

LEUCEMIES AIGUES

I. DEFINITION :

Les leucémies aiguës sont des proliférations clonales aiguës, développées à partir des précurseurs hématopoïétiques (blastés) des lignées myéloblastiques ou lymphoblastiques.

Ces proliférations se développent dans la moelle osseuse avec un passage dans le sang et les autres organes hématopoïétiques (rate, ganglions, foie ...) ou non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central)

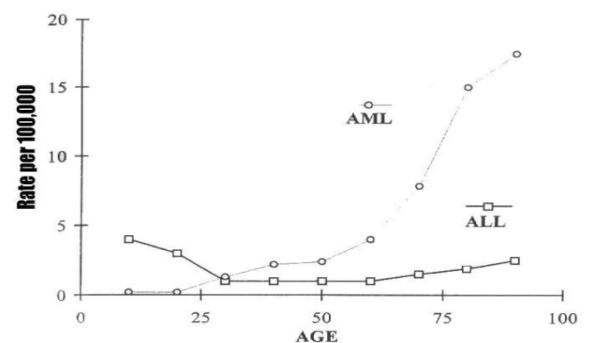
II. EPIDEMIOLOGIE

Les **LAM**, avec une incidence globale de l'ordre de 3 pour 100.000 habitants par an en France, sont pour la majorité des **pathologies de l'adulte**. Leur incidence augmente régulièrement avec l'âge.

L'âge médian de survenue est de 65 ans

Les **LAL** : enfant ++++

- Il existe cependant un second pic de fréquence de LAL après 60 ans.
- Les LAL de l'enfant = 30-35% des cancers de l'enfant
- 85% des LA de l'enfant sont des **LAL**.
- Il faut distinguer les LAL de la lignée B et celles de la lignée T.



III. ETIOLOGIE

- **INCONNUE**
- **des facteurs de risque leucémogènes ont été identifiés.**

1) Pathologies génétiques constitutionnelles:

- Trisomie 21
- Syndrome de Bloom
- Anémie de Fanconi
- Ataxie-télangiectasie
- Syndrome de Klinefelter
- Osteogenesis imperfecta
- Syndrome de Wiskott-Aldrich

2) Expositions toxiques environnementales:

- Radiations ionisantes
- Benzène
- Solvants organiques

3) Agents chimiothérapeutiques:

- Alkylants et nitroso-urées
- Inhibiteurs de la topo-isomérase II

4) Antécédents personnels d'hémopathie:

- Syndromes myélodysplasiques
- Syndromes myéloprolifératifs (en particulier leucémie myéloïde chronique)
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Aplasie médullaire

5) Antécédents de leucémie aiguë chez un jumeau monozygote

6) Virus (Human T-cell lymphoma virus-I et leucémies/lymphomes à cellules T)

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

- Les LAM se développent à partir d'un progéniteur myéloïde qui peut être soit pluripotent, soit déjà engagé dans la lignée granuleuse.
- 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.

Causes d'accumulation des blastes

l'accumulation des cellules leucémiques:

- 1- capacité de prolifération accrue
- 2- perte de capacité de différenciation totale jusqu'à la cellule mature, conférant aux cellules tumorales un avantage de survie lié à un échappement aux règles de mort cellulaire programmée (apoptose).

Physiopathologie des signes :

- Envahissement médullaire: Signes d'insuffisance médullaire.
- Envahissement d'organes: Sd tumoral
- Blastes = cellules jeunes riche acides nucleiques => lyse tumorale → cmlc° métaboliques: insf rénale ,k+,Na+ etc....

V. CLINIQUE

Circonstances de découverte

- une altération de l'état général
- un syndrome d'insuffisance médullaire
- des douleurs osseuses
- un syndrome tumoral lié à une infiltration tumorale tissulaire
- un syndrome d'hyperviscosité dans les grandes hyperleucocytoses blastiques ;
- un syndrome de lyse tumorale avec son cortège métabolique et rénal dans les formes de leucémies aiguës à prolifération rapide.

