



**UE N° 9**

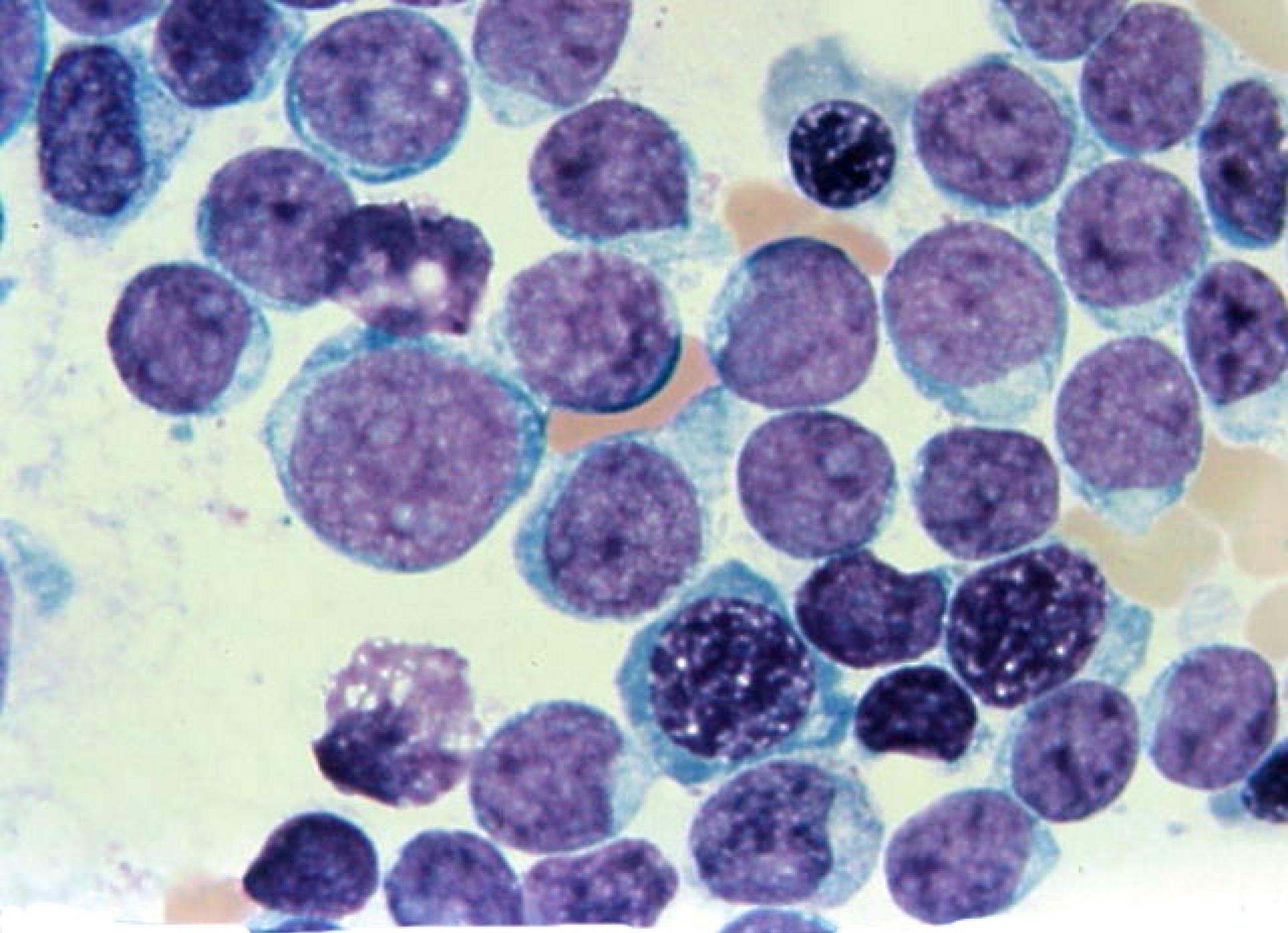
# **Cancéro-onco hématologie**

**Objectif ECN: N° 312**

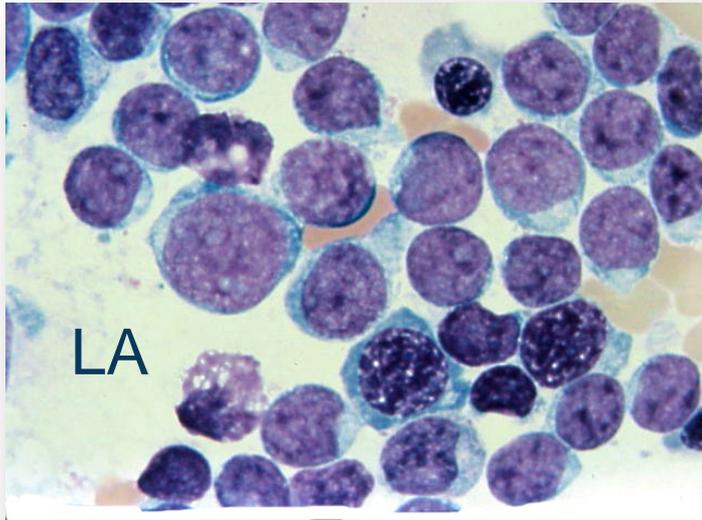
**Diagnostiquer une LEUCEMIE AIGUE**

**(1) Myéloblastique**

**D. Bordessoule**



# LEUCÉMIE AIGUE MYÉLOBLASTIQUE



## INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

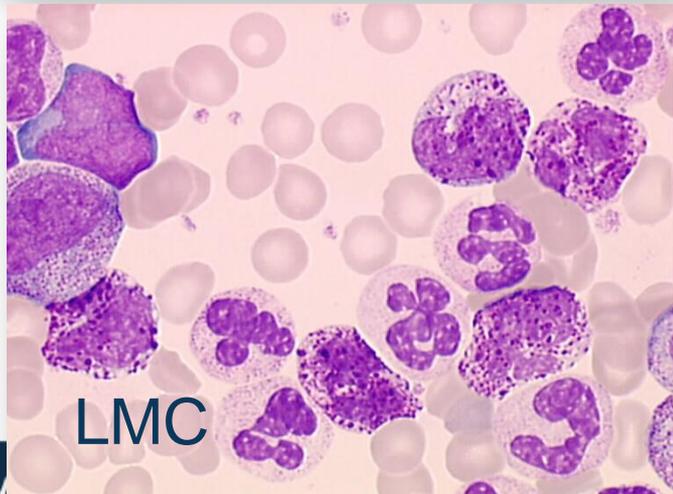
### I - DIAGNOSTIC POSITIF

- A - Circonstances Révélatrices
- B - Diagnostic Clinique
- C - Diagnostic biologique

