

Université ABOU BAKER BELKAID TLEMCEM
Faculté de médecine Benzerdjeb Benaouda
Unité onco-hématologie
étudiants 4^{ème} année médecine

Les leucémies aiguës

Présenté par: Dr HOUTI
née GUERD.N
Maitre de conférences A
en hématologie

OBJECTIFS

- **Identifier** les signes cliniquobiologiques d'une leucémie aigue
- **Confirmer** le diagnostic par des examens complémentaires pertinents.
- **Rechercher** les complications et les facteurs pronostics
- **Connaitre** les principes de la prise en charge thérapeutique

Plan

I- Définition.Généralités

II- Epidémiologie

III- Physiopathologie

IV. Clinique

V- Diagnostic: positif/ différentiel

VI- Classification

VII-complication , Evolution

VII- Pronostic

VIII- Traitement

IX- Résultats

I- Définition. Généralités

- Les leucémies aiguës → hémopathies malignes → Prolifération médullaire par un clone de cellules hématopoïétiques **immatures** bloquées à un stade précoce de leur **différenciation** → (blastes).
- On distingue les leucémies aiguës **myéloblastiques** et les leucémies aiguës **lymphoblastiques**
- Urgence diagnostic et thérapeutique.
- Le caractère **aiguë** → l'installation rapide des signes cliniques ou biologiques.
- le caractère **léta** → les complications qu'elles engendrent.

II- Epidémiologie

❖ **LAL** apanage de l'enfant +++

- 30-35% des cancers de l'enfant.
- 85% des LA de l'enfant .
- Second pic de fréquence après 60 ans.
- on distingue les **LAL de la lignée B** et les **LAL de la lignée T**.

❖ **LAM** est plus fréquente chez l'adulte(Incidence $3/10^5$ H /ans),augmente régulièrement avec l'âge (médiane 65 ans).

En Algérie :

LAM : 1,9 cas / 10^5 habitants. LAL : 0,47 cas/ 10^5 habitants

Étiopathogénie:

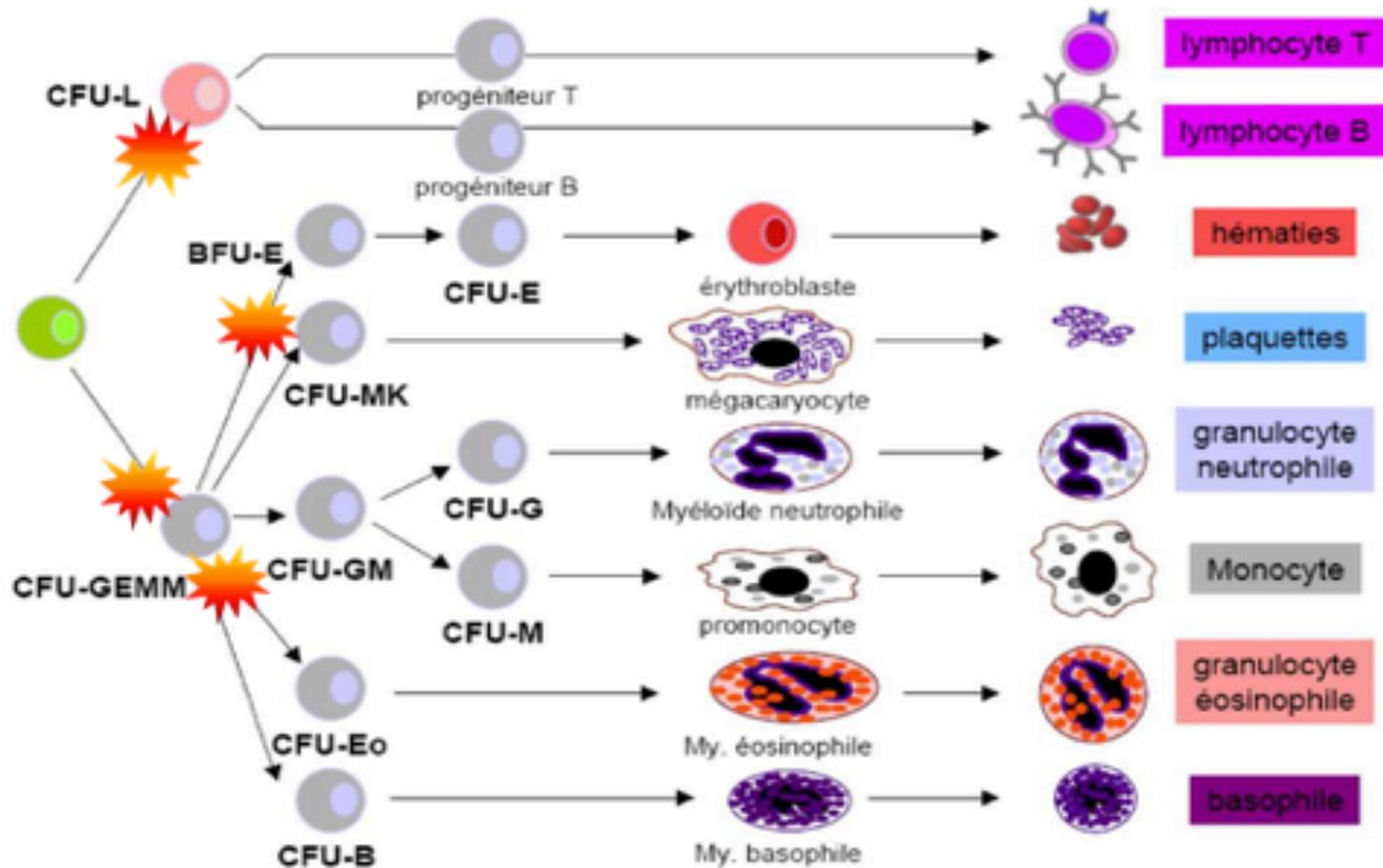
L'étiologie est inconnue ; des facteurs de risque leucémogènes ont été identifiés.

