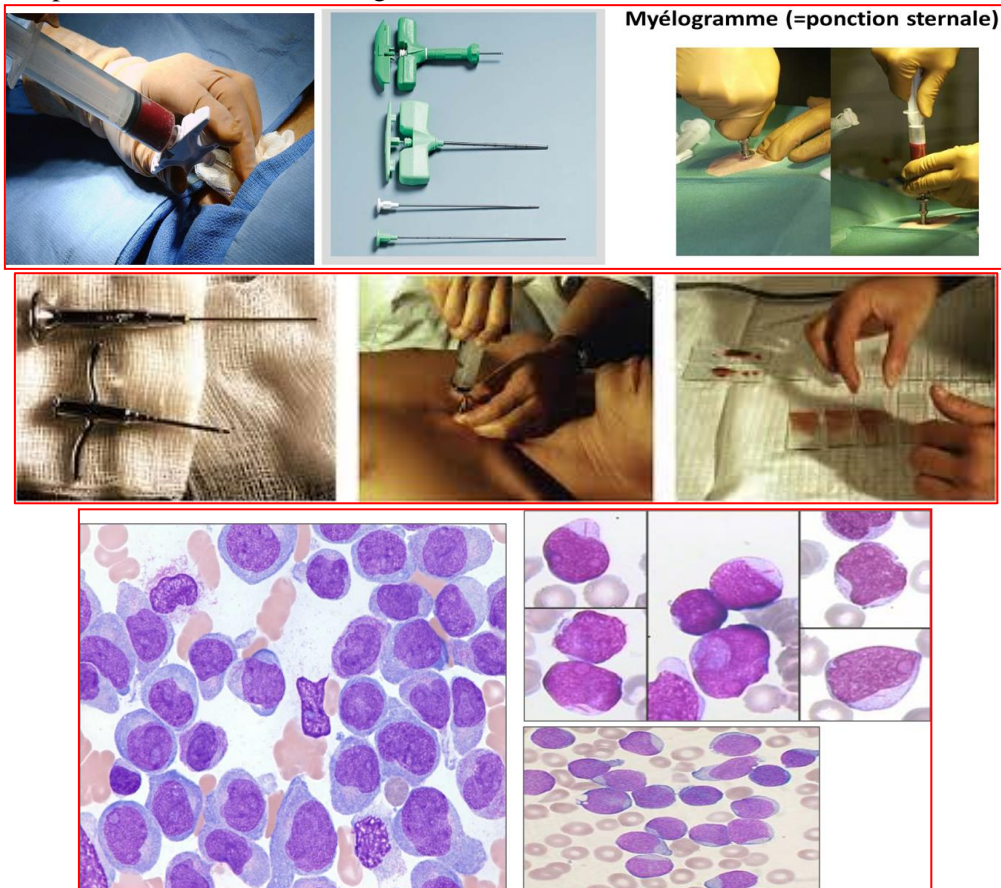
•LAM : granulations cytoplasmiques pouvant se constituer en bâtonnets d'Auer.

2) Diminution ou disparition des cellules hématopoïétiques normales.

-Cytochimie : activité enzymatique

1) colorations myéloperoxydases: noir Soudan positive (LAM) négative (LAL).

2) coloration PAS: positive dans les LAL et négative dans les LAM.



Bilan d'intérêt pronostique Pc

1) Immuno - phénotypage : indispensable dans toutes les LAL et pour identification des LAM0, LAM7, et LA bi phénotypique, intérêt diagnostique et Pc.

2) Cytogénétique : Anomalies chromosomiques de nombre ou de structure (délétion, translocations) retrouvées dans 50 à 60 %, facteurs cytogénétiques Pc.

3) Biologie moléculaire : Détermination de transcrits de fusion correspondant aux anomalies du caryotype. Intérêt Pc et de suivi de la maladie résiduelle.

◆ CLASSIFICATIONS:

• **FAB:** Franco- Britano- Américaine, basée sur la cytologie et la coloration cytochimique (myeloperoxydases)

➤ **Les LAL :** LAL1, LAL2, LAL3. coloration cytochimique noir soudan négative.