### II – FORMES CLINIQUES

### III – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

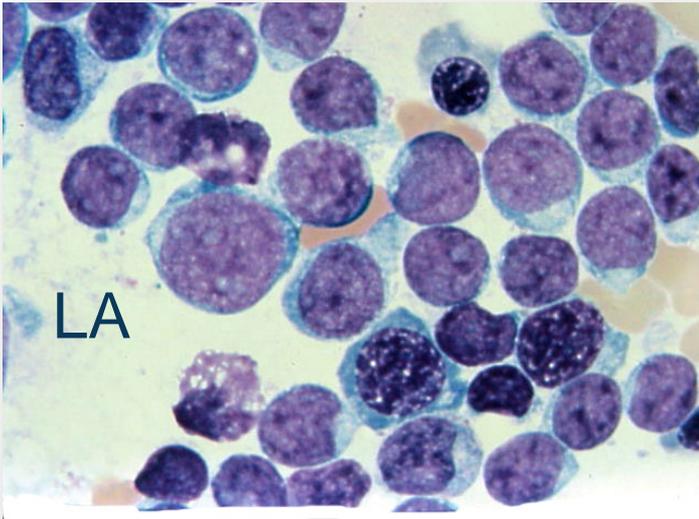
### IV – FACTEURS PRONOSTICS

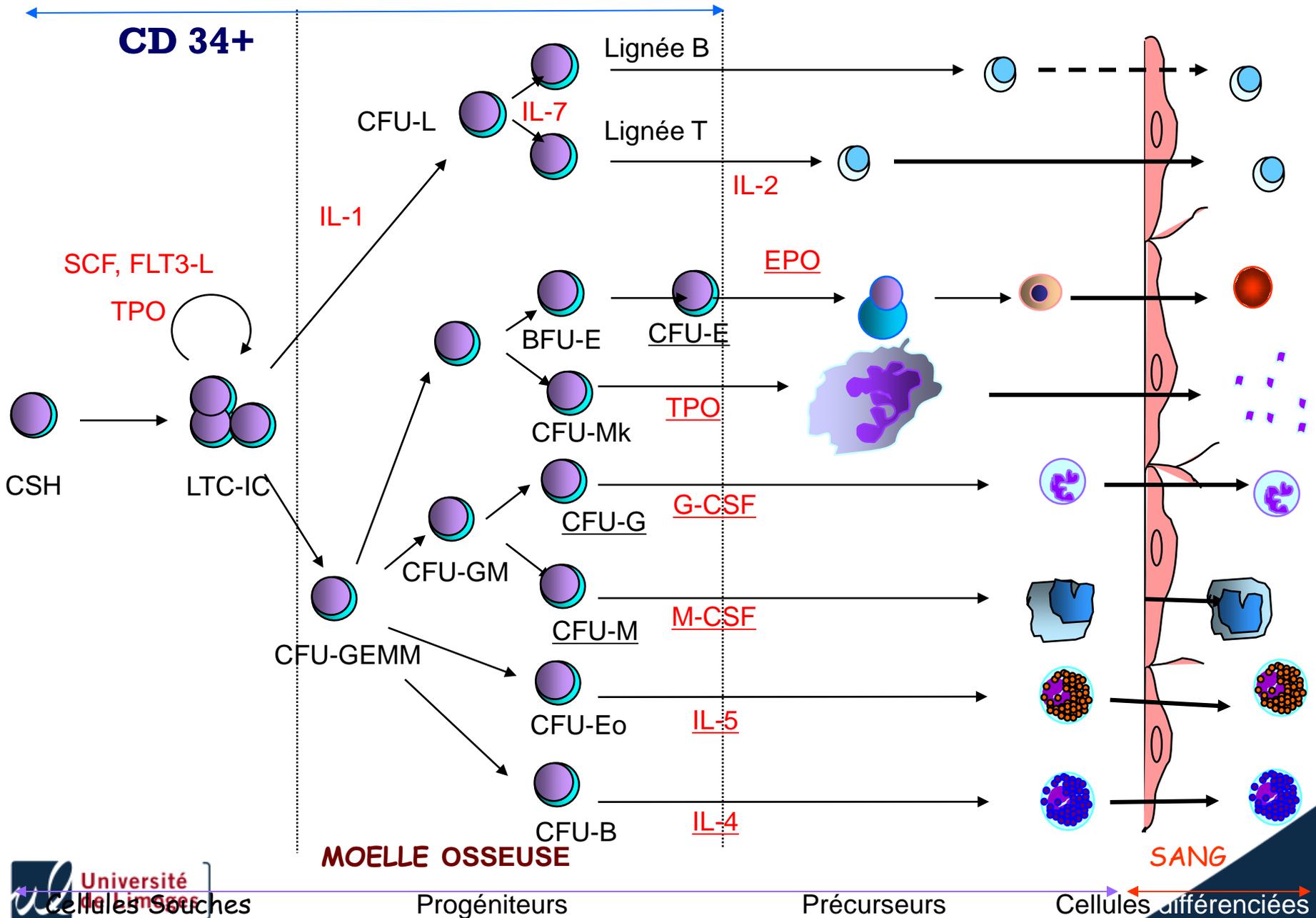


# LEUCÉMIE AIGUE MYÉLOBLASTIQUE

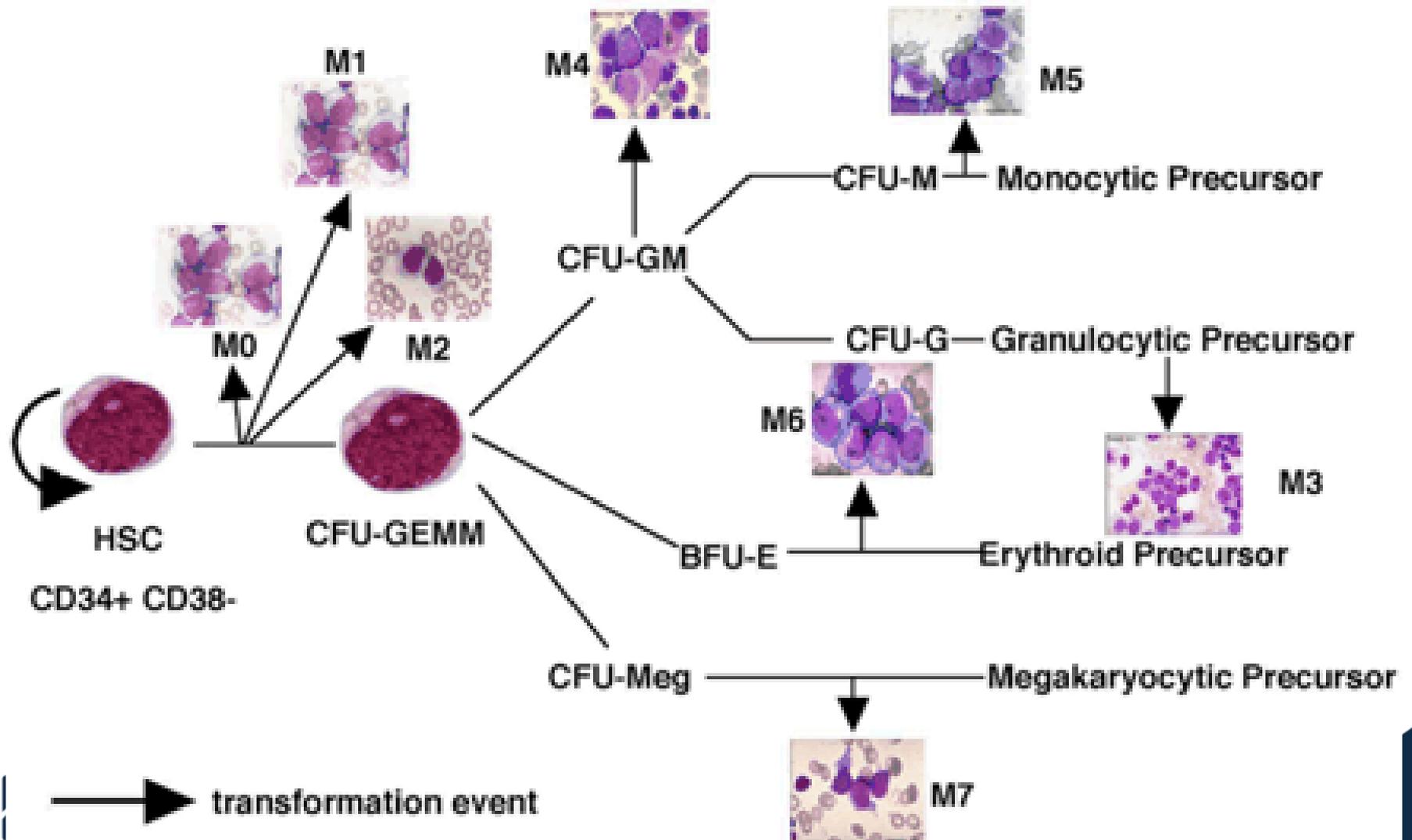
## DEFINITION

- ◆ Prolifération maligne clonale à point de départ médullaire de cellules myéloïdes immatures et **bloquées** à un stade précoce de leur différenciation (blastes).
- ◆ Maladie aiguë: **urgence thérapeutique**





- ◆ Evènement transformant pouvant apparaître à n'importe quel stade de maturation => **différentes variétés de leucémie aigue**



# GENERALITES

## ■ Fréquence

- incidence croissante avec l'âge
- incidence de 3/100 000 habitants/an

=> **leucémie de l'adulte:**

âge moyen 64 ans

## ■ Histoire naturelle de la maladie:

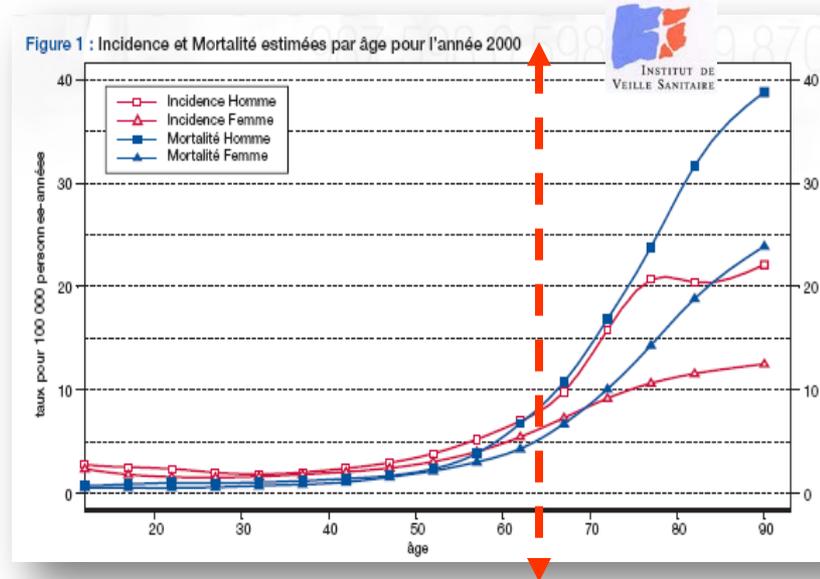
➤ Evolution explosive:

⇒ **1 mois survie spontanée**

➤ Forme sub aigüe progressive sur quelques mois

=> LA secondaires

=> LA paucileucoblastiques des sujets agés



# GENERALITES

## ■ Facteurs favorisants

- ✉ *traitements antérieurs (10%) par:*
  - polychimiochimiothérapie ou radiothérapie.*
- ✉ *expositions professionnelles: Benzène*
- ✉ *prédisposition génétique:*
  - trisomie 21, Fanconi, Li Fraumeni( deficit p53)*
  - déficit immunitaires*
    - Ataxie telangiectasie, Wiskott-Aldrich*
  - neurofibromatose de von Recklinghausen*
- ✉ *Irradiation (Nagasaki, Hiroshima).*
- ✉ *Antécédents d'hémopathies:*
  - Aplasie médullaires*
  - Myélodysplasie*
  - syndrome myéloprolifératif*