- Pathologies génétiques constitutionnelles: Trisomie 21, anémie de Fanconi
- Expositions toxiques environnementales: Radiations ionisantes, benzène, solvants organiques
- Agents chimiothérapeutiques: Alkylants ,inhibiteurs de la topo-isomérase II
- Antécédents personnels d'hémopathie: Syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs...
- Antécédents familiaux: de leucémie aigue chez un jumeau monozygote
- Viral :EBV pour la LAL

III- Physiopathologie:

1. oncogène

Les compartiments de l'hématopoïèse



cellule souche

PROGENITEURS

PRECURSEURS

cellules matures

LES MUTATIONS À L'ORIGINE DE LA PROLIFÉRATION ET DU BLOCAGE DE LA DIFFÉRENCIATION...

MUTATIONS ABOUTISSANT À UNE PROLIFÉRATION CELLULAIRE	MUTATIONS BLOQUANT LA DIFFÉRENCIATION
<p><i>FLT3</i> <i>KIT</i> <i>RAS</i> <i>PTPN11</i> <i>JAK2</i></p>	<p><i>PML-RARA</i> <i>RUNX1-RUNX1T1</i> <i>CBFB-MYH11</i> <i>MLL fusions</i> <i>CEBPA</i></p>

2. Physiopathologie:

La présence d'anomalies cytogénétiques et moléculaires au niveau des cellules hématopoïétiques immatures :

1. Blocage de la différenciation
2. Stimulation de la prolifération et inhibition de l'apoptose

Leucémie aiguë

Envahissement de la moelle osseuse par des cellules cancéreuse (Blastes)

Syndrome d'insuffisance médullaire (anémie, infection, hémorragie)

Passage des blastes dans le sang

Hyperleucocytose

Accumulation des blastes dans les organes hématopoïétiques/et non hématopoïétiques

Syndrome tumoral (ADP, SPMG, HPMG, douleurs osseuse).
Peau, gencive, SNC

IV- Etude clinique

A-Circonstance de découverte: le début svt aiguë (quelques semaines) :

- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Syndrome d'insuffisance médullaire
- ✓ Douleurs osseuses
- ✓ Syndrome tumoral
- ✓ Complications métaboliques secondaire à un syndrome de lyse tumorale

B- Examen clinique:

Recherche un **syndrome d'insuffisance médullaire** et **des manifestations tumorales**

Insuffisance médullaire:

- **Syndrôme anémique** (asthénie , pâleur , dyspnée d'effort ...)
- **Syndrôme infectieux** (angines , stomatite,)
- **Syndrôme hémorragique** (purpura ,épistaxis, gingivorragie, CIVD...)



Manifestations tumorales: inconstantes

- Hypertrophie des organes hématopoïétiques (ADP, SPM...)
- Atteinte cutanée (papules leucémides)
- hypertrophie gingivale évocatrice de leucémie aigüe monoblastique .
- atteinte des gonades (testicules, ovaires) : surtout lors des rechutes des LAL.
- Manifestations neuro-méningées (HIC , crise convulsive , paralysie d'un nerf).
- chlorome: masse tumorale de siège variable de nature myéloblastique
- Douleur osseuse++



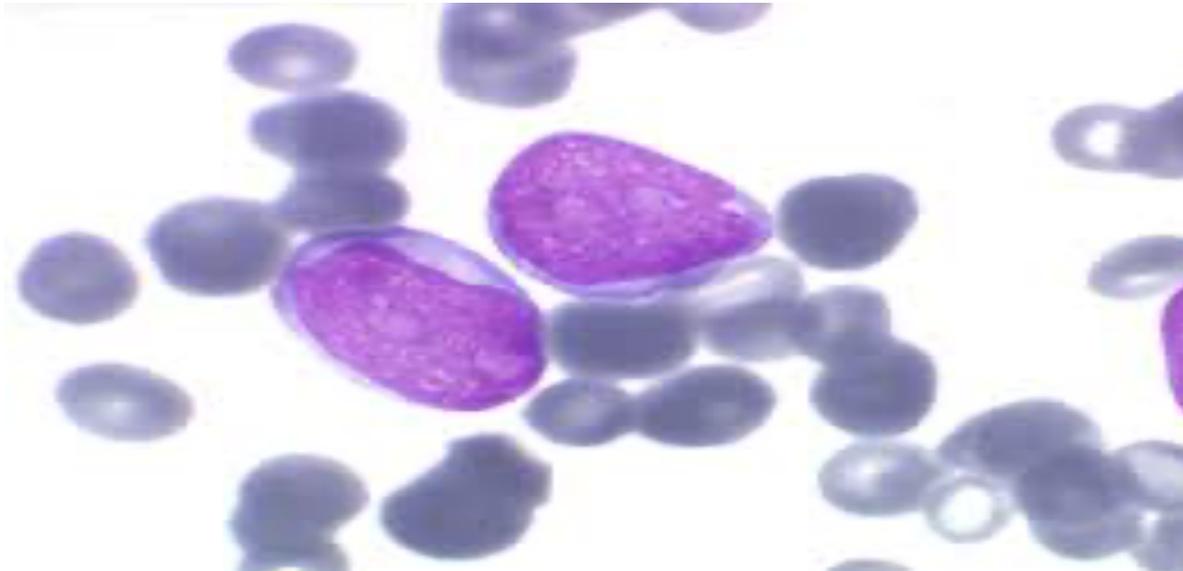
C- Examen biologique:

FNS: Anémie souvent constante.

