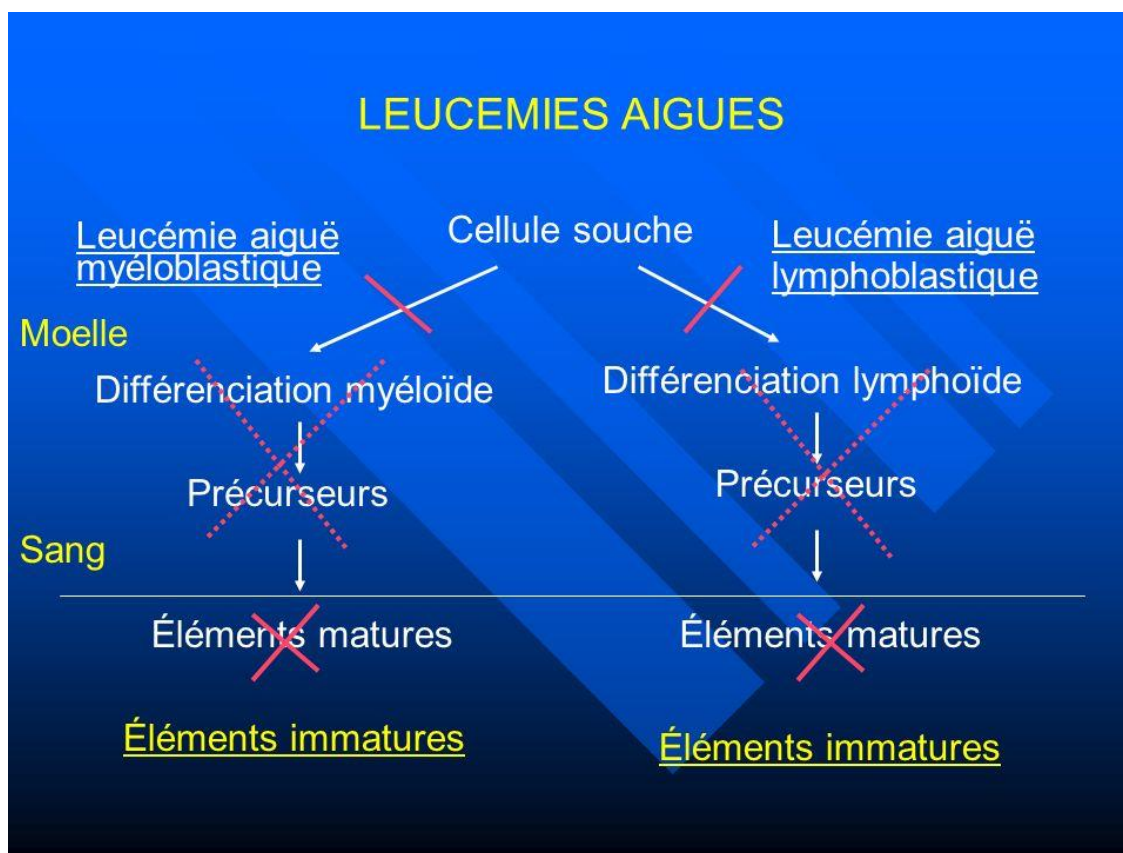
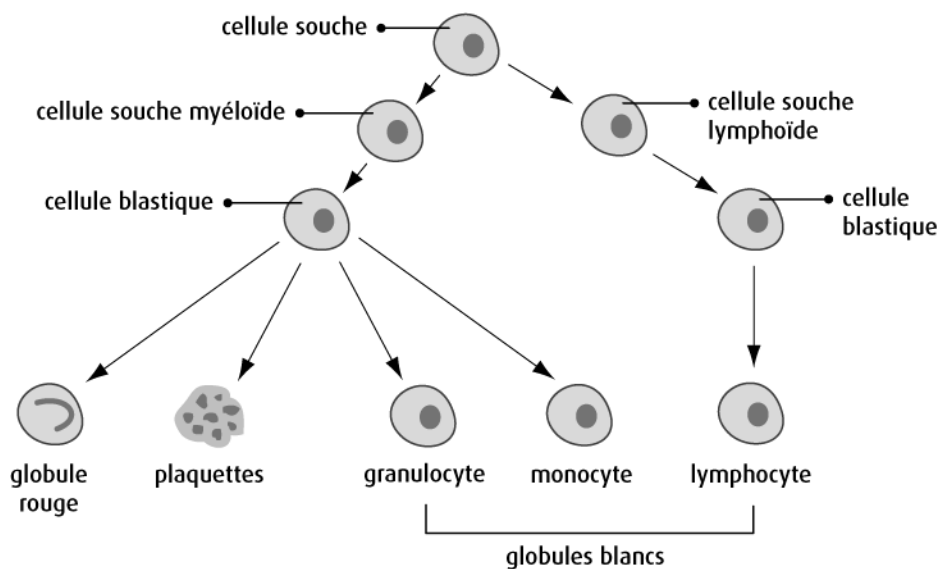