# I- DIAGNOSTIC POSITIF

## A - CIRCONSTANCES RÉVÉLATRICES :

- Association plus ou moins complète de 2 mécanismes
  - ☞ **prolifération tumorale maligne (clonale)**
  - ☞ **insuffisance hématopoïèse normale (polyclonale)**
  
- circonstances de découverte :
  - ☞ symptomatique
  - ☞ surveillance d'un syndrome myéloprolifératif ou MDS
  - ☞ découverte fortuite rare

## **B – SIGNES CLINIQUES :**

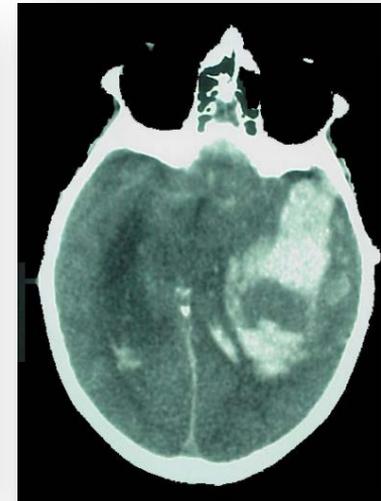
### **1 - Syndrome d'insuffisance médullaire**

- **Syndrôme anémique** : ☞ scotomes, acouphènes, vertiges
  - ☞ dyspnée d'effort, palpitation
  - ☞ fatigue et paleur
  
- **Syndrôme infectieux**: ☞ angine ulcéronécrotique, sepsis à répétition,
  - ☞ pneumopathies, abcès ano-rectaux
  - ☞ septicémies .... Choc septique
  - ☞ Recherche d'une porte d'entrée infectieuse



## ➤ Syndrome hémorragique +++:

- Purpura pétéchial, ecchymotique
  - Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
  - Hémorragies graves qui met en jeu:
    - le pronostic fonctionnel (oculaire, sd de Volkman, plexus brachial )
    - le pronostic vital (hémorragies cérébrales, pulmonaire ou digestives)



## 2 - Syndrome tumoral :

→ inconstant, plus tardif =  $10^{12}$  cellules leucémiques dans l'organisme

### ➤ Douleurs osseuses :

- rares sauf chez l'enfant
- chlorome : tumeur ostéolytique verte

### ➤ Splénomégalie :

- absente ou modérée+++ mais spléinalgies

### ➤ Adénopathies et Hépatomégalie + rares ds les LAM

### ➤ Autres localisations :

☞ **neuro-méningées LAM4 ou hyperleucocytaire**

\* méningites leucémiques

\* paralysie des nerfs crâniens

- oculomoteurs (diplopie)

