

Les leucémies aiguës : LAL & LAM

1 Définition

→ Hémopathie maligne **avec prolifération monoclonale de cellules immatures**: les **Blastes**, qui représentent **plus de 20%** des cellules de la moelle (OMS) (impossibilité de passer au stade mature = hiatus de maturation) .

- Si les blastes proviennent de la lignée myéloïde : **LAM**
- Si les blastes proviennent de la lignée lymphoïde : **LAL**

2 Epidémiologie

La **LAM** survient surtout chez les **adultes** (# 60ans) (**80%** des leucémies de l'adulte)

La **LAL** survient plutôt chez les 2-15 ans (80% des leucémies de l'enfant) et les +70 ans (20% des leucémies de l'adulte)

3 Etiologies (origine génétique +++)

→ Origines génétiques :

- Constitutionnels : Trisomie 21, maladie de Fanconi
- Acquis : Irradiations, benzène, agents alkylants.

→ De novo :

- Altérations de gènes contrôlant la prolifération et la différenciation cellulaire
- Prolifération clonale de progéniteurs incapable de se différencier en cell matures.

→ Acutisation d'hémopathies en leucémies aiguë secondaire :

- SMP (LMC, PV...), SMD, HPN

→ Ex d'anomalie acquises :

- Translocation chromosomiques : chr philadelphie t(9 ;22) / LMC ; t(15 ;17) / LAM3
- Délétions et duplications chromosomiques : monosomie 7, trisomie 8 / LAM
- Mutations ponctuelles : c-ras / LAM
- Amplifications géniques : c-myc

4 Clinique

Signes d'insuffisance médullaire :

- Anémie : pâleur, dyspnée, asthénie
- Thrombopénie : hémorragie, purpura, épistaxis, **CIVD (LAM3)**
- Neutropénie : infections ORL++ et cutanées

Signes d'infiltration tumorale (Blastes/MO → Sang → Organes)

- Polyadénopathies, douleurs osseuses
- Splénomégalie, hépatomégalie
- Invasion du SNC (LAL): nausées, vomissements, troubles visuels
- Invasion des testicules et médiastin (LAL) gencives (LAM 4 et 5)
- **Leucostase : pulmonaire et neurologique** (LAM 4 et 5)



5 Complications

- **Insuffisance médullaire +++**
 - Hémorragies, neutropénies, anémie régénérative
- **CIVD : surtout la LAM3**
- Dyspnée :
 - Pneumopathie infectieuse (pneumocoque, aspergillose)
 - Anémie
 - Leucostase pulmonaire : LAM5
- Troubles de la conscience : leucostase cérébrale, atteinte méningée
- Syndrome de lyse tumorale
- Iatrogène +++
 - **Décès**
- ➔ **2 situations d'urgence :**
 - **Détresse respiratoire aiguë** (leucostase, hyperviscosité, hypoxie réfractaire)
 - **Syndrome hémorragique aiguë** : Thrombocytopénie voire CIVD (LAM3)

6 Classification des leucémies aigues

6.1 Classification des leucémies aigues lymphoblastiques

- LAL1 à Lymphocytes B : **85% des LAL**
- LAL2 à Lymphocytes T : 15% des LAL
- « LAL3 type Burkitt » → classé en lymphome (URGENCE !)