- **Les signes d'insuffisance médullaire**
- **Les manifestations tumorales**

Les manifestations tumorales

- **une hypertrophie des organes hématopoïétiques :**
adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie ;
- **lésions cutanées :** nodules ou plaques fermes enchâssés dans le derme, indolores.
- **localisation neuro-méningée :** à rechercher et à prévenir de façon systématique par des PL. On note des signes d'hypertension crânienne (céphalée, vomissement), une atteinte des nerfs crâniens...Elles sont plus fréquentes lors des rechutes.
- **atteinte des gonades** (testicules, ovaires) : surtout lors des rechutes (atteinte testiculaire initiale rare : 1-2% des garçons).
- **hypertrophie gingivale :** très évocatrice de leucémie aiguë monoblastique .
- **atteinte osseuse :** peu fréquente
- **tumeur localisée :** rare mais pouvant constituer un piège diagnostique, (chlorome) de siège variable de nature myéloblastique
- **syndrome de leucostase** correspondant à des formes de LA très hyperleucocytaires et à temps de doublement très rapide. Le syndrome associe des signes neurologiques (confusion...) et des signes pulmonaires (dyspnée, cyanose...).

Les signes d'insuffisance médullaire

- un **syndrome anémique** : pâleur, dyspnée, tachycardie
- un **syndrome infectieux** : fièvre isolée ou associée à un point d'appel clinique (pneumopathie, angine, lésions cutanéomuqueuses surinfectées...)
- un **syndrome hémorragique** : caractère spontané
hémorragies :
 - cutanées (pétéchies, hématomes)
 - muqueuses (gingivorragies, épistaxis)
 - CIVD : existence de vastes hématomes ou de saignements prolongés aux points de piqûre doit faire évoquer une (coagulation intra vasculaire disséminée).
 - viscérales

VI. BIOLOGIE

Hémogramme

- **GB** : normal / ↗ / ↘ **neutropenie++++**
- **HB** : anémie normocytaire ou macro normochrome arégenerative
- **Pla** : thrombopénie

Frottis sanguin :

GR : NN

PLA :rare

GB: neutropénie / inversion de la formule/ lymphocytose relative

BLASTES +++++: cellules jeunes

taille 15 – 20 micron

Rapport N/P : ↗

noyau: chromatine fine nucleolée

cytoplasme: basophile ...granulations +/-

bâtonnets d'Auer = LAM+++ / Certitude

Médullogramme++++

- Ponction: épine iliaque postéro supérieure, le plus souvent sous anesthésie générale chez l'enfant.
- réalisation de prélèvements médullaires multiples permettant la réalisation :
 - 1-étude **cytologique**: suc médullaire/étalement /coloration MGG
 - 2- **immunophénotypique**,
 - 3- **cytogénétique et biologie moléculaire**.
- Il confirme le diagnostic montrant une infiltration médullaire par des **blastes > 20%**

Colorations cytochimiques

- Myeloperoxydase ou noir soudan:
 - LAM si blastes + >3%
 - LAL si blastes + <3%
- Esterases
 - LAM4 ou LAM5

Etude histologique :

L'étude histologique de la moëlle osseuse par biopsie ostéo médullaire (BOM) n'a aucune indication dans le diagnostic en dehors de certaines formes dans lesquelles l'os est trop dur et la moëlle inaspirable témoignant en général d'une **myélofibrose** associée (LAM7).

Etude immunologique

- Intérêt diagnostique :

- 1- identifier la lignée en cause

CD79a pour la lignée B,

CD3 pour la lignée T,

myéloperoxydase pour la lignée myéloïde

- 2- identifier le stade de maturation

- 3- d'identifier une leucémie aiguë biphénotypique

- Intérêt pronostic :

LA biphénotypique /LAM0/

ETUDE CYTOGENETIQUE

- diagnostic : anomalies typiques de certaines formes de LAL et LAM

- Pronostic: primordial pour les décisions thérapeutiques surtout de l'enfant (ex : chromosome Philadelphie dans les LAL : de très mauvais pronostic) nécessitant un recours à une allogreffe médullaire

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAM: FAB

Type FAB	Définition	peroxydase / noir soudan	esterase
LAM0	Indifférenciée	-	-
LAM1	Sans maturation	+	-
LAM2	Avec maturation	++	-
LAM3	promyélocytaire	+	-
LAM4	Myélo monocytaire	+	+ ++
LAM5	monoblastique	+/-	+++
LAM6	érythroleucémie	+	
LAM7	mégacaryocytaire	+	