Développement des cellules sanguines



I- Définition :

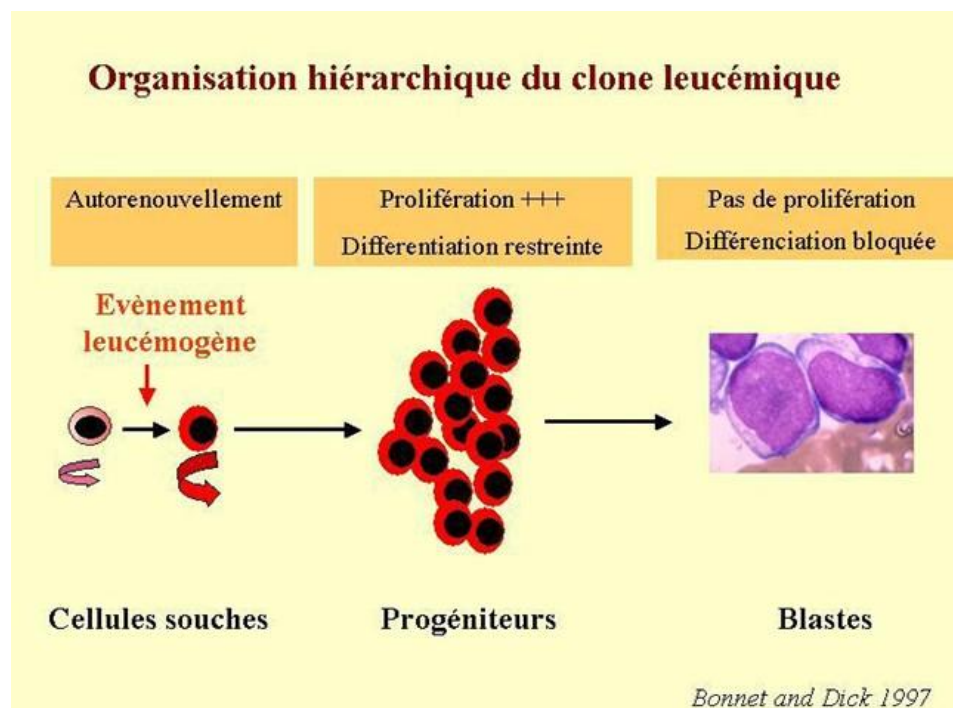
- Hémopathies malignes caractérisés par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation (immatures : blastes)
- Elles peuvent toucher la lignée myéloïde (LAM) ou la lignée lymphoïde (LAL)
- Les conséquences de cette prolifération sont :
 - o Inhibition de l'hématopoïèse normale responsable d'un syndrome d'insuffisance médullaire
 - o L'envahissement d'organe responsable d'un syndrome tumoral
- Urgence diagnostic et thérapeutique

II- Epidémiologie :

- Affection rare (4-5cas/100 000/ha/an, environ 3000 nouveaux cas par an en France)
- Les leucémies aiguës myéloïde (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans)
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans (la LAL représente 1/3 des cancers de l'enfant)

III- Facteurs étiologiques :

- Dans la majorité des cas, ils sont inconnus. Certains facteurs favorisant sont cependant reconnus :
 - o Chimiothérapies anticancéreuses : responsable de 10% des LAM
 - o Facteurs génétiques : anomalie chromosomiques constitutionnelles (trisomie21, maladie de Fanconi), déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni), déficits immunitaires constitutionnels (ataxie-telangiectasie)
 - o Facteurs viraux : HTLV1 et leucémies-lymphomes T du Japon et des Antilles. EBV dans certaines leucémies de type burkit
 - o Exposition aux radiation ionisantes
 - o Toxiques : hydrocarbures benzéniques
 - o L'acutisation de syndrome myeloprolifératifs chronique et des syndrome myelodysplasiques



IV- **Signes cliniques :**

- Ils résultent de deux conséquences de la maladie : insuffisance médullaire et la prolifération des blastes (syndrome tumoral)

A- Signes liés à l'insuffisance médullaire :

- Syndrome anémique : signes en rapport avec une anémie, d'installation rapide et de ce fait souvent mal toléré
- Syndrome infectieux : en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL allant jusqu'à l'angine ulcéro-nécrotique, fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave...
- Syndrome hémorragique : cutané ou muqueux, en rapport avec la thrombopénie, aggravé parfois par une CIVD.