6.2 Classification des leucémies aigues myéloblastiques

	Cytochimie	Phénotypage	Génétique	Cytologie	Clinique / pronostic
LAM 0 Indifférenciée	MPO – EST –	CD 34, DR	Monosomie <u>totale</u> ou partielle 5 ou 7	Pas de granulation	Défavorable
LAM 1 Sans maturation	MPO + EST+ NAF –	CD13, CD 33	t(9;22) Trisomie 8, monosomie 7	Peu granuleux +/- corps d'Auer Blastes MO > 90%	Insuffisance <u>médullaire</u> +++
LAM 2 Avec maturation	MPO + EST+ NAF –	CD 13, CD 33	t(8;21) 25% des cas	Granuleux, corps d'Auer Blastes entre 20 et 90%	Splénomégalie T(8;21) → bon pronostic
LAM 3 <u>Promyélocytaire</u>	MPO + EST + NAF –	CD15, CD65 CD 13, CD 33	t(15;17)	Corps d'Auer en fagots <u>Hypergranuleux</u> Noyau en bissac	<u>Pancytopenie</u> avec CIVD. Bon pronostic sous ARTA
LAM 4 <u>Myélo-monocytaire</u>	MPO + EST + NAF +	CD14, CD 15 CD 13, CD 33	Inversion du <u>chr</u> 16 (LAM <u>éo</u>)	<u>Monocytes</u> > 5G / sang Monocytes > 20% /MO +/- Corps d'Auer + LAM 4 <u>Fosino</u>	Stase pulmonaire et cérébrale LAM4éo → Bon pronostic
LAM 5A Monoblastes	MPO – EST+ NAF +	CD14	Anomalie 11q23	5A : < 20G <u>Mono</u> /MO > 80% monoblastes immature	<u>Leucostase</u> , syndrome tumoral +++
LAM 5B Monoblastes + <u>promono</u> + mono	MPO – EST+ NAF +	CD 14		5B : > 20G de <u>Mono</u> /MO < 80% monoblastes Mature	
LAM 6 Erythroblastes	MPO – EST – NAF –	<u>Glycophorine A</u>	Pertes de <u>chr</u> 5 ou 7	>50% d' <u>érythroblastes dimorphiques</u> >> 20% de blastes > DYSERYTHROPOIESE	Défavorable
LAM 7 <u>Mégacaryoblastes</u>	MPO – EST–	CD42, CD41	Trisomie 21	> 30% de méga	Très défavorable <u>Mvélofibrose</u> ++

7 Diagnostic biologique

1 Hémogramme :

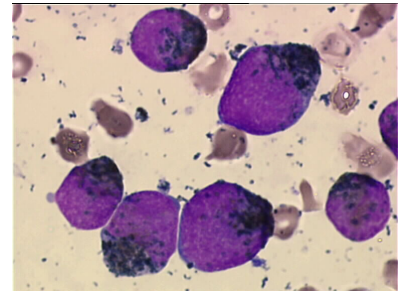
- Anémie (ANNA) quasi constante, svt < 10g/dL
- Thrombopénie (90% des cas)
- Leucocytose > 20 G/L
- Neutropénie
- Présence de **blastes**

2 Myélogramme (fait le diagnostic) :

- **Indispensable** : il doit y avoir **+ de 20% de blastes** (classification OMS) pour confirmer une **leucémie aigue.**
- BOM si aspiration médullaire impossible.

3 Cytochimie :

- **Myélopéroxydase** : positive dans les LAM sauf LAM 0, 6 , 7
- **Estérases non spé:** positive dans les LAM et inhibé par NaF dans la lignée monocyttaire (LAM 4 & 5).
- **Phosphatases acides** : **positive dans 80% des LAL.**
- Dans le cas de LAL on a myélopéroxydase et estérase négatives



4 Immunophénotypage (indispensable !!!)

- Mise en évidence d'Ag spécifiques de lignées (CD)
- **Blastes non spécifiques** (M0,M1): **CD 34, HLA DR**, CD 45
- **Lignée myéloïde** : **CD 13s/c, CD 33**, CD 117, cMPO
 - Monocytaire (M4/M5): **CD 14, CD 64**
 - Granuleux(M1,M2,M3,M4) : **CD 15**, CD 65, CD 11b
 - Erythrocytaire (M6) : **Glycophorine A** (CD235a)
 - Plaquettaires (M7) : **CD 42**, CD 41, CD 61
- **Lignée lymphoïde** :
 - B : **CD 10, 19**, 20, 22, **cCD79a**, K, L
 - T : CD2, CD 5, cCD3

5 Etudes cytogénétique : caryotype et génétique moléculaire

- Indispensable pour le pronostic
- Anormal dans plus de 70% des cas
- Réalisé sur moelle
- Les anomalies disparaissent en période de rémission.

