

**Université Ferhat Abbés 1 de Sétif**  
**Faculté de médecine de Sétif**  
**Module d'hématologie**  
**Année universitaire 2019- 2020**  
**Dr HAMOUDA. H**

## **LES LEUCEMIES AIGUES**

### **PLAN DU COURS**

1. DEFINITION

2. INCIDENCE- ETIOLOGIE

3. SIGNES CLINIQUES

3.1 Circonstances de découverte

3.2 Tableau clinique

4. SIGNES BIOLOGIQUES

4.1 Hémogramme

4.2 Médullogramme

4.3 Etude cytologique et cytochimique

4.4 Immunophénotypage

4.5 Etude cytogénétique

4.6 Autres examens

5. EVOLUTION

6. LES FORMES CLINIQUES

6.1 Les leucémies aigues lymphoblastiques (LAL)

6.2 Les leucémies aigues non lymphoblastiques (Myéloblastiques : LAM)

7. TRAITEMENT

7.1 But

7.2 Moyens et indications

7. 2.1 Traitement symptomatique

7. 2.2 Traitement anti-leucémique

8. PRONOSTIC

9. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

## 1. DEFINITION

La leucémie aigue (LA) est une hémopathie maligne, caractérisée par une prolifération de la moelle osseuse par > de 20% de cellules plus au moins immatures appelées : **Leucoblastes où blastes**, avec passage habituel dans peu de temps dans le sang et parfois envahissement des organes hématopoïétiques. Cette prolifération de cellules s'accompagne toujours d'une insuffisance médullaire.

Les blastes sont de deux types : lymphoblastes (LAL) et myéloblastes (LAM).

Les LAL et LAM ont un mode de présentation et de complications presque similaires, mais différente par l'âge de survenue, le pronostic et la méthode thérapeutique.

La LAL est plus fréquente chez l'enfant, elle est de pronostic meilleur par rapport à la LAM.

## 2. INCIDENCE- ETIOLOGIE

### - L'incidence :

- **Dans** les LAM, l'incidence mondiale est de 3- 4 cas / 100000 habitants/ an (2016), En Algérie, elle est de 1,12/ 100000 hbts/an (2018), cependant dans la LAL, l'incidence (2017) varie de 0,32 à 2/ 100 000 hbts/an. Cette dernière prédomine nettement chez l'enfant et l'adulte jeune (pic de fréquence à 4 ans), par contre chez l'adulte la LAM est plus fréquente avec un pic à 30 ans. En Algérie, comme dans le monde, elle occupe le deuxième rang en matière de fréquence après les lymphomes.

- **L'étiologie** : La cause des leucémies aigues reste inconnue, cependant il existe des facteurs où le sujet est dit à haut risque :

- Radiations ionisantes
- Intoxications au benzène et ses dérivés
- Facteurs chimiques : la chimiothérapie où autres substances chimiques leucémogènes
- Facteur héréditaire : maladie de Fanconi, déficits immunitaires

## 3. SIGNES CLINIQUES

L'expression clinique est déterminée par deux processus : l'insuffisance médullaire (IM) et le syndrome tumoral.

### 3.1 Circonstances de découverte :

Les manifestations cliniques sont d'installation rapide remontant souvent à moins de 1 mois.

- Forme complète : signes d'insuffisance médullaire et signes tumoraux
- Forme anémique : se traduit par une asthénie avec pâleur sévère
- Forme hémorragique sous forme d'hémorragies muqueuse et/ou cutanée
- Forme infectieuse : soit une angine à répétition ou répondant mal aux antibiotiques
- Forme rhumatismale : similaire a un RAA chez enfant.

### 3.2 Tableau clinique (TDD : forme complète)

► **Signes d'insuffisance médullaire** : Ils sont souvent marqués par :

- Une pâleur avec asthénie et des signes accompagnateurs (dyspnée, palpitation, lipothymie)
- Fièvre est fréquente, le plus souvent en rapport avec une infection due à la neutropénie, les foyers infectieux sont essentiellement bucco pharyngé (angine ulcéro-nécrotique) où ano-génital (abcès anal), plus rarement la fièvre peut être isolée sans foyer infectieux, elle est dite << fièvre leucémique >>.

- Syndrome hémorragique : en rapport avec la thrombopénie ; il réalise un purpura pétéchial et/ou ecchymotique avec hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies, ménorrhagies chez la femme). Dans la thrombopénie sévère il y a un risque d'hémorragies (rétinienne, méningée).

► **Signes tumoraux** : Ils sont fréquents dans les LAL et certaines formes de LAM (4 – 5) :

- Adénopathies : sont souvent diffuses, indolentes, de tailles moyennes, symétriques et mobiles
- Splénomégalie : très fréquente chez l'enfant
- Douleurs osseuses : sont fréquente chez l'enfant, et aussi les formes hyper leucocytaires (taux de GB supérieur à 100000/mm<sup>3</sup>, elles sont dues à la forte pression intra médullaire.
- Méningite dite tumorale, par envahissement, elle peut être observée d'emblé où au cours de l'évolution.

