

Leucémie aigue

Plan

- I) Introduction /définition
 - II) Rappel physiologique
 - III) Physiopathologie (oncogénèse)
 - IV) Etiologies
 - V) Epidémiologie
 - VI) Etude clinique
 - VII) Diagnostic positif
 - VIII) Evolution et complication
 - IX) Pronostic
 - X) Traitement
 - XI) Conclusion
-

I) Introduction /définition :

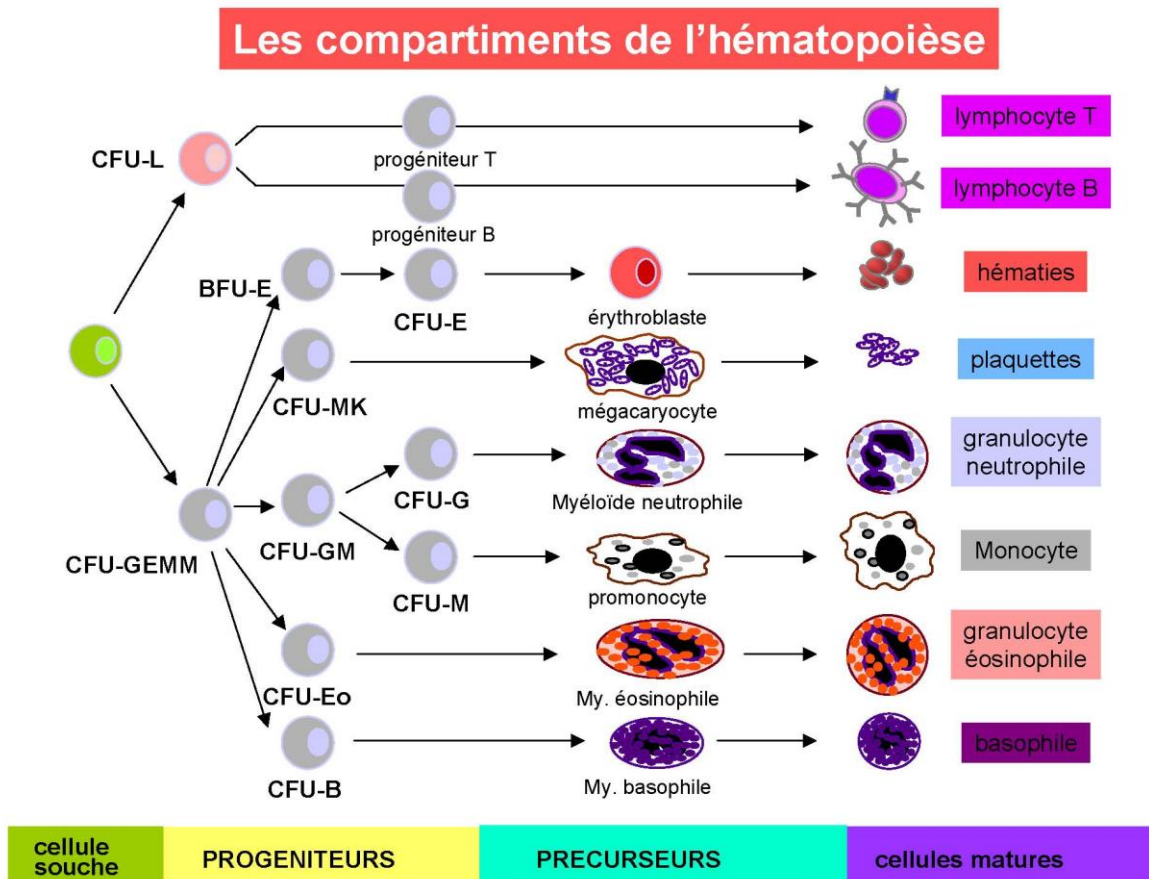
- Le terme de leucémie vient de grec ancien **leukos** signifiant « blanc », et **haima** signifiant « sang ».
- La leucémie aiguë est due à la prolifération **clonale rapide** dans la moelle osseuse des progéniteurs lymphoïdes ou myéloïdes qui sont bloqués à un stade précoce de leurs différenciation, appelées **blastés** (les **lymphoblastes** et les **myéloblastes**).
- Cet envahissement médullaire s'accompagne :
 - De signes d'insuffisance médullaire
 - Un passage de cellules blastiques en périphérie (sang et organes hématopoïétique parfois les autres tissus)
- On distingue deux type de LA
 - la LAL (leucémie aigue lymphoblastique)
 - la LAM (leucémie aigue myéloïde)

II) Rappel physiologique :

Hématopoïèse :

Ensemble de mécanismes qui assurent la production et le renouvellement continu et régulé des différentes lignées sanguines à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la moelle osseuse .

