



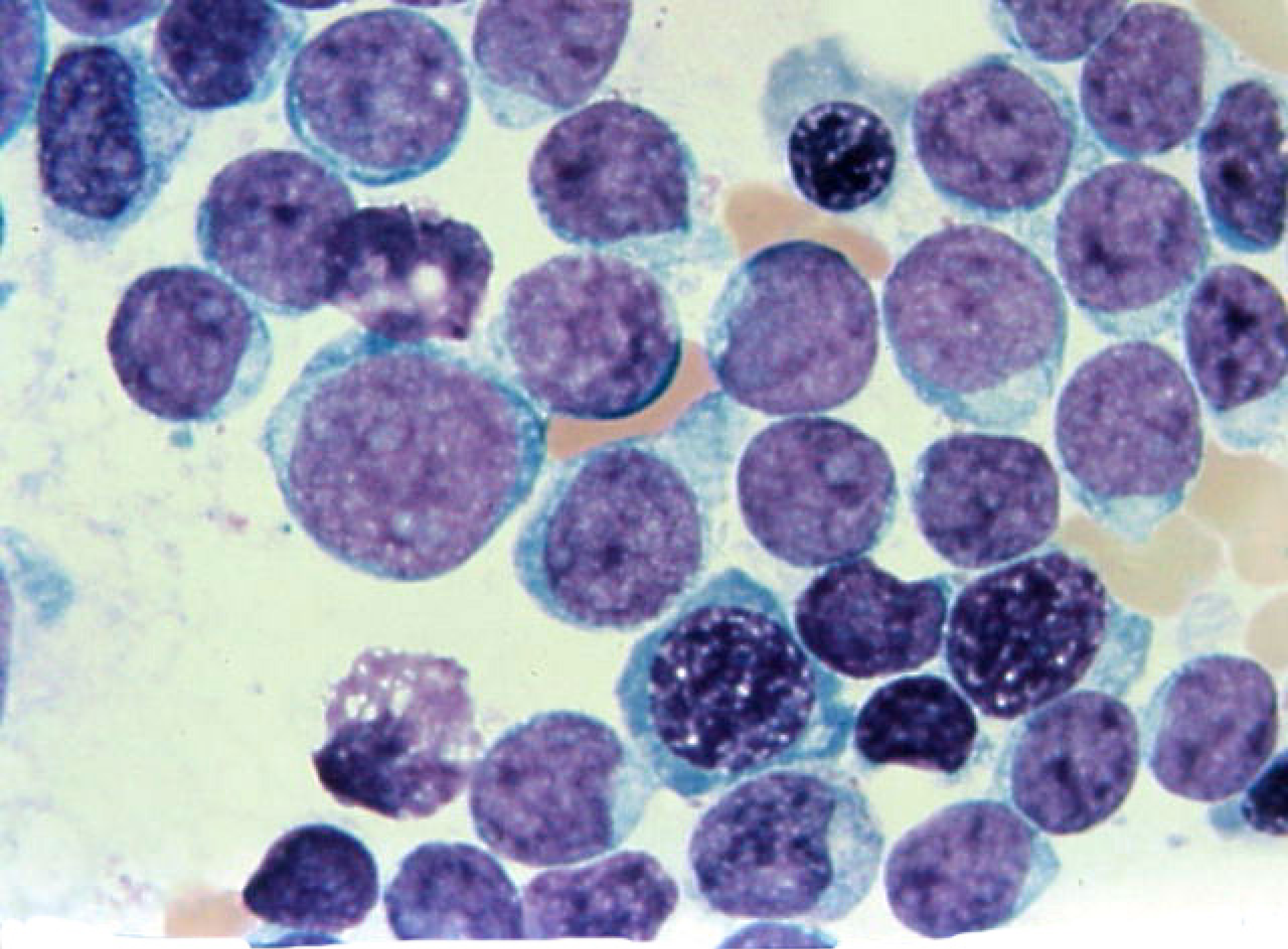
UE N° 9

Cancéro-onco hématologie

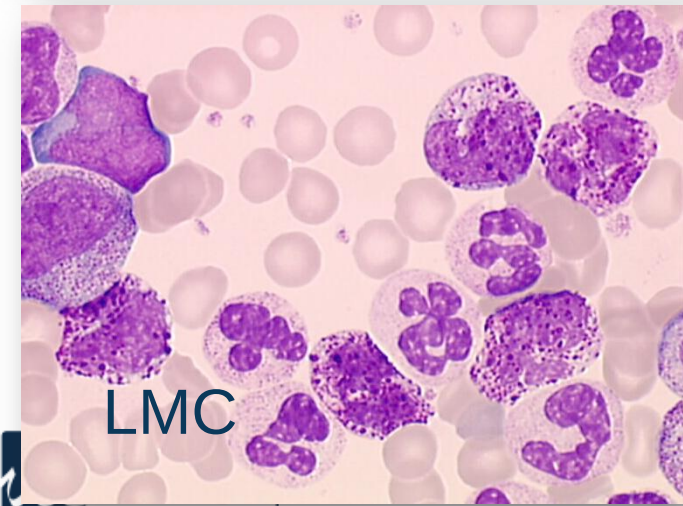
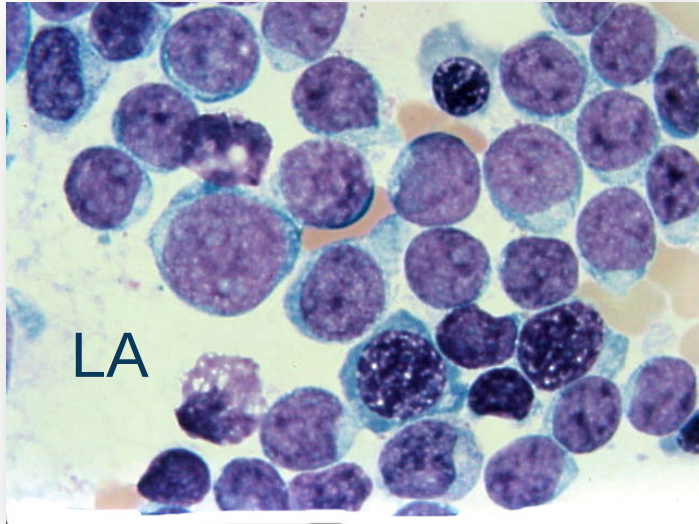
Objectif ECN: N° 312

Diagnostiquer une LEUCEMIE AIGUE

D. Bordessoule



LEUCÉMIE AIGUE



INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - Circonstances Révélatrices

