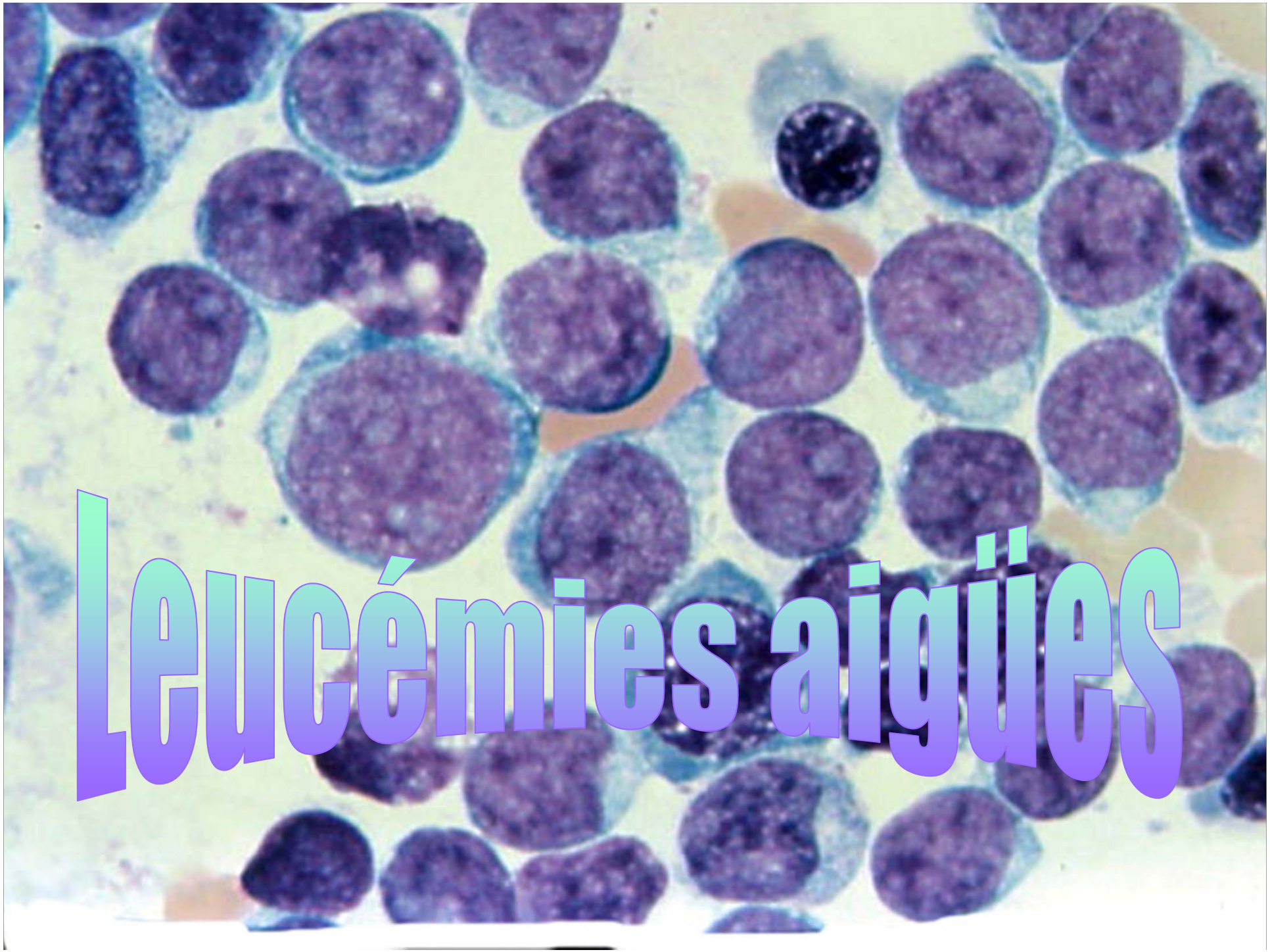
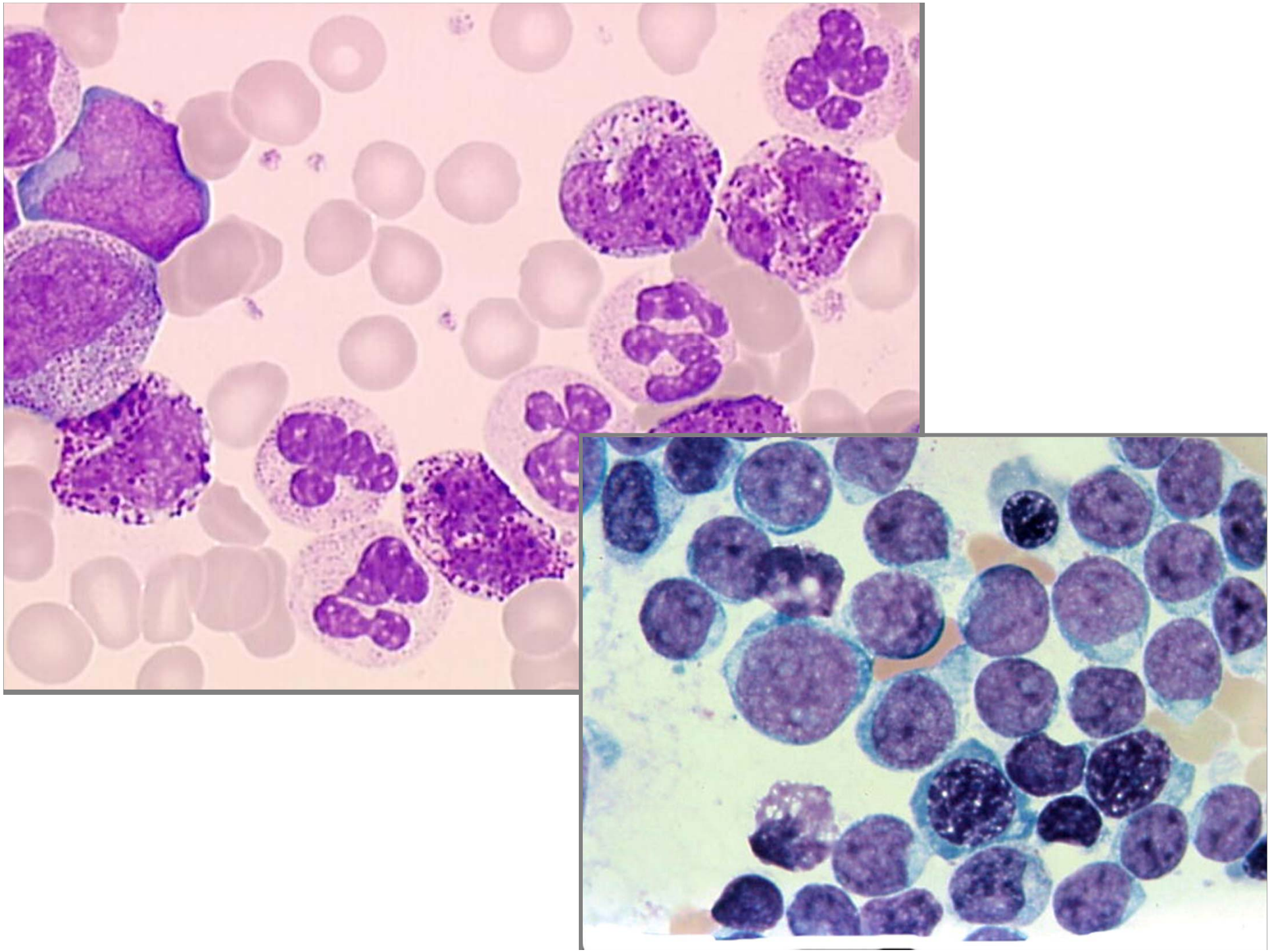

