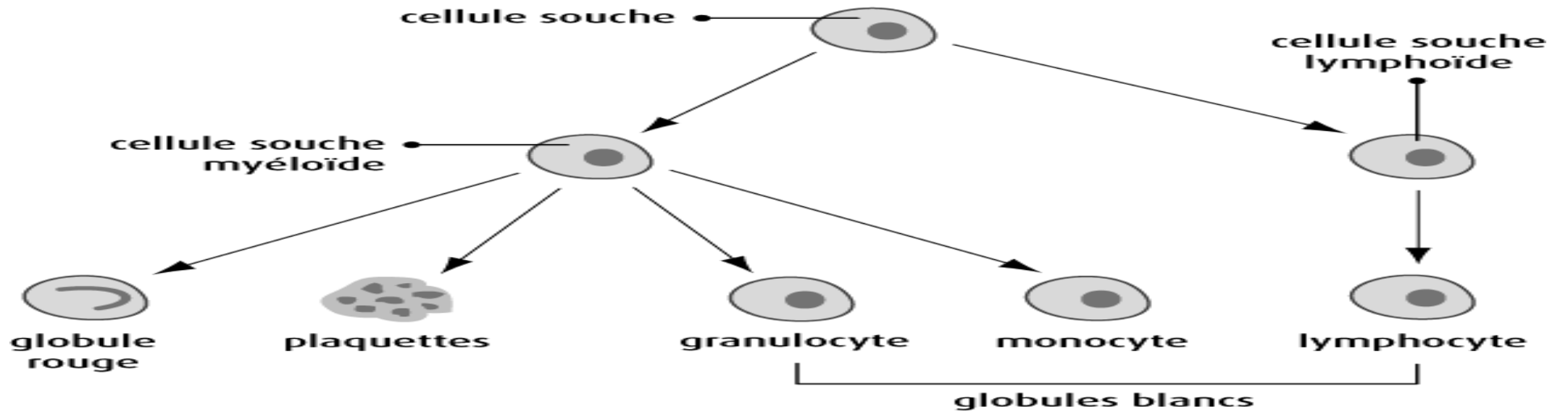


# Les leucémies aiguës

Externes de médecine  
4<sup>ème</sup> année

# Introduction

## Développement des cellules sanguines



# Définition de la leucémie aigues

- Hémopathie maligne monoclonale, caractérisée par un blocage à différents stades de différenciation des précurseurs médullaires
- Il en résulte un envahissement de la moelle, 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 aigues :
  - Leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) pour les lymphoblastes
  - Leucémies aigues myeloblastiques (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 ++ 1<sup>er</sup> 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-lymphome 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 télangiectasie.
- 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: organomegalie (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 pétéchial , ecchymotique.
  - ✓ Syndrome infectieux

# EXPLORATION (1)

**Hémogramme** : 4 anomalies variablement associées

- Anémie normocytaire normochrome arégénérative : d'importance variable
- Thrombopénie dans 95 % des cas.
  - Taux de plaquettes  $< 150\,000/\text{mm}^3$
  - Symptomatique = Plq  $< 50\,000/\text{mm}^3$  Grave = Plq  $< 20\,000/\text{mm}^3$
- Neutropénie :
  - PN  $< 1500/\text{mm}^3$
  - Agranulocytose si PN  $< 500/\text{mm}^3$  = risque infectieux; majeur = PN  $< 100/\text{mm}^3$
  - Le taux de globules blancs variable : normal, hyperleucocytose ou leucopénie.
- Blastose sanguine : fréquente mais non obligatoire, cellules jeunes immatures dans la circulation sanguine.



# EXPLORATION (2)

**Médullogramme** : Examen clés diagnostique

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

1) Infiltration  $\geq 20$  % 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 hématopoiétiques normales.