B - Diagnostic Clinique

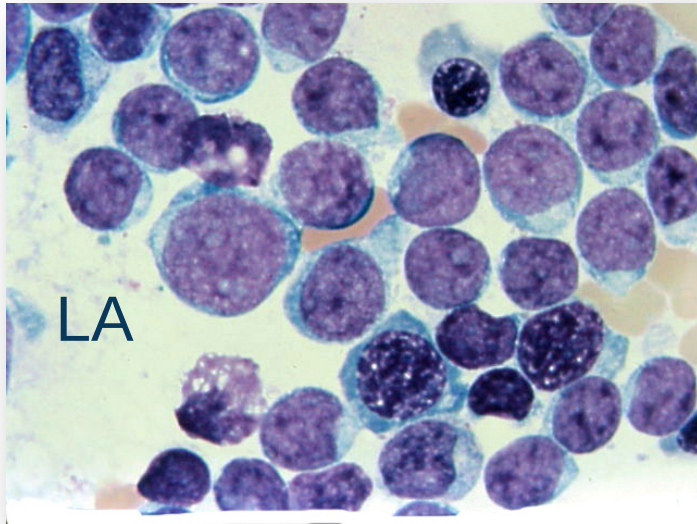
C - Diagnostic biologique

II – FORMES CLINIQUES

III – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

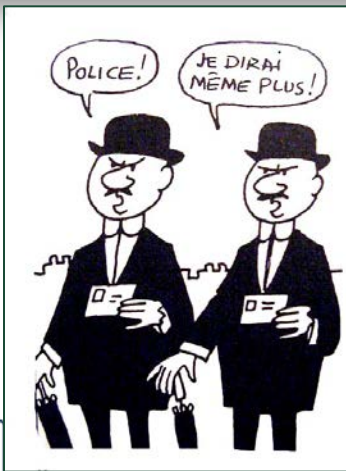
IV – FACTEURS PRONOSTICS

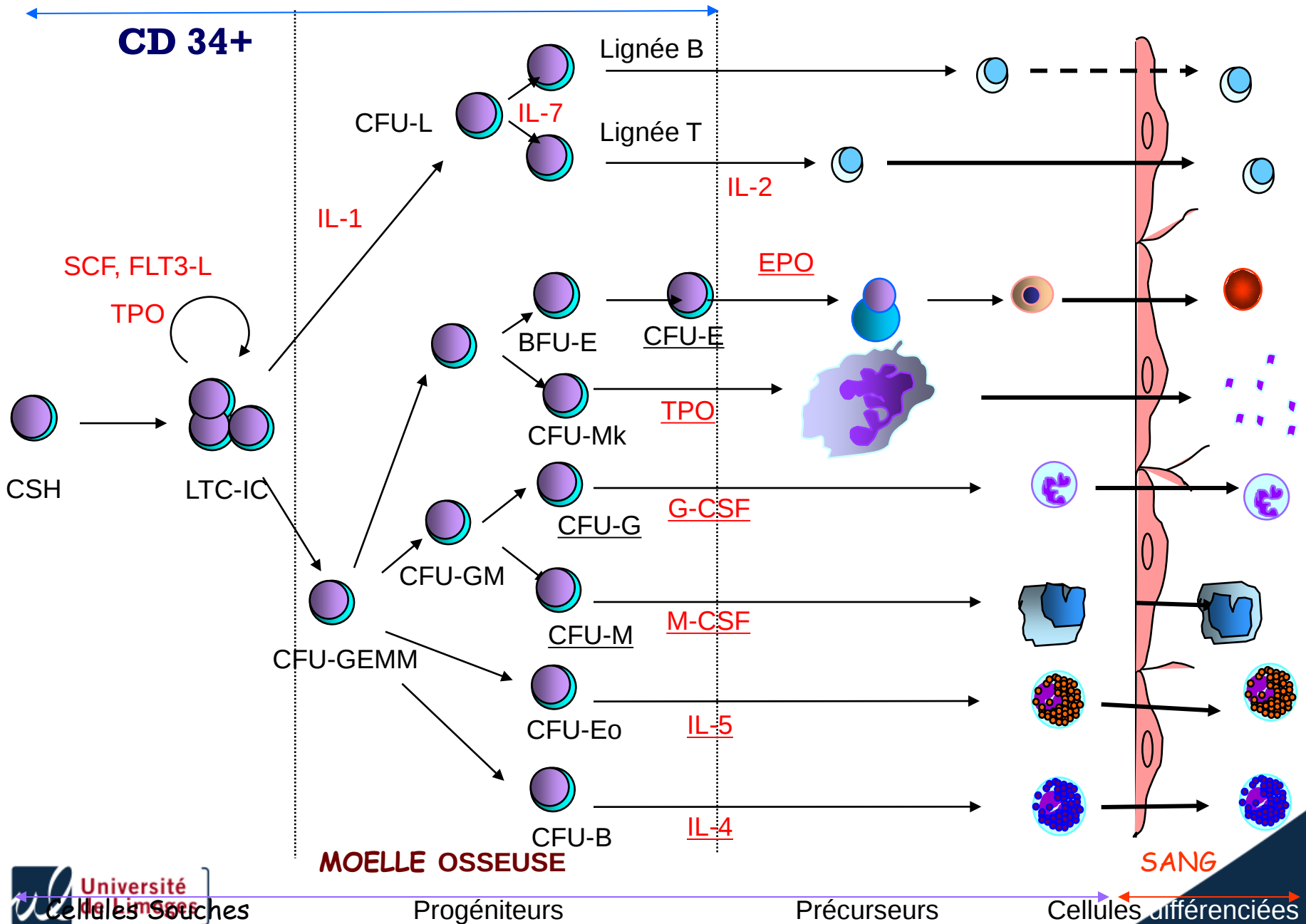
LEUCÉMIE AIGUE (LA)



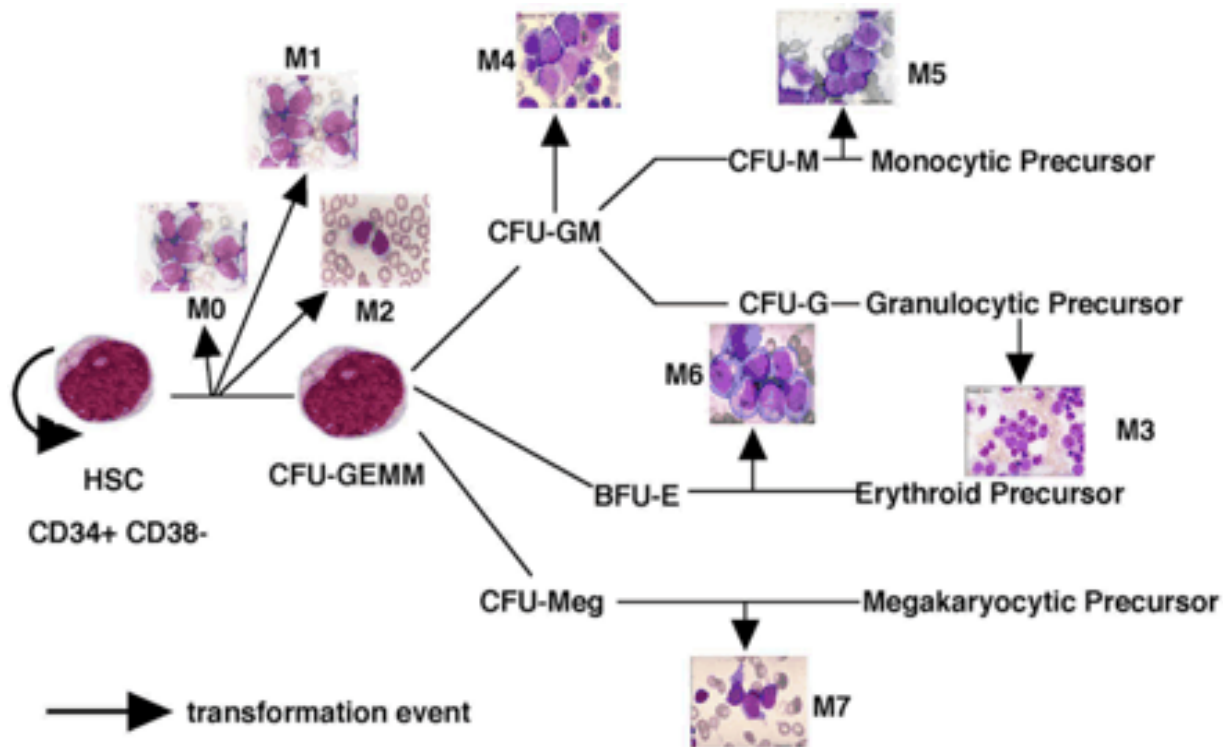
DEFINITION

- ◆ Prolifération maligne clonale à point de départ médullaire de cellules immatures et **bloquées** à un stade précoce de leur différenciation (blastes) de la lignée:
 - Myéloïde: LA myéloblastique
 - Lymphoïde: LA lymphoblastique.
- ◆ Maladie aiguë: **urgence thérapeutique**