Leucémies aigües



LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

Définition

I - DIAGNOSTIC POSITIF
- A - Circonstances Révélatrices
- B - Diagnostic Clinique
- C - Diagnostic biologique

II - FORMES CLINIQUES

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

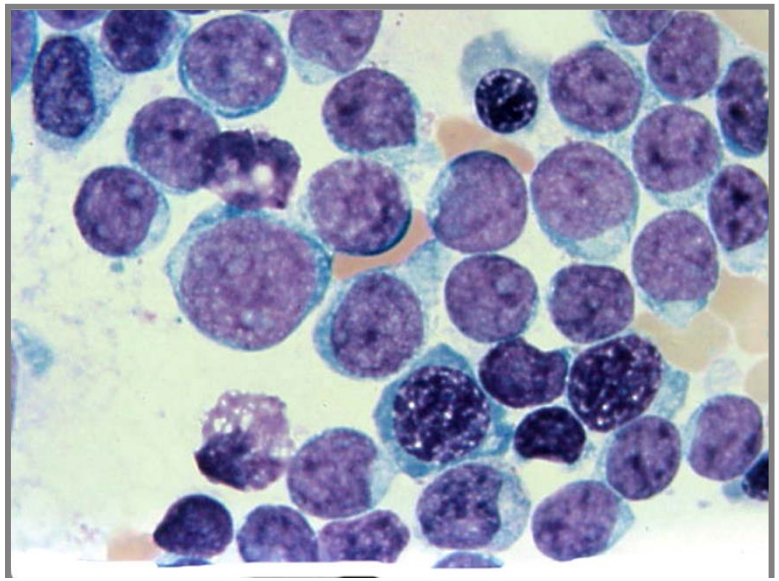
IV - FACTEURS PRONOSTIQUES

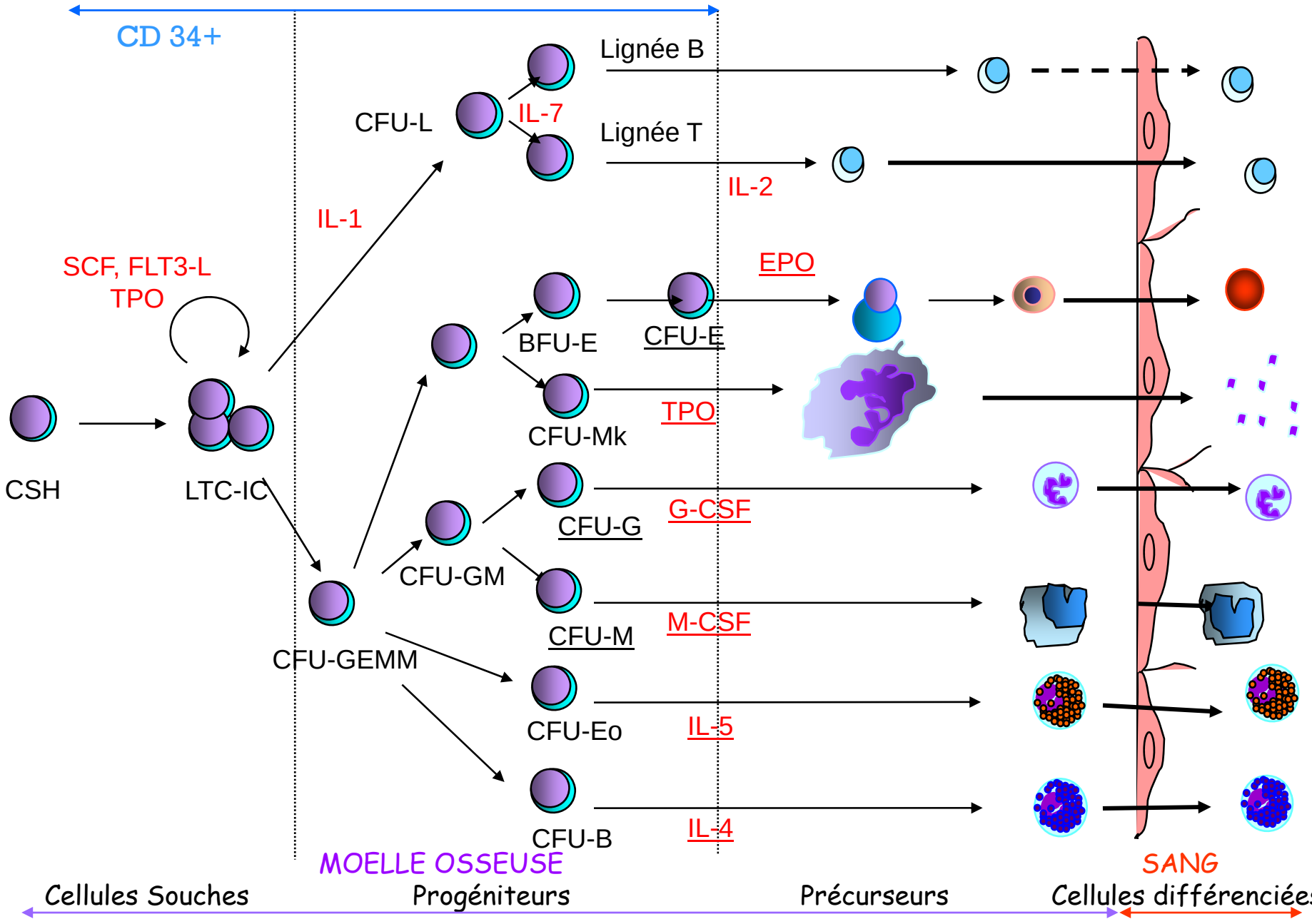
LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

