



**UE N° 9**

# **Cancéro-onco hématologie**

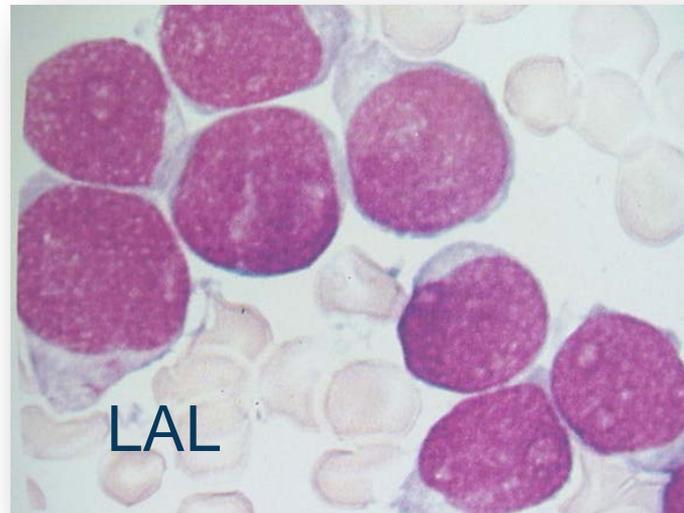
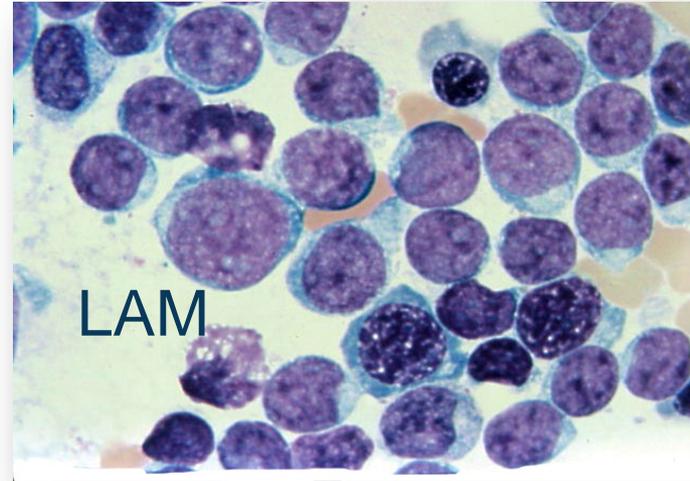
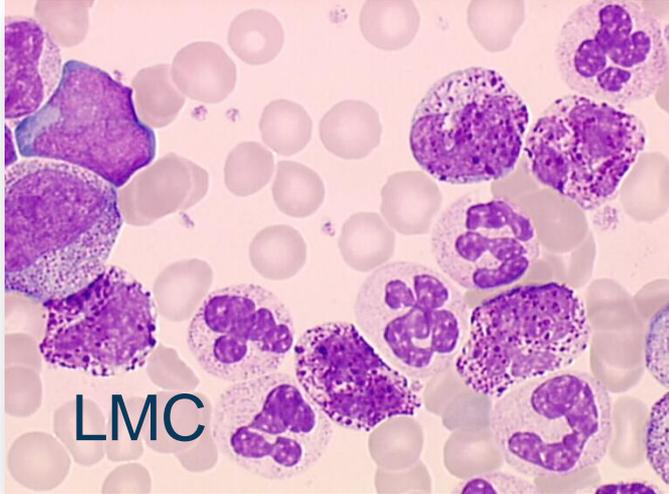
**Objectif ECN: N° 312**