➤ **Les LAM :** LAM 1, LAM2, LAM3, LAM4, LAM5, LAM6 (noir soudan positif).

• **EGIL:** (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) Basée sur l'immuno- phénotypage des blastes, distingue les LAL B des LAL T, les LAM0, LAM7, LA bi phénotypique.

• **OMS:** introduction des anomalies cytogénétiques.

◆ FORMES CLINIQUES SYMPTOMATIQUES:

• **Forme anémique :** syndrome anémique de gravité variable.

• **Forme hémorragique :**

- **Thrombopénie :** Plq < 50000/mm³, grave: Plq < 20000/mm³.

- **CIVD :** toutes les leucémies, LAM +. Apanage des LAM 3 ++ = URGENCE.

• **Forme infectieuse :** Bactérienne ou fongique ; pneumopathies, stomatite angine nécrotique révélatrices, septicémie.

• **Forme douloureuse :** osseuses de l'enfant, problème diagnostique avec le RAA ou l'ostéomyélite.

• **Formes cutanées :** nodules violacés placards fermes enchâssés dans le derme indolore, leucémides, apanage des LAM.

• **Forme neurologiques :** rare au Diag, rechute (HTIC , paralysie paires crâniennes faciale, signes de localisation).

• **Forme testiculaire :** rare au diagnostic, rechutes ; asymétrie testiculaire, tuméfiés durs, non douloureux.

• **Chlorome :** ou sarcome granulocyttaire, tumeur localisée, extra hématopoïétiques (ex rétro-oculaire)

• **Hypertrophie gingivale:** LAM 4, LAM 5.

◆ FORMES CLINIQUES CYTOLOGIQUES:

LAL : enfant de 2 à 5 ans bon Pc. syndrome tumoral < LAM.

• **LAL1 :** infiltration monomorphe, petits blastes peu nucléolés, enfant ++

• **LAL2 :** infiltration hétérogène grands et petits blastes, nucléolés

• **LAL3 :** leucémie de Burkitt, prolifération homogène blastes moyens ou grands, noyau ovalaire à chromatine dense nucléolée, cytoplasme très basophile et riche en vacuoles.

Il s'agit de leucémies qui présentent un haut risque de complications métaboliques par syndrome de lyse tumoral.

◆ FORMES CLINIQUES CYTOLOGIQUES(FAB)

LAM: adulte, LAM 1, LAM 2, LAM 3, LAM 4, LAM 5, LAM 6 .

• **LAM0 :** très peu différenciée, **nécessité de l'immuno-marquage pour les différencier des LAL.**

• **LAM1 :** sans maturation, plus de 90 % de blastes monomorphe, granulations et/ou bâtonnet d'Auer, MPO + .

• **LAM2 :** maturation granuleuse > 10%. granulation et bâtonnet d'Auer unique par blaste.

• **LAM3 :** promyélocytaire, blastes et promyélocytes anormaux, contenant des corps d'Auer en fagots.

• **LAM4 :** myélomonocytaire, différenciation à la fois myéloblastique et monocytaire.

• **LAM5 :** monoblastique, présence de monoblastes et monocytes

• **LAM6 :** érythroleucémie, les précurseurs érythroïdes représentent plus de 50% de toutes les cellules nucléées de la moelle osseuse.

Le décompte doit être fait sur les éléments non érythroïdes.

• **LAM7 :** megacaryoblastique. **S'accompagne fréquemment de myélofibrose.**

◆ FORMES CLINIQUES IMMUNOLOGIQUES (EGIL)

Intérêt diag et Pc pour les LAM0, LAM7 et les LA bi phénotypiques, les LAL (T , B)

• **LAL :** distingue les LAL B des LAL T.

• **LAM :** identification des LAM0 et LAM7

• **Bi phénotypique :** définie par la présence sur le même blaste de marqueurs

appartenant à au moins deux lignées différentes, moins de 5 % des LA :

LA bi phénotypique ; LAL B et LAM

LA bi phénotypique ; LAL T et LAM

LA bi phénotypique ; LAL T et LAL B.