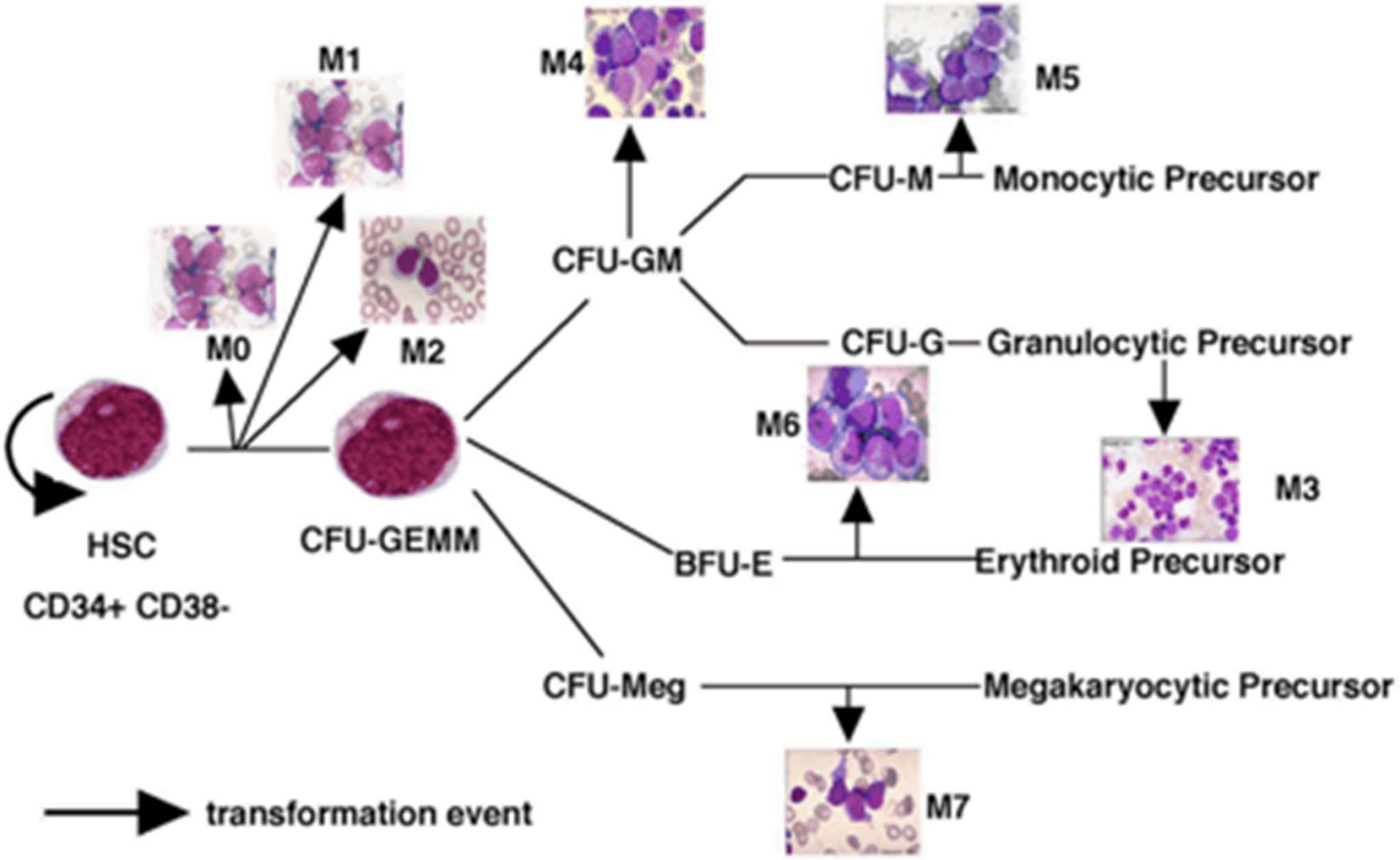
*** Définition :**

Prolifération maligne clonale à point de départ médullaire de cellules myéloïdes immatures et bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastes).

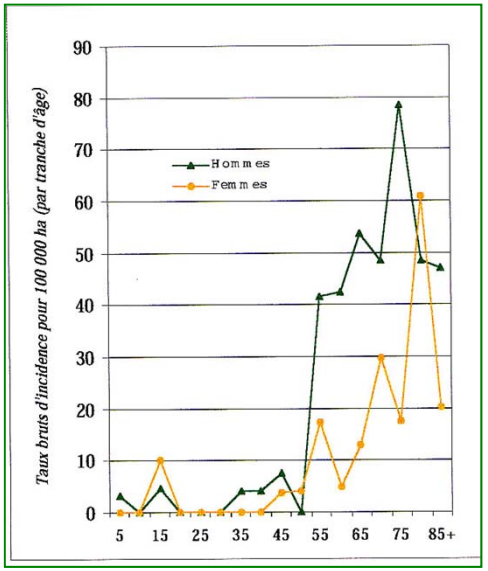
Maladie aiguë: urgence thérapeutique




CD 34+
Lignée B
CFU-L
IL-7
Lignée T
IL-2
IL-1
SCF, FLT3-L
TPO
EPO
BFU-E
CFU-E
TPO
CFU-Mk
CSH
LTC-IC
G-CSF
CFU-G
CFU-GM
M-CSF
CFU-M
CFU-GEMM
IL-5
CFU-Eo
IL-4
CFU-B
MOELLE OSSEUSE
SANG
Cellules Souches
Progéniteurs
Précurseurs
Cellules différenciées


M1
M4
M5
CFU-M
Monocytic Precursor
M0
M2
CFU-GM
CFU-G
Granulocytic Precursor
M6
M3
HSC
CD34+ CD38-
CFU-GEMM
BFU-E
Erythroid Precursor
CFU-Meg
Megakaryocytic Precursor
M7
transformation event

GENERALITES



■ Fréquence

- ✉ *L 'incidence augmente avec l 'âge*
- ✉ *incidence de 3 / 100 000 habitants/an*
- ✉ *leucémie de l ' adulte: âge moyen 64 ans*

■ Historique

- ✉ *Evolution explosive:*
  survie spontanée sans traitement: 1mois
- ✉ *Forme sub aiguë progressive sur quelques mois*