#### 4. SIGNES BIOLOGIQUES

Ils permettent d'affirmer le diagnostic de leucémie aigue et de préciser le type cytologique.

##### 4.1 Hémogramme :

Il met en évidence deux ordres de signes : une insuffisance sanguine qui est le reflet de l'insuffisance médullaire et la présence de cellules blastiques, signe de la prolifération maligne.

- Le taux de GB est variable : très souvent augmenté supérieur à 50 000/mm<sup>3</sup>, il peut être normal ou diminué. La neutropénie est constante (inférieure à 1500/mm<sup>3</sup>).
- L'anémie est souvent sévère (Hb : 4- 8 g/dl), elle est normocytaire normochrome aregénérative
- La thrombopénie inférieure à 50000/mm<sup>3</sup> voir moins de 20 000/ mm<sup>3</sup>
- Le frottis sanguin montre habituellement des blastes en nombre variable d'autant plus nombreux que l'hyperleucocytose est importante, comme ils peuvent être absents au niveau du sang périphérique.

##### 4.2 Médullogramme :

Il permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de leucémie aigue, donc il est indispensable.

Il montre l'envahissement de la moelle par les cellules blastiques avec un % allant de 20 à 100%

##### 4.3 Etude cytologique et cytochimique

Elles permettent de préciser le type de leucémie aigue : Lymphoblastique (LAL) et myéloblastique (LAM).

- **Cytologiquement au MGG** (May Grünwald Giémsa):

- o Les lymphoblastes sont des cellules jeunes à noyau nucléolé et a cytoplasme non granulaire
- o Les myéloblastes sont des cellules jeunes beaucoup plus grandes à cytoplasme granulaire

- **Coloration cytochimique** : Parfois utile pour différencier la LAL d'une LAM

\* Dans la **LAL** : la coloration au PAS (Acide Periodique Schiff) est positive et la coloration avec peroxydase et /où Noir soudan toujours négative

\* Dans la **LAM** c'est l'inverse : PAS négatif, et peroxydase et noir Soudan sont positif.

**4.4 Immunophénotypage** : C'est l'utilisation de marqueurs (des anticorps- CD : clusters) pour reconnaître les antigènes (CD) de surface et même intracellulaire. L'intérêt cet examen :

- Différencier une LAL de phénotype T d'une LAL de phénotype B.

- Déterminer l'appartenance des leucémies aigues indifférenciées (LAM où LAL)

- Il a une place dans la classification des LA surtout LAM appartenance, ont été identifié par cet examen.

-Les marqueurs myéloïdes (LAM) sont CD13, CD33, CD117, MPO ; certains sont spécifiques comme CD41, CD61 pour la LAM7, le CD235a pour la LAM6.

- Les marqueurs lymphoïdes (LAL) : certains sont spécifiques T (CD3, CD2, CD7) D'autres B (CD19, CD22, CD79a).

#### 4.5 Etude cytogénétique :

Certaines anomalies chromosomiques ayant une spécificité mais pas absolue à certains types de leucémie aigue. Cependant l'intérêt de cet examen est beaucoup plus pronostic : parmi les anomalies les plus fréquentes et connues :

- Translocation (T) dite t (9, 22) dans les LAL1 et LAL2
- T (8, 14) dans la LAL3
- T (8, 21) dans la LAM2
- T (15, 17) dans la LAM3
- T (6, 9) et inversion du chromosome 16 dans la LAM4.

#### 4.6 Autres examens :

- La ponction lombaire avec étude cytologique et biochimique du LCR doit être systématique avant tout traitement (intérêt : recherche d'un envahissement méningé par les cellules blastiques).
- Bilan d'hémostase à la recherche d'une CIVD dans les formes hémorragiques, surtout dans la LAM3.
- Bilan métabolique a la recherche du syndrome de lyse (hyper uricémie, hypercalcémie et/ou hyperkaliémie) surtout dans les formes hyper leucocytaires.
- Bilan pré thérapeutique : groupage ABO Rhésus et phénotypé, glycémie, bilan cardiaque et rénal.

### 5. EVOLUTION

- **Sans traitement** : La maladie est constamment mortelle en quelques jours à quelques semaines.

- **Avec traitement** :

- L'évolution peut se faire vers la rémission complète (RC), qui est définie par la disparition des signes cliniques et biologiques de l'insuffisance médullaire, disparition des blastes du sang et la chute du taux de blastes au niveau de la moelle osseuse à un taux inférieur à 5%.

- La résistance ou la rechute sont fréquente en particulier dans les LAM de mauvais pronostic.