FORMES CLINIQUES CYTOGENETIQUES

Le caryotype est fondamental pour le Pc cytogénétiques différents chez l'enfant et l'adulte:

• **LAL :**

- les anomalies caryotypiques de bon Pc : hyper ploïdie.
- Très mauvais Pc : hypo ploïdie, translocation

• **LAM :**

- Formes favorables : Inversion du chrom 16.
- Formes défavorables : caryotype complexe (plusieurs anomalies).

◆ Anomalies cytogénétiques Les LAM(OMS)

Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes:

• translocation chromosomes

- 8 et 21 = (RUNX1RUNX1T1) = LAM2 bon pronostic
- 15 et 17 =(PML-RARA) = LAM3 bon pronostic
- 9 et 11=(MLLT3-MLL)= LAM 5

• inversion du chromosome 16=(RPN1-EVI1)= LAM4 eos bon pronostic

• délétion du chromosome 5 ou 7

• chromosome supplémentaire (trisomie 8)

Mutation dans certains gènes :

- gène de la tyrosine kinase 3 apparenté à FMS (FLT3)
- gène de la nucléophosmine (NPM1)
- surexpression du gène ERG

◆ Facteurs pronostiques

Facteurs de mauvais pronostique:

- âge avancé
- Comorbidités: diabète, hypertension, cardiopathies.
- Hyperleucocytose
- Immuno- phénotypage: LAL T
- Cytogénétique: caryotype complexe
- Cortico- résistance dans les LAL
- Chimio- résistance dans toutes les LA.

Evolution sans traitement

Fatales en quelques jours ou semaines

Evolution sous traitement

❖ Rémission complète (RC) :

- Disparition des éléments cliniques diagnostiques.
- Normalisation de l'hémogramme , disparition de la blastose sanguine
- Présence de moins de 5% de blastes médullaires sur un frottis médullaire riche.

❖ Echec : chimio résistance, non obtention de la RC après traitement d'induction.

❖ Rechute : réapparition des signes de la maladie après la RC; définie par le moment de sa survenue précoce (moins bon pronostic) ou tardive, et son siège:

- Médullaire : réapparition des signes d'insuffisance sanguine et de syndrome tumoral.
- Extra médullaire : testiculaire, neuro- méningée ou autre.
- Combinée ou mixte : médullaire et extra médullaire.

◆ COMPLICATIONS

☒ Complications hématologiques

• **Anémie**

• **Risque de choc infectieux peu symptomatique**

• **Syndrome hémorragique**

- CIVD : LAM3, libération dans la circulation de substances pro coagulantes, spontanée au diagnostic ou à l'introduction d'une chimiothérapie cyto-réductrice. Meilleur pronostic depuis la thérapie ciblée (différenciation des blastes).

○ Thrombopénie:

Hémorragie cérébro méningée et rétinienne

☒ Complications métaboliques

- LA hyper leucocytaires, syndrome tumoral important ,LAL3.