LA secondaires
LA paucileucoblastiques des sujets agés

GENERALITES

Facteurs favorisants :

- *prédisposition génétique:*
  - *trisomie 21,*
  - *Fanconi*
  - *Wiskott-Aldrich ,*
  - *neurofibromatose de von Recklinghausen*
- *Irradiation (Nagasaki, Hiroshima).*
- *expositions professionnelles: Benzène*
- *traitements antérieurs par:*
  polychimiochimiothérapie ou radiothérapie.
- Antécédents d 'hémopathies:
  - Aplasie médullaires
  - Myélodysplasie
  - syndrome myéloprolifératif

I- DIAGNOSTIC POSITIF

A - CIRCONSTANCES RÉVÉLATRICES :

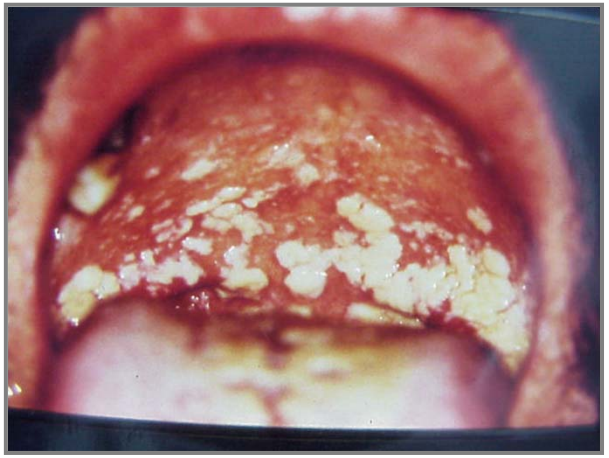
- Association plus ou moins complète de 2 mécanismes
  - ☞ ***prolifération tumorale maligne*** **(clonale)**
  - ☞ ***insuffisance hématopoïèse normale*** **(polyclonale)**
- circonstances de découverte :
  - ☞ découverte fortuite rare
  - ☞ surveillance d'un syndrome myéloprolifératif
    d 'une myélodysplasie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

B - SIGNES CLINIQUES :

1 - Syndrome d'insuffisance médullaire :

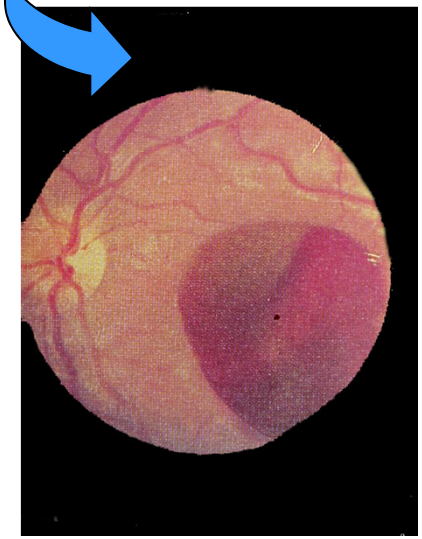
- **Syndrome anémique** :
  - ☞ pâleur, asthénie,
  - ☞ scotomes, acouphénes, vertiges
  - ☞ dyspnée d'effort, palpitations

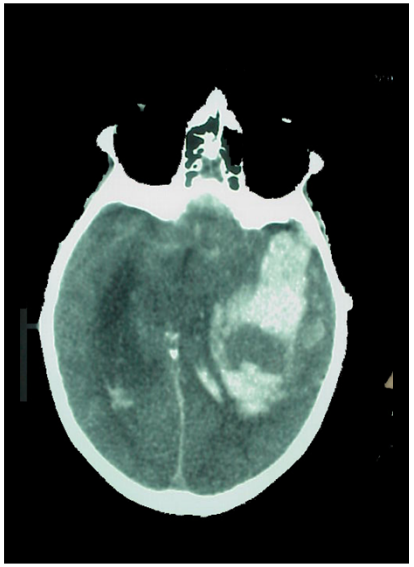
- **Syndrome infectieux** :
  - ☞ angine ulcéronécrotique
  - ☞ pneumopathies, abcés ano-rectaux
  - ☞ septicémies …. Choc septique
  - ☞ Recherche d'une porte d'entrée infectieuse systématique.



➢ Syndrome hémorragique +++:

- Purpura pétéchial, ecchymotique
- Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
- Hémorragies graves qui met en jeu:
  - ° le pronostic fonctionnel (oculaire)
  - ° le pronostic vital (hémorragies cérébrales)





2 - Syndrome tumoral :

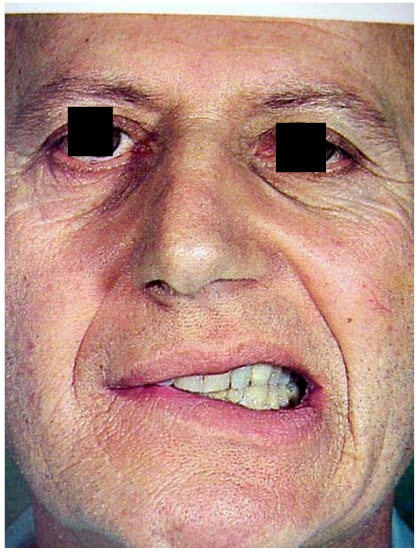
➔ *inconstant, plus tardif*
10^{12} cellules leucémiques dans l'organisme

➢ **Douleurs osseuses :**
- rares sauf chez l'enfant
- chlorome : tumeur ostéolytique verte

➢ **Splénomégalie** :
- absente ou modérée+++
- splénalgies

➢ **Adénopathies et Hépatomégalie** + rares

➢ **Autres localisations :**



☞ ***neuro-méningées***
LAM4 hyperleucocytaire

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

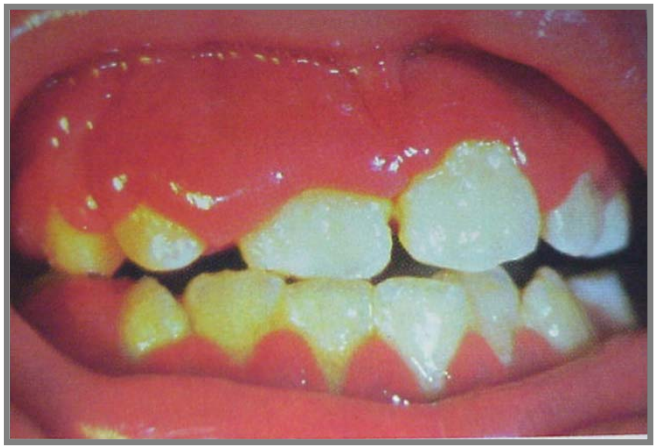
☞ ***LCR : cellules blastiques + hypoglycorachie***