6 Biologie moléculaire:

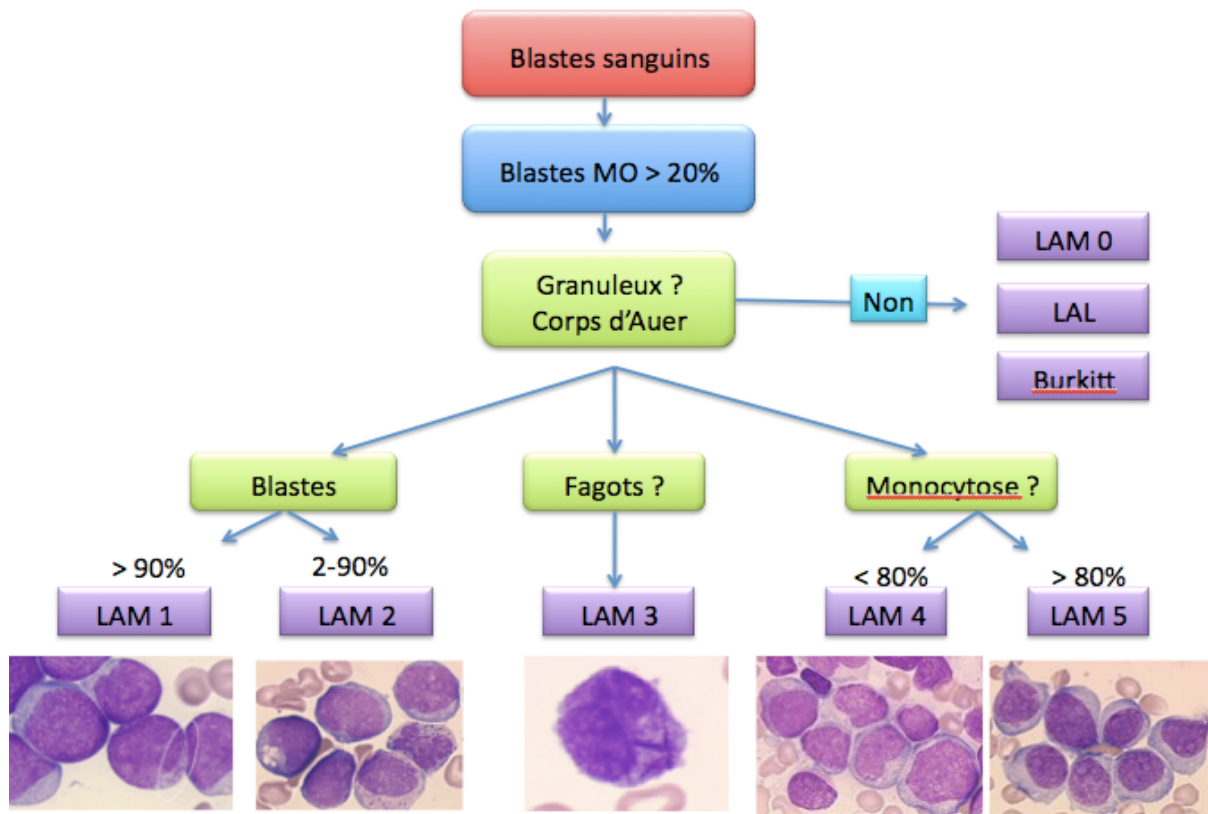
- Technique FISH et RT-PCR pour connaître les réarrangements chromosomiques
Ex : (t 15 ;17) / LAM 3

7 Autres analyses biologiques (Biochimie + hémostase)

- **Hyperuricémie, hyperK⁺, HypoCa⁺⁺** (lyse blastique)
- **↑ des LDH** (reflet de la masse tumorale)
- Fausse hypoglycémie
- Recherche de **CIVD** / LAM 3

Examens complémentaires

NFS, myélogramme	Confirme le diagnostic
Ponction lombaire	Atteinte méningée si > 5 elts/mm ³
Hémostase complète	CIVD
Ionogramme, créatinine, urée	Syndrome de lyse
Hémoculture, ECBU, dentition	Bilan infectieux complet
LDH	Reflète la masse tumorale



Diagnostic différentiel

LAM :

- Syndrome myéloprolifératifs (SMP) en phase de transformation aigue
- LAL (si LAM immature)
- Blocage de maturation granuleuse d'origine médicamenteuse

LAL :

- LAM 0
- Syndrome mononucléosiques
- LLC
- Lymphomes malins
- Métastases médullaires de tumeurs extra hématopoïétiques.