-Cytochimie : activité enzymatique

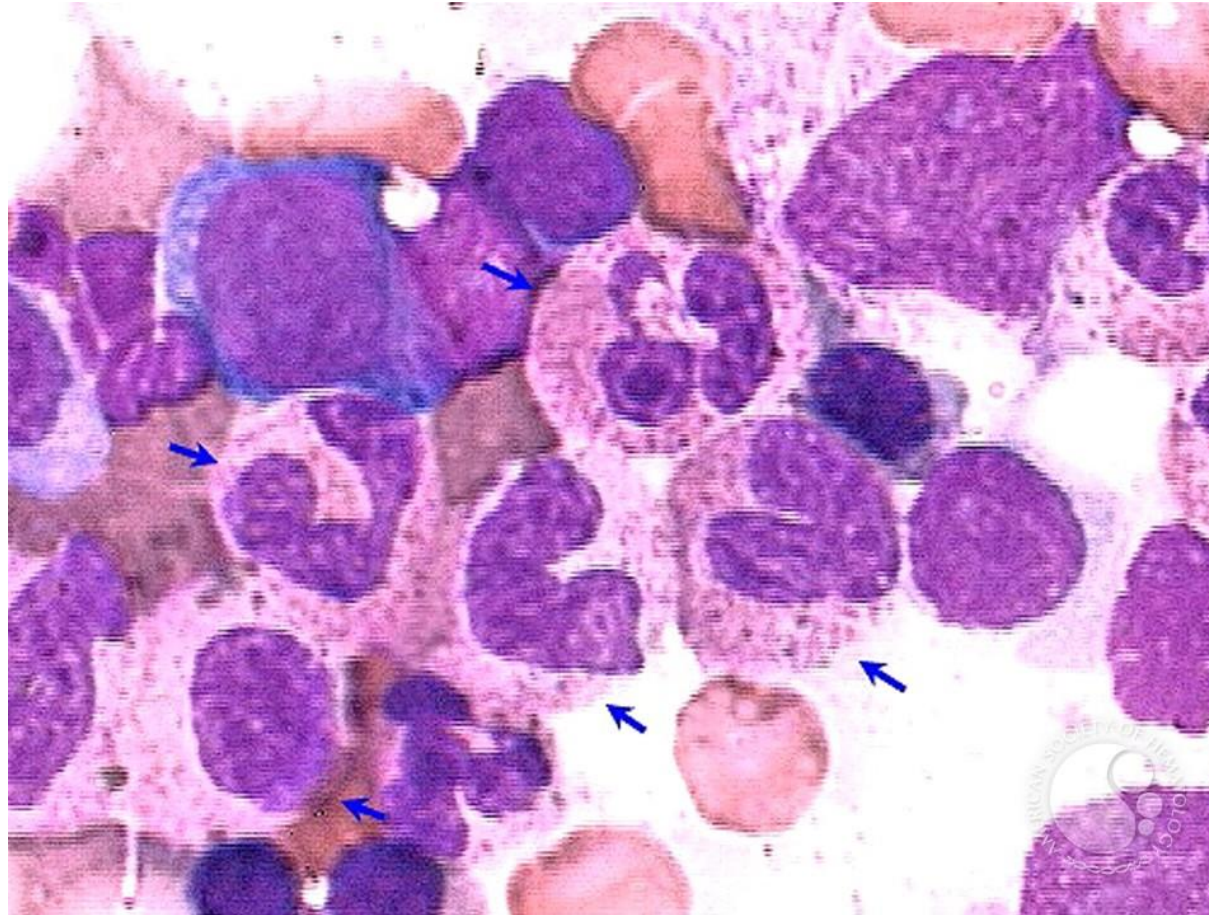
1) colorations myéloperoxydases: noir Soudan positive ( LAM ) négative ( LAL).