Les compartiments de l'Hématopoïèse :



■ Compartiment des cellules souches hématopoïétiques CSH:

Toutes les cellules sanguines sont produites d'une même cellule indifférenciée dite : **cellules souche primitive ou pluripotente CFU-S (Colony Forming Units-Spleen)** qui sont:

- Très rares dans la moelle osseuse (0,01 à 0,05%).
- Ne sont pas identifiables morphologiquement.
- Capacité d'auto renouvellement.
- Capacité de différenciation.

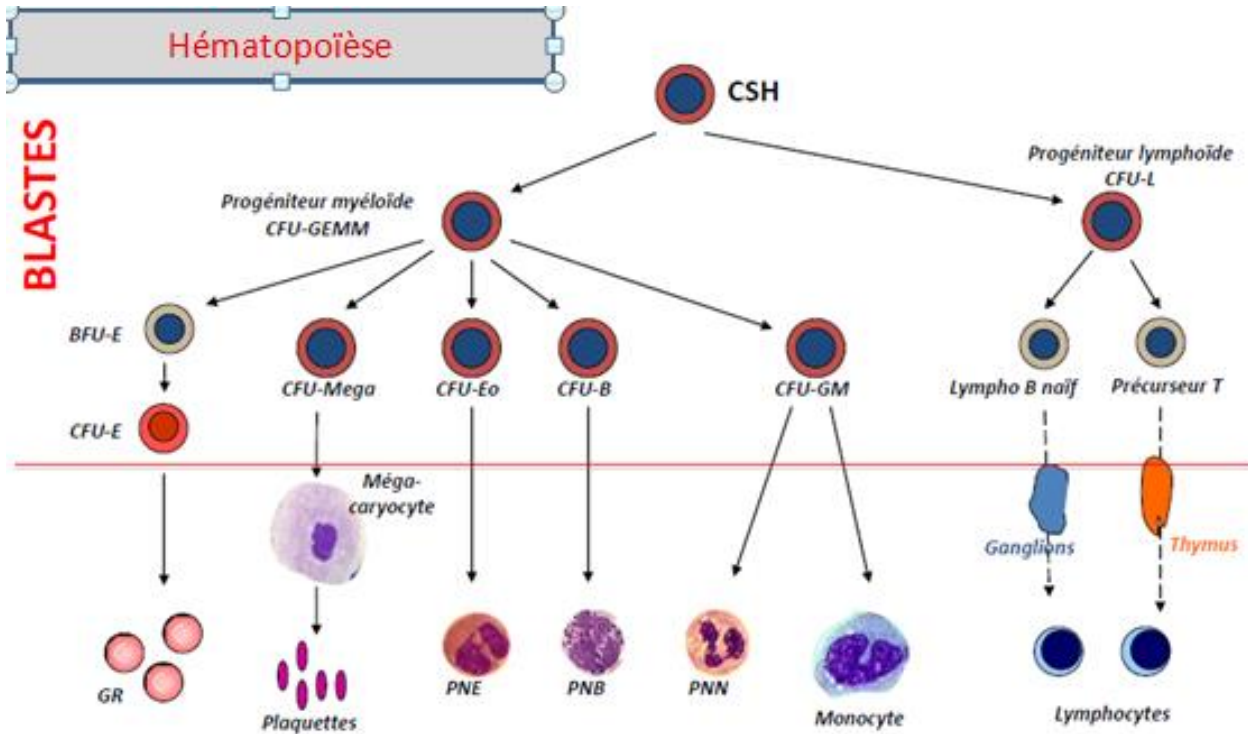
■ Compartiment des progéniteurs

- Cellules engagées dans la différenciation vers une ou deux lignées cellulaires
- Rares
- Non différenciables morphologiquement entre eux
- Acquisition des marqueurs membranaires CD spécifiques de lignée