**Diagnostiquer une LEUCEMIE AIGUE**

**(2) Lymphoblastique**

**D. Bordessoule**

# DIFFERENTES LEUCÉMIES



# LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

## INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

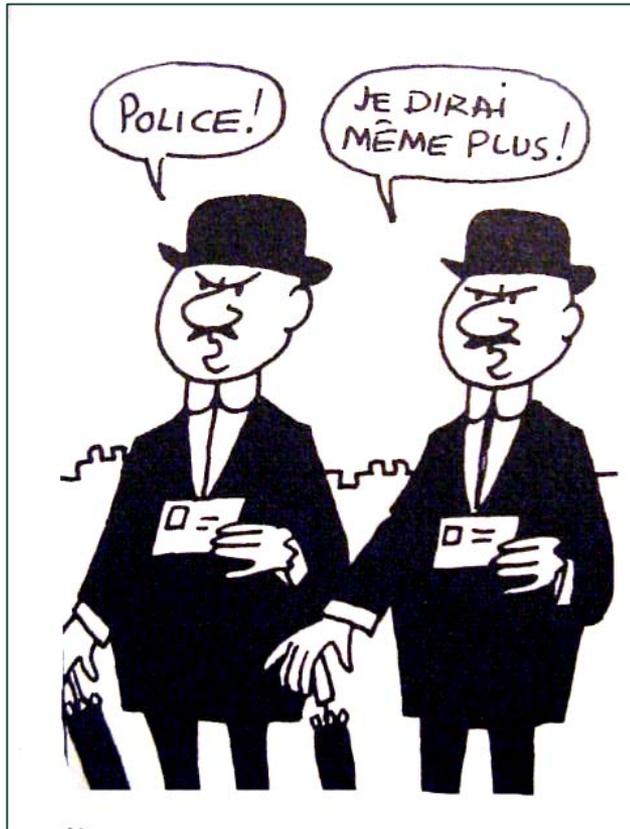
### I - DIAGNOSTIC POSITIF

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

### II – FORMES CLINIQUES

### III – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

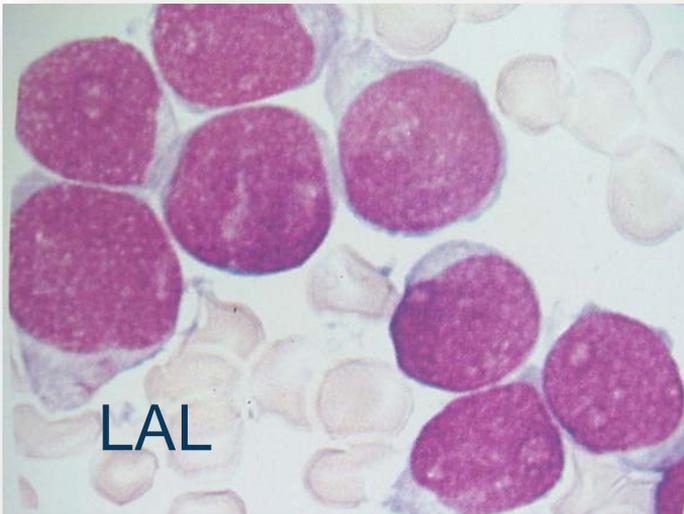
### IV – FACTEURS PRONOSTICS



# LEUCÉMIE AIGUE MYÉLOBLASTIQUE

## DEFINITION

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



# GENERALITES

## ■ Fréquence

- 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+

*Différence*

## ■ Facteurs favorisants :

- *facteurs génétiques:*
  - trisomie 21, maladie de Fanconi, ataxie telangiectasie ...*
- *RX ionisantes, Irradiation, radiothérapie*
- *expositions professionnelles:*
  - *HTLV1 au Japon et aux Caraïbes*

# 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 +++++**

- Douleur de l'enfant +++++**

*Différence*

## **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,
  - ☞ septicémies .... Choc septique
  - ☞ Recherche d'une porte d'entrée infectieuse



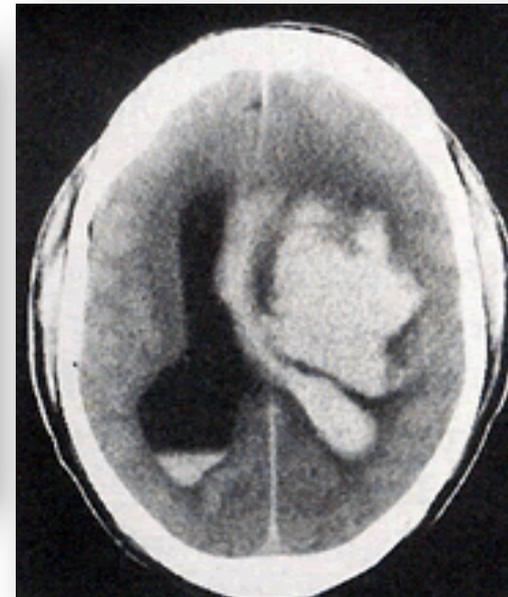
## ➤ Syndrome hémorragique +++:

- 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

Différence

### ➤ Douleurs osseuses :

- allure pseudo-rhumatismales
- ☞ métaphysaires, nocturnes
- ☞ réveillées par la pression des os plats  
( sternum, côtes)
- ☞ Rx : "bandes claires » chez l'enfant
- chlorome : tumeur ostéolytique verte

➤ Splénomégalie : absente ou modérée+++ mais spléinalgies

➤ Adénopathies superficielles et profondes

➤ Hépatomégalie rare

## ➤ Autres localisations:

### ☞ *neuro-méningées*

**LAL hyperleucocytaire ++++**

- \* méningites leucémiques
- \* paralysie des nerfs crâniens
  - oculomoteurs (diplopie)
  - branche supérieure du VII
  - branche inférieure du V  
(hypoesthésie de la houppe du menton).

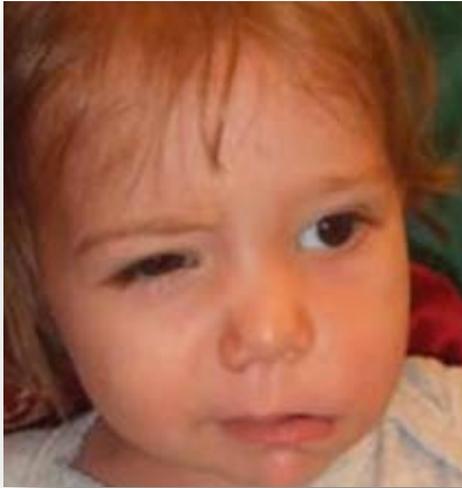
*Différence*

☞ **PL: LCR : cellules blastiques + hypoglycorachie**

### ☞ *amygdaliennes*

☞ **gonadiques: testis +++/ ovariennes**

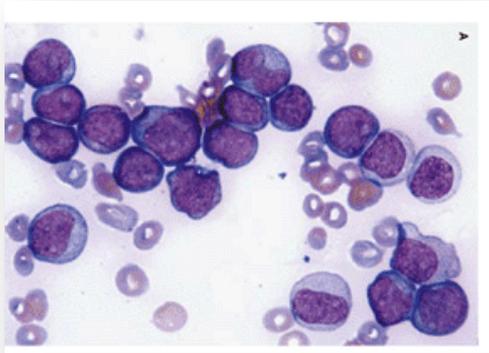
☞ **palpation systématique des testicules+++**



### 3 - Complications :

#### ➤ leucostase

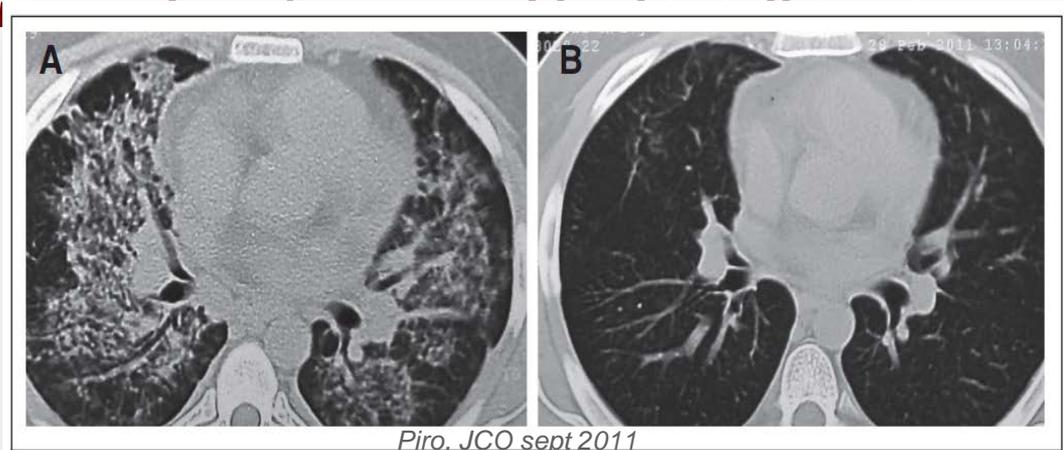
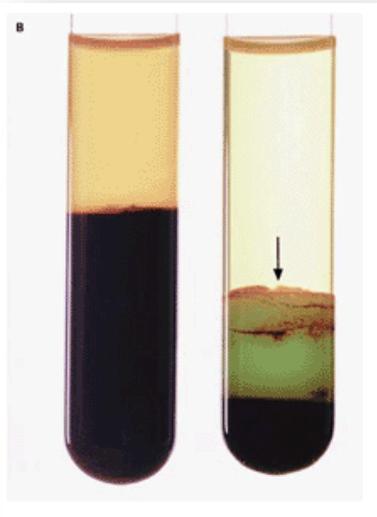
- dans les formes hyperleucocytaires > 100000/MM3  
avec un temps de doublement rapide