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

# REALISATION D'UN MYELOGRAMME

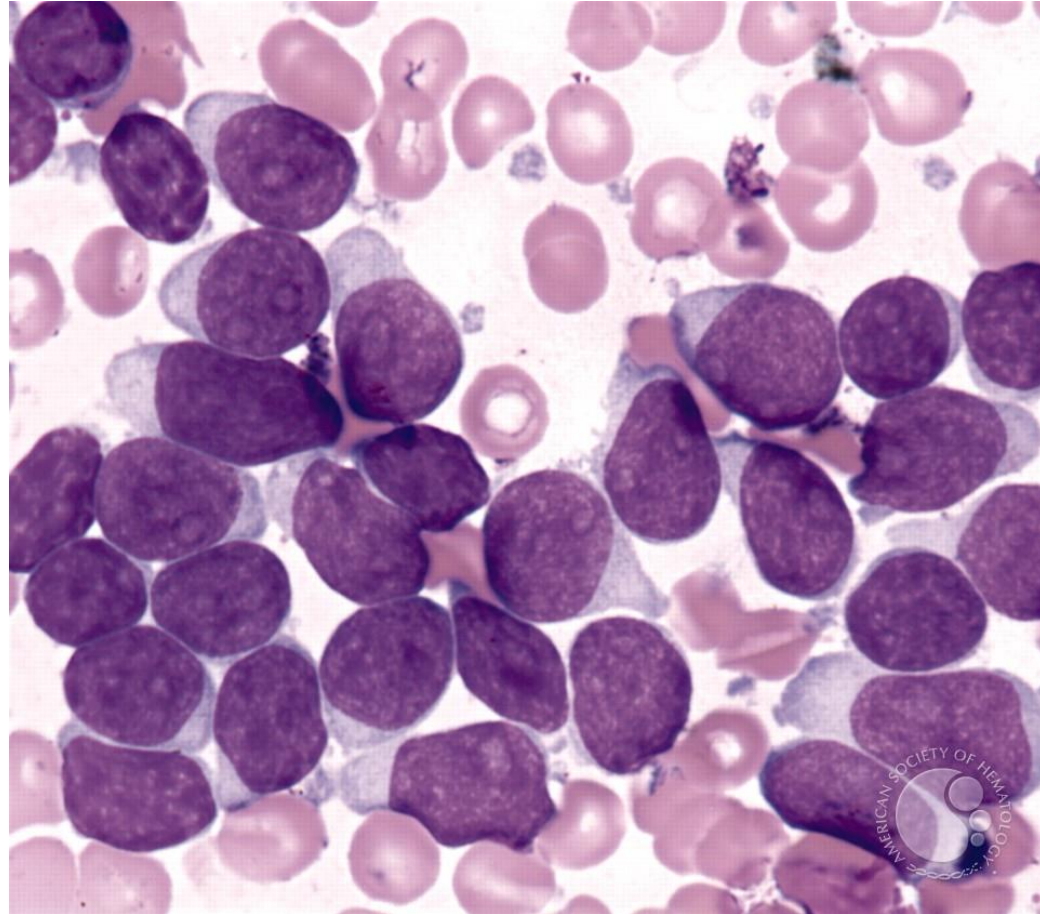


# Medullogramme normal

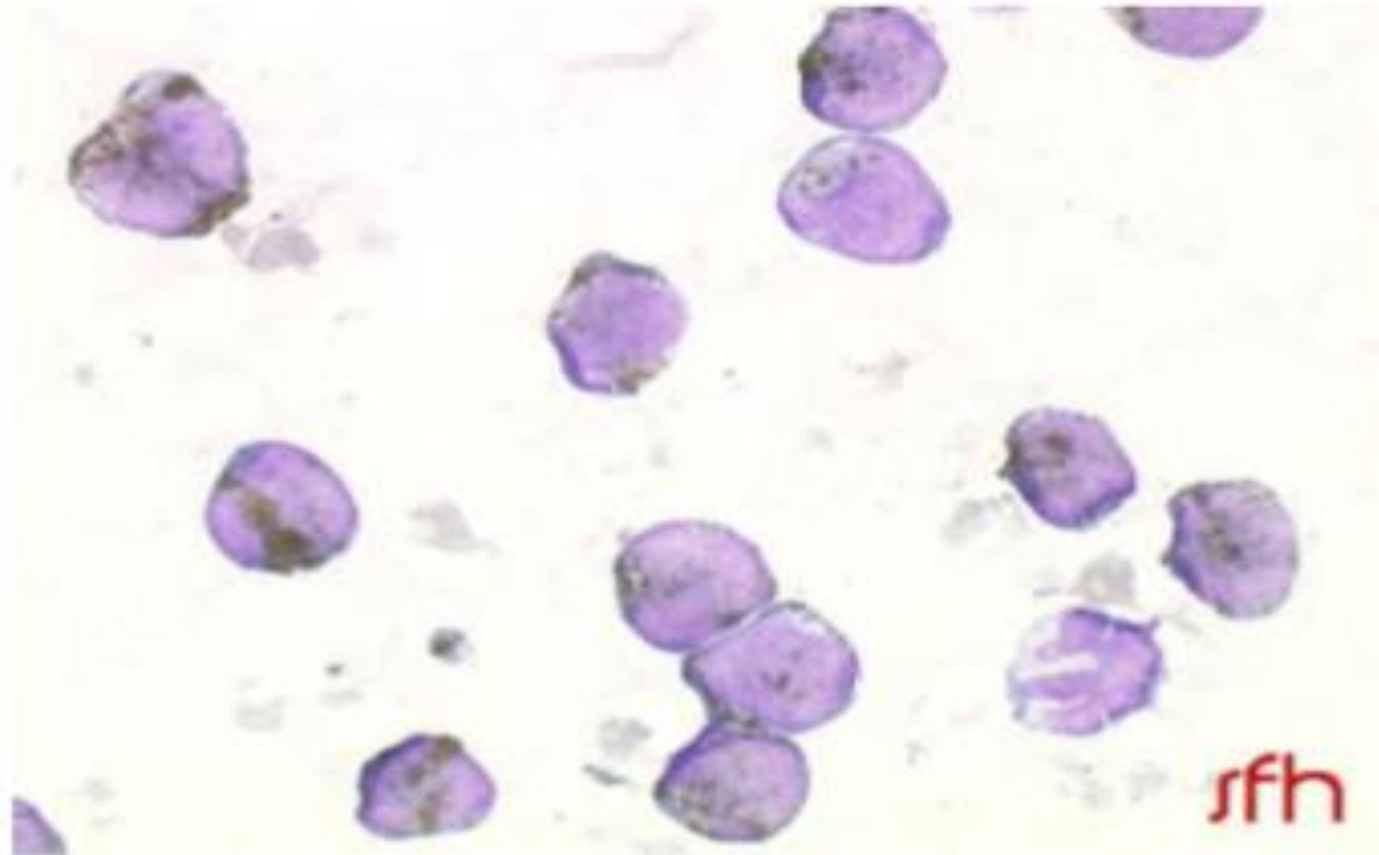




LA



# Coloration cytochimique positive (myéloperoxydase)



# EXPLORATION (3)

## 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- Amairicaine, 