■ **Compartiment des précurseurs**

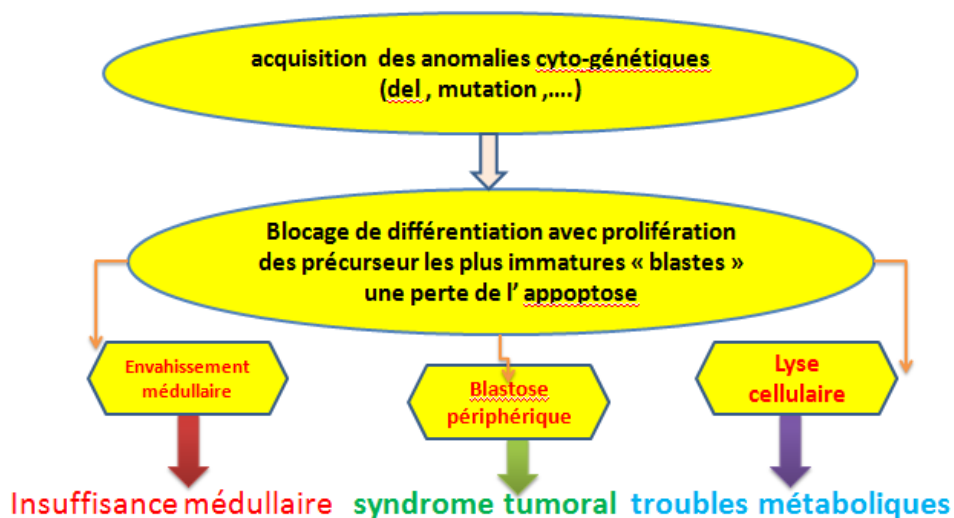
- Cellules engagées dans la différenciation vers une lignée cellulaire
- Identifiables morphologiquement
- Perte de la capacité d'auto-renouvellement

III) **Physiopathologie (oncogénèse)**



Le développement de la leucémie est une progression par étapes de mutations impliquant des mutations dans les gènes qui confèrent aux cellules un avantage prolifératif, en plus des mutations qui bloquent la différenciation cellulaire et antiapoptotique.

Ces mutations entraînent la transformation de cellules souches hématopoïétiques normales ou de précurseurs en **cellules souches leucémiques (LSC)**.



IV) Etiologies

L'origine de la leucémie est inconnue mais divers facteurs ont été incriminés

➤ Facteurs favorisants :

❖ **Facteurs environnementaux :**

✓ **Exposition prolongé aux toxiques**

- **Physiques** : irradiations atomique, thérapeutique...

- **Chimiques**: benzène et dérivés, tabac, médicamenteuses (alkylants ,etoposide..)

✓ **Agents infectieux** : EBV , HTLV1 et ATLL (Acute T cell leukemia/lymphoma)...

❖ **Facteurs génétiques :**

La trisomie 21 , syndrome de Bloom, neurofibromatose, anémie de fonconi , Ataxie-télangiectasie
Syndrome de Klinefelter Syndrome de Wiskott-Aldrich....

❖ **ATCD des hémopathies maligne** (syndrome myélodysplasique ; néoplasies myéloprolifératifs...)

❖

V) Epidémiologie :

- Leucémie aigue lymphoblastique(**LAL**) plus fréquentes chez l'**enfant** (80% des LA)
- Leucémie aigue myéloïde (**LAM**) plus fréquentes chez l'**adulte** (80% à 90% des LA)
- **En Algérie:**
 - La LA occupe le deuxième place en matière de fréquence après les lymphomes.
 - **LAM** : l'incidence est estimée 1,12/ 100000 hbts/an (2018)
 - **LAL** : l'incidence varie de 0,32 à 2/ 100 000 hbts/an (2017) .