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAL: FAB

TYPE	L1	L2	L3
Taille	Petite homogène	Grande hétérogène	Grande homogène
Rapport N/P	élevé	Moins élevé	moyen
Noyau	régulier, normal	irrégulier, encoché	régulier, rond ou ovale
chromatine	homogène	variable	variable
Nucleole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
cytoplasme	Basophilie faible	variable, parfois intense	très intense
vacuoles	présence variable	présence variable	présentes et volumineuses

Autres examens

Radiographie pulmonaire systématique à l'entrée pour rechercher

- un foyer infectieux,
- une cardiomégalie pouvant témoigner d'une insuffisance cardiaque,
- un poumon de leucostase.

Ponction lombaire

Bilan d'hémostase : CIVD :LAM3+++

VII. Complications

métaboliques :

- Ionogramme sanguin
- uricémie,
- Bilan rénal: créatininémie et urémie
- calcémie

Ces anomalies métaboliques doivent être corrigées avant le début du traitement.

infectieuses

- hémocultures,
- ECBU
- prélèvement de gorge et de tout foyer infectieux en cas de fièvre, coproculture si diarrhée.

VIII. Facteurs pronostiques

Pronostic immédiat et urgences thérapeutiques Le pronostic immédiat est engagé :

1 /dans les formes hyper leucocytaires (plus de 50.000 leucocytes par mm³ dans le sang périphérique) ;

2/syndrome hémorragique sévère: thrombopénie inférieure à 20 000/mm³ Retinienne /cérébro-méningées ; coagulation intravasculaire disséminée = CIVD).

3/syndrome infectieux sévère : infection à bacilles Gram négatif ,cocci Gram positif, d'origine ORL, digestive ou cutanée (Echerichia Coli, Proteus, streptocoque, staphylocoque ...) ; hospitalisation d'urgence dans un service spécialisé

4/ anémie inférieure à 6 g/l d'Hb ou angor

5/ évolution hématologique très rapide appréciée par la progression d'une **hyperleucocytose** sur les hémogrammes successifs

6/ signes neurologiques pouvant faire craindre une localisation spécifique essentiellement observée dans les formes hyperleucocytaires et monoblastiques (LAM 4 et 5) ou un saignement neuro-méningé

7/ leucostase viscérale associée aux formes hyperleucocytaires, liée à l'hyperviscosité sanguine

s'exprimant en général sous forme de leucostase pulmonaire (détresse respiratoire) ou cérébrale (signes neurologiques), et potentiellement déclenchée ou aggravée par la réalisation de transfusions érythrocytaires.

FACTEURS PC LAM

- **L'âge** : plus le patient est âgé (>60 ans) plus les risques d'échec sont importants ;
- Le caractère **secondaire** de la LAM.
- Hyperleucocytose initiale > 30 x 10⁹/l ;
- **Type cytologique** : meilleur pronostic des formes M3 et M4 éosinophiles, plus mauvais pronostic des formes M0 et M7 ;
- **Phénotype immunologique** : l'expression du marqueur CD34 et/ou de la protéine gp170 codant le gène MDR1 (résistance multiple aux médicaments) est corrélée à un mauvais pronostic
- Formes biphénotypiques

Anomalies cytogénétiques clonales

Bon pc

- la translocation t(15 ;17) caractéristique de la LAM 3 •
- la translocation t(8 ;21) retrouvée dans environ 25 % des LAM 2 •
- l'inversion du chromosome 16 caractéristique de la LAM 4 •

Mauvais pc

• Délétion 5 et/ou 7, les trisomies 8, les anomalies du chromosome 11 [(bande (11q23)], ou les remaniements chromosomiques complexes, qui sont associés aux transformations aiguës d'AREB et aux LAM secondaires ;

pronostic intermédiaire.

- les caryotypes normaux

FACTEURS DE MAUVAIS PC LAL

1/ Age

- < 12 mois et surtout 6 mois ;
- > 10 ans et surtout 15 ans.

Le pronostic est particulièrement sombre après 60 ans essentiellement en raison de la fréquence du chromosome Ph1 dans cette catégorie d'âge.

2/ Les formes hyperleucocytaires > 50 Giga/l.

3/ le syndrome tumoral et élargissement médiastinal.