#### ➤ Hyperviscosité sanguine avec hypoxie tissulaire

- ☞ **cérébrale**: coma hypoxique
- ☞ **pulmonaire** = détresse respiratoire de type
- ☞ hépatique

#### ● **URGENCE thérapeutique**

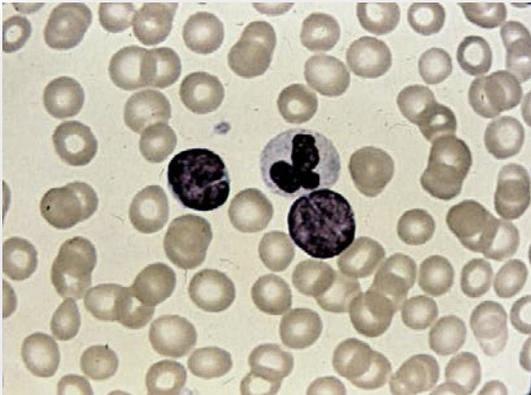


# C - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

## 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

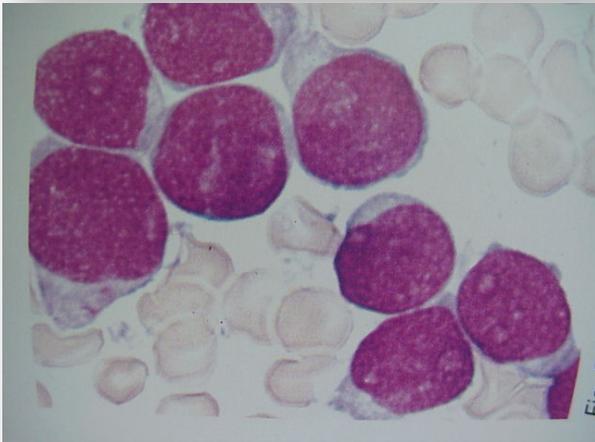
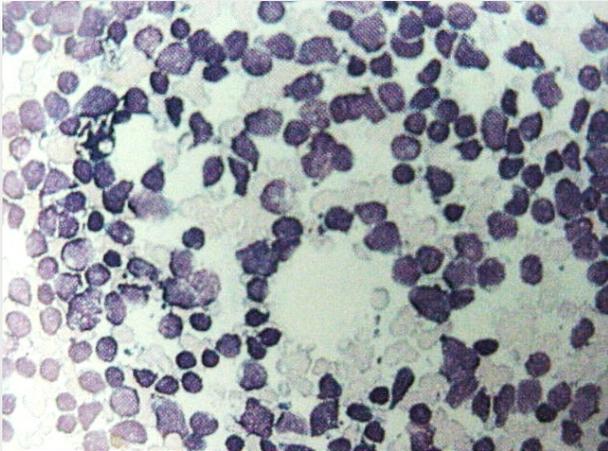
2 - diminution des lignées hématopoiétiques normales

ou lignée blanche dysmorphique

3 - envahissement de blastes > 20 % à 90 %

☞ à la coloration de May-Grünwald-Giemsa  
*des cellules jeunes à chromatine fine*  
*nucléoles +++*  
*cytoplasme +/- abondant*

**PAS de granulations + SANS corps d'Auer**



*Différence*

➤ typage des blastes:

☞ cytologique => *classification FAB*

**LAL1** (enfant): petits lymphoblastes homogènes

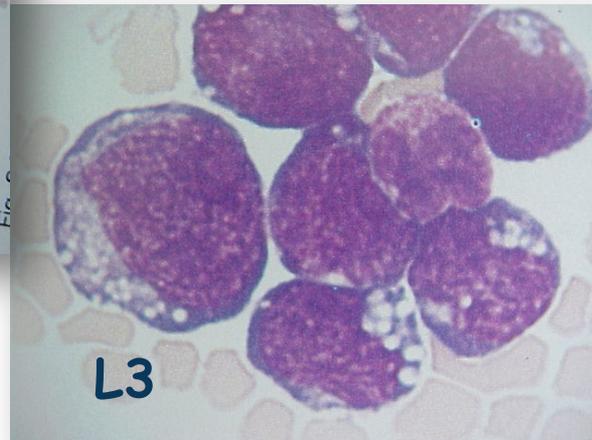
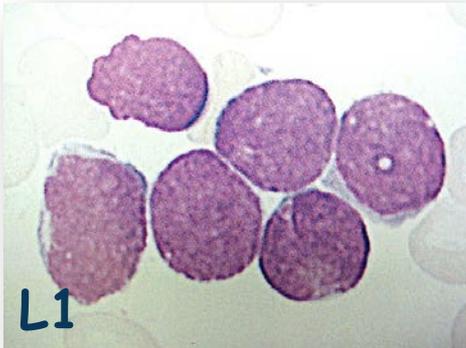
**LAL2** (adulte): grands lymphoblastes hétérogènes

**LAL3** (très basophile de type Burkitt-like)

☞ cytoplasmique:

\* cytochimique : myéloperoxydases négatives

=> élimine les LAM



*Différence*

## ► typage des blastes

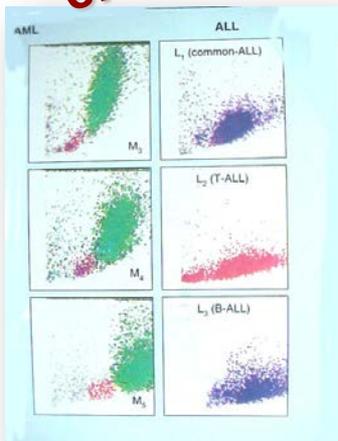
Pour ceux qui veulent en savoir plus

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*



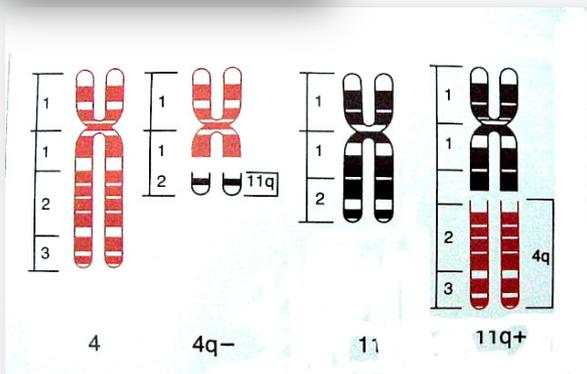
► nucléaire par cytogénétique

\* 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



## D - BILAN à visée pré-thérapeutique

*idem*

### a) *Coagulation*

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

### b) *Bilan métabolique*

### c) *Bactériologie*

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

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

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

### 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) 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:

Différence

### ☞ LAL commune : Calla +(CD10) B-, T-

meilleur pronostic => 75 % forme de l'enfant

Différence

☞ 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

## C) 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

➤ signes biologiques à rechercher systématiquement si hyperleucocytaire

- acidose

- hyper phosphorémie

- hyper uricémie

- hyper kaliémie

- CIVD

*à savoir*

⚡ **RISQUE INSUFFISANCE RENALE AIGUE**

☞ *formes hypoplasiques sont très rares chez les sujets jeunes*

## II- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Différence

### 1) Chez l'enfant début fréquent

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

### 2) Diagnostic d'une aplasie médullaire

- ↳ LA avec pancytopénie aleucémique à mo pauvre  
    mais faible % blastes
- ↳ **FAIRE BM** très rare chez le jeune

# IV - FACTEURS PRONOSTIQUES

à savoir

1 – âge adulte < enfant 3-12 ans  
nourrissons < 3- 12 ans

2 – sexe H<F attention testis

3 – syndrome tumoral +++ ( médiastin)