Taux des globules blancs variable (normal ou élevé (passage des blaste dans le sang) parfois une leucopénie .

Taux de plaquettes normal le plus svnt diminué.

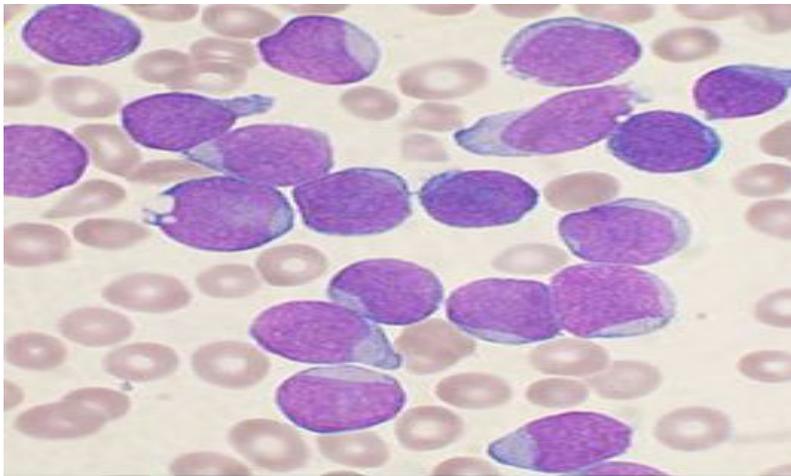
FSP: La présence des blastes → → leur absence n'élimine pas le diagnostic.



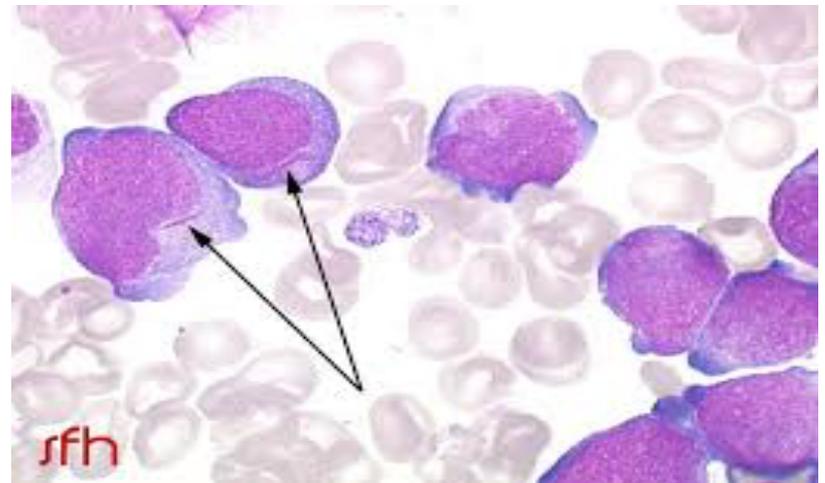
FSP

Myélogramme: +++ confirme le diagnostic

Présence un taux blastes $\geq 20\%$ dans la moelle osseuse



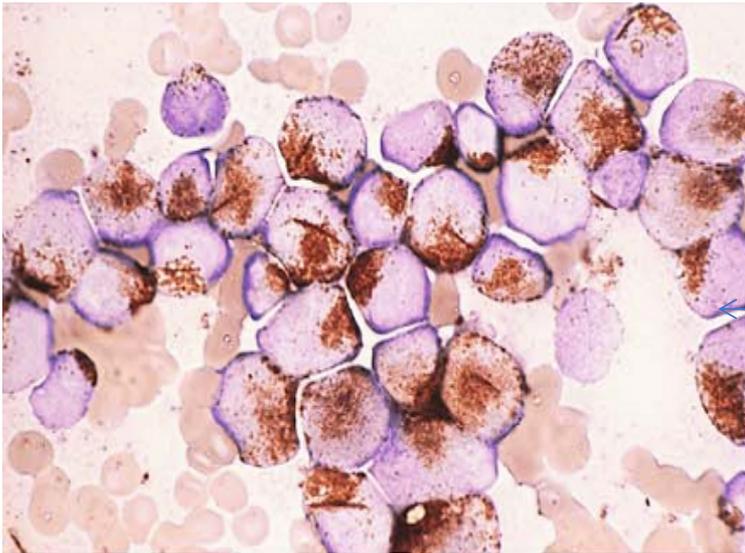
Leucémie aiguë lymphoblastique



Leucémie aiguë myéloblastique

Coloration cytochimique:

- ❖ Myeloperoxydase ou Noir soudan, **positive si blastes >3%:**
 - ✓ Positive dans les LAM sauf les LA Indifférenciée (LAM0), érythroleucémie (LAM 6) et LA mégacaryocytaire (LAM 7)
 - ✓ négative dans les leucémies aiguës lymphoblastiques
- ❖ Estérases positive dans les LAM4,LAM5



Leucémie aiguë myéloblastique:
**Coloration cytochimique (MPO)
positive**

Cytométrie de flux: Indispensable au diagnostic , recherche l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires et ou intra cytoplasmiques.

précise le type de la leucémie aiguë et son classement.

Caryotype :Intérêt pronostic++

- Recherche les anomalies chromosomique dans 50-60 % des cas (anomalies de nombre ou de structure (délétions, translocations).
- permet de classer cytogénétiquement les leucémies aiguës (classification OMS).

