

Leucémies aigües

Définition

- Hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques (blastes) bloqués à un stade précoce de leur maturation et donc incapable de se différencier en cellules matures, envahissant ainsi la moelle osseuse puis le sang et s'accompagnant d'une insuffisance médullaire et d'un syndrome tumoral.
- Il s'agit d'une URGENCE diagnostique et thérapeutique

Leucémie Aigüe Lymphoblastique	Leucémie Aigüe Myéloblastique
Enfants	Adulte
Syndrome tumoral	Insuffisance médullaire
3 types cytologiques	8 types cytologiques
Evolution favorable	Evolution défavorable
Bon pronostic	Mauvais pronostic

Epidémiologie

- **Fréquence** : 1 à 2 cas /100 000 habitants par an.
- **Sex-ratio** : les deux sexes sont également atteints.
- **Âge** : Maladie de l'enfant pour les leucémies lymphoblastiques et de l'adulte pour les formes myéloblastiques.
- **Etiologies** : inconnues dans 90% des cas. Le rôle de certains facteurs :
 - **Exposition aux toxiques** : les radiations ionisantes, chimiothérapies antérieures, le benzène.
 - **Affections chromosomiques** : la trisomie 21
 - Neurofibromatose, maladie de Wiscott Aldrich (déficit immunitaire), infections virales.

Physiopathologie

- Transformation de la cellule souche en cellule souche leucémique (Moelle Osseuse)
- Naissance à un clone leucémique : blastes
- Infiltration d'autres organes hématopoïétiques : sang, ganglion, rate... (syndrome tumoral)
- Localisations extra-hématologiques : SNC, peau...
- Accumulation de blastes : inhiber l'hématopoïèse normale (syndrome d'insuffisance médullaire)
- Infections → neutropénie,
- Hémorragies → thrombopénie

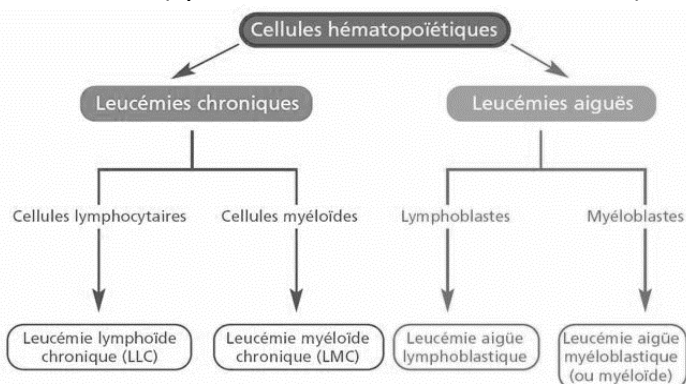
Tableau clinique

Circonstances de découverte

- Insuffisance médullaire ou un syndrome tumoral
- FNS
- Hémopathie préexistante

Insuffisance médullaire

- **Syndrome anémique** : pâleur, dyspnée, tachycardie, angor, vertiges
- **Syndrome infectieux** (neutropénie) : angines, stomatites, cellulites, pneumopathies, septicémies.
- **Syndrome hémorragique** (thrombopénie) : purpura cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, hémorragies neuro-méningées, souvent fatales.
- Tableau d'une aplasie médullaire sévère.



Syndrome tumoral

- **Douleurs osseuses** +++ : violentes, de topographie diffuse mais prédominantes aux diaphyses proximales, spontanées ou réveillées par la pression. Qui ne doivent pas être prises hâtivement pour RAA ou ostéomyélite chez l'enfant +++
- **Adénopathies superficielles ou profondes** (masse médiastinale).
- **Hépatomégalie, splénomégalie.**
- **Atteinte viscérale** : cutanée (leucémides), hyperplasie gingivale, pleuropéricardique, méningée, testiculaire, osseuse.
- Ce tableau n'est pas observé dans une aplasie médullaire

Signes de gravité

- Urgences thérapeutiques ++
- **Syndrome hémorragique diffus par CIVD (LAM3)** : Il est lié à la libération par les blastes de substances pro-coagulante.
- **Leucostase** (Globules Blancs > 100.000/mm³) : leucostase pulmonaire, leucostase cérébrale
- **Complication métabolique** : insuffisance rénale par hyper-uricémie



Signes biologiques

- **Hémogramme** (FNS + frottis sanguin) : hyperleucocytoses majeures, taux normal de leucocytes, leucopénie, l'absence de myélémie → hiatus leucémique, anémie arégénérative, thrombopénie
- **Myélogramme** : indispensable au diagnostic et à la classification. Il est complété par une étude immunocytochimique, une étude cytogénétique et une étude par biologie moléculaire. Il montre une moelle riche, > 20% de blastes (souvent 90-100%), diminution des lignées cellulaires normales
- **Bilan d'hémostase** : troubles de l'hémostase primaire (thrombopénie), CIVD dans les Leucémies Aigües Promyélocytaire (LAM₃), TP bas, facteurs de la coagulation bas, Produits de Dégradation de la Fibrine et D-Dimères élevés
- **Autres manifestations biologiques** : hyper-uricémie, LDH augmentées

