

## LEUCEMIES AIGUES

### I - DEFINITION, GENERALITES :

- Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération aiguë monoclonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation appelés : **les blastes**.
- On distingue deux grands types :
  - ✓ **Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)**
  - ✓ **Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)**
- Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immuno-phénotypage et l'étude cytogénétique et moléculaire.
- Le traitement repose sur la poly-chimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### II- PHYSIOPATHOLOGIE :

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

### III- EPIDEMIOLOGIE :

- **LES LAM:**
  - ✓ Les plus fréquentes des leucémies de l'adulte (85% des cas)
  - ✓ Incidence: 4 cas/100000h/an
  - ✓ l'âge médian de survenue est de 65 ans
  - ✓ Les 2 sexes sont touchés de façon égale
- **Les LAL :**
  - ✓ Les plus fréquentes des leucémies de l'enfant (85% des cas)
  - ✓ Incidence:2 cas/100000h/an
  - ✓ L'âge de survenue est surtout entre 2 et 15 ans
  - ✓ Légère prédominance masculine

### IV - FACTEURS ETIOLOGIQUES :

- Dans la majorité des cas, ils sont inconnus.
- Certains facteurs favorisants sont cependant reconnus :
  - ✓ chimiothérapies anticancéreuses responsables de 10% des LAM.
  - ✓ exposition aux radiations ionisantes.
  - ✓ Exposition aux toxiques : hydrocarbures benzéniques (peinture, caoutchouc, pétrochimie, ...).
  - ✓ facteurs génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi), déficits immunitaires constitutionnels.
  - ✓ facteurs viraux : HTLV1 et leucémies-lymphomes T, EBV et leucémies de type Burkitt.
  - ✓ L'acutisation de syndromes myéloprolifératifs chroniques et de syndromes myéلودysplasiques.

### V - SIGNES CLINIQUES :

- Ils résultent de deux conséquences de la maladie: l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes.
- **Signes liés à l'insuffisance médullaire :**
  - ✓ Syndrome anémique : asthénie, dyspnée, tachycardie.
  - ✓ signes infectieux en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL; en réalité, souvent sans caractère clinique spécifique (fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave).
  - ✓ syndrome hémorragique cutané ou muqueux, ou hémorragies extériorisées, en rapport avec la thrombopénie, aggravées parfois par une CIVD.
- **Les signes tumoraux :**
  - ✓ Une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou une hépatomégalie se voient surtout dans les LAL.
  - ✓ il existe aussi des localisations particulières,
    - localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques.
    - localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques).
    - gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques).
    - localisations osseuses, responsables de douleurs prédominant aux diaphyses proximales.
    - atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant.
    - syndrome de leucostase quand la leucocytose est majeure (> 100000/mm<sup>3</sup>), 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.

## VI - SIGNES BIOLOGIQUES:

### A – Hémogramme (FNS et FS) :

- Il est toujours anormal et représente l'**examen d'orientation majeur** du diagnostic :
  - ✓ Anémie presque constante, normocytaire ou modérément macrocytaire arégénérative.
  - ✓ Thrombopénie: très fréquente, parfois  $< 10000/mm^3$
  - ✓ Leucocytose variable, allant de la leucopénie ( $< 3 G/l$ ) à l'hyperleucocytose majeure ( $>100 G/l$ ).
  - ✓ Neutropénie fréquente ( $< 1.5 G/l$ ).
  - ✓ les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques).

### B – Ponction médullaire :

- Elle est systématique, permet de réaliser un examen cytologique (myélogramme) et diverses techniques complémentaires.

#### a) 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 le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes
  - ✓ Contient, **par définition au moins 20% de blastes selon la classification OMS**
  - ✓ Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes:
    - LA lymphoblastiques: blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant agranulaire.
    - LA myéloïdes: blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer.
- Etude cytochimique :
  - ✓ Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la myéloperoxydase
  - ✓ la positivité ( $>3%$  de blastes) permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA.

#### b) Immunophénotypage des blastes :

- Cette technique recherche par cytométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciation 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.

#### c) Cytogénétique :

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

#### d) Biologie moléculaire :

- La mise en évidence par PCR de divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou d'anomalies moléculaires a un intérêt pronostique et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

### C – 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.

#### b) Bilan métabolique :

- La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire appelée syndrome de lyse tumoral,
- Ce syndrome est responsable de complications métaboliques telles que : 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.