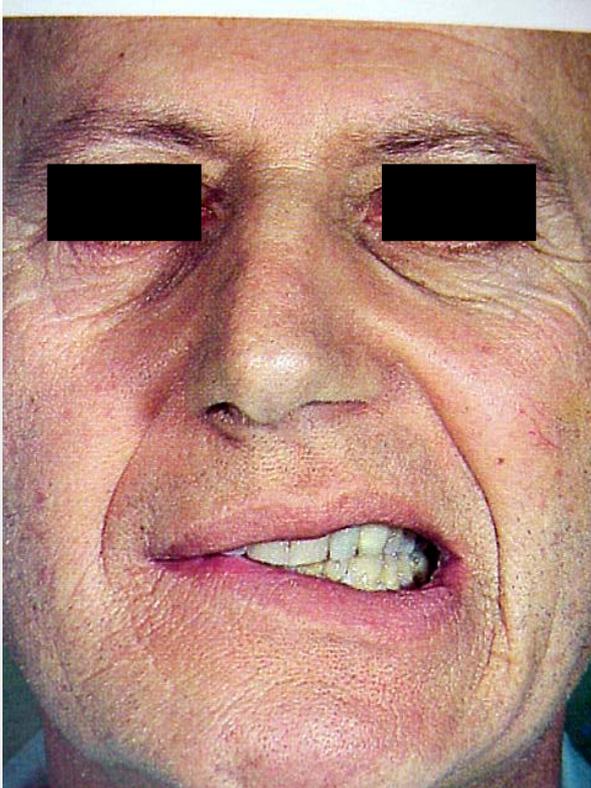
- branche supérieure du VII

- branche inférieure du V

(hypoesthésie de la houppe du menton).

☞ **LCR : cellules blastiques**

**+ hypoglycorachie**





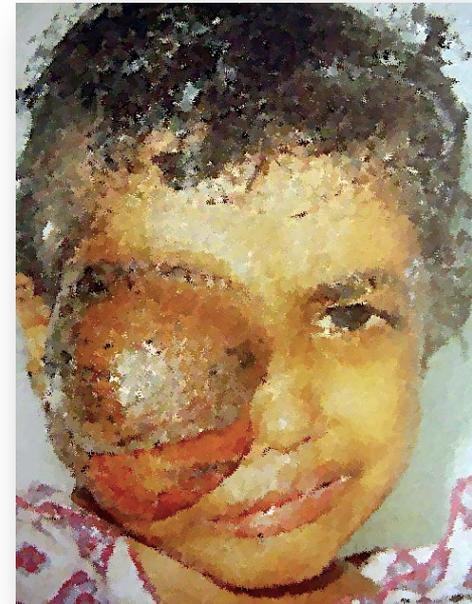
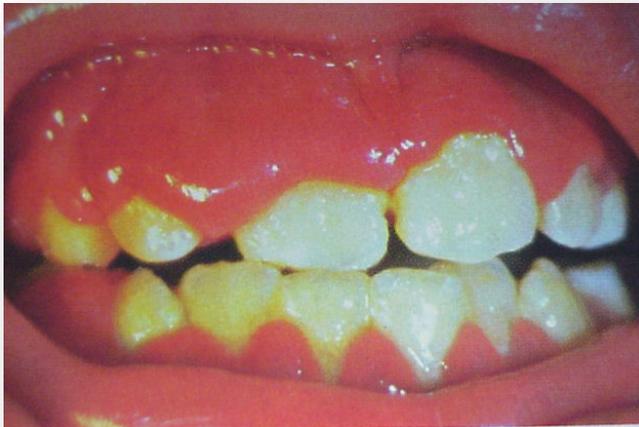
☞ **cutanées "leucémides" (M4)**

taches rosées violacées

érythrodermie diffuse ou papules

☞ **gingivales (M4)**

☞ **Chloromes**

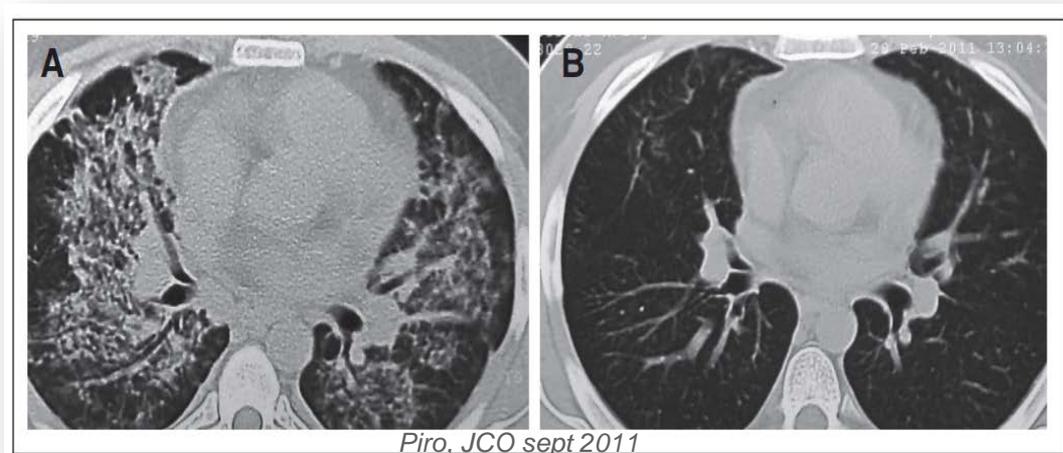
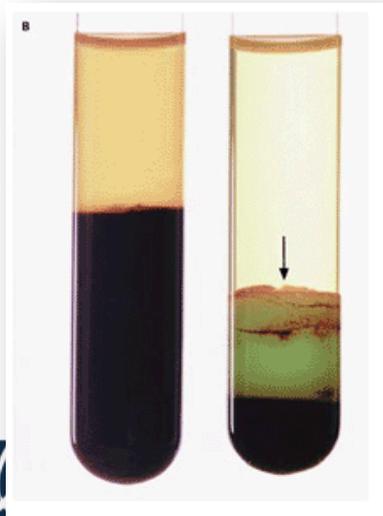
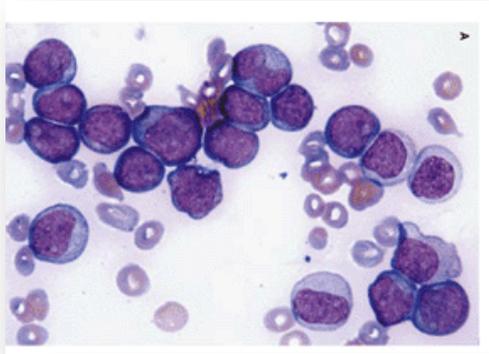


### 3 - Complications :

à savoir

#### ➤ leucostase

- dans les formes hyperleucocytaires  $> 100000/\text{MM}^3$   
avec un temps de doublement rapide
- Hyperviscosité sanguine avec hypoxie tissulaire
  - ☞ **cérébrale**: coma hypoxique
  - ☞ **pulmonaire** = détresse respiratoire de type OAP
  - ☞ hépatique
- **URGENCE thérapeutique**  
*ne pas transfuser avant la chimiothérapie*



# C - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

## 1 – NFS

☞ forme typique évoque le diagnostic :

- **anémie** normochrome, normocytaire, arégénérative
- **thrombopénie** +/- ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$  : risques hémorragiques)
- **neutropénie**  $< 500/\text{mm}^3$
- **leucocytose**
  - hyperleucocytose  $> 30\ 000$  à  $500\ 000/\text{mm}^3$
  - + **blastose circulante avec hiatus leucémique.**