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/mm<sup>3</sup>, grave: Plq < 20000/mm<sup>3</sup>.
  - 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 CYTOLOGIQUES**

**FAB**

# FORMES CLINIQUES CYTOLOGIQUES

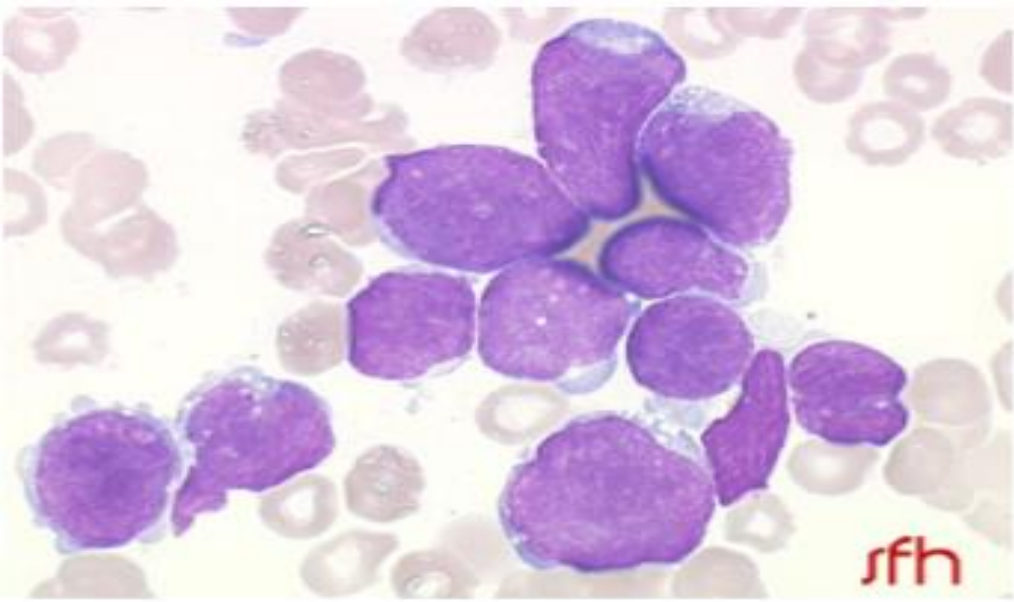
**LAL** : enfant de 2 à 5 ans bon Pc. syndrome tumoral > LAM.

- 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.