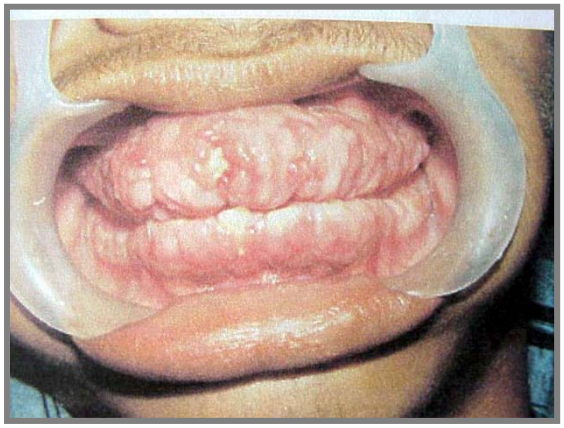
☞ ***cutanées "leucémides" (M4)***

taches rosées violacées
érythrodermie diffuse ou papules

☞ ***gingivales (M4)***

☞ ***Chloromes***





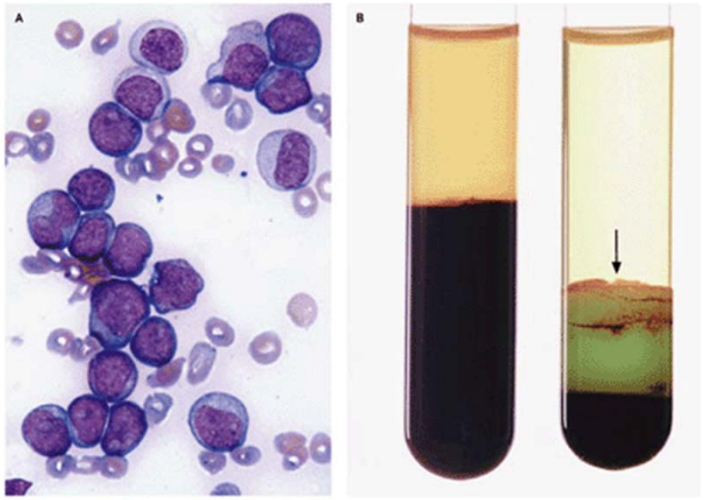
3 - Complications :

➢ 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 OAP
  - ☞ hépatique

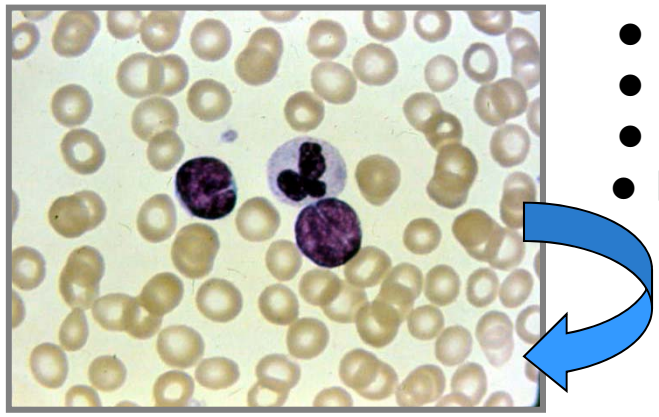
- URGENCE thérapeutique
  ne pas transfuser avant la chimiothérapie



C - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1 - NFS

☞ forme typique évoque le diagnostic :



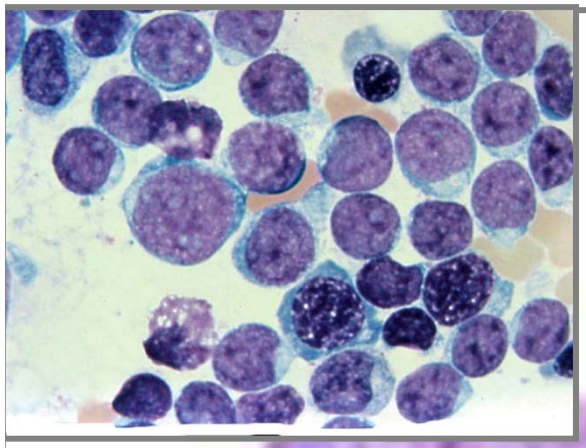
- **anémie** normochrome, normocytaire, arégénérative
- **thrombopénie** +/- (< 50 000/mm^3 : risques hémorragiques)
- **neutropénie** < 500/mm
- **leucocytose**
  - ° hyperleucocytose > 30 000 à 500 000/mm^3
    + blastose circulante avec hiatus leucémique.

☞ forme moins typique:

- ° pancytopénie sans blastose circulante
- ° cytopénie isolée

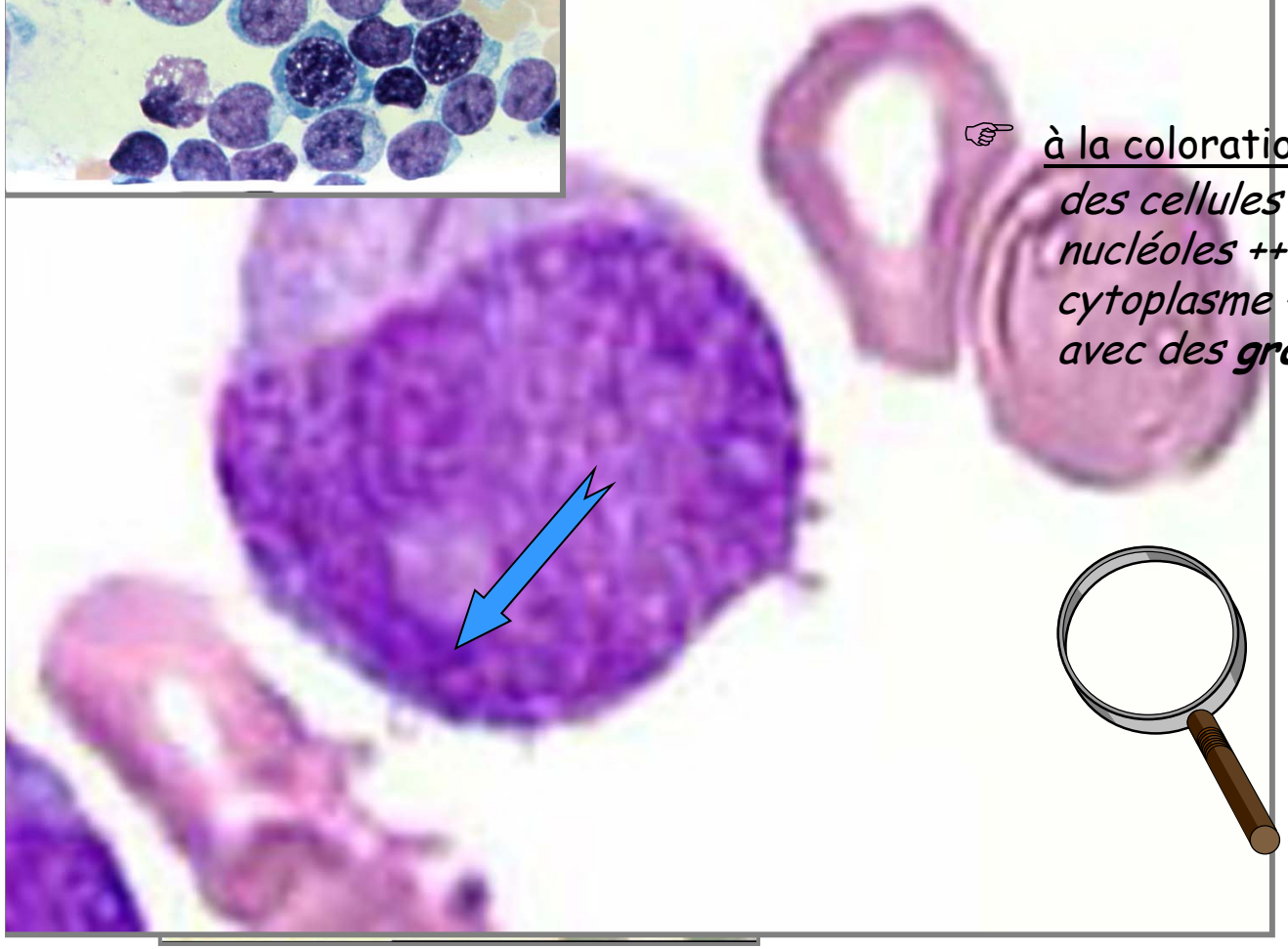
➢ ***faire un myélogramme systématique***

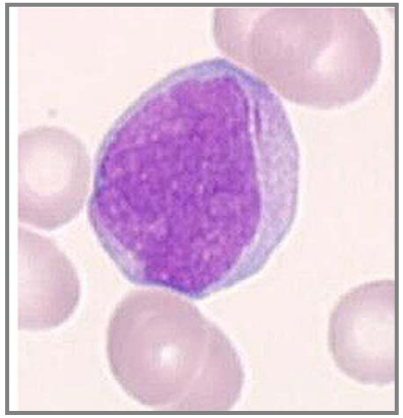
2 - MYÉLOGRAMME affirme le diagnostic :



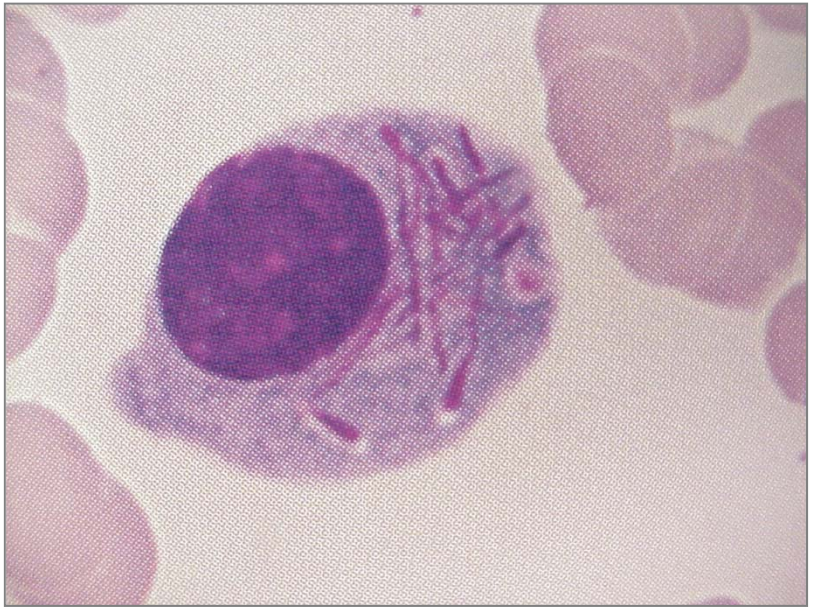
1- moelle riche
2 - diminution des lignées hématopoïétiques normales
ou lignée blanche dysmorphique
3 - envahissement de blastes > 20 % à 90 %

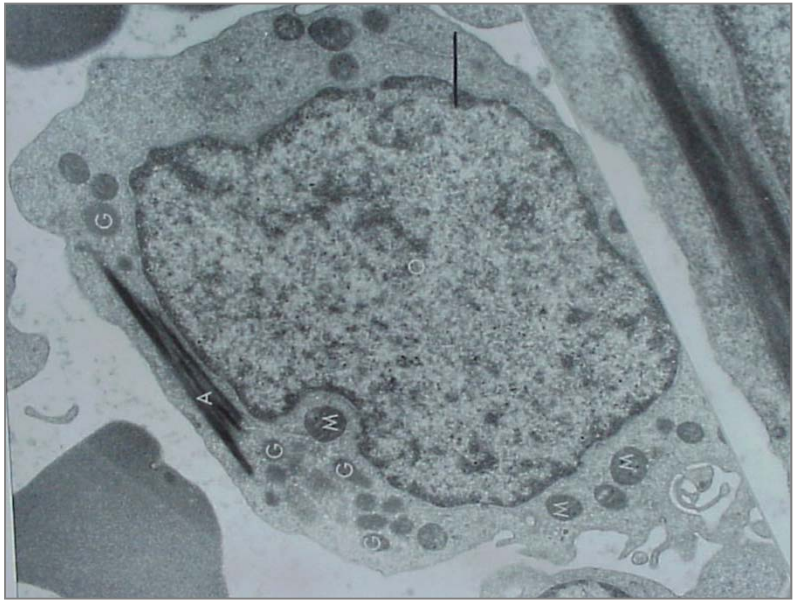
☞ à la coloration de May-Grünwald-Giemsa
des cellules jeunes à chromatine fine
nucléoles +++
cytoplasme +/- abondant
*avec des **granulations** + corps d'Auer*