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



GENERALITES

■ 4 à 5 cas/100000hab/an

■ Epidémiologie des LAL

● 80% des LA chez l'enfant+++

✉ pic de fréquence entre 2 et 5 ans

✉ cancer le plus fréquent chez l'enfant

● chez l'adulte > 50ans forme grave avec *t(9-22)*, *mBcr-abl*+

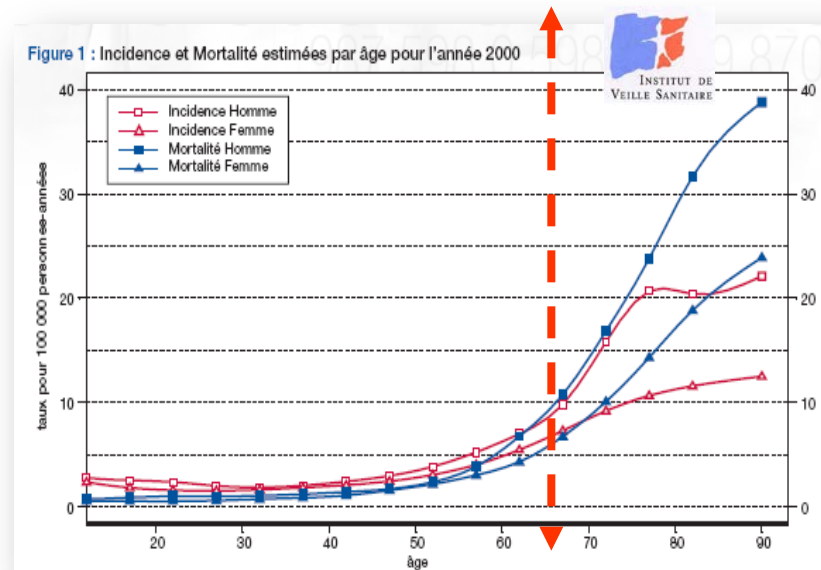
■ Epidemiologie des LAM

- incidence croissante avec l'âge

- incidence de 3/100 000 habitants/an

=>80% **leucémie de l'adulte:**

âge moyen 64 ans



GENERALITES

■ Histoire naturelle de la maladie:

- *Evolution explosive: **1mois survie spontanée***
- *Forme sub aiguë progressive sur quelques mois*
 - => LA secondaires
 - => LA paucileucoblastiques des sujets agés

■ Facteurs favorisants

- ✉ *traitements antérieurs par chimiothérapie ou radiothérapie.*
- ✉ *expositions professionnelles: Benzène*
- ✉ *prédisposition génétique:*
 - *trisomie 21, Fanconi, Li Fraumeni(deficit p53)*
 - *déficit immunitaires Ataxie telangiectasie, Wiskott-Aldrich*
 - *neurofibromatose de von Recklinghausen*
- ✉ *Certains virus : EBV, HTLV1*
- ✉ *Antécédents d'hémopathies: Aplasie, MDS, SMP*

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 car progression très aigue**

- ☞ surveillance d'un syndrome myéloprolifératif ou MDS

- ☞ découverte fortuite rare

B – SIGNES CLINIQUES :

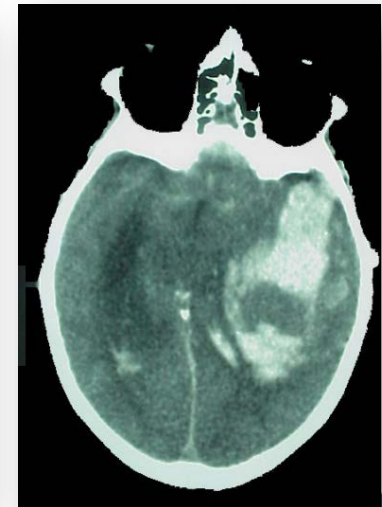
1 - Syndrome d'insuffisance médullaire

➤ 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)



Chez adulte

Chez enfant



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



2 - Syndrome tumoral :

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

➤ Douleurs osseuses :

- **SYMPTOME MAJEUR chez l'enfant ++++**

- allure pseudo-rhumatismales

☞ métaphysaires, nocturnes

☞ réveillées par la pression des os

(sternum, côtes)

☞ Rx : "bandes claires » chez l'enfant

- chez l'adulte rare sauf

chlorome : tumeur ostéolytique verte

➤ Splénomégalie :

- absente ou modérée+++ mais splénalgies

➤ Adénopathies dans les LAL

➤ Hépatomégalie + rares

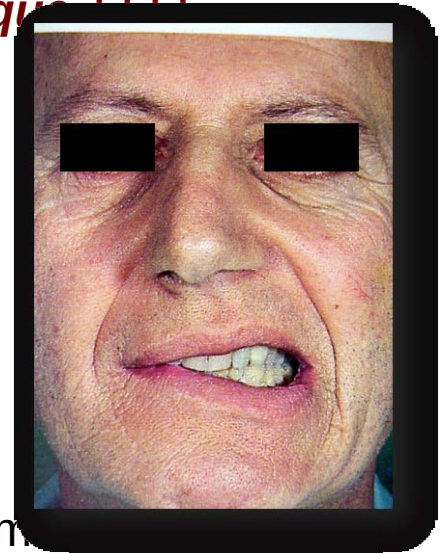
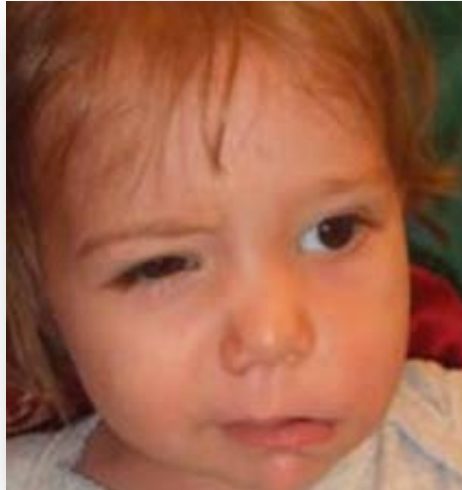
plats

➤ Autres localisations:

☞ *neuro-méningées*

LAL hyperleucocytaire et monoblastique

- * 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***

☞ ***Médiastin compressif (LALT)***

☞ ***LAL Amygdaliennes et gonadiques: testis+++ / ovaire***

☞ ***palpation systématique des testicules+++***





☞ **cutanées "leucémides" (M4)**

taches rosées violacées

érythrodermie diffuse ou papules

☞ **gingivales (M4)**

☞ **Chloromes (LAM)**

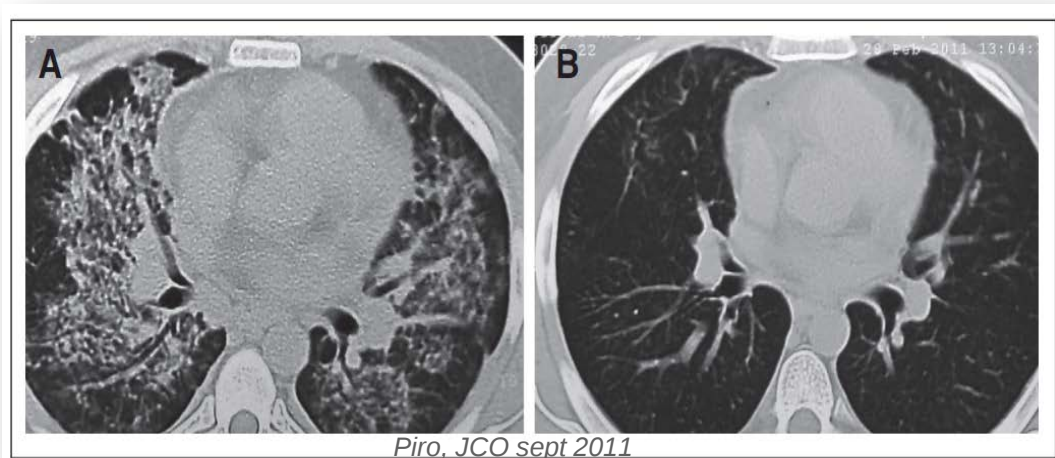
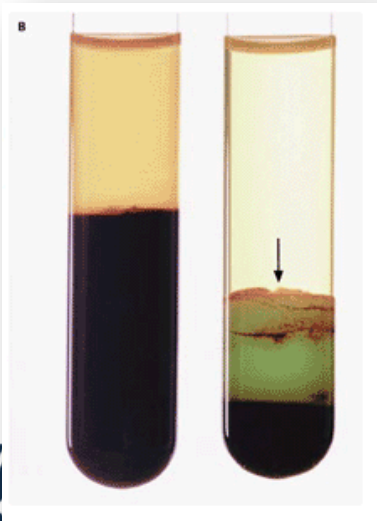
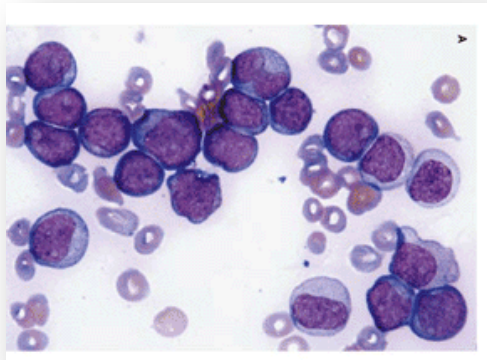


3 - Complications révélatrices:

➤ leucostase

à savoir

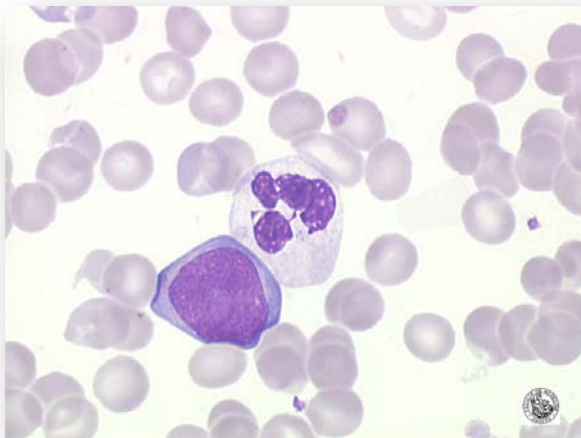
- dans les formes hyperleucocytaires $> 100000/\text{MM}^3$
avec un temps de doublement rapide
- Hyperviscosité sanguine avec hypoxie tissulaire
 - ☞ **cérébrale**: coma hypoxique
 - ☞ **pulmonaire** = détresse respiratoire de type OAP
 - ☞ hépatique
- **URGENCE thérapeutique**
ne pas transfuser avant 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** souvent très élevée chez l'adulte jeune
 - 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 systématiquement devant une cytopénie sans étiologie*

2 - MYÉLOGRAMME

affirme le diagnostic :

1- moelle riche

2 - diminution des lignées hématopoïétiques normales

ou lignée blanche dysmorphique

3 - envahissement de blastes > 20 %

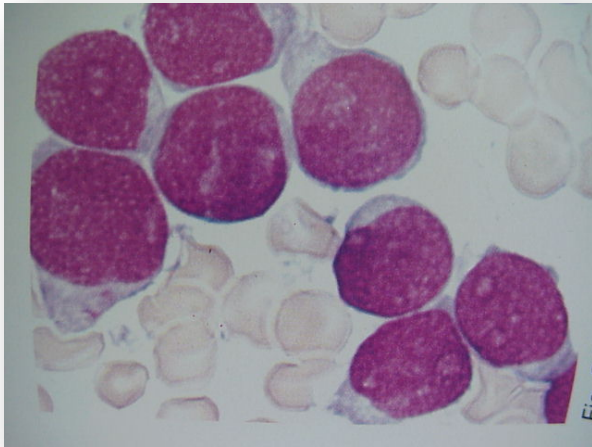
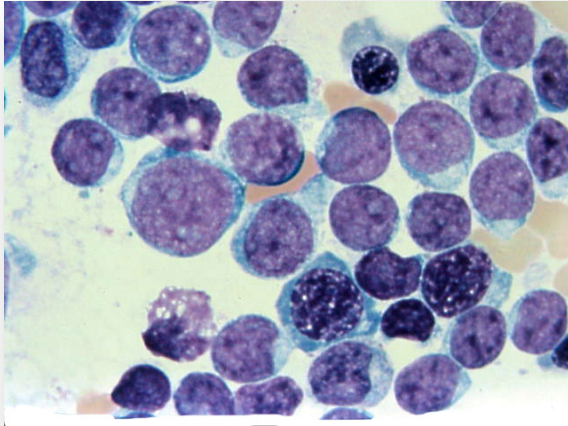
☞ à la coloration de May-Grünwald-Giemsa

*des cellules jeunes à chromatine fine
nucléoles +++*

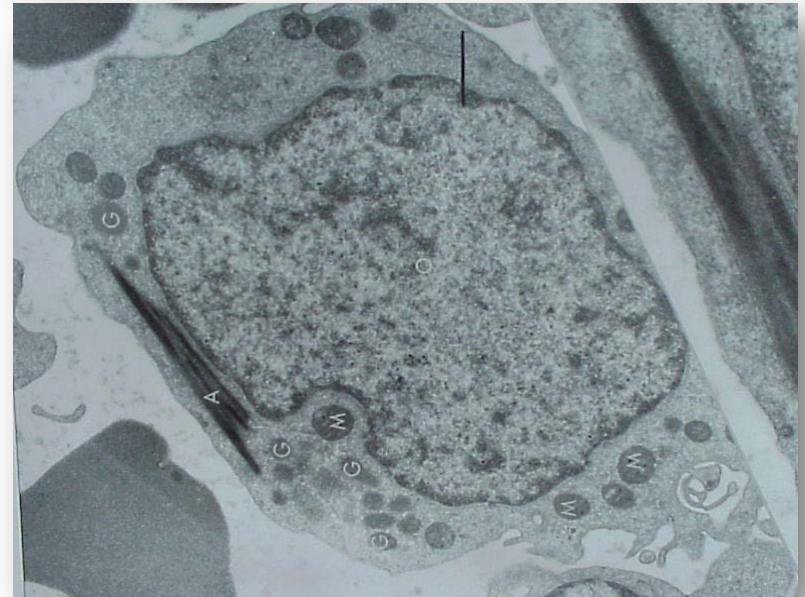
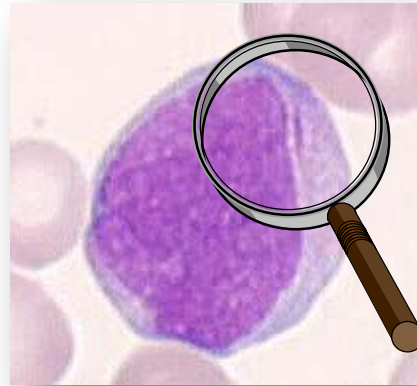
cytoplasme +/- abondant