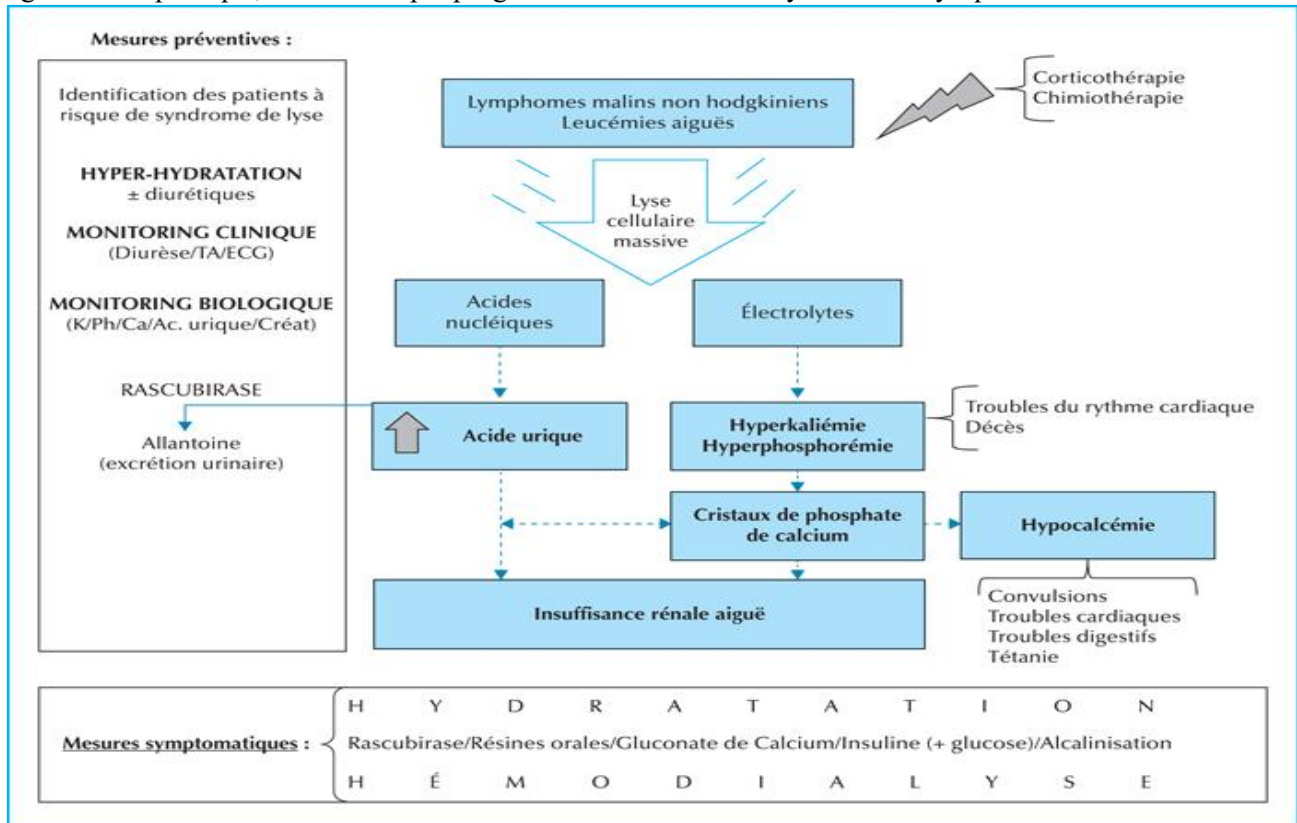
Libération dans la circulation de substances et ions toxiques (potassium, phosphore, acide urique) après lyse cellulaire spontanée ou provoquée par le traitement.

- Les organes cibles sont cœur, rein et cerveau.

Les points cardinaux du SLT sont

- ✓ hyperkaliémie
- ✓ hyperuricémie
- ✓ hyperphosphatémie
- ✓ hypocalcémie.

- Urgence thérapeutique, chimiothérapie progressive et réanimation hydro électrolytique.



☒ Leucostase:

hyperleucocytose(blastes), obstruction des vaisseaux pulmonaires et cérébraux par hyperviscosité sanguine:

- Détresse neurologique et/ ou respiratoire
- Urgence thérapeutique :
- ✓ symptomatique
- ✓ chimiothérapie progressive
- ✓ prévention et traitement du syndrome de lyse tumoral.

◆ DIAGNOSTIC:

• Diagnostic positif:

- ✓ Installation récente:
- ✓ signes d'insuffisance sanguine + syndrome tumoral
- ✓ Hémogramme : 4 signes
- ✓ Confirmation par le medullogramme.

• Diagnostic différentiel:

- ✓ Clinique: mononucléose infectieuse
- ✓ Cytologique: infiltration de la moelle osseuse par un neuroblastome (les neuroblastes ressemblent aux blastes),

nécessité d'un immunomarquage pour trancher.

• Diagnostic de gravité:

- ✓ Immédiat: importance des syndromes hémorragique.
- ✓ Par la présence de facteurs de mauvais Pc cliniques, biologiques, immunologiques et cytogénétiques.

◆ TRAITEMENT:

- But du traitement
- Maintenir le patient en vie par un traitement symptomatique
- Obtenir une rémission complète par une chimiothérapie avec ou sans greffe de moelle osseuse.