LAM : corps d'Auer

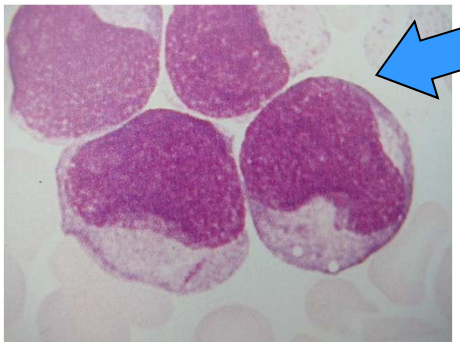




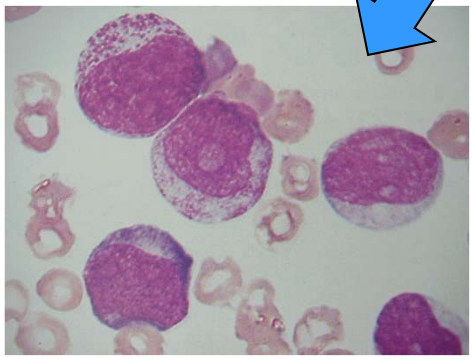
➢ **typage des blastes:**

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

LAM1 myéloblastique sans différenciation



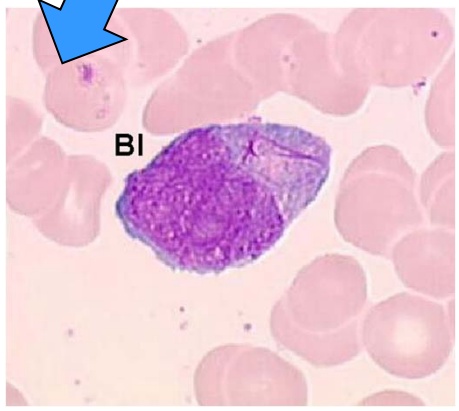
LAM2 myéloblastique + différenciation myéloïde

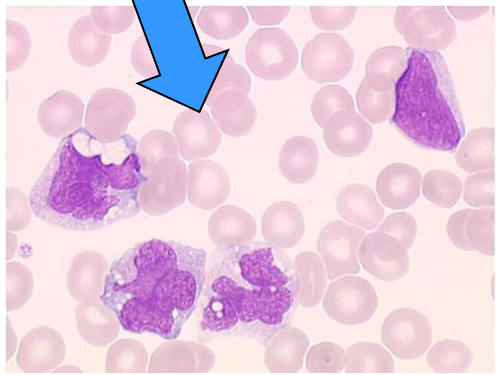


LAM3 promyélocytaire

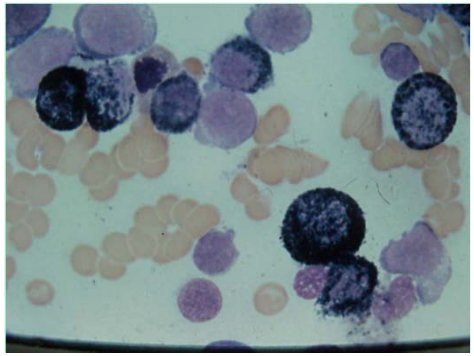
LAM4 myélomonocytaire

LAM5 monoblastique





➢ typage des blastes:



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

LAM1 myéloblastique sans différenciation

LAM2 myéloblastique + différenciation myéloïde

LAM3 promyélocytaire

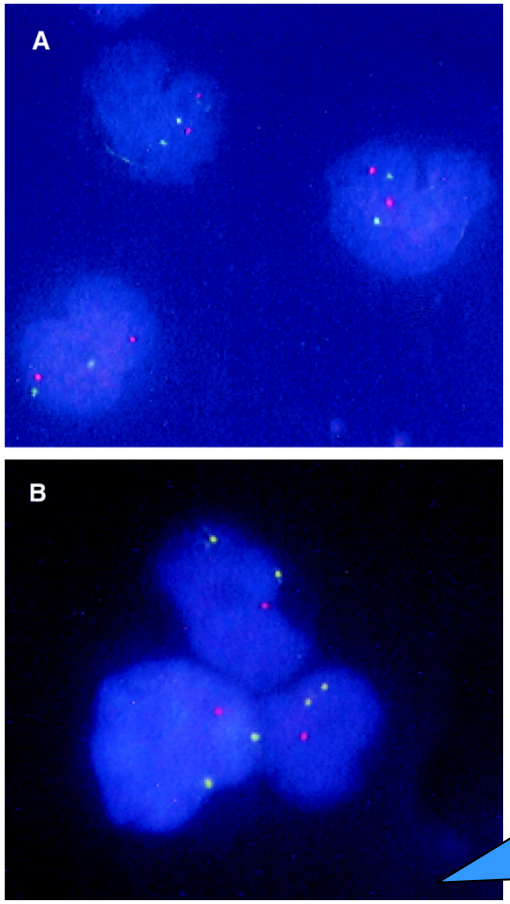
LAM4 myélomonocytaire
LAM5 monoblastique

LAM6 érythroleucémie
LAM7 leucémie à mégacaryoblastes
LAM inclassables ou multiphénotypiques (10%)

☞ **cytoplasmique:**

* cytochimique :

myéloperoxydases + => élimine les LAL
estérases+ inhibables par Fluorure de Na => LAM5



☞ **membranaire** par Ac monoclonaux dirigés contre

- les Ag membranaires cellules souches *(CD34)*
- les Ag membranaires myéloides *(CD33,CD13, CD16)*
- les Ag membranaires érythroïdes *(glycophorine)*
- les Ag membranaires mégacaryocytaires *(CD41)*

☞ **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 (avec primers spécifiques) ou par FISH
- facteurs pronostics ++++

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

b) Bilan métabolique :

- hyperuricémie sg + U
- lysosyme sg + U ↗ (LAM4/5) +++
- phosphorémie ↗, LDH
- rénal: potassium et risque d 'insuffisance rénale aiguë
- 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 prétansfusionnelles (HIV,HVC, HVB)
- ☞ groupage HLA patient et famille

e) Bilan général: tolérance de la chimiothérapie?