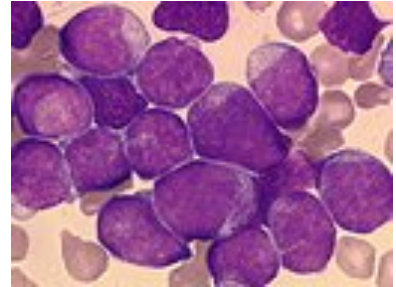
8 Leucémies aigues myéloïde (LAM)

Représente **80% des LA de l'adulte** (20% des LA de l'enfant), l'incidence augmente avec l'âge.

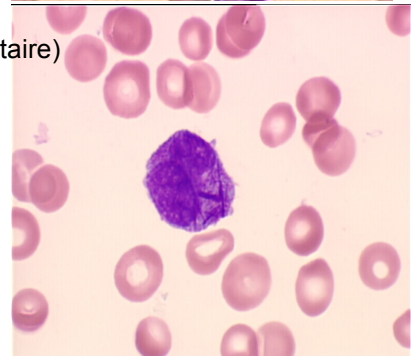
8.1 Classification

- LAM 0 = indifférenciée
- LAM 1 = sans maturation
- LAM 2 = avec maturation granuleuse
- **LAM 3 = Promyélocytaire :**
 - 10% des LAM
 - Au frottis :
 - Noyau en bissac
 - **Corps d'Auer en fagots**
 - **Nb granulations azurophiles**
 - **Svt pancytopenie** (il existe un variant hyperleucocytaire)
 - Translocation t(15 ;17)+++
 - **CIVD**
 - Bon pronostic avec **ATRA**
- LAM 4 = Myélo-monocytaire
- LAM 5 = Monoblastique
- LAM 6 = Erythroblastique
- LAM 7 = Megacaryocytaire

LAM 1



LAM 3



8.2 Facteurs de mauvais pronostic des LAM

- Age avancé
- Masse tumorale (clinique, LDH, hyperGB)
- **LAM 0, 4, 5, 7**
- **LAM secondaire**
- Marqueurs cytogénétique : t(9 ;22), t(4 ;11)
- Anomalie du caryotype
- Marqueurs immunologiques
- **Résistance au traitement**

8.3 Traitement (on s'en fout)

Toutes les LAM sauf LAM3 (I, C, I, E) :

1ERE INTENTION DE LAM : INDUCTION, ALLOGREFFE PUIS CONSOLIDATION ENTRETIENT
mais internat bof...

Mais protocole très variable selon les équipes.

- **Chimiothérapie :**
 - **Induction** (2-3 semaines) en chambre stérile.
Entraine une **aplasie profonde** pour permettre la **régénération** des cellules saines.
→ **Daunorubicine CERUBIDINE** + **cytarabine ARACYTINE**
 - **Rémission complète** : elle est définie par la disparition des signes cliniques et la normalisation du myélogramme (**blastes < 5%**).
Elle est obtenue dans 70-80% des cas mais la rechute peut survenir après 12 à 18 mois de rémission complète.
 - **Consolidation :**
→ **Idem, mais dose allégée** (baisse des blastes résiduels)
 - **Intensification :**
→ **ARACYTINE®** à forte dose
 - **Entretien** : indispensable et **toujours après une rémission complète**.
VP 16 (**VEPESIDE**) + cytarabine **ARACYTINE®** (1 à 3 cycles espacés d 'un mois).
- **Greffe de moelle allogénique** : si donneur compatible et **patient < 50 ans**.
Concerne les enfants et adultes en **rechute**. Comporte beaucoup de risques : maladie du greffon contre l'hôte, rejet, infections, immuno dépression.
On peut administrer du **G-CSF** pour diminuer l'aplasie chimio-induite lors de la greffe.
- **Autogreffe de moelle osseuse** : si absence de donneur compatible et si patient **< 60 ans** (moelle prélevée en période de rémission ou traité en laboratoire), ou rechute.