☞ forme moins typique:

- pancytopénie sans blastose circulante
- cytopénie isolée

➤ **faire un myélogramme**

## 2 - MYÉLOGRAMME

affirme le diagnostic :

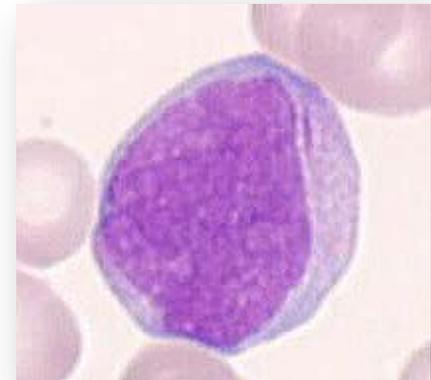
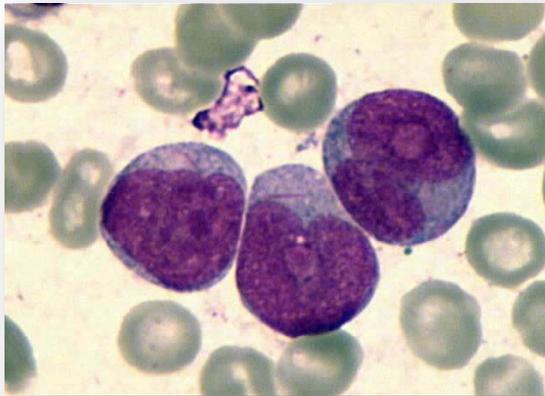
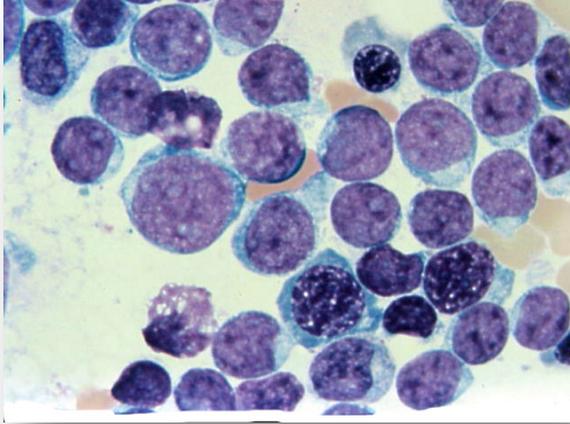
1- moelle riche

2 - diminution des lignées hématopoïétiques normales

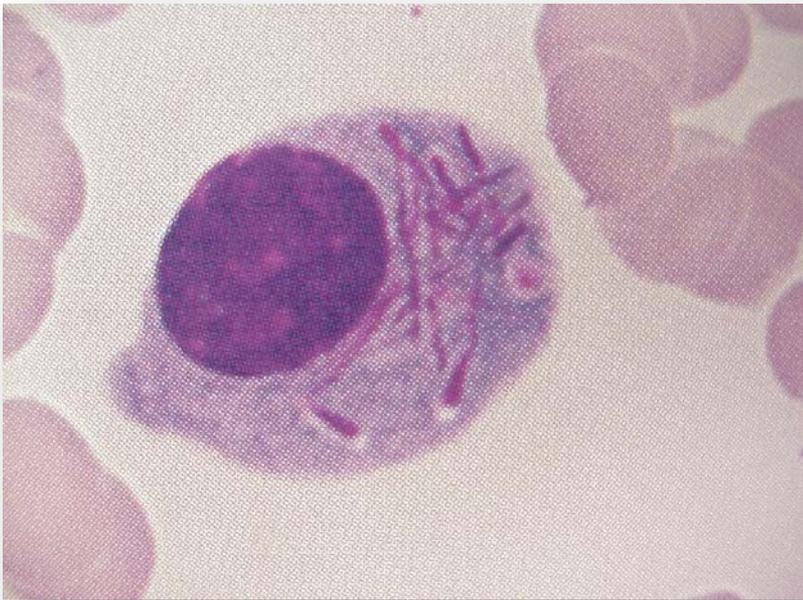
ou lignée blanche dysmorphique

3 - envahissement de blastes > 20 %

- ☞ à la coloration de May-Grünwald-Giemsa  
*des cellules jeunes à chromatine fine*  
*nucléoles +++*  
*cytoplasme +/- abondant*  
avec des **granulations + corps d'Auer**



# LAM : corps d'Auer



## ➤ typage des blastes:

☞ **cytologique** => *classification FAB*

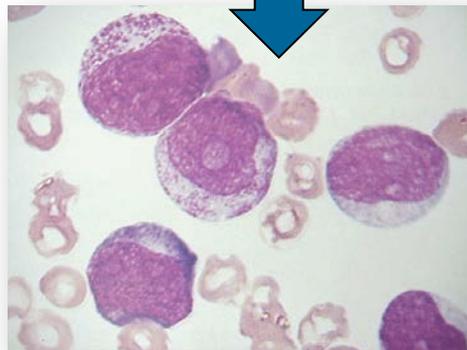
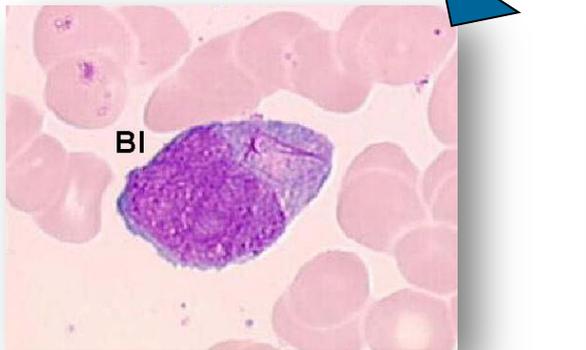
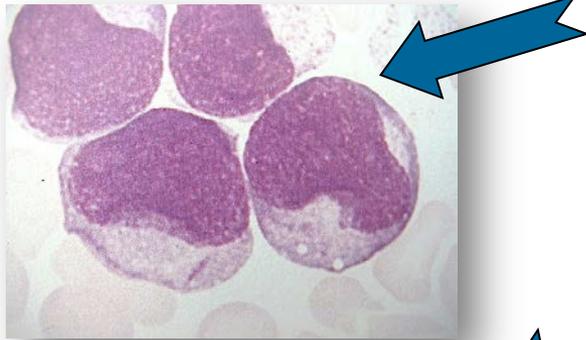
LAM1 myéloblastique sans différenciation