➤ Traitement symptomatique:

- Contre les signes d'insuffisance sanguine et les troubles hydro électrolytiques.
- **Lutter contre l'anémie**
- **Lutter contre le syndrome hémorragique**
- **Prévenir et lutter contre le syndrome infectieux**
- **Prévenir et lutter contre le syndrome de lyse tumoral**
- **Prévenir et traiter le syndrome de leuco stase**



- Lutter contre l'anémie: maintenir une hémoglobine à plus de 8 gr/dl par transfusion de culots globulaires filtrés phénotypés.
- Lutter contre le syndrome hémorragique:
 - Transfusions de culots plaquettaires unitaires ou standards filtrés, phénotypés.
 - Cortico - thérapie dose hémostatique en attendant les transfusions de plaquettes ,adulte (10 mg/j) ,enfant (5 mg/j)

Prévention et traitement du syndrome infectieux:

- Prévention: isoler le patient, alimentation stérile, soins de bouche, bain de siège, décontamination digestive, hygiène du patient et du personnel soignant, hygiène des mains +++
- Traitement :
- bilan infectieux: hémoculture, ECBU,TLT, prélèvement microbiologique(cutané, anal)
- Antibiothérapie double à large spectre avec ajustement en fonction de l'antibiogramme.

Prévention et traitement du SLT:

- ✓ Hyperhydratation:3 l/m2(sérum glucosé et salé sans Kcl ou Ca).
- ✓ Hypouricémiants: Allopurinol, urate oxydase
- ✓ Hyperkaliémies: kayexalate, insulinothérapie, dialyse
- ✓ Dialyse si indication
- ✓ Surveillance hydro-électrolytique pluriquotidienne

La dialyse:

- Prophylaxie si taux de phosphore malgré le traitement adapté, reste > 2mmoles/l pendant 6 à 12 heures
- Recours à la dialyse dans les situations suivantes:
 - ✓ Persiste des troubles ioniques hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie,
 - ✓ hypocalcémie malgré l'hyperhydratation et le traitement hypo-uricémiant
 - ✓ - Oligo-anurie

Prévention et traitement de la leucostase:

- ✓ Hyperhydratation
- ✓ Chimiothérapie dans les plus brefs délais, et progressive.
- ✓ Surveillance du syndrome de lyse tumoral.

➤ Traitement spécifique:

Chimiothérapie : Administration de la chimiothérapie

- Voie générale: par une voie centrale
- Voie intrathécale (ponctions lombaires avec chimiothérapie)

Une première PL pratiquée dans les deux types de LA.

Traitement des localisations neuro-méningées.

La prophylaxie est indiquée dans toutes les LAL ,les LAM 4, LAM 5 et LAM

Hyper leucocytaire (GB> 100 000/mm3)

Chimiothérapie des LAL

- Prés phase: cortico thérapie
- Induction : Les drogues sont les anthracyclines (daunorubicines), alcaloïdes de la Pervenche (oncovin), asparaginase et corticoïdes.
- Consolidation : avec d'autres drogues : aracytine, purinethol et cyclophosphamide.
- Intensification :par chimiothérapie.
- Traitement d'entretien: purinéthol et methotrexate per os.
- La GMO allo génique en cas de rechute.

Chimiothérapie des LAM

- Induction : deux drogues principales Daunorubicine et Aracytine ;
- Consolidation : Aracytine haute dose
- Intensification : par chimiothérapie ou allogreffe de moelle osseuse.
- Greffe de moelle osseuse : intensification en première RC si facteurs de mauvais pronostique (cytogénétiques) ou en 2^{ème} RC.

◆ CONCLUSION:

- **La leucémie aigue est une hémopathie maligne monoclonale de diagnostic cytologique.**
- **Le pronostic dépend de**
 - L'âge (les LAL sont de bon Pc chez l'enfant)
 - Des caractères hématologiques (taux de globules blancs $\geq 100000/\text{mm}^3$ = mauvais Pc)
 - Du type cytologique, cytochimique (L/M) les LAM sont de meilleur pronostic chez l'adulte/aux LAL à cet âge.
 - immunologique (B/T) de facteurs cytogénétique
 - De la cortico-sensibilité et chimio-sensibilité.
- **Le traitement des LA est basé sur**
 - Un traitement symptomatique
 - Un spécifiques par chimiothérapie.
 - L'allo GMO est indiquée dans les LAM et des rechutes de LAL