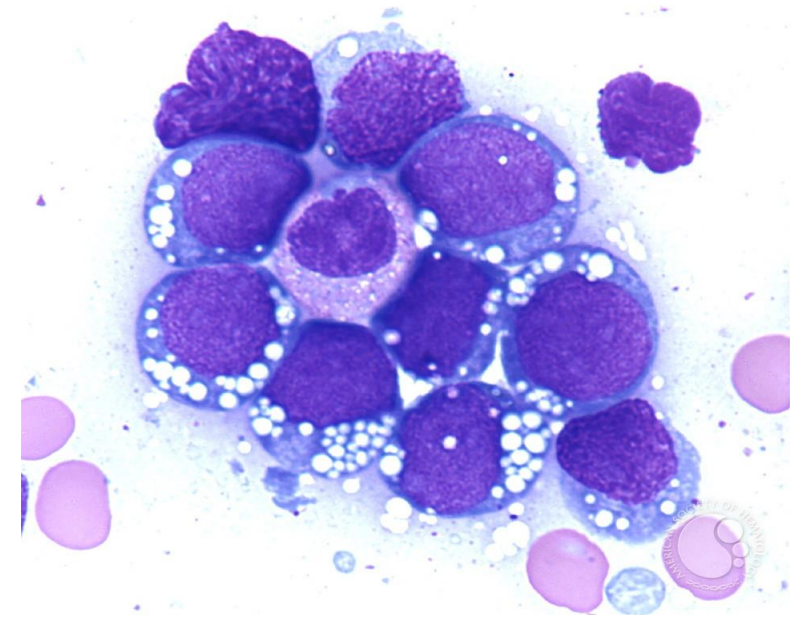
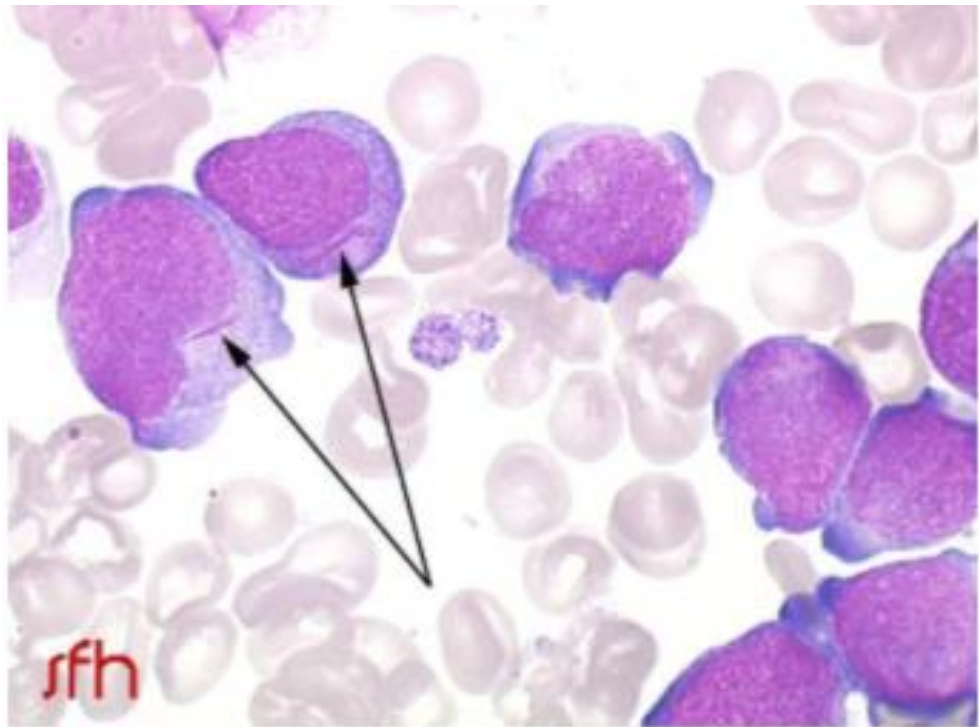
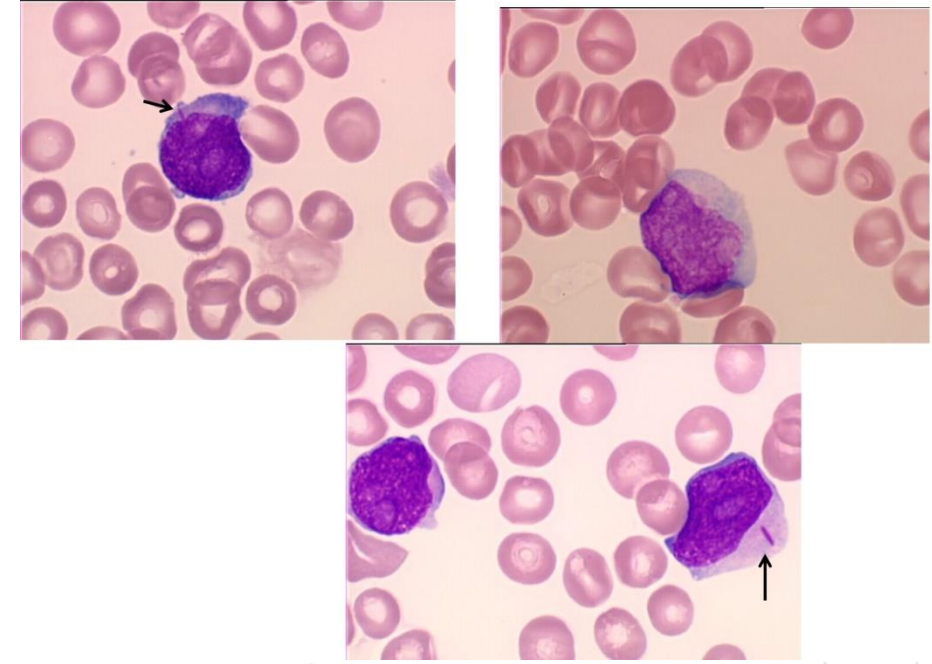
# FORMES CLINIQUES CYTOLOGIQUES