LAM2 myéloblastique + différenciation myéloïde

LAM3 promyélocytaire

LAM4 myélomonocytaire

LAM5 monoblastique



## ➤ typage des blastes:

☞ cytologique => *classification FAB:*

LAM1 myéloblastique sans différenciation

LAM2 myéloblastique + différenciation myéloïde

LAM3 promyélocytaire

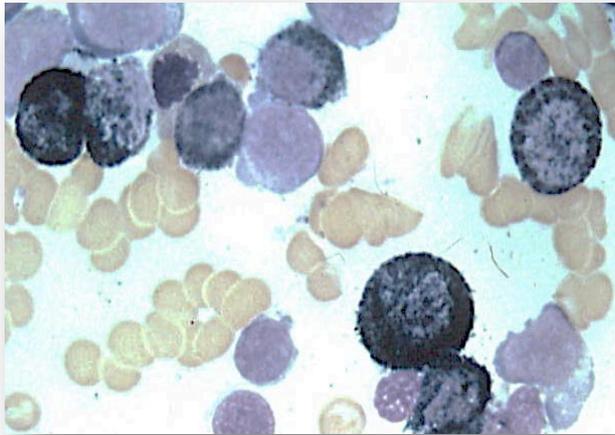
LAM4 myélomonocytaire

LAM5 monoblastique

LAM6 érythroleucémie

LAM7 leucémie à mégacaryoblastes

LAM inclassables ou multiphénotypiques (10%)

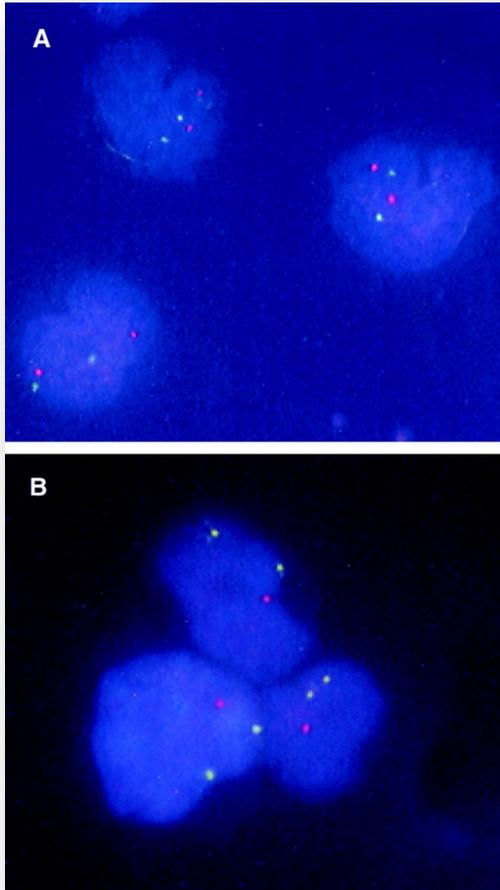


☞ cytoplasmique: => cytochimique :

myéloperoxydases + => élimine les LAL

estérases+ inhibables par Fluorure de Na => LAM5

Pour ceux qui veulent  
en savoir plus



- ☞ **membranaire** par Ac monoclonaux dirigés contre
  - les Ag membranaires cellules souches (*CD34*)
  - les Ag membranaires myéloïdes (*CD33, CD13, CD16*)

☞ **nucléaire par cytogénétique** ou biologie moléculaire

➤ anomalies qualitatives:

- *t(8;21)* : LAM2 éosinophile
- *t(15;17)*: LAM3
- inv du 16
- *t(9;11)* ou 11q23: LAM4/5
- *t(9;22)*/ TA de LMC
- *del 5q-* /*monosomie 7* : TA de MDS

➤ **biologie moléculaire** *NPM, Flt3 +++ etc*

ou par FISH ( tumorothèque)

=> **facteurs pronostics et suivi de la maladie**

## D - BILAN à visée pré-thérapeutique

### a) *Coagulation*

- ☞ **hémostase complète à la recherche de CIVD**
- ☞ initiale ou majorée par la lyse
- ☞ fréquente dans les formes *hyperleucocytaires et LAM3 ++++*
- ☞ caractérisée par :
  - une baisse des plaquettes  
et des facteurs consommables :fibrinogène, V, VIII.
  - augmentation PDF et complexes solubles

*à savoir*

### b) *Bilan métabolique :*

- ☞ hyperuricémie sg + U
- ☞ rénal: potassium et risque d 'insuffisance rénale aiguë
- ☞ phosphorémie ↗, LDH
- ☞ lysosyme sg + U ↗ ( LAM4/5) +++
- ☞ hépatique,

### **c) Bactériologie :**

- ☞ hémocultures et prélèvements bactériologiques systématiques si température > 38° 5C.
- ☞ si patient apyrétique : carte bactériologique avec culture de saprophytes : gorge, crachats, selles, urines, vagin.
- ☞ panoramique dentaire et extractions des dents suspectes
- ☞ radiographie pulmonaire

### **d) Bilan immuno-hématologique pré-transfusionnel :**

- ☞ groupe ABO, phénotype érythrocytaire étendu
- ☞ RAI
- ☞ sérologies virales prététransfusionnelles (HIV, HVC, HVB)
- ☞ groupage HLA patient et famille

### **e) Evaluation de l'état général: tolérance de la chimiothérapie?**

- ☞ Évaluation cardiaque: échographie ou fraction d'éjection systolique (anthracyclines sont cardiotoxiques)
- ☞ Évaluation des comorbidités
- ☞ Évaluation gériatrique chez les sujets agés)

## E- CRITERES d'URGENCE THERAPEUTIQUE +++

*à savoir*

Critères de gravité devant conduire à une thérapeutique urgente

- Syndrome hémorragique cutané ou muqueux +++++  
*thrombopénie et CIVD*
- Choc septique Fièvre avec agranulocytose
- Leucostase  
*Détresse respiratoire*  
*Troubles de la conscience*
- Troubles métaboliques:  
*hyperuricémie*  
*hyper kaliémie*  
*acidose métabolique*  
*hyperphosphorémie*  
*hypo calcémie*  
*insuffisance rénale.*

## II - FORMES CLINIQUES

### 1) Selon l'âge :

- ☞ **adulte: LAM (80%)**
- ☞ **enfant: LAL** les LAM sont moins fréquentes
- ☞ **2 extrêmes de la vie: LA M4/5**
- ☞ **sujet âgé**

### **LAM pancytopénique**

cyto : moelle pauvre

présence de cps d'Auer

MPO + , estérase inhibable -

formes graves: car mortalité toxique à l'induction

5% → 25 à 30%

## 2) Selon la cytologie

### ☞ **LAM 3**

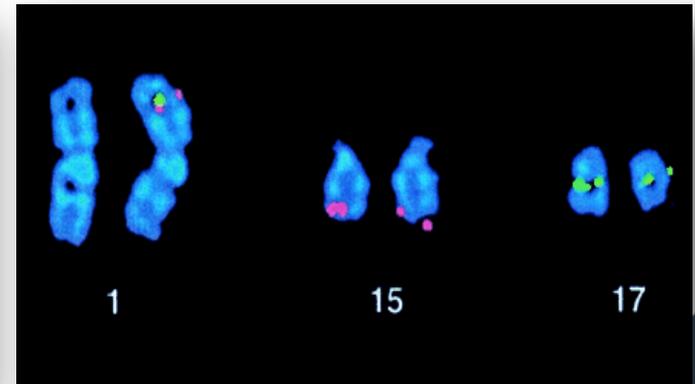
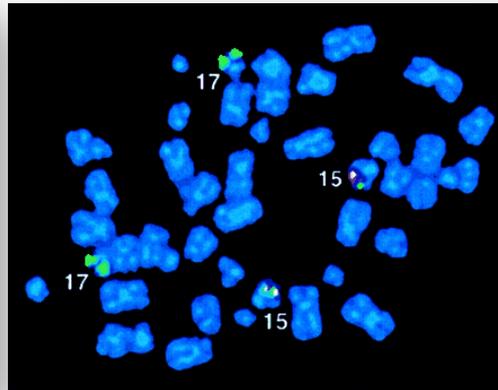
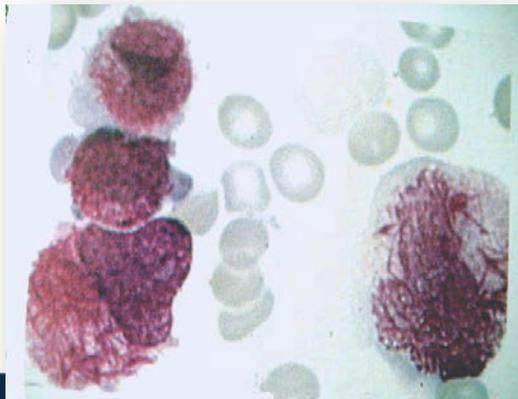
➤ **manifestations hémorragiques +++**