*avec des **granulations** + **corps d'Auer LAM***

Sans granulations ni cpsa auer LAL



LAM : corps d'Auer



➤ typage des blastes LAL

☞ cytologique => *classification FAB*

LAL1 (enfant): petits lymphoblastes homogènes

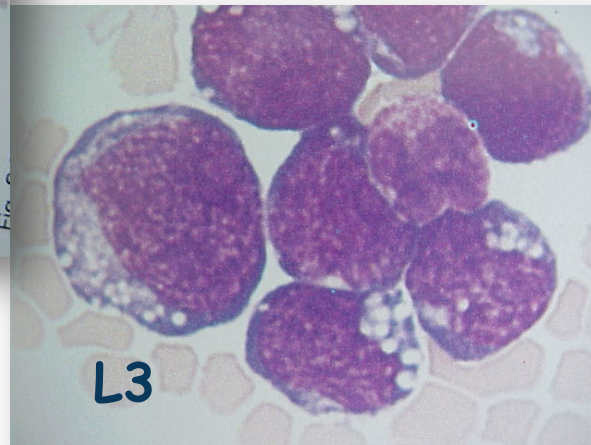
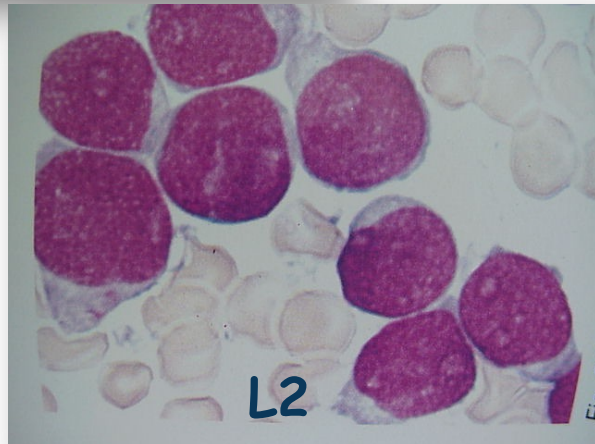
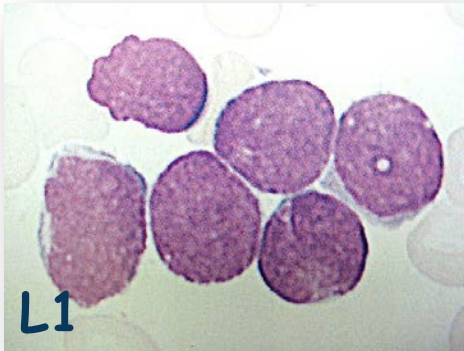
LAL2 (adulte): grands lymphoblastes hétérogènes

LAL3 (très basophile de type Burkitt-like)

☞ cytoplasmique:

* cytochimique : myéloperoxydases négatives

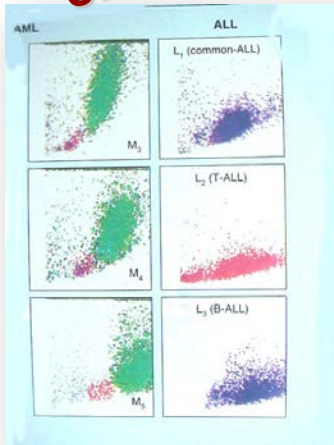
=> élimine les LAM



➤ typage des blastes LAL

Pour ceux qui veulent
en savoir plus

Différence



➡ membranaire par Ac monoclonaux dirigés contre les

- * Ag membranaires B (CD19, CD 20, CD22)
- * Ag membranaires T (CD7, CD2, CD3, CD4, CD8)
- * Ag commun des LAL ou CALLA (CD10)
- * TdT (terminal déoxy-nucléotidyl-transférase)

DNA polymérase spécifique lymphoïde

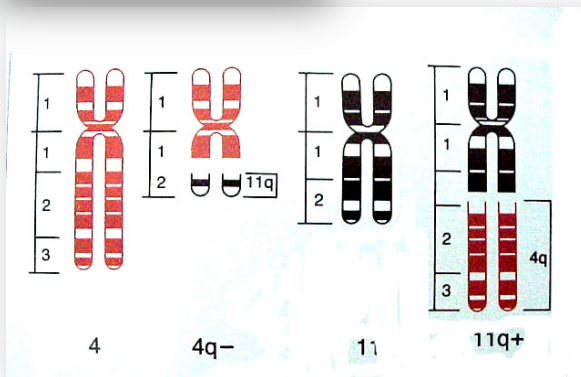
➡ nucéaire par cytogénétique

* anomalies qualitatives:

- t (9;22) : LAL > 50 ans
- t (4;11), t(11;14), t (1;19)
- t (8;14), t (2;8), t (8;22) : LAL3

* anomalies quantitatives :

- hyperdiploïdes PN > hypodiploïdes



➤ typage des blastes LAM

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

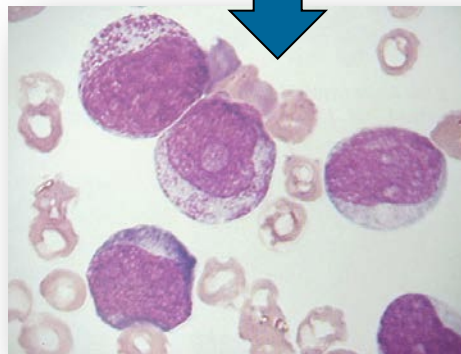
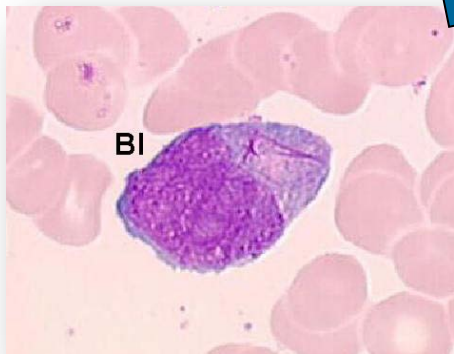
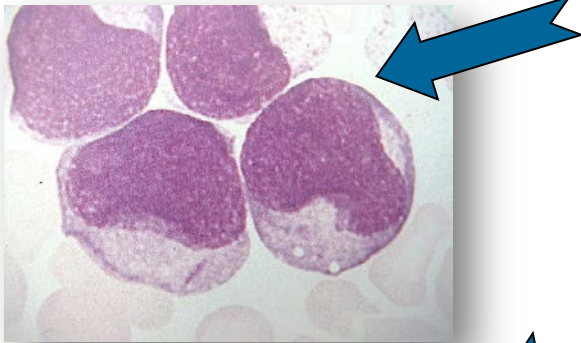
LAM1 myéloblastique sans différenciation

LAM2 myéloblastique + différenciation myéloïde

LAM3 promyélocytaire

LAM4 myélomonocytaire

LAM5 monoblastique



➤ typage des blastes LAM

☞ cytologique => *classification FAB*:

LAM1 myéloblastique sans différenciation

LAM2 myéloblastique + différenciation myéloïde

LAM3 promyélocytaire

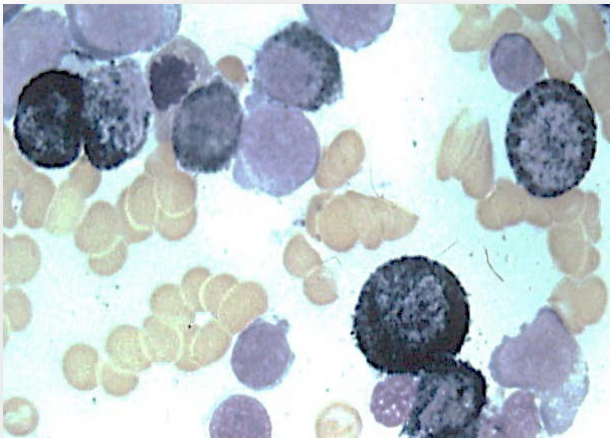
LAM4 myélomonocytaire

LAM5 monoblastique

LAM6 érythroleucémie

LAM7 leucémie à mégacaryoblastes

LAM inclassables ou multiphénotypiques (10%)

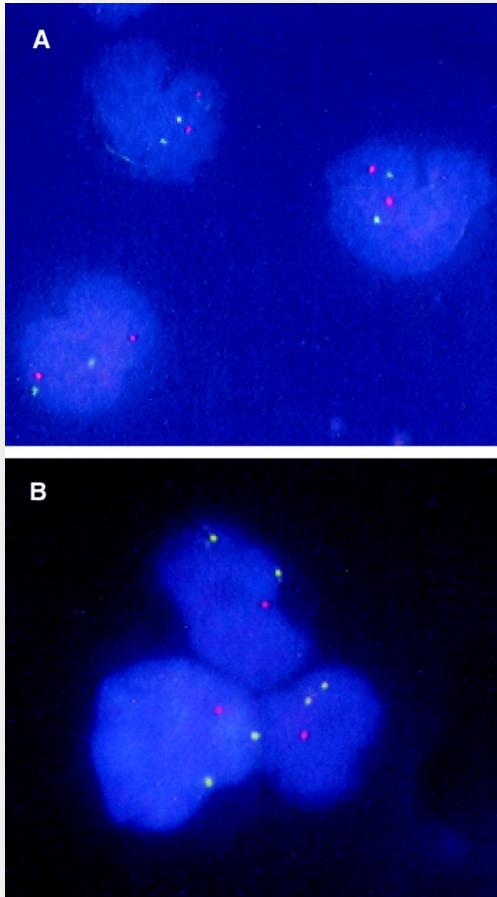


☞ cytoplasmique: => cytochimique :

myéloperoxydases + => élimine les LAL

estérases+ inhibables par Fluorure de Na => LAM5

Pour ceux qui veulent
en savoir plus



typage des blastes LAM

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

- ➡ nucléaire

- cytogénétique 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**

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.

Pour ceux qui veulent
en savoir plus

II- FORMES CLINIQUES

1) LAL selon l'âge :

- LAL est la forme la plus fréquente des LA de l'enfant /adulte jeune à tout âge, il peut exister des LAM
- les LAL de l'enfant et de l'adulte sont différentes:
 - **enfant:** LAL 1 les plus fréquentes
 - **adulte:** 20% des LA sont des LAL2
dont >30% avec chromosome Philadelphie
- **rare aux 2 extrêmes de la vie:** LA Mo

⇒ LAL de l'enfant / adulte jeune

- Clinique : *tumorales +++
atteintes méningées, testis*
- Typage des blastes:
 - Cytologie : *pas de corps d'Auer*
 - Cytochimie : *MPO - ; estérase + non inhibables par le fluorure de Na*
 - Immunologie : 3 formes:

☞ LAL commune : Calla +(CD10) B-, T-

➤ *meilleur pronostic => 75 % forme de l'enfant*



☞ LAL pré-T : Calla -, B-, T+

- garçon
- *médiastin* +++, + *sd tumoral* +++
- hyperleucocytaire
- T car noyaux convolutés et CD2+, CD5+, CD7 +
- forme de mauvais pronostic
- 20 % des LAL de l'enfant

☞ LAL B : Calla -, B+, T-

- *atteinte rétropéritonéale* +++
- *Localisation neurologique*
- cyto : Burkitt-Like et CD 19 et Iglo S +
- t (8;14) ou autres
- formes gravissimes => meilleur PN +++
- rare : 2 à 3 % LA de l'enfant

2) Formes cliniques des LAM

2-1) 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 proche des LAM
secondaires**

cyto : moelle pauvre

présence de cps d'Auer

formes graves: car mortalité toxique à l'induction

5% → 25 à 30%

2-2) Selon la cytologie

☞ **LAM 3**

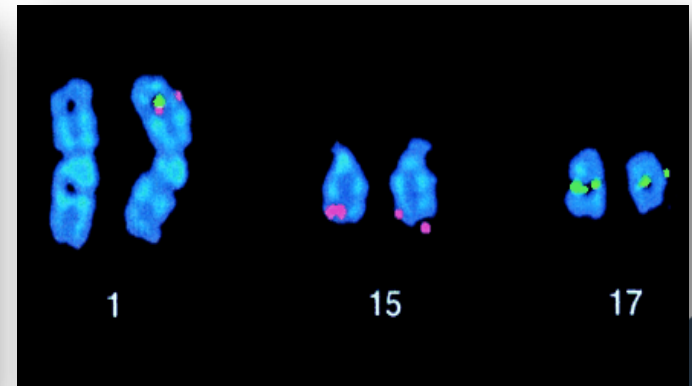
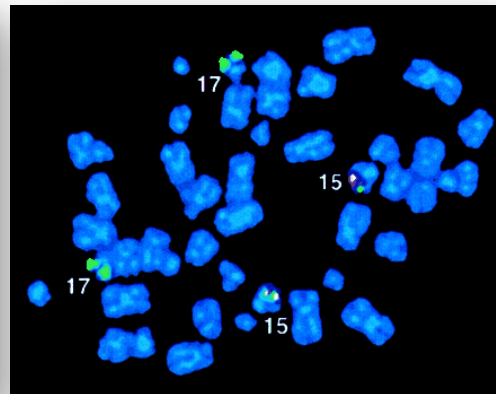
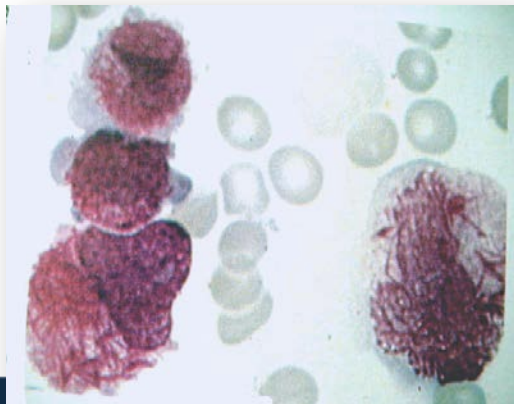
➤ **manifestations hémorragiques +++**

➤ cytologie : M3

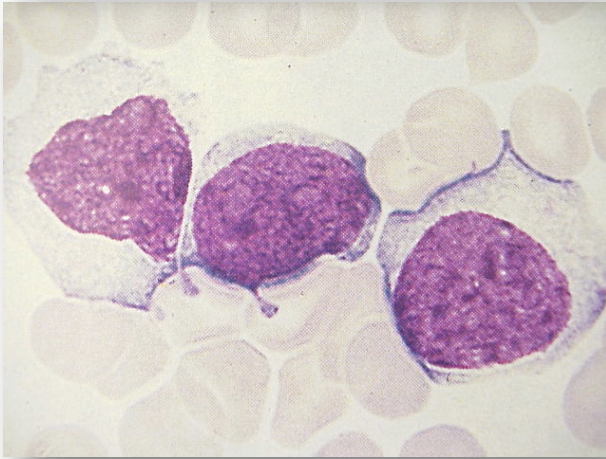
- très granuleuses
- **corps d'Auer en fagots**
- hypogranuleuses