- ☞ bilan cardiaque: échographie ou fraction d 'éjection systolique **(anthracyclines sont cardiotoxiques)**

URGENCE THERAPEUTIQUE +++

Critéres de gravité:

- 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

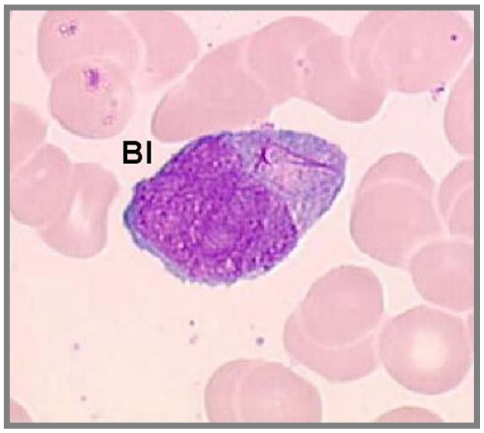
1) Selon l'âge :

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

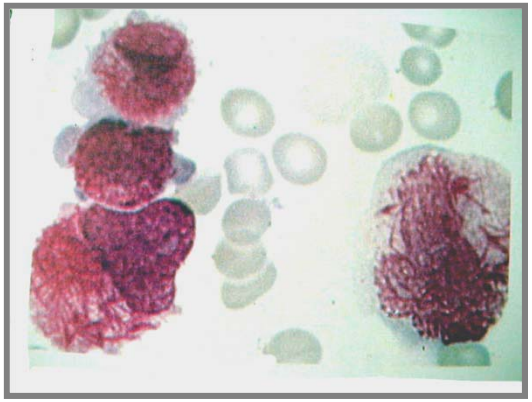
LAM pancytopénique
cyto : moelle pauvre
présence de cps d'Auer
MPO + , estérase inhibable -
formes graves: car mortalité toxique à l 'induction
5%➔25 à30%

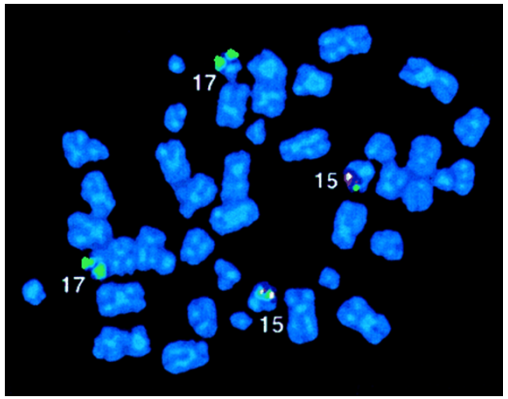
2) Selon la cytologie

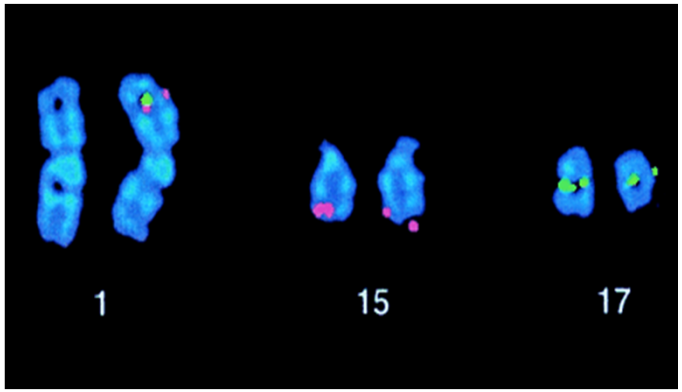
☞ *LAM 3*



- manifestations hémorragiques +++
- cyto : M3
  - très granuleuses
  - corps d'Auer en fagots
  - hypogranuleuses
- cytogénétique: t(15-17)
- mauvais pronostic : risque hémorragique

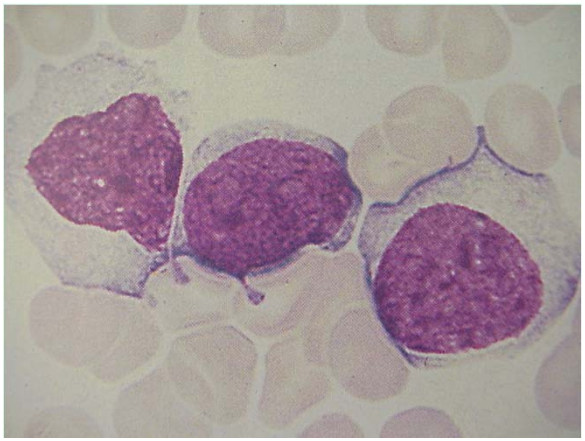






☞ *LA monoblastiques*

- fréquence — nourrissons
  sujets > 80 ans
- tumorale — gingivale
  cutanée
  méningée
- hyperleucocytaire +++
- cyto:M4/M5, esterases inhibables +
- tubulopathie au lysosyme
- mauvais pronostic



3) Formes selon la masse tumorale :

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

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

à savoir

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 pancytopénie 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 10-30 % blastes
* LAM 30 % - 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 - ***age***
2 - ***syndrome tumoral +++***
3 - ***localisation neuroméningée***
4 - ***leucocytose > 40 000/mm³***
5 - ***type cytologique défavorable:***
- ☞ **LAM < LAL**
- ☞ **LAM4/M5 < LAM1/LAM2**
- ☞ **LA inclassables, bi ou multiphénotypique**

6 - ***Caryotype*** :
- ☞ **bon pronostic :** *t(15-17)*, *inv 16*, *t (8,21) = LAM2*
- ☞ **mauvais pronostic :** *anomalies du 5 et du 7*, *cassures multiples*

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, 2009

- LAM CG normale 50%
  - Idem pour les pertes du X /Y
    - ***OS 4ans: 41%***
- LAM CG anormale 50%
  - 13% avec une anomalie CBF :
    - 7% t (8 ;21)
      - ***OS* 4ans = 63 %**
    - 6% inv(16)
      - ***OS* 4ans = 70 %**
  - 37% avec une anomalie non CBF
    - ***OS* 4ans = 21 %**
    - monosomie autosomale :
      - *1monosomie:* ***OS* à 12 %**
      - 2 monosomies et plus **OS 3 %**

- *CG anormalies de structures*
  - *OS* à 11 % 2 anomalies
  - *OS* à 24 % 1 anomalie.
- CG complexe
  - *OS* à 7 % avec monosomie
  - *OS* à 25% sans monosomie

- le plus mauvais PN est un indice MK défini par
  - au moins 2 monosomies autosomales
  - une seule monosomie avec au moins une anomalie de structure
- Classification PN:
  - OS globale des 1 975 patients est à 37 %.
  - LAM CBF *OS* à 66 %,
  - LAM à caryotype normal ou avec perte isolée d'un gonosome *OS* à 41 %,
  - LAM à caryotype anormal mais MK négatif *OS* à 26 %
  - LAM à caryotype anormal MK positif *OS* à 4 %,