3 - localisation neuroméningée

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

5 - type cytologique défavorable:

LAL1 ou LAL2 < LAL3

LAL calla - (CD10)

LAL B ou T < LAL non B, non T calla +

6 – cytogénétique:

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

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

7 - réponse initiale à la chimiothérapie

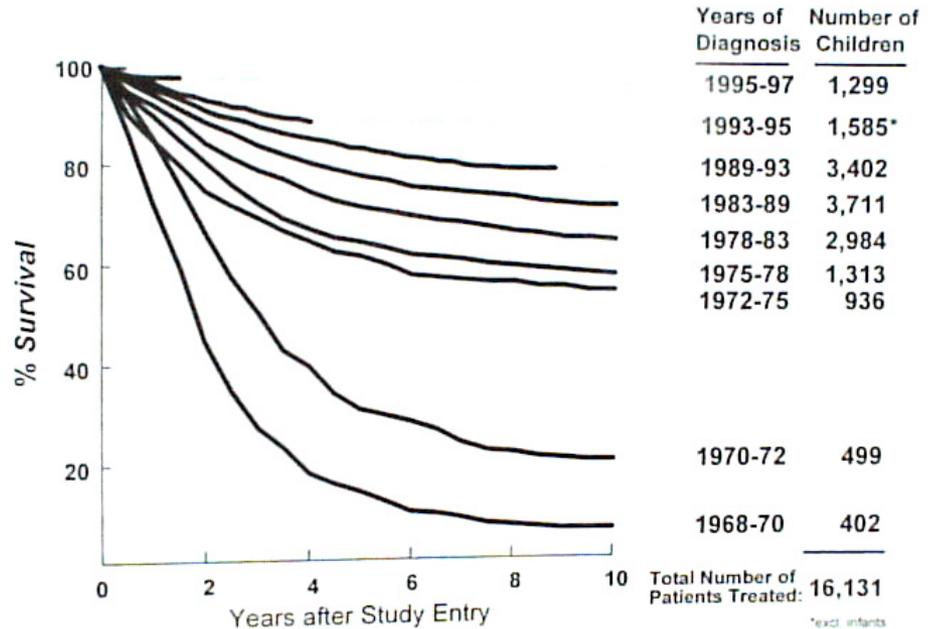
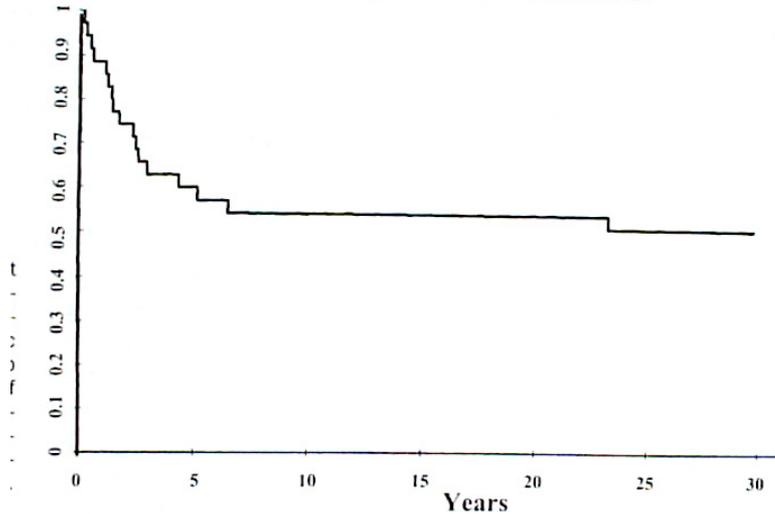
**RC2 < RC1**

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

# Pour ceux qui veulent en savoir plus

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

Overall Survival  
Total Therapy Study V, ALL  
SJCRH, Dec 67 - June 68



## ■ 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%

# PRINCIPES THERAPEUTIQUES des LA

## ■ Objectif curatif

1 - *Obtenir la rémission complète*

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 + age et état clinique compatible*

- Thérapeutiques ciblées

☞ *acide rétinoïque =>LAM3:*

☞ *inhibiteur des Tyrosines kinases => LAL Phi:*