➤ cytogénétique: **t(15-17)**

➤ mauvais pronostic : **risque hémorragique**



☞ *LA monoblastique*



- 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 tumorales hyper leucocytaires*

- **syndrome de lyse +++ spontané**

- risque d'aggravation massive lors du début du traitement justifiant d'une pré-phase par des corticoïdes progressifs

LAL

hyperleucocytaire ➤ signes biologiques à rechercher systématiquement si

- acidose
- hyper phosphorémie
- hyper uricémie
- hyper kaliémie
- CIVD

à savoir

☞ **RISQUE INSUFFISANCE RENALE AIGUE**

Université de Limoges } formes hypoplasiques sont très rares chez les sujets jeunes

II- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Chez l'enfant

- ↳ douleurs osseuses = RAA +++ ↳ NFS
- ↳ angines = MNI ↳ **sérologie EBV**
- ↳ envahissement médullaire par des métastases
 sympathoblastome, neuroblastome
 dysembryome testis
 lymphome ↳ **Myélogramme**

2) Chez l'adulte

- ↳ ***aplasie médullaire***
 - ↳ LA avec pancytopénie aleucémique à mo pauvre
 mais faible % blastes ↳ **FAIRE BM**
- ↳ ***transformation aigue d'un SMP ou d'une MDS de type AREB2***

IV - FACTEURS PRONOSTIQUES (PN)

à savoir

1 - âge

2 - syndrome tumoral +++

3 - localisation neuroméningée

4 - leucocytose > 40 000/mm³

5 - type cytologique défavorable:

☞ La inclassables < LAM < LAL

☞ LAM4/M5 < LAM1/LAM2

☞ LAL2 < LAL1 < LAL3 LAL Calla - B ou T < Calla+B- T-

6 - Cytogénétique et biologie moléculaire (BM)

LAM ☞ favorable CG: **t(15-17), inv 16, t (8,21) BM NPM+**

☞ défavorable: CG **complexe**, **del 5 /7 BM Flt3 ITD**

LAL ☞ favorable: **t (9,11) t (8,14) = LAL3, hyperdiploides**

☞ défavorable: **t(4,11); t(9,22), Hypodiploides**

7- réponse initiale à la chimiothérapie

RC2 < RC1

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

PRINCIPES THERAPEUTIQUES des LA

■ Objectif curatif

1 - Obtenir la rémission complète

NFS normale et <5% dans la moelle

2 - Prévenir la rechute

■ MOYENS THERAPEUTIQUES

- Chimiothérapie (induction, consolidation, entretien)

anthracyclines et aracytine (LAM

Vincristine, asparaginase, MTX, corticoïdes (LAL)

- Radiothérapie neuroméningée en prévention d'une rechute

LAL et LAMonoblastique

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques

LA en RC + donneur HLA compatible/identique

+ facteurs de risque de rechute + âge et état clinique compatible

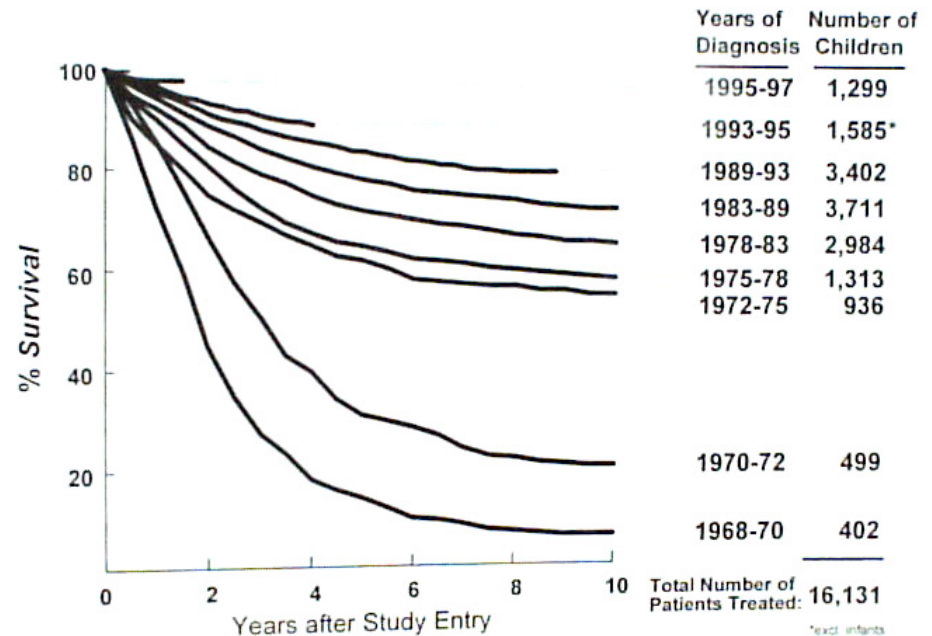
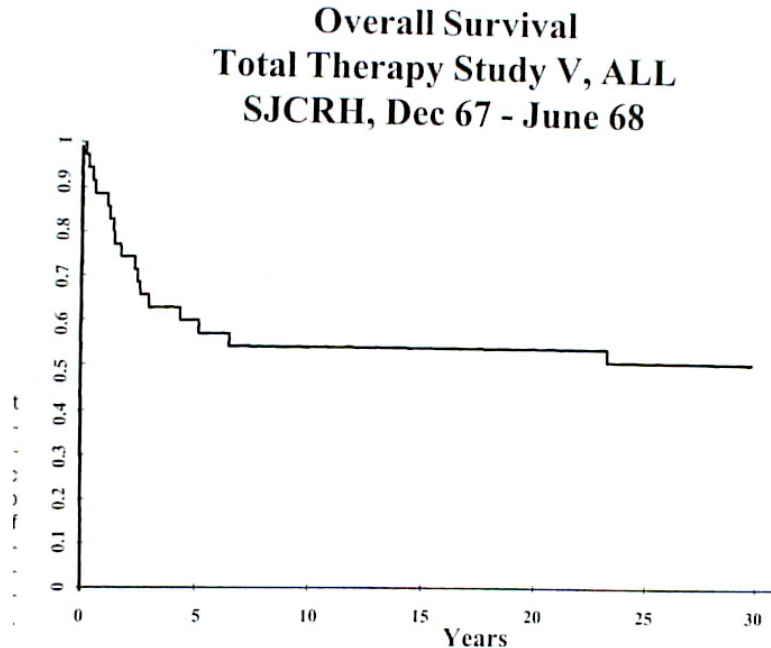
- Thérapeutiques ciblées

acide rétinoïque => LAM3:

inhibiteur des Tyrosines kinases => LAL Phi:

LAL Pour ceux qui veulent en savoir plus

Survival of CCG Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia, 1968-1997



■ Résultats:

- LAL enfant RC 90% guérison 70%
- LAL adulte RC 80% guérison de 30 à 50%
- LAM adute RC 80%<60ans vs 50%> guérison 25 à 50%