#### 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, LAM4, LAM5, et LA hyperleucocytaires.

## VII - CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGUËS :

### A/ LAM :

- Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser **la classification Franco Américano Britannique (FAB) de 1985** comprenant 8 groupes (LAM0 : indifférenciée, LAM1 : sans maturation, LAM2 : avec maturation, LAM3 : promyélocytaire, LAM4 : myélonocyttaire, LAM5 : monoblastique, LAM6 : érythroblastique, LAM7 : mégacaryoblastique)
- **La classification OMS de 2008**, qui regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques 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 LA promyélocytaire avec t(15 ;17)
  - ✓ LAM avec dysplasie multilignée (10-15% des LAM): les cellules myéloïdes en dehors des blastes sont morphologiquement anormales; le pronostic est péjoratif.
  - ✓ LAM secondaires à une chimiothérapie ou radiothérapie (15% des LAM): de mauvais pronostic
  - ✓ 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.
- On utilise une classification immunologique en LAL de type B (> 85% des cas) ou T (10-15% des cas).
- En fonction de l'expression ou de l'absence de divers antigènes il existe plusieurs stades B et plusieurs stades T, définis dans la classification de l'OMS.
- Les LAL associées à des anomalies génétiques récurrentes comme la LAL avec translocation (9,22): de mauvais pronostic

## VIII - EVOLUTION ET PRONOSTIC :

- En l'absence de tout traitement, la leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses.
- Le pronostic des LA traitées dépend d'un certain nombre de facteurs, dont les plus significatifs sont :
  - ✓ L'âge (mauvais pronostic surtout après 60 ans),
  - ✓ L'existence ou non de comorbidités,
  - ✓ La leucocytose (mauvais pronostic si élevée, le seuil variant suivant les formes),
  - ✓ La réponse au traitement initial (l'obtention d'une rémission complète est un facteur majeur),
  - ✓ Le caractère secondaire (mauvais pronostic si LA secondaire)
  - ✓ La cytogénétique.
- Dans les LAM, cet examen définit trois groupes pronostiques :
  - ✓ favorable [t(15 ;17), t(8 ;21), inv(16)] ;
  - ✓ intermédiaire (dont les LAM avec caryotype normal) ;
  - ✓ défavorable (caryotypes complexes, anomalies des chromosomes 5 et 7).
- Dans les LAL,
  - ✓ l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes) a un bon pronostic,
  - ✓ l'hypodiploïdie (< 45 chromosomes) et la t (9;22) sont associées à un mauvais pronostic.

## IX - TRAITEMENT :

### ➤ Buts :

- ✓ Obtenir une rémission complète (RC) par une chimiothérapie d'induction
- ✓ Prévenir et traiter les complications par un traitement symptomatique
- ✓ Eviter les rechutes et prolonger la survie voire obtenir une guérison soit par une chimiothérapie de consolidation et d'entretien soit par une greffe de CSH

### ➤ Traitement symptomatique : il permet de lutter contre :

- ✓ Anémie: transfusion par des CGR phénotypés
- ✓ Hémorragie: transfusion de CPA,CSP
- ✓ Infection: isolement,hygiène corporelle et alimentaire , si  $t^{\circ}>38$  → recherche foyers infectieux → antibiothérapie à large spectre, à adapter ultérieurement en fonction de l'antibiogramme
- ✓ Troubles métaboliques: hyperhydratation:3 l/j, hypourécimants: zyloric

### ➤ Traitement spécifique:

- ✓ Se fait dans des centres spécialisés suivant des protocoles bien précis
- ✓ Se divise en trois étapes quelque soit la leucémie

#### 1 / Induction:

- Chimiothérapie intensive entraînant une aplasie d'au moins 3-4 semaines
- Elle vise à obtenir une rémission complète, cette rémission (RC) est définie par un examen clinique normal, une FNS normale, Myélogramme=moins de 5% de blastes

#### 2/Consolidation:

- Elle cherche à réduire la maladie résiduelle et éviter les rechutes.
- On utilise dans cette phase des traitements intensifs (chimiothérapie, allogreffe).
- Dans les formes de mauvais pronostic (cytogénétique défavorable) on fait une allogreffe en première rémission

3/ Entretien: se fait essentiellement dans les LAL de bon pronostic et les LA promyélocyaires sur une période d'environ deux ans.

### ➤ Modalités :

#### 1/ LAM :

- ✓ Induction: protocole 3+7 (3 jours d'anthracyclines + 7 jours d'Aracytine)
- ✓ Consolidation: Aracytine à fortes doses ; Allogreffe dans les cas de mauvais pronostic
- ✓ LAM 3 : chimio+ATRA en induction ; Arsenic en entretien

#### 2/ LAL :

- ✓ induction et consolidation:
  - le traitement repose sur la chimiothérapie intensive
  - les molécules le plus souvent utilisées: anthracyclines,vincristine,endoxan,asparaginase aracytine,méthotrexate
- ✓ Entretien:
  - Traitement per os sur une période de 2 ans,
  - Les molécules utilisées sont le méthotrexate et le purinéthol

### ➤ Résultats :

- ✓ LAL de l'enfant: on obtient globalement plus de 90% de rémission complète, et plus de 70% de guérison.
- ✓ LAL de l'adulte: le taux de rémission complète chez l'adulte jeune est de 80%, avec seulement 20 à 30% de rémissions persistantes (50% si allogreffe).
- ✓ LAM:on obtient 70% de rémissions complètes et 30 à 40% de rémissions prolongées (50% si allogreffe).
- ✓ Les 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 que la première