LAM 3 :

L'**acide tout-trans-retinoïde ATRA** permet la **maturation** des cellules et l'obtention de la **rémission complète >90% des cas**, l'association à la chimiothérapie conventionnelle est impérative pour éviter le risque de rechute (Daunorubicine CERUBIDINE® + ARACYTINE®)

AntiCD33 = MYLOTARG si rechute de LAM chez le sujet > 60 ans

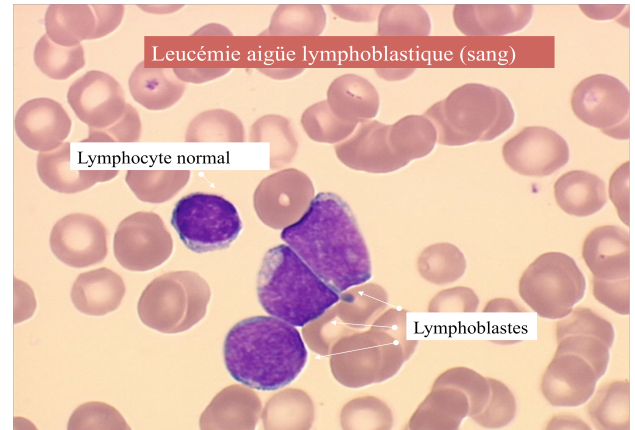
8.4 Traitement adjuvant

- Transfusions (GR, Pq)
- Prise en charge de la CIVD
- ATBthérapie
- Hyperdiurèse alcaline, allopurinol
- Cytaphérèse si hyperleucocytose

9 Leucémie aigue Lymphoblastique (LAL)

C'est le cancer le **plus fréquent chez l'enfant**, il représente 80% des leucémies aigues de l'enfant et 20% des LA de l'adulte.

Les **leucémies de la lignée B** représentent 80-85% des LAL de l'enfant.

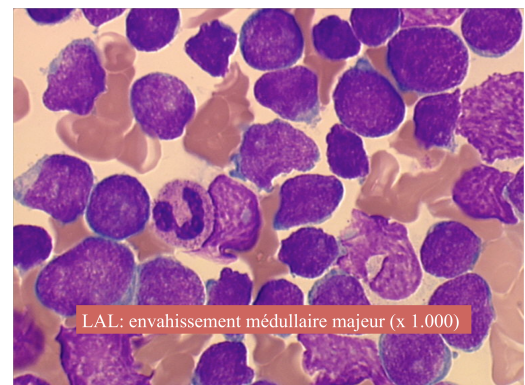


9.1 Classification

- **LAL de lignée B (85%)**
 - Pro-B
 - LAL commune
 - Pré B
 - LAL B mature
- **LAL de lignée T**
 - ProT
 - PréT
 - Cortical T
 - Mature T
- **(LAL type Burkitt) → n'est plus classé en leucémie / OMS**

9.2 Particularités des LAL :

- **Infiltration lymphoïde** avec : hypertrophie testiculaire, atteinte du SNC
- Douleurs osseuses inflammatoires
- Radiographie
- **LAL T** : on a une forte masse médiastinale au dépend du thymus.
- **Leucémie de Burkitt** : translocation t(8 ;14) toujours retrouvée ainsi qu'une immunoglobuline monotypique type IgM. On a une masse tumorale considérable.



9.3 Complications :

- **Rechutes** : médullaires, méningées, oculaires, testiculaires
- **Méningite leucémique** (injection intrathécale de MTX)

- **Infections +++**
- **Complications tardives** : retard de croissance, stérilité, séquelles neuropsychologiques
- **Iatrogènes** : insuffisance cardiaque, ostéonécrose, tumeurs secondaires post irradiations (tumeurs cérébrales +++)

9.4 Facteurs de mauvais pronostic :

Age > 15 ans ou < 1ans

Sexe : garçon (**récidive testiculaire**)

Syndrome tumoral clinique et radiologique important

Atteinte méningée initiale

Hyperleucocytose et LDH augmentée

Type de LAL : LAL 3 → Urgence thérapeutique

LAL T chez l'enfant et LAL B chez l'adulte

Anomalies cytogénétiques t(9 ;22), t(4 ;11), t(1 ;10).