Biologie moléculaire:+++ Intérêt pronostic

- (duplication , mutation FLT3, NPM1, IDH1, IDH2, RUNX1, CFBF,transcrit BCR-ABL...).
- Intérêt dans le suivi de la maladie résiduelle après

Traitement

- Intérêt thérapeutique → avènement des thérapies ciblées
- **NGS**(Next generation sequencing) +++

autres: bilans à la recherche de complications ex:

- PL à la recherche d'atteinte neuroméningée
- bilan d'hémostase à la recherche de CIVD...
- Bilan métabolique (kaliémie , natrémie...)

V. Diagnostic

1. Diagnostic positif

- ❑ Evoqué : insuffisance médullaire d'installation aigue +/- syndrome tumoral
- ❑ Confirmé: Myélogramme blastes médullaire $\geq 20\%$ (en absence de NGS)
- ❑ Immunophénotypage par cytométrie de flux permet de:
 - classer les LAL en LALB et LALT
 - les LAM indifférenciées cytologiquement

listed. Another key change, as indicated above, is the elimination of the 20% blast requirement for AML types with defining genetic abnormalities (with the exception of AML with *BCR::ABL1* fusion and AML with *CEBPA* mutation). Removal of the blast cutoff requires correlation between morphologic findings and the molecular genetic studies to ensure that the defining abnormality is driving the disease pathology. This approach was deemed more appropriate than assigning another arbitrary lower bone marrow blast cutoff. A third component of the new structure is the introduction of a section on AML with *other defined genetic alterations*, a landing spot for new and/or uncommon AML subtypes that may (or may not) become defined types in future editions of the classification. As

2. Diagnostic différentiel

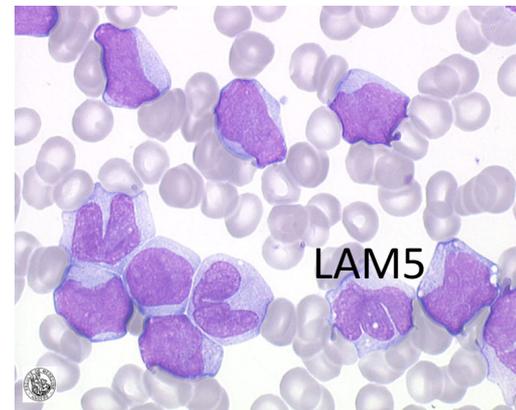
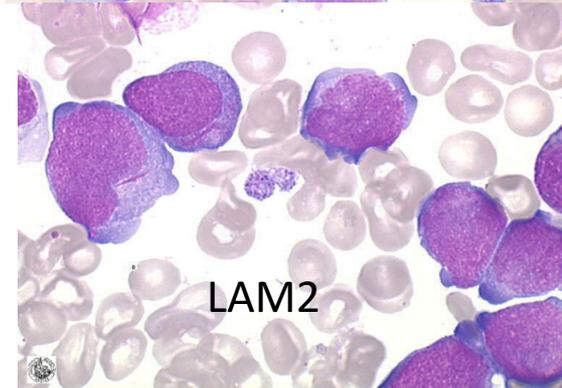
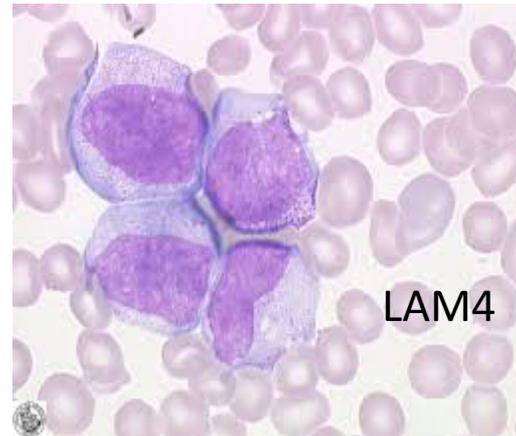
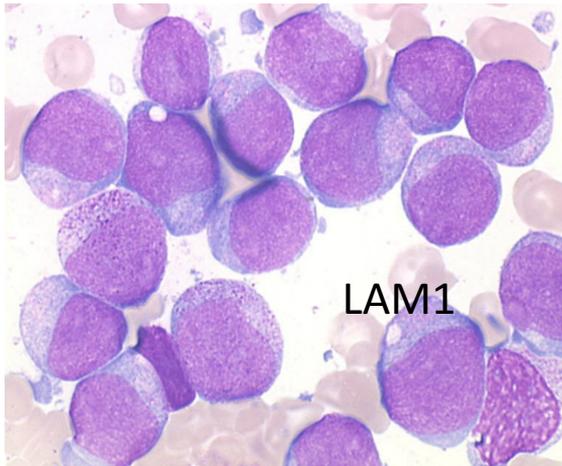
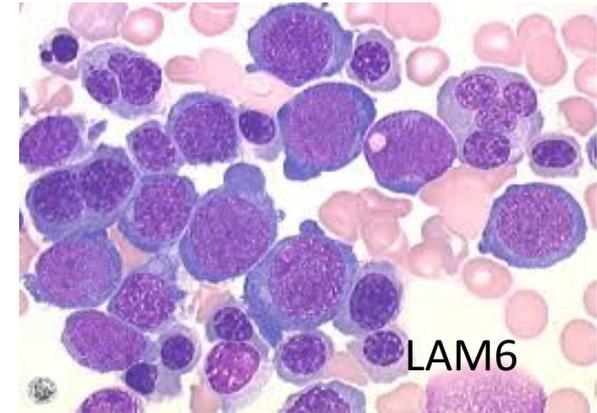
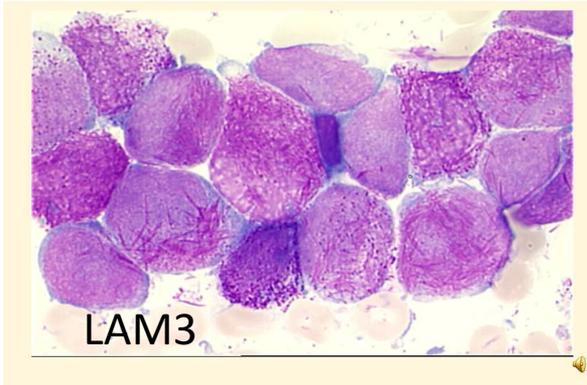
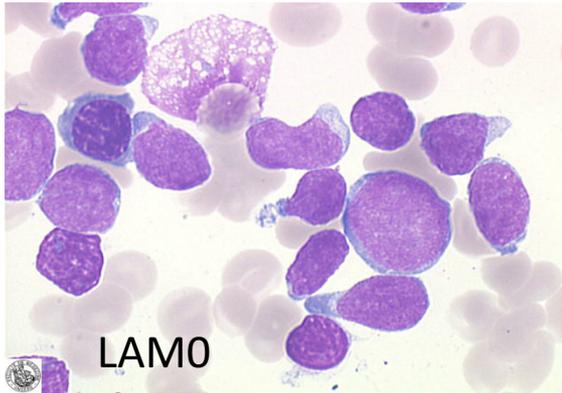
- **Insuffisance sanguine** : , aplasie médullaire , métastase médullaire d'un cancer solide
- **ADP**: Infectieuses (TBC, MNI, HIV...)
syndrome lymphoprolifératif (HDK,LLC, LNH...)
- **SPM**: Syndrome myéloprolifératif, Infection, LNH, LLC...
- **Hyperleucocytose** : Infection, MNI, LMC, LLC, LNH leucémisé..