Sexe : Homme

Age : 54 ans

Globules rouges

Nb : 2.900.000

Hb : 8,6

Ht : 25,2

VGM : 87

CGM : 29,5

TGM : 34

Réticulo : 0,1 %

Globules blancs :

Nb : 49.000

Formule (%)

PN : 5 PE :

PB :

Ly : 3

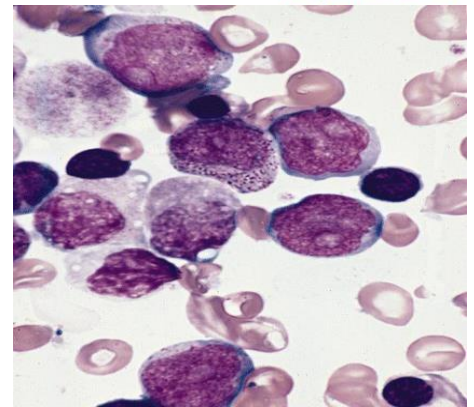
Mo : 2

Autres cellules :

Promyélo : 2

Blastes : 88

Plaquettes : 20.000



Classification

En fonction de :

- Lignée d'origine : granuleuse, érythrocytaire, mégacaryocytaire
- Niveau de blocage de maturation des blastes

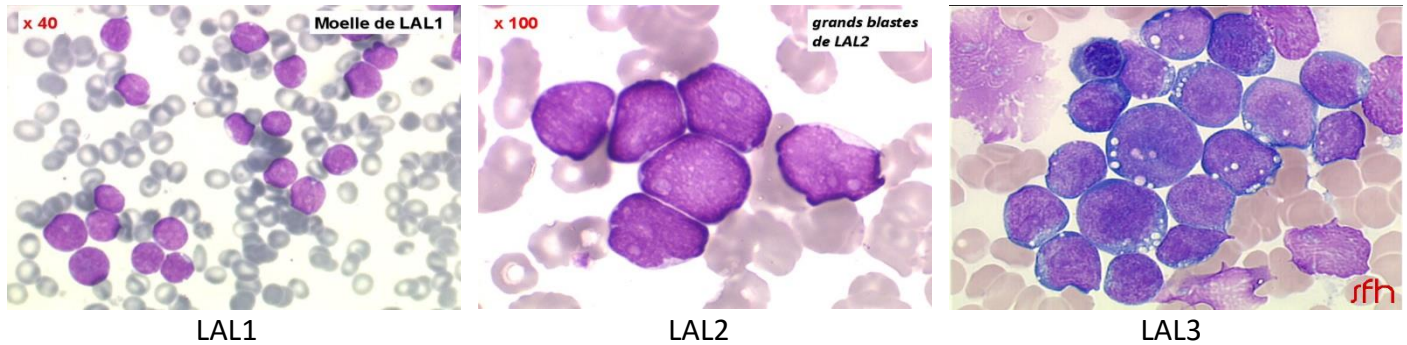
Basée sur :

- Morphologie et l'immuno-cytochimie (MyéloPerOxydases MPO) → classification FAB
- Marqueurs de surface (immuno-phénotypage)
- Anomalies chromosomiques (cytogénétiques ou biologie moléculaire)

Elle guide le traitement et le pronostic ++

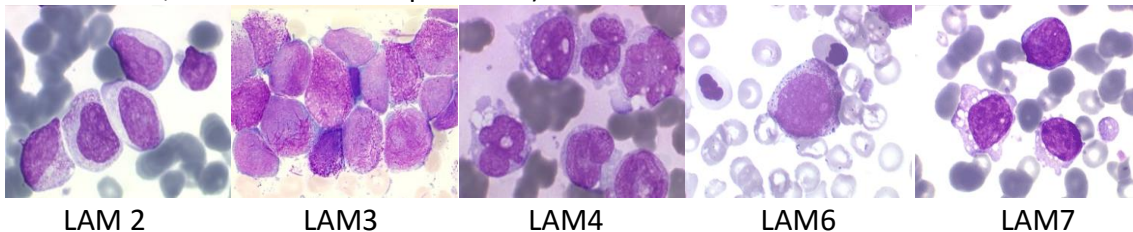
Leucémies Aigües Lymphoblastiques (LAL)