B- Les signes tumoraux :

- Une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou hépatomégalie se voient surtout dans les LAL
 - Localisation méningées responsables de céphalées, de paralysie des nerfs périphériques
 - Localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques)
 - Gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques)
 - Localisations osseuses responsables de douleurs (LAL de l'enfant surtout) prédominant aux diaphyses proximales
 - Atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant
- L'hyperleucocytose n'a de traduction clinique que quand elle est majeure (>100G/l), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère avec détresse respiratoire et au niveau cérébral par des troubles de conscience voire un coma ou des convulsions

V- **Signes biologiques et diagnostic :**

A- Hémogramme : il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- Anémie : presque constante, parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire non régénérative
- Thrombopénie : très fréquente, parfois <10G/l
- Leucocytose : très variable, allant de la leucopénie (< 3G/l) à l'hyperleucocytose majeur (>100G/l)
- Neutropénie : fréquente (<1.5G/l)
- Les blastes : circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques)

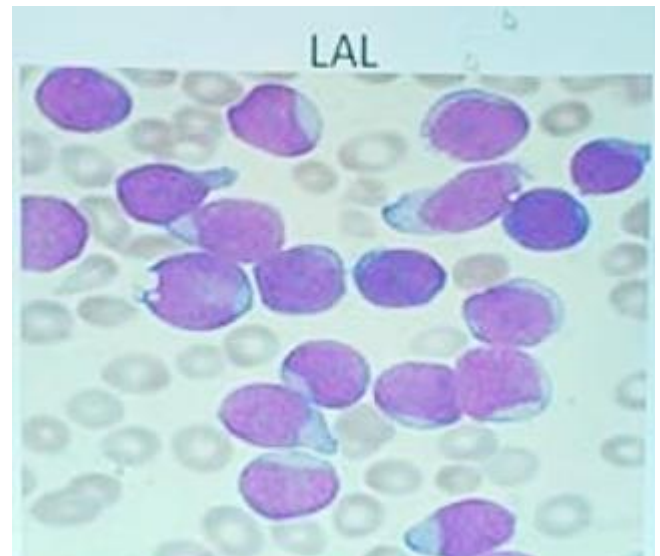
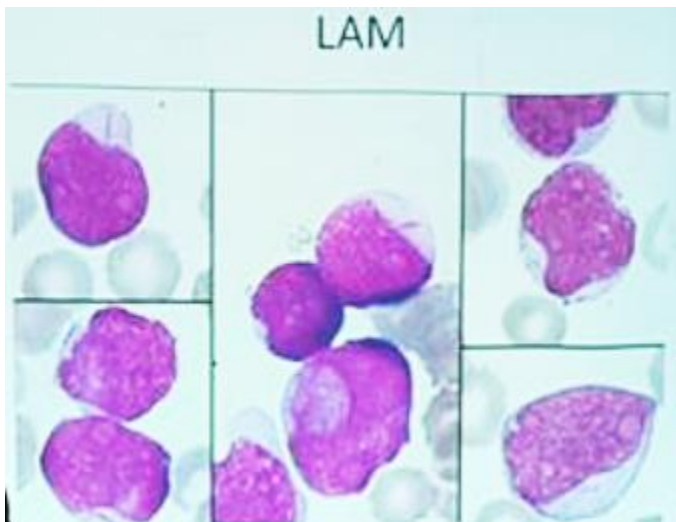
B- Myélogramme :

- Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie
- Etude morphologique des frottis médullaires : la moelle est la plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes et contient par définition au moins 20% de blastes

- (souvent plus jusqu'à 100%), divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :
- LA lymphoblastique : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant
 - LA myéloïdes : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (cours d'Auer)
- Etude cytochimique : elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la myéloperoxydase dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA

C- Immunophénotypages de blastes :

- Cette technique recherche par cryométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciations membranaires ou intra cytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL, et dans les quelques cas de LAM très indifférenciées cytologiquement.