➤ cytologie : M3

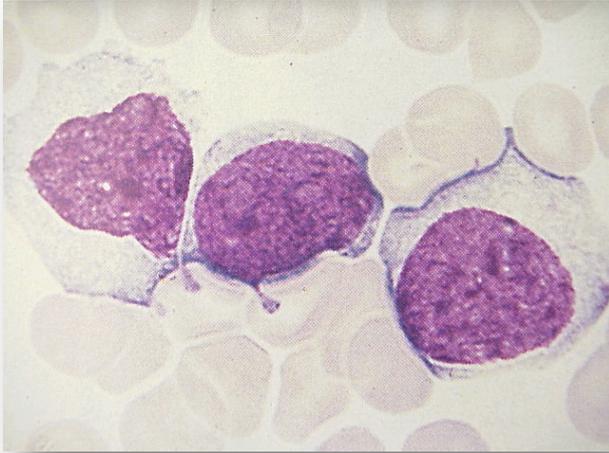
- très granuleuses
- **corps d'Auer en fagots**
- hypogranuleuses

➤ cytogénétique: **t(15-17)**

➤ mauvais pronostic : **risque hémorragique**



## ☞ *LA monoblastiques*



- fréquence      nourrissons  
                      sujets > 80 ans
- **tumorale**      **gingivale**  
                      **cutanée**  
                      **méningée**
- **hyperleucocytaire +++**
- cyto:M4/M5, esterase inhibibles +
- **tubulopathie au lysosome**
- mauvais pronostic

### 3) Formes selon la masse tumorale :

- ☞ **formes aplasiques**  
sujets âgés  
myélofibrose à la BM

à savoir

- ☞ **formes tumorales hyper leucocytaires**  
syndrome de lyse +++  
acidose  
hyper phosphorémie  
hyper uricémie  
hyper kaliémie  
CIVD  
☞ **RISQUE INSUFFISANCE RENALE AIGUE**

### 4) Formes secondaires:

- **LA secondaires** ☞ LA post-radique  
☞ LA professionnelles  
☞ post-chimiothérapie VP16 ☞ 11q23
- **LA sur syndrome pré-leucémique:**  
☞ TA de LMC, Vaquez....  
☞ TA de MDS

# III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

## 1) Diagnostic d'une aplasie médullaire :

- ☞ LA avec pancytopenie aleucémique à mo pauvre mais faible % blastes  
-> **FAIRE BM**
- ☞ Régénération avec myélémie de sortie d'aplasie ( LAM2)

## 2) Diagnostic avec les sd myélodysplasiques :

- ☞ LA à moelle riche dans la variété M2
  - \* AR < 10 % blastes
  - \* **AREB 10-20 % blastes**
  - \* **LAM 20 % - 50 %** (LA paucileuco)

## 3) Transformation aiguë de sd myéloprolifératifs :

- ☞ LA tumorales avec splénoM+++  
hyperleucocytaires avec hiatus  
sans myélémie  
K philadelphie -

## 4) LAL

# IV - FACTEURS PRONOSTIQUES

*à savoir*

1 - âge

2 - syndrome tumoral +++

3 - localisation neuroméningée

4 - leucocytose > 40 000/mm<sup>3</sup>

5 - type cytologique défavorable:

☞ LAM < LAL

☞ LAM4/M5 < LAM1/LAM2

☞ LA inclassables, bi ou multiphénotypique

6 - Caryotype et anomalies moléculaires

☞ bon pronostic :CG: *t(15-17), inv 16, t (8,21)*

*Bio mol: NPM+*

☞ mauvais pronostic :

*CG monosomies du 5 et du 7  
cytogénétiques complexes >3*

*cassures*

*Bio mol: Flt3 ITD .....*

7 - réponse initiale à la chimiothérapie

RC2 < RC1

*(plus d'1 cure de chimiothérapie pour obtenir la RC)*

# A titre indicatif

## PN des LAM selon la CG méta-analyse

*B. Loewenberg, NEJMed 2009*

### LAM CG normale 50%

Idem pour les pertes du X / Y

**OS 4ans: 41%**

### LAM CG anormale 50%:

anomalie CBF( 13%) :

6% inv(16)

**OS 4ans = 70 %**

7% t (8 ;21)

**OS 4ans = 63 %**

anomalie non CBF( 37%)

**OS 4ans = 21 %**

monosomie autosomale :

1 monosomie: **OS à 12 %**

2 monosomies et plus **OS 3%**

### • CG anomalies de structures

- 1 anomalie **OS à 24 %**

- 2 anomalies **OS à 11 %**

### ■ CG complexe

- sans monosomie **OS à 25%**

- monosomie **OS à 7 %**



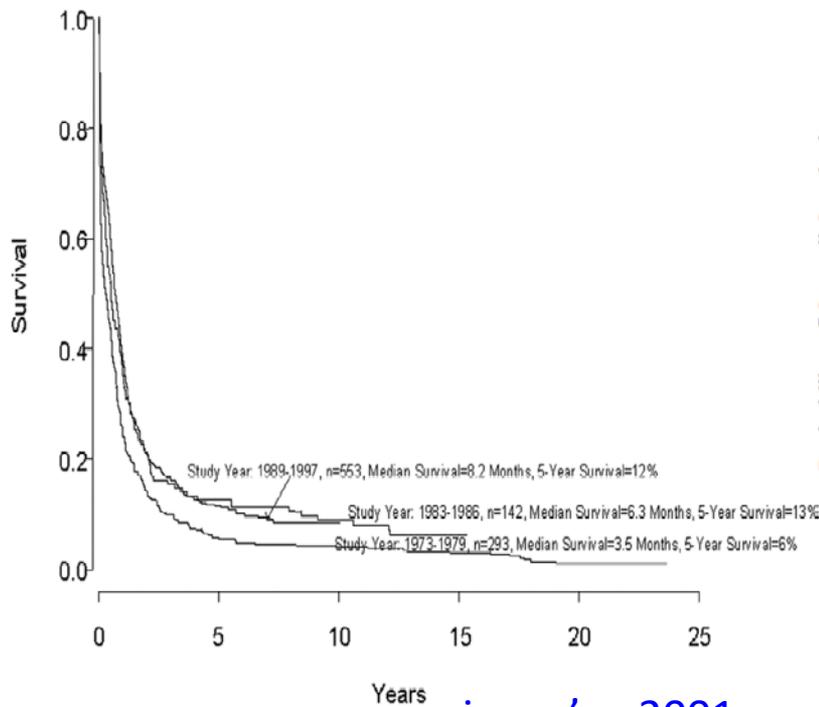
Pour ceux qui veulent en savoir plus .....