V.CLASSIFICATION

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAM: FAB

Type FAB	Définition	peroxydase / noir soudan	esterase
LAM0	Indifférenciée	–	–
LAM1	Sans maturation	+	–
LAM2	Avec maturation	++	–
LAM3	promyélocytaire	++	–
LAM4	Myélo monocytaire	+	+ ++
LAM5	monoblastique	+/-	+++
LAM6	érythroleucémie	–	
LAM7	mégacaryocytaire	–	

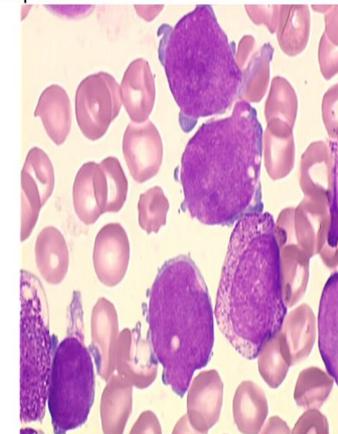
Au cours des LAM3 la difficulté cytologique sanguine est le plus souvent levée avec l'examen médullaire



LAM 7

(LA mégacaryocytaire)

- Mégacaryoblastes
- Reconnaissance par AC monoclonaux et/ou détection d'activité peroxydasique en microscopie électronique



La classification OMS 2016: Regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires:

1/LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

2/LAM avec dysplasie multilignée

3/LAM secondaires à une chimiothérapie

4/Autres types de LAM , que l'on classe suivant la formulation du groupe FAB.

5/Sarcome myéloïde

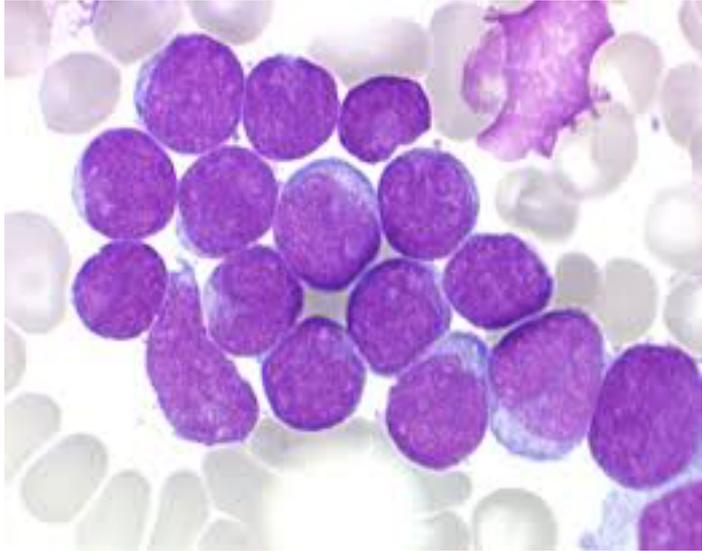
6/ Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down (trisomie 21)