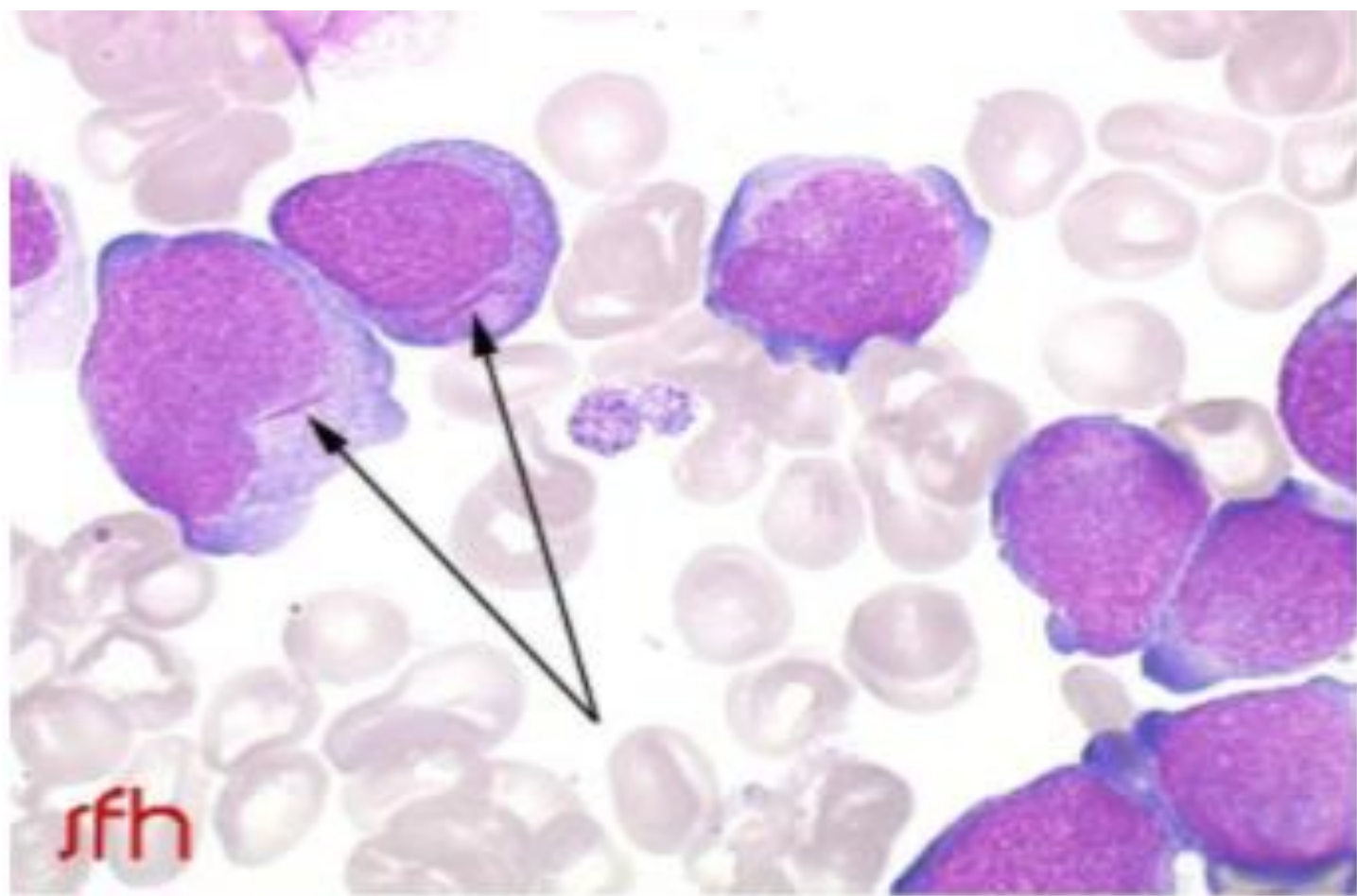
**LAM:** adulte, LAM 1,LAM 2,LAM 3,LAM 4,LAM 5,LAM 6 .