VI) Etude clinique

VI – 1) Circonstances de découvertes

Mode de début : aigue, souvent < 1mois

- **Signes d'insuffisance médullaire** associés ou dissociés (syndrome anémique, syndrome infectieux, syndrome hémorragique)
- **Syndrome tumorale** : adénopathies (ADP), splénomégalie (SPM) , Douleurs osseuses, hypertrophie gingivale, nodules cutanés (leucémides)...
- **Complications métaboliques**
- **Découverte fortuite**: anomalies à l'hémogramme (rarement)

VI- 2) Examen clinique

➤ Signes d'insuffisance médullaire

- **Syndrome anémique** : signes fonctionnels de l'anémie avec une pâleur cutanéomuqueuse
- **Syndrome hémorragique** : de gravité variable allant d'un purpura pétéchial à une hémorragie viscérale qui peut mettre en jeu le pronostic vital (les signes de gravité : le flou visuel, et les bulles hémorragiques endobuccales).
- **Syndrome infectieux** : fait d'une fièvre avec ou sans foyer infectieux.

➤ **Syndrome tumoral** : fréquent dans les LAL et de LAM (4) et LAM (5).

- Douleurs osseuses
- Hypertrophie des organes lymphoïdes (ADP, SPM)
- Hypertrophie gingivale
- Atteinte cutanée (chlorome)
- Atteinte neuroméningée, et testiculaire

VI- 3) Examens complémentaires

❑ 1) Formule Numération Sanguine FNS :

- **Hémoglobine** : souvent une anémie normocytaire normochrome arégénérative
- **Globules blancs (GB)** : est variable souvent une hyperleucocytose supérieure à 50 G/l parfois un taux normal ou une leucopénie.
- **Plaquettes**: le plus souvent une thrombopénie

❑ 2) Frottis sanguin au doigt coloré par la coloration MGG (May Grünwald Giémsa) permet de :

- Faire l'étude cytologique des éléments figurés de sang
- De confirmer les données hématimétriques
- Parfois on note la présence des cellules blastiques au niveau du sang périphérique.

❑ 3) Le médullogramme :

- Indispensable pour confirmer le diagnostic.
- Envahissement médullaire $\geq 20\%$ et jusqu'à 100 % par des blastes.

Etude cytologique et cytochimique

Les lymphoblastes sont des cellules jeunes à noyau nucléolé et un cytoplasme non granulaire

Les myéloblastes sont des cellules jeunes beaucoup plus grandes à cytoplasme granulaire

✓ l'étude cytologique permet de classer la leucémie aigüe en deux groupes Selon la classification FAB :

- LAL : LAL1, LAL2, LAL3.
- LAM : de M0 jusqu'à M7.

- ✓ **Coloration Cyto-Chimiques (CCC):** confirme l'origine myéloïde ou lymphoïde des blastes.
- **Myéloperoxydase MPO:** (est une enzyme présente dans les granules primaires des cellules granulocytaires) :
 - Positive dans les LAM
 - Négatives dans les LAL

(Négative dans les :LAM0 +/- LAM6 et M7)

- **Noir soudan :** colore les lipides cellulaires , est peut-être un peu plus sensible pour les cellules myéloïdes précoces
- **Estérases** positive dans les LAM4 et LAM5.
- **PAS (Acide Periodique Schiff) :** est positive dans les LAL

Classification cytologique FAB (franco-americano-britannique) :

A) Les leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) : On distingue 3 formes :

LAL1	Leucémie à petits lymphoblastes
LAL2	Leucémie à petits et grands lymphoblastes
LAL3	Leucémie avec grands blastes a cytoplasme <u>vacuolé</u> (dite type <u>Burkitt</u>)

B) Leucémies aigues myéloïdes : 8 types

LAM0	Leucémie indifférenciée , à distinguer de la LAL par l' Immunophénotypage
LAM1	Leucémie peu différenciée , à distinguer de la LAL par la coloration <u>cytochimique</u> .
LAM2	leucémie avec maturation Les myéloblastes sont nettement granulaires avec présence de bâtonnets d'auer
LAM3	Leucémie <u>promyélocytaire</u> : caractérisée par la prédominance du syndrome hémorragique (CIVD)
LAM4	Leucémie <u>myélo-monocytaire</u> , elle est reconnue par la coloration <u>cytochimique (Estérases)</u> et l' <u>Immunophénotypage</u> .
LAM5	Leucémie monoblastique
LAM6	<u>Erythro-leucémie</u>
LAM7	Leucémie <u>mégacaryocytaire</u> , très souvent associée a une fibrose médullaire.