## LAM Classification *révisée* des facteurs de risques CG *et moléculaire*

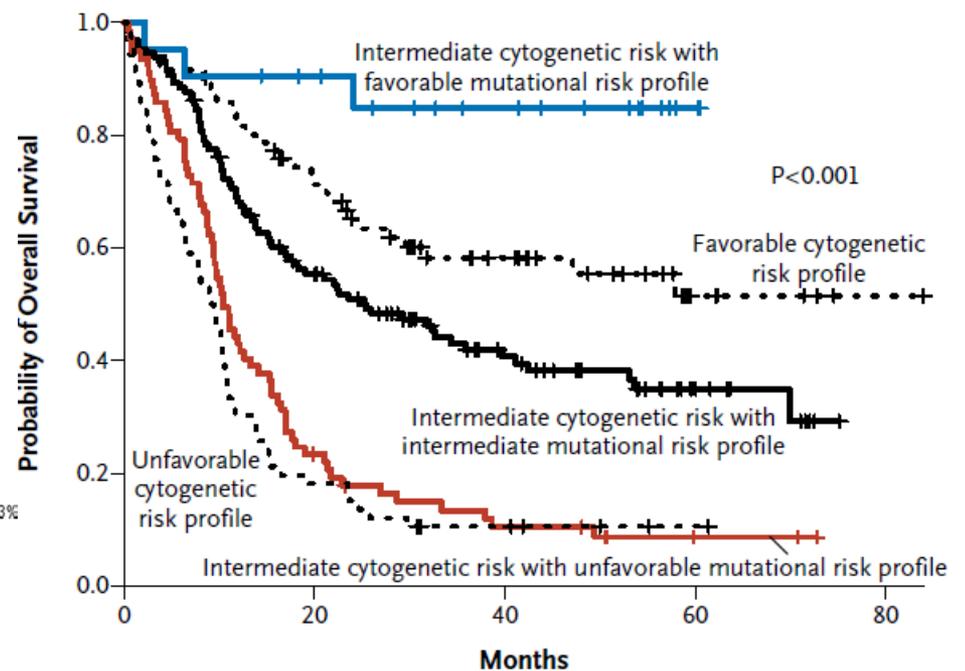
### A Revised Risk Stratification

Cytogenetic Classification	Mutations		Overall Risk Profile
Favorable	Any		Favorable
Normal karyo- type or inter- mediate-risk cytogenetic lesions	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>NPM1</i> and <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	Favorable
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Wild-type <i>ASXL1</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>PHF6</i> , and <i>TET2</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD- negative or positive	Mutant <i>CEBPA</i>	Intermediate
	<i>FLT3</i> -ITD-positive	Wild-type <i>MLL</i> -PTD, <i>TET2</i> , and <i>DNMT3A</i> and trisomy 8–negative	Unfavorable
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>ASXL1</i> , or <i>PHF6</i>	
<i>FLT3</i> -ITD-positive	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>DNMT3A</i> , or trisomy 8, without mutant <i>CEBPA</i>		
Unfavorable	Any		

# LAM courbes de survie en population générale



jusqu'en 2001

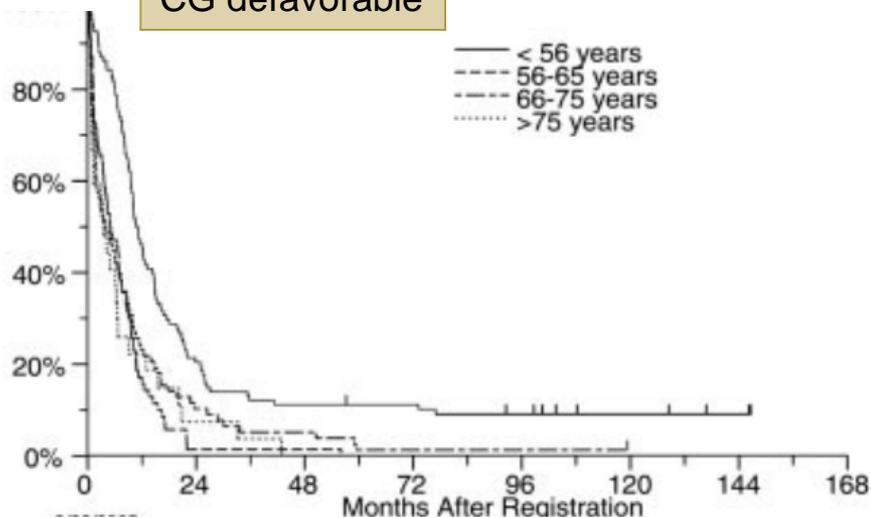


2012

# LAM des SA plus graves

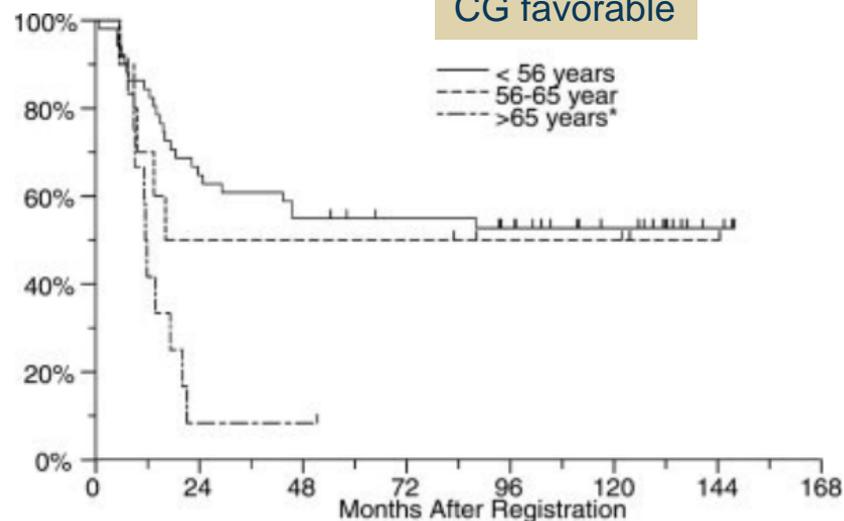
n=968 LAM

CG défavorable



**Figure 2. OS by age for patients with unfavorable risk cytogenetics.** Patients younger than 56 years (n = 108) had a median survival of 11 months, patients aged 56 to 65 years (n = 70) had a median survival of 5 months, and patients aged 66 to 75 years (n = 78) had a median survival of 4 months, as did the 27 patients older than 75 years.

CG favorable



**Figure 4. OS by age for patients with favorable risk cytogenetics.** The median overall survival for patients younger than age 56 (n = 51) and those aged 56 to 65 (n = 10) has not been reached, while the median survival for those older than age 65 (n = 12) was 12 months.

Appelbaum, Blood 2006