4/ atteinte neurologique d'emblée : l'atteinte du SNC au diagnostic est rare (1.5%) et constitue un facteur de mauvais pronostic.

5/ les critères immunologiques

- CD 10 ou CALLA négatif
- LA biphénotypique (marqueurs myéloïdes et lymphoïdes)
- Les LAL-T considérées historiquement plus défavorables

6/ les critères cytogénétiques

- Hypoploïdie ;
- t(9 ;22) ou chromosome Philadelphie ;
- t(4 ;11) ;
- t(1 ;19) chez l'adulte.

7/ les critères de réponse à la thérapeutique

- corticorésistance et chimiorésistance initiales ;
- maladie résiduelle importante à l'issue de l'induction

CHEZ L'ENFANT, les 3 critères majeurs du pronostic dans les LAL

- l'âge : < 1 an > 10 ans ;
- le leucocytose au diagnostic : < ou > 50 Giga/l ;
- la cytogénétique

• **CHEZ L'ADULTE**, la présence d'un chromosome philadelphie et/ou l'expression d'un transcrit bcr-abl constituent des facteurs de gravité des LAL de l'adulte.

IX. Bilan préthérapeutique

- **Groupe sanguin** avec phénotypage complet
- recherche d'agglutinines irrégulières en prévision des transfusions globulaires et plaquettaires
- **Serologies virales:** HIV ,HBV ,HCV
- **Glycémie**
- **Electrocardiogramme et échocardiographie** indispensables à la recherche d'une souffrance myocardique contre-indiquant l'utilisation des anthracyclines.

X. TRAITEMENT

***BUTS:**

1/Préserver le pc immédiat :TRT Complications

2/Obtention rémission complète:

- Disparition du syndrome tumoral (examen clinique normal) ;
- Hémogramme normal ;
- Moins de 5% de blastes médullaires

3/Obtenir une guérison: greffe MO

1/ TRT Symptomatique:

Lutter contre

• l'anémie: transfusion culots globulaires phénotypés

• Sd hémorragique: corticoïdes à dose hémostatique:0,25mg/kg/jour, transfusion :CUP,CSP

• Sd infectieux: isolement ,hygiène corporelle, bains de bouche,si t°>38 => rechercher foyer infectieux => ATB large spectre adapter ultérieurement antibiogramme

• CPL Métaboliques: hyperhydratation: 3 L/m² SB1/3 ,SS1/3 ,SG1/3

2/ TRT spécifique:

• **un traitement d'induction** qui a pour but de réduire la masse tumorale à un niveau de maladie résiduelle imperceptible et restaurer une hématopoïèse normale ;

• **La prophylaxie méningée**

• **un traitement de consolidation** qui a pour but de réduire la maladie résiduelle ;

• **et la mise en place en fonction de l'âge et de l'existence ou non d'un donneur HLA-identique familial:**

- soit d'un traitement intensif avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques,
- soit un 2eme traitement de consolidation
- soit un traitement d'entretien chez le sujet plus âgé

Induction LAL

Les médicaments utilisés sont :

• **Corticoïde**

• **la chimiothérapie**

Vincristine Neurotoxicité,alopécie,mucite

Anthracycline Cardiotoxicité, alopécie, mucite, Nausée Asparaginase Thrombose, diabète, pancréatite

les autres modalités de traitement sont en évaluation :

- **les anticorps monoclonaux** : Ac anti CD 20 , CD 22...
- **Imatinib** (Glivec)dans les LAL à chromosome Philadelphie

TRT LAM

Le traitement d'induction des LAM:

l'association d'une **anthracycline** et de la **cytosine arabinoside** (ARA-C) (éventuellement associées à une troisième drogue) permettant ainsi d'obtenir des taux de rémission complète (RC) de 75 à 80 %.

Consolidation: ARA-C à forte dose

prévention des rechutes Trois modalités sont ensuite possibles pour :

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- L'autogreffe // //
- La chimiothérapie intensive.

Les 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%, mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30% de rémissions persistantes (50% si on peut faire une allogreffe).

LAM

On obtient en moyenne 70% de rémissions complètes (80% avant 60 ans, 50% au delà) et 30 à 40% de rémissions prolongées (50% si allogreffe, moins de 25% après 60 ans).

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 dans la première poussée, sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différentes (par exemple greffe si non utilisée initialement).