❑ 5) Immunophénotypage :

Sur moelle ou sur sang

❑ **Principe:** est la mise en évidence et l'identification des antigènes (Ag) de la surface ou intra-cytoplasmique des cellules blastiques par l'utilisation des anticorps monoclonaux (AC) couplés à des fluorochromes.

- **Les marqueurs myéloïdes :** CD 33 , CD13 , CD 117, MPO intra cytoplasmique...
- **Les marqueurs lymphoïdes B :** CD 19 , CD 20 , CD79a , CD10....
- **Les marqueurs T :** CD3 , CD4, CD5 , CD7.....

❑ **Intérêt :**

- ✓ Il permet d'identifier la lignée cellulaire engagée dans le processus leucémique
- ✓ Préciser le stade de blocage des blastes dans leur différenciation
- ✓ Différencier une LAL de phénotype T d'une LAL de phénotype B.
- ✓ Rechercher la maladie résiduelle mesurable (MRM)

❑ 6) Etude cytogénétique

❑ Intérêt diagnostique

❑ intérêt pronostique:

➤ **De bon pronostique :**

- Translocation t (8 , 21)M2 (fusion des gènes *RUNX1 (AML1, 21q22)* et *RUNX1T1 (ETO,8q22)*).
- t (15 , 17) LAM3 = Le transcrit *PML-RARA* (la fusion du gène PML (15q22) avec le gène RARA(17q12)) ,
- t (8, 14) LAM3
- t(16 , 16) M4 (la fusion des gènes CFBF (16q22) et MYH11 (16p13))

➤ **De mauvais pronostic :** t(9 , 22) , caryotype complexe

❑ Thérapeutique: décision et suivie

Autres bilans:

- ✓ Rechercher un syndrome de lyse: K⁺,Ca²⁺, Ph⁺,acide urique , bilan rénal
- ✓ Rechercher une CIVD: taux de plaquettes, TP, TCA, Fibrinogène, D-Dimères
- ✓ Rechercher une atteinte du SNC: PL indication : (LAM 4 , M5 , formes hyper leucocytaire , LAL)
- ✓ Rechercher un syndrome tumoral profond: radio thorax, échographie abdomino-pelvienne
- ✓ Rechercher une hémorragie rétinienne : FO

VII) Evolution et complications

Evolution :

- Sans traitement : **constamment mortelle** en quelques jours à quelques semaines.
- sous traitement : soit
- ❖ **Evolution favorable** : stabilisation de l'état du malade sous un traitement symptomatique avec obtention d'une rémission complète (RC) sous traitement spécifique
- ❖ **Evolution défavorable** : la résistance au traitement, la rechute.

Complications :

- **Insuffisance médullaire** : essentiellement les infections sévères et les hémorragies graves
- **Métaboliques** : uricémie, Hyper-kaliémie, Hyper ou hypocalcémie, insuffisance rénale.....etc, induits par la libération massive et brutale de contenu cytoplasmique et nucléaires de cellules blastiques, elles se manifestent souvent dans les cas suivants : LAL et LAL de Burkitt, LAL hyper-leucocytaires, plus rarement les LAM hyper-leucocytaires
- **Syndrome de leucostase cérébrale et pulmonaire**: Due à l'accumulation au niveau des capillaires des cellules blastiques.
- **CIVD**: Activation non contrôlée et diffuse de la coagulation, par libération de substances procoagulantes dans la circulation sanguine.

VIII) Diagnostic

a) **Diagnostic positif**: est facile repose sur :

- Clinique** : des signes d'insuffisance sanguin d'installation brutale avec ou sans syndrome tumoral.
- Sur le plan biologique** : perturbation de l'hémogramme, et au médullogramme on trouve une infiltration médullaire de plus de 20% de cellules immatures (blastiques).

On complète par les CCC et l'immunophénotypage pour préciser le type cytologie et connaître le phénotype de la leucémie aigue.

b) **Diagnostic différentiel** :

Se fait avec les autres causes d'insuffisance médullaire

- Périphériques** : -Hypersplénisme
- immunologiques

❑ **Centrales** - à moelle pauvre : les aplasies médullaires

- à moelle riche :

➤ Les anomalies quantitatives :

- infiltration par des cellules extra hématologique (métastases)

- infiltration par des cellules hématologiques (les syndromes lymphoprolifératifs...)