Réponse au traitement mauvaise

Chez l'enfant les chiffres de **survie montent jusqu'à 70% à 3 ans.**

9.5 Traitement (I-C-I-E) :

- **Induction (VAP)**
 - Vincristine (**ONCOVIN**) + Asparaginase (**KIDROLASE**) + Prednisone (**SOLUPRED**).
 - On administre au préalable des **corticoïdes** (meilleure action sur les blastes) et en cas d'envahissement méningé on fait une injection intrathécale de **méthotrexate**.

En cas de mauvais pronostic possibilité d'une **deuxième induction**.
- **Consolidation :**

Médicament différents de l'induction pour **éviter la sélection de clones résistants**.
Exemple : Cytarabine (**ARACYTINE**), 6-thioguanine (**LANVIS**), VP 16 (**VESEPID**), méthotrexate, cyclophosphamide.
- **Intensification :**

Phase de chimiothérapie lourde similaire à l'induction **réalisée 3 – 4 mois après la RC, intérêt dans les formes à haut risque de rechute.**
- **Entretien :** but = **éradiquer la maladie résiduelle**
Mercaptopurine (**PURINÉTHOL**) + methotrexate (**METHOTREXATE**).
- **Irradiations :**

Du crâne et injections intrathécale de méthotrexate pour prévenir les rechutes neuro-méningées.

(nb ?? protocole lourd spécial pour la LAL 3 86 % de guérison chez l'enfant).

Résultats :

Enfants 95% de guérison après 5 ans mais **risque de séquelles neurologiques**.

Adultes 70% de rémission mais seulement **10-25% de guérison après 5 ans**.

- **Greffe de moelle osseuse :**
En cas de pronostic très sévère chez l'enfant ou en seconde rémission (car chimiothérapie a de meilleurs résultats dans la première).

PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES

URGENCE THERAPEUTIQUE, HOSPITALISATION

Traitement des urgences :
CIVD, infections, anémie,
Sd de Lyse hémorragiques...

Traitement D'INDUCTION → Rémission complète

4 phases : réduction blastique → aplasie →
régénération → rémission

LAM 3 (promyélocytaire) :

Induction par ARTA (acide trans-
tout-rétinoïque) + Cytarabine +
Daunorubicine*

Polychimiothérapie avec des anthracyclines ----> 1 à 2 cures

Aplasie de 3 à 4 semaines → réanimation hématologique, isolement,
transfusion, traitement des infections, support nutritionnel

Résultats : LAM → rémission complète 70-90%
LAL → rémission complète 60-80 %
5 à 20 % de décès toxiques

Traitement de CONSOLIDATION → toujours après la rémission complète

Vise à maintenir la rémission complète

Chimiothérapie intensive (1 à 4 cycles) ou chimiothérapie intensive puis
autogreffe de cellules souches ou allogreffe de cellules souches

Indications : LAM → allogreffe si donneur familial et patient < 50 ans
LAL de l'enfant → allogreffe si très mauvais pronostic

Traitement d'INTENSIFICATION

Si patient jeune et/ou facteurs de mauvais pronostic
et /ou mauvaise réponse à l'induction.

Association de chimiothérapie lourde comme celle
de l'induction (2 à 4 cures). Forte toxicité

Localisations neuro-méningées (LAL +++):

- Chimiothérapie intrathécale
- Irradiation cranio-méningée (18 Gy jusqu'à
C2)

Traitement D'ENTRETIEN → absent en cas de greffe. Réalisé en ambulatoire.

Chimiothérapie ambulatoire, le plus souvent per-os.
Association de méthotrexate et de 6 mercapto-purine

Indispensable pour les LAL de l'enfant sans allogreffe

Le plus souvent : sujets âgés (> 60 ans, ne pouvant pas supporter les traitements de consolidation

Dans tous les cas :

- Inclusion dans un protocole d'étude de recherche clinique,
- Prise en charge multidisciplinaire
- Mise à 100%, soutien psychologique
- Prévention des complications (maladie et traitements) +++
- Surveillance