LA CLASSIFICATION OMS 2022 DES LAM

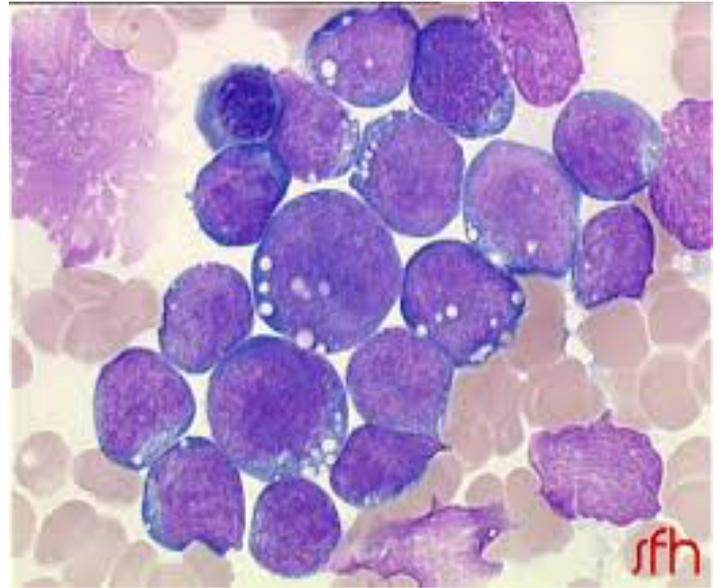
Avec anomalies génétiques définies	Définies selon le niveau de différenciation
<ul style="list-style-type: none"> •Leucémie aiguë promyélocytaire avec PML::RARA <ul style="list-style-type: none"> •LAM avec RUNX1::RUNX1T1 •LAM avec CBFβ::MYH11 •LAM avec DEK::NUP214 •LAM avec RBM15::MRTFA (anciennement RBM15::MKL1) <ul style="list-style-type: none"> •LAM avec BCR::ABL1 •LAM avec réarrangement de KMT2A <p>LAM avec réarrangement de MECOM LAM avec réarrangement de NUP98 LAM avec mutation de NPM1 LAM avec mutation de CEBPA LAM avec anomalies de type myélodysplasie Mutations somatiques : ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, et/ou ZRSR2 Anomalies cytogénétiques : caryotype complexe (> 3 anomalies), del(5q) ou perte de 5q due à une translocation déséquilibrée, -7/del(7q), ou perte de 7q due à une translocation déséquilibrée, del(11q), del(12p) ou perte de 12q due à une translocation déséquilibrée, -13/del(13q), del(17p) ou perte de 17p due à une translocation déséquilibrée, i(17q), idic(X)(q13) LAM avec autre altération génétique définie</p>	<p>LAM avec différenciation minimale LAM sans maturation LAM avec maturation Leucémie aiguë avec basophiles Leucémie aiguë myélomonocytaire Leucémie aiguë monocytaire Leucémie aiguë érythroïde Leucémie aiguë mégacaryoblastique</p>

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES **LAL**: **FAB**

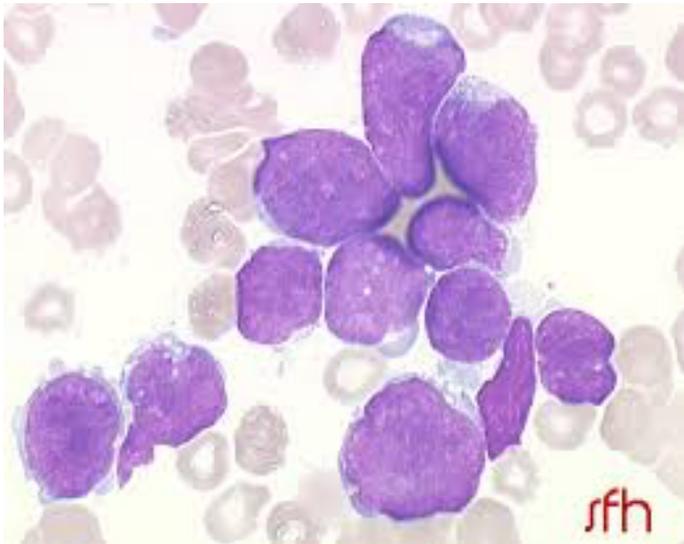
TYPE	L1	L2	L3
Taille	Petite homogène	Grande hétérogène	Grande homogène
Rapport N/P	élevé	Moins élevé	moyen
Noyau	régulier, normal	irrégulier, encoché	régulier, rond ou ovale
chromatine	homogène	variable	variable
Nucleole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
cytoplasme	Basophilie faible	variable, parfois intense	très intense
vacuoles	présence variable	présence variable	présentes et volumineuses



LAL1



LAL3



LAL2

Classification de l'OMS 2016

- Utilise une classification immunophénotypique selon l'expression ou de l'absence de divers antigènes.
 - **LAL B** (> 85 % des cas chez l'adulte)
 - **LAL T** (10-15 % des cas chez l'adulte).

VI. Complications

métaboliques : à rechercher systématiquement par :

Ionogramme sanguin, acide urique ,Bilan rénal, calcémie , phosphatémie

Infectieuses : en cas de fièvre

prélèvement de gorge et de tout foyer infectieux, coproculture si diarrhée.

Prélèvements microbiologiques : hémocultures, ECBU

TTX, scanner thoracique à la recherche infection pulmonaire (aspergillose+++)

Hémorragiques

Bilan d'hémostase :CIVD , FO

Leucostase: associée aux formes hyperleucocytaires (ex: leucostase pulmonaire (détresse respiratoire) ou cérébrale (signes neurologiques), aggravée par la transfusions érythrocytaires).

EVOLUTION

- ❖ En absence de traitement ➡ la leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines (complications hémorragiques et/ou infectieuses ++)
- ❖ Sous TRT spécifique : obtention de rémission prolongée, mais risque de rechute. Guérison par allogreffe de CSH.

VII- Pronostic:

Facteurs pronostics des LAM

- L'âge : plus le patient est âgé (>60 ans) plus les risques d'échec sont importants
- La présence de comorbidités.
- Le caractère secondaire de la LAM.
- Hyperleucocytose initiale $> 30 \times 10^9/l$;
- Type cytologique et immunophénotypique: meilleur pronostic les formes M3 et M4 éosinophiles, plus mauvais pronostic des formes M0 et M7 ; et les formes biphenotypiques
- La réponse au traitement d'induction et la possibilité ou non de l'allogreffe.