- **Clinique** : syndrome tumoral, des localisations méningées et testiculaires. Une grosse masse médiastinale évoque le diagnostic de LAL T
- **Cytologie** : blastes de petite taille, arrondis, noyau à chromatine fine et nucléolée, cytoplasme réduit
- **Cytochimie** : MPO négative
- On en distingue LAL₁, LAL₂ et LAL₃
- **Immuno-phénotypage** : on distingue 2 grands types immunologiques :
 - LAL_T (CD2+, CD7+, CD3 intra-cytoplasmique, autres marqueurs T)
 - LAL_B (CD19, DR+, CD10+ -, CD 20 +-)
- **Cytogénétique** : anomalie acquise propre au clone, ex : t (9 ; 22) fréquence chez 40% chez les sujet, t (8 ; 14) : LA de type Burkitt



Leucémies Aigües Myéloblastiques (LAM)

- **Clinique** : signes s'insuffisance sanguine
- **Cytologie** : blastes de grande taille, noyau jeune, cytoplasme riche en grains azurophiles (bâtonnets d'Auer)
- **Cytochimie** : MPO, noir soudan positifs dans la différenciation granuleuse. LAM si taux de blastes > 3%
 - LAM₀ : granulocytaire peu différenciée
 - LAM₁, LAM₂ : granulocytaire différenciée
 - LAM₃ : pro-myélocytaire : CIVD +++, t (15 ; 17).
 - LAM₄ : myélo-monocytaire
 - LAM₅ : monocytaire : tumeurs et méninges, mauvais pronostic
 - LAM₆ : érythroblastique
 - LAM₇ : mégacaryoblastique
- **Immuno-phénotypage** : antigène de la lignée myéloïde (CD 13, CD33, CD 34, CD 117...)
- **Caryotype** : fondamental pour établir le pronostic : bon, intermédiaire, mauvais. Cette information est décisionnelle pour le traitement +++, ex : t (15 ; 17) de la LAM₃ (risques immédiats de décès par CIVD, mais ensuite bon pronostic)



Diagnostic positif

- Suspectée devant l'association +/- complète des signes d'insuffisance médullaire et d'un syndrome tumoral.
- Confirmée par l'hémogramme et le médullogramme : blastose médullaire > 20%

Facteurs pronostics

- **LAL** : bon pronostic, du jeune âge, de l'absence d'hyperleucocytose $> 30\ 000/\text{mm}^3$, les formes T, l'absence de certaines translocations chromosomiques jugées péjoratives.
- **LAM** : rôle majeur des anomalies cytogénétiques

Diagnostic différentiel

Se pose en fait peu avec :

- **Mononucléose Infectieuse** : LAL de l'enfant : médullogramme non blastique
- **Aplasies médullaires** : pas de syndrome tumoral, moelle pauvre sans blastes, diagnostic par la Biopsie Ostéo-Médullaire
- **Myélodysplasies** : atypies cellulaires, blastose absente ou inférieure à 20%
- **Acutisation de syndrome myéloprolifératif** : ex : acutisation de maladie de Vaquez ou de leucémie myéloïde chronique.

Traitement

Urgence diagnostique et thérapeutique

But :

- Lutter contre les complications de la maladie (traitement symptomatique)
- Obtenir une rémission ou une guérison (traitement spécifique)

Moyens :

- **Traitement symptomatique** : réanimation hématologique
 - **Lutter contre les désordres métaboliques** (hyper-uricémie, hyperkaliémie) : hydratation orale et parentérale, allopurinol
 - **Prévenir les infections** : isolement du malade dans une chambre stérile, mesures d'hygiène stricte, traitement antibiotique à large spectre...
 - **Transfusion par des concentrés globulaires et plaquettaires.**
- **Traitement spécifique** :
 - **Chimiothérapie** : les drogues sont variables suivant les types de LA et la gravité.
 - **Grefe de cellules souches hématopoïétiques** : allogreffe ou autogreffe
- **Traitements particuliers** :
 - **Chimiothérapie intra-thécale** : localisation neuro-méningée
 - **Radiothérapie de la base du crâne** : localisation neuro-méningée
 - **Acide transrétinoïque (ATRA = vésanoïde)** : dans les LAM3

Principe : il évolue en plusieurs phases :

- Obtention de la réponse complète par chimiothérapie d'induction
- Traitement de consolidation (chez un malade en réponse complète) par une chimiothérapie comparable à celle de la phase d'induction ou par un traitement à haute dose
- Avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allo-génique : Greffe de Moelle Osseuse
- Le traitement d'entretien parfois, il peut durer 2 ans (LAL)

Conclusion

- Hémopathies malignes, urgence diagnostique et thérapeutique
- Touche l'enfant et l'adulte avec pronostic meilleur chez l'enfant
- Suspectées sur la présence de signes d'insuffisance médullaire +/- syndrome tumoral
- Confirmées par la présence de blastose médullaire $> 20\%$
- Se distinguent en LAL et LAM, intérêt de l'immuno-phénotypage au diagnostic, avec apport pronostic de la biologie moléculaire
- Traitement délicat, et guérison dans 70% des cas des LAL de l'enfant, pour que 30 % des LA de l'adulte par chimiothérapie seule. Greffe de Moelle Osseuse allo-génique +++