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 %**



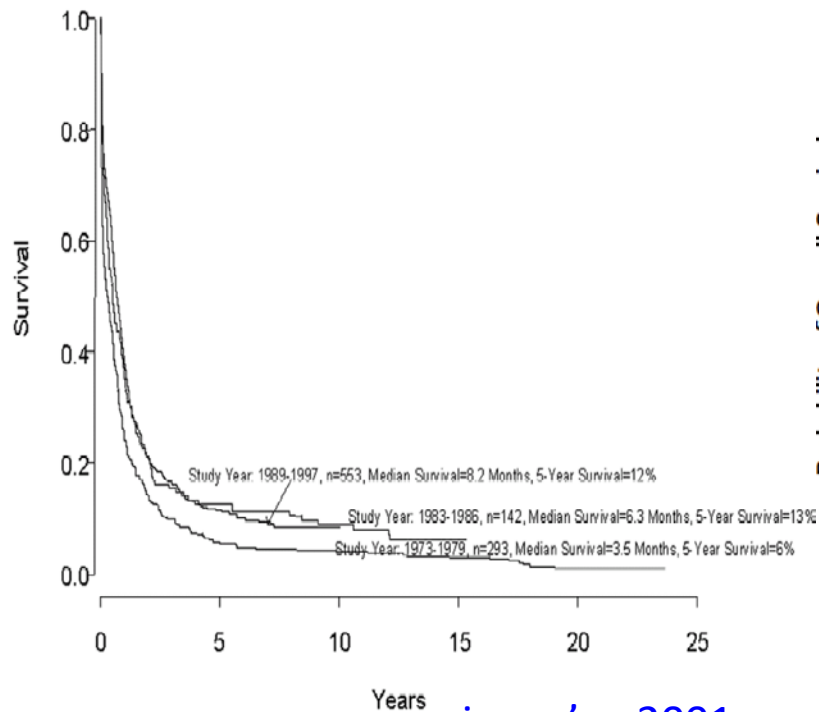
Pour ceux qui veulent en savoir plus

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

A Revised Risk Stratification

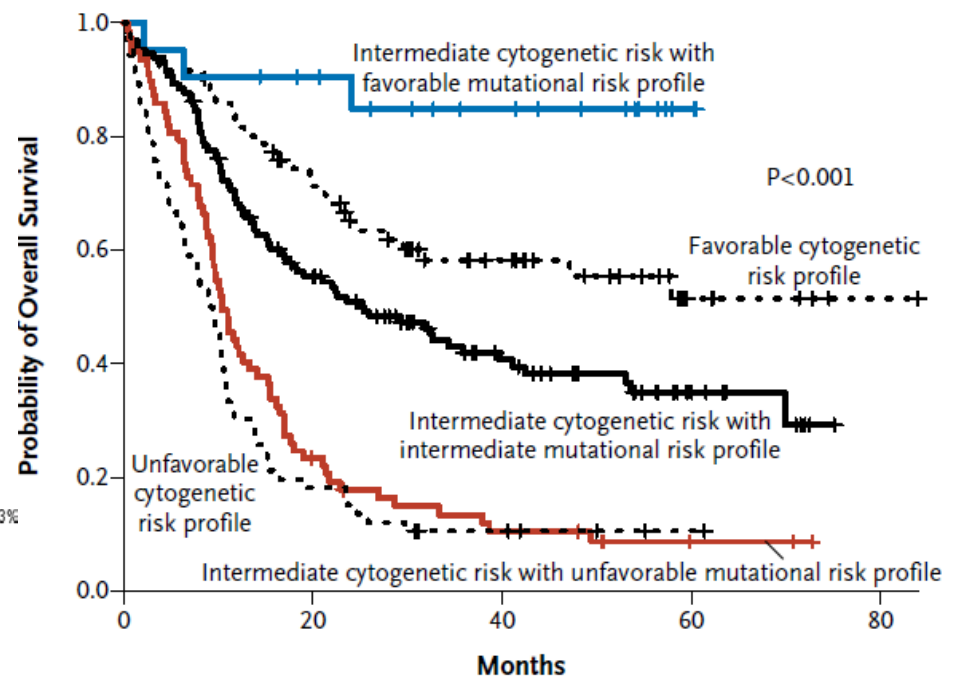
Cytogenetic Classification	Mutations		Overall Risk Profile
Favorable	Any		Favorable
Normal karyotype or intermediate-risk cytogenetic lesions	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>NPM1</i> and <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	Intermediate
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Wild-type <i>ASXL1</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>PHF6</i> , and <i>TET2</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD-negative or positive	Mutant <i>CEBPA</i>	
	<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



Rowe, Hematology, 2001

jusqu'en 2001



Patel JP NEJMed 2012

2012

LAM des SA plus graves

n=968 LAM

CG défavorable

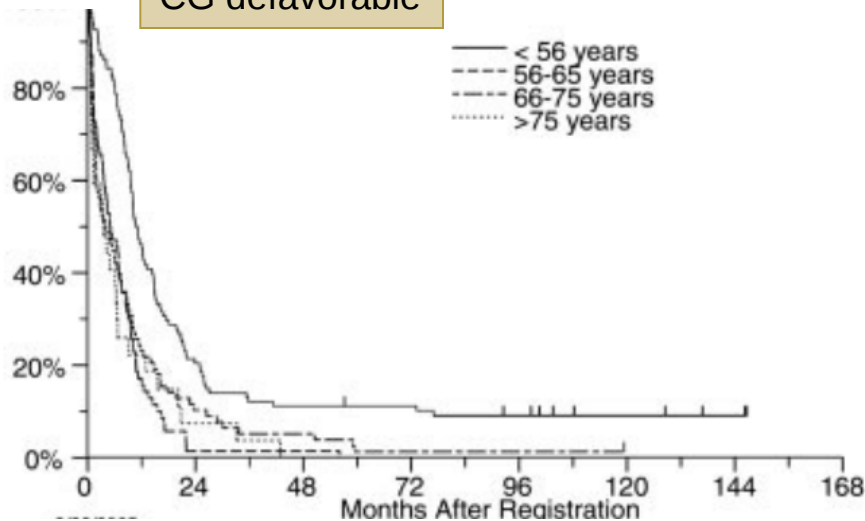


Figure 2. OS by age for patients with unfavorable risk cytogenetics. Patients younger than 56 years (n = 108) had a median survival of 11 months, patients aged 56 to 65 years (n = 70) had a median survival of 5 months, and patients aged 66 to 75 years (n = 78) had a median survival of 4 months, as did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

CG favorable

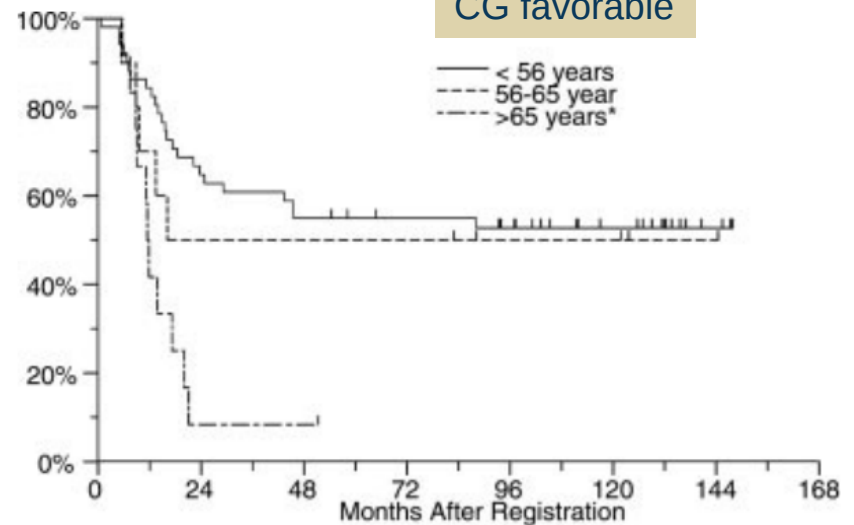


Figure 4. OS by age for patients with favorable risk cytogenetics. The median overall survival for patients younger than age 56 (n = 51) and those aged 56 to 65 (n = 10) has not been reached, while the median survival for those older than age 65 (n = 12) was 12 months.

Appelbaum, Blood 2006