❑ Anomalies cytogénétiques et moléculaires clonales dans les **LAM:**

➤ **Bon pc**

- la translocation t(15 ;17) caractéristique de la LAM 3
- la translocation t(8 ;21) retrouvée dans environ 25 % des LAM 2
- l'inversion du chromosome 16 caractéristique de la LAM 4

➤ **Mauvais pc**

- Délétion 5 et/ou 7, les trisomies 8, les anomalies du chromosome 11 [(bande (11q23)], ou les remaniements chromosomiques complexes, qui sont associés aux transformations aiguës d'AREB et aux LAM secondaires ;

- **pronostic intermédiaire** : les caryotypes normaux

Facteurs pronostics des LAL

- ✓ **Age < 12 mois > 10 ans** ++ et après 60 ans essentiellement en raison de la fréquence du chromosome Ph1 dans cette catégorie d'âge.
- ✓ **Les formes hyperleucocytaires** > 50 Giga/l.
- ✓ **le syndrome tumoral et élargissement médiastinal.**
- ✓ **atteinte neurologique d'emblée**
- ✓ **les critères immunologiques:** CD 10 ou CALLA négatif et les LA biphénotypiques
- ✓ **les critères cytogénétiques :** Hypoploïdie ; t(9 ;22) ; t(4 ;11) ; t(1 ;19) chez l'adulte. Alors que l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes) est de bon pc.
- ✓ **les critères de réponse à la thérapeutique :** corticorésistance et chimiorésistance
- ✓ **maladie résiduelle** importante à l'issue de l'induction

VIII- Traitement

But :

- maintenir le patient en vie par une réanimation hématologique
- Obtention rémission complète: par une chimiothérapie d'induction
- Eviter les rechutes par un traitement de consolidation
- Viser la guérison: greffe MO

Traitement symptomatique

- Anémie: transfusion des CG.
- Thrombopénie avec risque syndrome hémorragique : transfusion des plaquettes (CUP,CSP).
- Syndrome Infectieux: isolement, hygiène corporelle, bains de bouche, Traitement antibiotiques et antifongiques préventif.
- Si $t^{\circ} > 38$ → recherche foyers infectieux → ATB large spectre adapter ultérieurement antibiogramme .
- Hyperleucocytose: hyperhydratation 3 L/m² et hypourécimiant .

traitement spécifique

- **Traitement d'induction** : a pour but de réduire la masse tumorale avec moins de **5%** de blastes en médullaire et de restaurer une hématopoïèse normale.
- **Traitement de consolidation** : a pour but de réduire la maladie résiduelle
il dépend du **type de leucémie** , de **l'âge** ,**des facteurs pronostiques** et de **l'existence d'un donneur familial HLA-identique** :
 - ✓ soit un traitement intensif avec greffe de CSH allogéniques,
 - ✓ soit un traitement de consolidation par chimiothérapie
 - ✓ soit un traitement d'entretien chez le sujet plus âgé

LAM : Le traitement comprend 2 phases

1- **Induction**: Poly chimiothérapie à dose élevé (3+7) à base d' (Aracytine + Anthracycline)

2- **Consolidation**: greffe de moelle osseuse allogénique, si contre indication prévoir consolidation par une chimiothérapie à forte dose (Aracytine)

LAL: le protocole thérapeutique de référence est le GRAALL 2005 chez l'adulte et ses dérivés (GRAAF pour les LAL ph + et le FRAAL chez l'enfant)

le traitement comprend 4 phases

1- **Préphase**: Corticothérapie (corticosensibilité)

2- **Induction**: poly Chimiothérapie à dose élevé

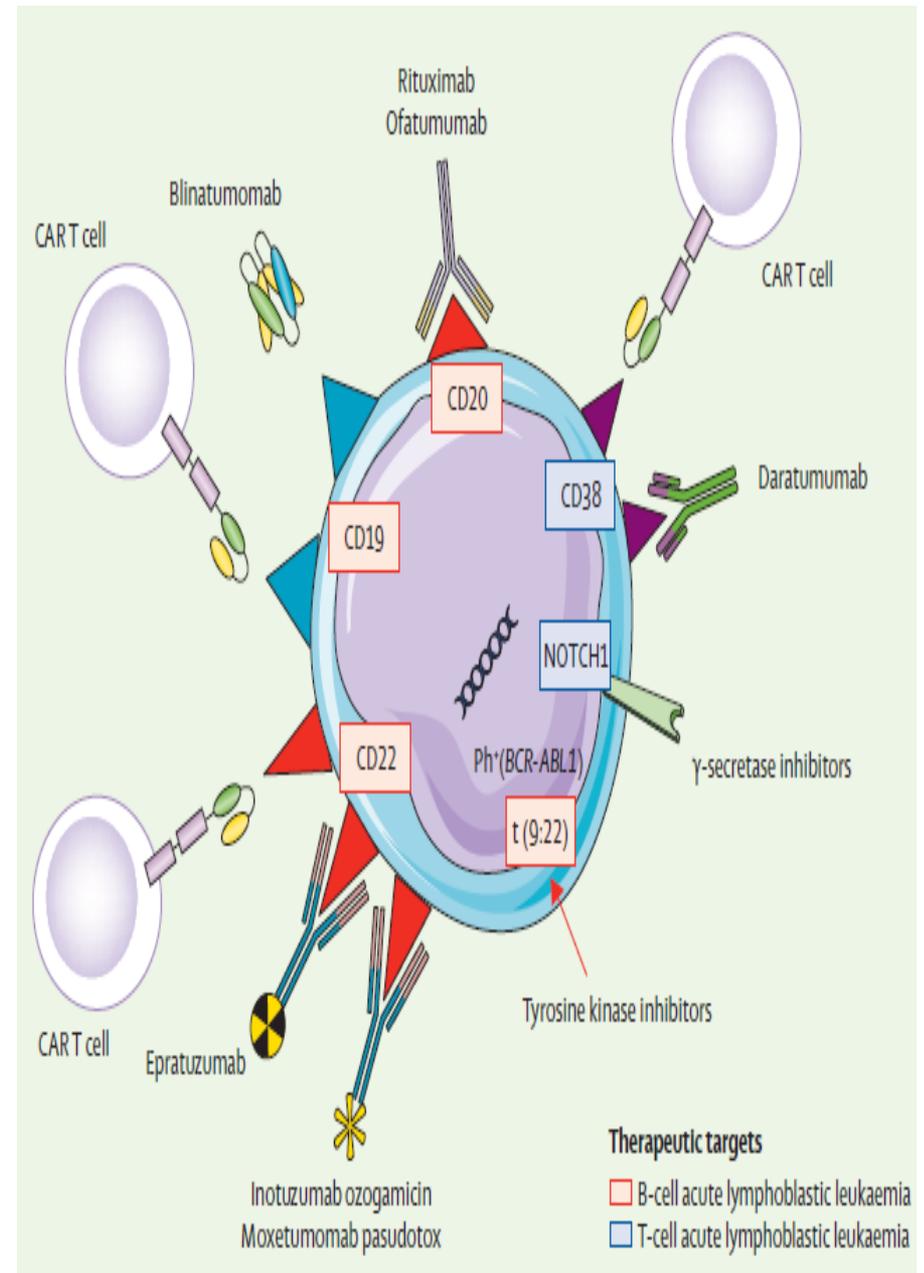
3- **Consolidation**: poly Chimiothérapie à dose élevé +/- radiothérapie encéphalique prophylactique.