D- Cytogénétique (conventionnelle et hybridation in situ) :

- On observe des anomalies dans 50-60% de cas, il s'agit d'anomalies de nombre, ou de structure (délétion, translocations) ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA et leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

E- Biologie moléculaire :

- Intérêt pronostique et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

VI- Classification des leucémies aiguës :

A- LAM :

→ Classification Franco Américano Britannique (FAB) : comprenant 8 groupes (LAM0 à LAM7) selon le type et le degré de différenciation (granuleuse, monocyttaire, erythroblastique ou mégacaryocytaire)

→ Classification OMS : qui regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétique et moléculaires, reconnaît quatre catégories :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (30% des LAM) : associées pour la plupart à un bon pronostic parmi lesquelles on trouve :
 - LA promyélocytaire avec t(15 ;17)
 - LA myéloblastique avec t(8 ;21)
 - LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16
- LAM avec dysplasie multilignée (10-15% des LAM) : les cellules myéloïdes en dehors des blastes sont morphologiquement anormales, le pronostic est péjoratif
- LAM secondaire à une chimiothérapie (10-15% des LAM) : mauvais pronostic pour une partie d'entre elles
- Autres types de LAM (40-50% des LAM) : que l'on classe suivant la formulation du groupe FAB

B- LAL :

→ La classification morphologique FAB est sans pertinence (LAL1, LAL2 et LAL3)

→ On utilise une classification immunologique en /

- LAL B (> 85% des cas)
- LAL T (10-15% des cas)

VII- Autres examens :

A- Bilan d'hémostase :

- La recherche d'une CIVD est indispensable. Une CIVD est souvent présente dans les LA hyperleucocytaires et promyélocytaires. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie.

B- Bilan métabolique :

- Lyse cellulaire, responsable de complications métaboliques telles qu'hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale
- L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse
- L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie
- Une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou cholestase) signe souvent des localisations spécifiques

C- Ponction lombaire :

- Elle recherche une localisation méningée et permet une administration intra-thécale de chimiothérapie. Elle est systématique, même en l'absence de signes d'appel, dans les LAL, LA monoblastiques, et LA hyper leucocytaires

VIII- Facteurs pronostic :

A- LAL : bon pronostic :

- Age jeune, absence d'hyperleucocytose $>30\ 000/\text{mm}^3$, les formes T, absence de t(9;22) ou t(4;11) ou t(11;14))

- B- LAM : rôle majeur des anomalies cytogénétiques :
- t(15;17) (risques immédiats de DC par CIVD, mais ensuite bon pronostic)
 - t(8;21), inv16, (anomalies de bon pronostic)
 - Caryotype normal (pronostic intermédiaire)
 - del5, del7 et caryotypes complexes (anomalies de mauvais pronostic)

IX- Traitement :

A- Buts :

- Préserver le pc immédiat : traitement symptomatique
- Obtention rémission complète :
 - Examen clinique normal et disparitions des signes cliniques initiaux
 - Hémogramme normal
 - Moins de 5% de blastes médullaires
- Obtenir une guérison : greffe SCH

B- Traitement symptomatique :

- L'anémie : transfusion culots globulaires phénotypés
- Sd hémorragique : transfusion : CUP, CSP
- Sd infectieux : isolement, hygiène corporelle, bains, antibiothérapie à large spectre adapter ultérieurement selon l'antibiogramme
- Complications métaboliques : hyperhydratation : 3L/m² et un hypo-uricémiant

C- Traitement spécifique :

- LAL : induction, consolidation et entretien et prophylaxie méningée, greffe de CSH pour les formes de mauvais pronostic ou à la rechute
- LAM : induction, consolidation et greffe de CSH si forme de mauvais pronostic ou à la rechute

D- Résultats :

- LAL de l'enfant :
 - Plus de 90% de rémission complète, et plus de 70% de guérison
- LAL de l'adulte :
 - Le taux de rémission chez l'adulte jeune est de 80% mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30% de rémission persistantes (50% si allogreffe)
- LAM :
 - 70% de rémissions complètes (80% avant 60 ans, 50% au-delà) et 30 à 40% de rémission prolongées (50% si allogreffe, moins de 25% après 60 ans)
- Rechutes :
 - Elles surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et la durée plus courte dans la première poussée, sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différents (par exemple greffe si non utilisée initialement)