- 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 : promyelocytaire, 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.



LAM 2 sang X 100





# **FORMES IMMUNOLOGIQUES**

**EGIL**

# FORMES CLINIQUES IMMUNOLOGIQUES

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 CYTOGENETIQUES**

**OMS**



# 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**

## **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).
  - **Thrombopenie**  
Hémorragie cérébro-méningée et rétinienne

## Complications métaboliques

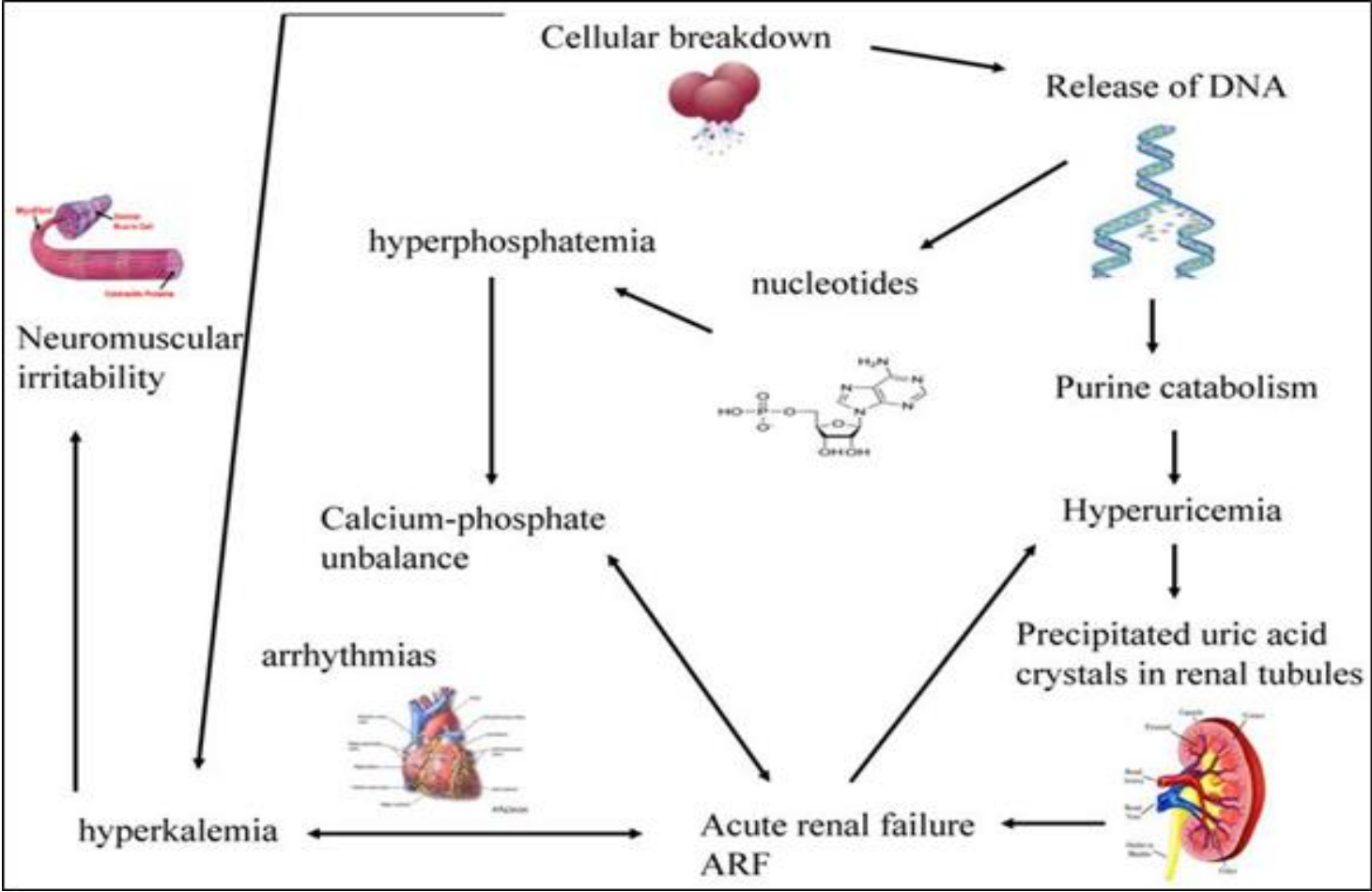
### Syndrome de lyse tumorale :