➤ Les anomalies qualitatives :

- carence en facteurs antipernicieux, syndromes myélodysplasiques (MDS)

IX) Les facteurs pronostic

❑ **LAM : les facteurs de mauvais Pc :**

- Hyperleucocytose >50 G/l.
- Age > 60 ans.
- LA secondaire
- Formes cytologiques : LAM0, LAM6, LAM7, biphénotypiques.
- Formes cytogenétique : caryotype complexe , t(9 , 22) , délétion 5 et/ou 7
- Réponse initiale au traitement : résistance primaire au traitement.

❑ **LAL: les facteurs de mauvais pronostic**

- Age : < 12 mois et surtout 6 mois ; > 10 ans et surtout 15 ans ; après 60 ans
- Les formes hyperleucocytaires > 50 Giga/l.
- le syndrome tumoral et élargissement médiastinal.
- Localisation extramédullaire (atteinte neurologique d'emblée : l'atteinte du SNC
- les critères immunologiques : CD 10 ou CALLA négatif ; LA biphénotypique (marqueurs myéloïdes et lymphoïdes) ; Les LAL-T
- les critères cytogénétiques : Hypoploïdie ; t(9 ;22) ; t(4 ;11) ; t(1 ;19) chez l'adulte.
- les critères de réponse à la thérapeutique
Corticorésistance et chimiorésistance initiales ;
Maladie résiduelle importante à l'issue de l'induction

X) Traitement :

But: - stabiliser l'état de malade par le traitement symptomatique

- obtenir une rémission complète par la chimiothérapie

- obtenir une guérison par la greffe de moelle si possible

Armes et méthodes:

A) Traitement symptomatique : urgence thérapeutique

- lutter contre le syndrome anémique** : transfusion sanguine par des CGR phénotypés et filtrés iso groupe iso rhésus (3cc/kg1point de Hb)
- lutter contre le syndrome hémorragique** :
 - Transfusion sanguine par des CSP ou des CUP ,
 - corticoïdes à dose hémostatique
 - bloquer les règles chez les femmes en âge de procréer
- lutter contre le syndrome infectieux**

Règles hygiéno-diététiques :

- Hospitaliser le malade dans une chambre stérile ou propre
- Hygiène corporelle stricte
- Alimentation stérile ,
- Bain de bouche à la fungizone
- Décontamination digestive (ercefuryl)
- Limiter les visiteurs

Si fièvre : enquête bactériologique, antipyrétiques, antibiothérapie empirique puis adapter en fonction de l'Antibiogramme .

- Lutter contre les troubles métaboliques** :
 - Hyperhydratation 3l/m² dont 2/3 est de SBI
 - Hypo-urécémiant : allopurinol (zyloric) 10 mg/Kg/j
 - Kayexalate pour l' hyperkaliémies

B) Traitement spécifique:

- Chimiothérapie** =destruction des cellules hématopoïétiques médullaires
- **Traitement d'attaque:** permet d'obtenir une rémission complète définie par : un examen clinique normal, hémogramme normal, absence de blaste au frottis sanguin et moins de 5% de blastes au niveau médullaire.

LAM :Protocole (3+7)= 3jours d'antracycline +7jous d'aracytine

LAL : protocole LINKER ou GRAAL

- **Traitement de consolidation** = éradiquer la maladie résiduelle

➤ **Traitement d'entretien**= permet le maintien de la rémission complète dans les LAL, qui n'a aucun intérêt dans les LAM.

❑ **La greffe de moelle allo-génique** c'est le seul traitement curateur ; indiquée :

En **1ère RC** dans le cas de la LAM

En **2ème RC** dans le cas de la LAL

XI Conclusion :

- ❑ **la LA est une hémopathie maligne d'évolution aigue qui touche tous les âges**
- ❑ **liée à un désordre génétique congénital ou acquise.**
- ❑ **Le diagnostique est généralement facile repose sur les donnés cliniques, biologiques cytologiques parfois on a recoure a l' immunophenotypage et la cytogénétique**
- ❑ **Elle représente une urgence thérapeutique nécessitant un traitement symptomatique et spécifique**
- ❑ **Le pronostic dépend de la forme de la LA et des anomalies cytogénétiques**