4- **Entretien**: poly chimiothérapie à faible dose sur une longue durée (2 ans)

La greffe allogénique est indiquée dans les formes de mauvais pronostic.

Thérapies ciblées

- ATRA:LAM3
- Anti FLT3 : midostaurine
- ITK : si présence de transcrit BCR-ABL (Imatinib, nilotinib, Dasatinib..)
- **Rituximab** dans LAL B CD20+ (exprimé dans 30–50% des LAL B).
- **blinatumumab** anti CD19 (exprimé dans 90% des pts LALB)
- **Inotuzumab** anti CD22(exprimé dans 90% des LAL B) approuvé chez les pts LAL R/R
- **Daratumumab**, AC anti CD38, pour iradiquer la MRD dans les LAL T R/R
- **les CAR T cells** anti CD5 ou CD7 LAL T



IX Résultats

LAL de l'enfant → RC: 90 % survie à 5 ans 70% à 80%

LAL de l'adulte → RC: 80% survie à 5ans 30 à 40 %

LAM → RC 70 % . 40 % de rémission prolongé si chimiothérapie .
50 % de guérison si allogreffe

Les rechutes : surviennent le plus souvent dans les deux premières années de RC.

Le taux de nouvelle rémission est plus faible et la durée plus courte sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différentes.

Points forts

LA est une hémopathie maligne

Urgence diagnostique et thérapeutique

Clinique: Syndrome d'insuffisance médullaire et/ou manifestations tumorales

Diagnostic positif: myélogramme ≥ 20 % des blastes/ NGS (OMS2022)

Coloration cytochimique et la Cytométrie de flux: pour préciser le type de LA myéloblastique ou lymphoblastique

Caryotype et la biologie moléculaire: intérêt pronostic et thérapeutique

Abréviation: **LA:** Leucémie aiguë. **LAM:** leucémie aiguë myéloblastique. **LAL:** Leucémie aiguë lymphoblastique. **ADP:** adénopathie. **SPMG:** Splénomégalie. **HPMG:** Hépatomégalie **MPO:** Myéloperoxydase. **RC:** Rémission complète

LA NOUVELLE CLASSIFICATION PRONOSTIQUE SELON L'ELN DE 2022

PRONOSTIC	ANOMALIES GÉNÉTIQUES
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> •t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1</i> : <i>RUNX1T1</i> (mutation de <i>KIT</i> et/ou <i>FLT3</i> ne modifie pas la classification) •inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFBMYH11</i> (mutation de <i>KIT</i> et/ou <i>FLT3</i> ne modifie pas la classification) •Mutation de <i>NPM1</i> sans mutation <i>FLT3</i>-ITD (en cas d'anomalie cytogénétique défavorable à classement en groupe défavorable) •Mutation bZIP de <i>CEBPA</i> dans le cadre de lecture (mono ou bi-allélique)
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> •Mutation de <i>NPM1</i> avec <i>FLT3</i>-ITD •Absence de mutation de <i>NPM1</i> sans mutation <i>FLT3</i>-ITD (sans anomalies de pronostic défavorable) •t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3::KMT2A</i> (pas de changement en cas de mutations génétiques rares et concomitantes à risque défavorable) •Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non favorables non défavorables
Défavorable	<ul style="list-style-type: none"> •t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK::NUP214</i> •t(v;11q23.3); réarrangement de <i>KMT2A</i> (exclusion <i>KMT2A-PTD</i>) •t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i> •t(8;16)(q11.2;p13.3); <i>KATA6::CREBBP</i> •inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVII)</i> •t(3q26.2;v) ; réarrangement <i>MECOM(EVII)</i> •5 or del(5q); -7; -17/ anomalie(17p) •Caryotype complexe (> 3 anomalies chromosomiques ; en l'absence d'une autre anomalie classante ; exclusion caryotype hyperdiploïde avec > 3 polysomies sans anomalie structurale) •Caryotype monosomal (> 2 monosomies excluant la perte du X ou Y ou une monosomie autosomique associée à une anomalie chromosomique additionnelle non CBF) •Mutation <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> et/ou <i>ZRSR2</i> (pronostic non défavorable en cas d'anomalie favorable associée) •Mutation de <i>TP53</i> (charge allélique ≥ 10 %)