- 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.





# Syndrome de lyse tumoral


## SLT Biologique (SLT B)

(dans les 3 jours précédant ou 7 jours suivant le traitement : corticoïdes, chimiothérapie...)  
≥ 2 manifestations biologiques


Substances en cause	Valeurs anormales
Acide urique	≥ 80 mg/l
Potassium	≥ 6 meq/l
Phosphore	≥ 65 mg/l (enfant) ≥ 45 mg/l (adulte)
Calcium	< 70 mg/l

## SLT Clinique (SLT C)

SLT biologique + une manifestation clinique

**IRA :**  créatininémie > 1,5 x VN ou oligurie < 0.5 ml/kg/h (6 h (20))

**Cerveau**  Convulsions

**Cœur**  Mort subite ou trouble du rythme

# 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

# Traitement symptomatique

- **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)

# Traitement symptomatique

## Prévention et traitement du syndrome infectieux:

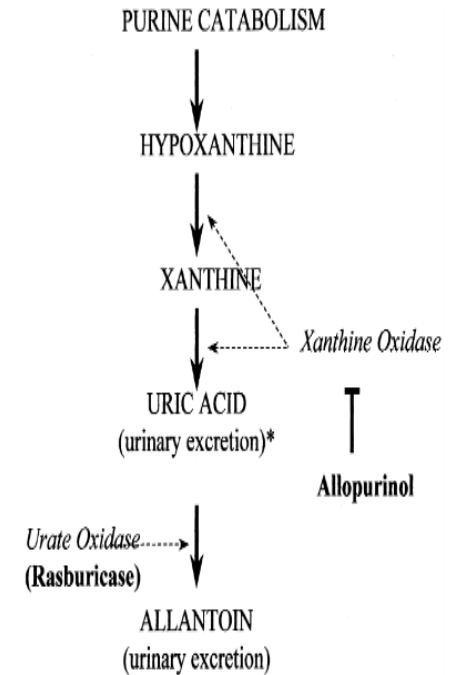
- ✓ Prévention: isoler le patient, alimentation stérile, soins de bouche, bain de siège, décontamination digestive, hygiène du patient et du personnel soignant, hygiène des mains +++
- ✓ Traitement :
  - bilan infectieux: hémoculture, ECBU, TLT, prélèvement microbiologique(cutané, anal)
  - Antibiothérapie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



# Traitement symptomatique

- **Prévention et traitement du SLT:**

- ✓ Hyperhydratation: 3 l/m<sup>2</sup> (sérum glucosé et salé sans Kcl ou Ca).
- ✓ Hypouricémiants: Allopurinol, urate oxydase
- ✓ Hypokaliémies: kayexalate, insulinothérapie, dialyse
- ✓ Dialyse si indication
- ✓ Surveillance hydro-électrolytique pluriquotidienne



\* A normal endpoint of purine metabolism in humans

# 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 disponible.
  - Oligo-anurie

# Traitement symptomatique

- 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/mm<sup>3</sup>)

# Traitement spécifique

## 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.

# Traitement spécifique

## 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<sup>eme</sup> RC.

# Conclusion

- La leucémie aigue est une hémopathie maligne monoclonale de diagnostic cytologique.
- Le pronostic dépends de
  - L'age (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.

# Conclusion

- 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