**Les complications (Les infections sévères et les hémorragies graves)** peuvent émailler l'évolution, elles sont dues à l'insuffisance médullaire de la maladie et aggravées par la chimiothérapie. Elles sont les causes les plus fréquentes de décès.

### 6. LES FORMES CLINIQUES :

Elles sont représentées essentiellement par les formes cytologiques proposées par le groupe FAB(franco-americano-britannique)

**6.1 Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :** On distingue 3 formes.

- LAL1 : Leucémie à petits lymphoblastes
- LAL2 : Leucémie à petits et grands lymphoblastes
- LAL3 : Leucémie avec grands blastes a cytoplasme vacuolé (dite type Burkitt).

**6.2 Les leucémies aiguës non lymphoblastiques (Myéloblastiques : LAM) :** regroupe 8 types

- LAM0 : Leucémie indifférenciée, à distinguer de la LAL par l' Immunophénotypage.
- LAM1 : Leucémie peu différenciée, à distinguer de la LAL par la coloration cytochimique.
- LAM2 : Les myéloblastes sont nettement granulaires avec présence de bâtonnets d'auer
- LAM3 : Leucémie promyélocytaire. sa particularité est la fréquence de CIVD
- LAM4 : Leucémie myélo-monocytaire, elle est reconnue par la coloration cytochimique (Estérases) et l'Immunophénotypage.
- LAM5 : Leucémie monoblastique
- LAM6 : dite Erythro-leucémie (association de myéloblastes>30% + Erythroblastes anormaux)

- LAM7 : Leucémie mégacaryocytaire, très souvent associée à une fibrose médullaire. Actuellement l'OMS a mis en application dans les recommandations 2008 révisées en 2016, l'intérêt pronostic et thérapeutique de la cytogénétique avec biologie moléculaire dans le classement des maladies aussi bien les LAM que les LAL.

## 7. TRAITEMENT

### 7.1 But :

Eradiquer le clone malin (cellules blastiques) par l'emploi d'un traitement anti-leucémique et lutter contre les effets de l'insuffisance médullaire de la maladie souvent aggravée par la chimiothérapie.

### 7.2 Moyens et indications :

#### 7.2.1 Traitement symptomatique :

- *Lutter contre l'anémie* : par transfusion de GR phénotypé et maintenir l'Hb sup à 8/dl.
- *Traiter l'hémorragie* : par transfusion de culots plaquettaires (CPS ou CUP)
- *Prévention des infections* : Le risque infectieux est élevé, la prévention fait appel à des mesures d'hygiène stricte : isolement du malade dans une chambre stérile, nourriture stérile avec bilan infectieux de routine et orienté dans certaines situations.
- *Traitement de l'infection* : Par une antibiothérapie à large spectre et à fortes doses par l'association en première intention d'un beta-lactamine + Aminoside, le traitement est par la suite adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme. Parfois le traitement peut être une combinaison (ATB + antifongique et anti-viral).

**7.2.2 Traitement anti-leucémique** : Différent selon le type de leucémie aigue (LAL ou LAM). Le traitement comporte deux phases :

- Phase d'induction ou d'attaque : Pour but d'obtenir une rémission complète
- Phase de post-induction : consolidation et entretien par une chimiothérapie séquentielle pour le maintien de la rémission et empêcher la rechute.

#### → **Traitement des LAL** :

- Traitement d'attaque : les protocoles de chimiothérapies sont variables selon le type de LAL(LAL1/2 vs LAL3) et les données cytogénétiques en particulier le philadelphie positif ou absent. Il comporte :
  - o Minimum 3 drogues : Vincristine + Prednisone + anthracycline par voie parentérale.
  - o Une prévention neuro-méningée (6 injections intra-thécale par le Methotrexate + Aracytine et solumédrol) parfois suivie de radiothérapie de la base du crâne.

Avec ce schéma thérapeutique, le % de rémission est de plus de 90% chez l'enfant et plus de 70% chez l'adulte.

- Traitement de post-induction : comporte
  - o Une cure de consolidation par une poly chimiothérapie
  - o Des séquences de polychimiothérapie mensuelle pendant une durée maximale de 2 ans
- Si la rémission est maintenue au terme de ce délai on arrête le traitement et on surveille le malade périodiquement si la LAL est de bon pronostic.
- Si rechute précoce ou résistance l'alternative thérapeutique s'impose
- La greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques à partir d'un donneur familial HLA identique est indiquée après une 1<sup>ème</sup> rémission complète(RC) si facteur cytogénétique défavorable , à défaut après la 2<sup>ème</sup> RC.

#### → **Traitement des LAM** :

- Traitement d'attaque : comporte deux drogues :
  - o Anthracycline (Daunorubicine) : 45- 60mg/m<sup>2</sup> / IV pendant 3 jours

- Aracytine : 100- 200 mg/m<sup>2</sup>/IV pendant 7 jours
  - Traitement de post-induction : comporte une consolidation par des fortes doses de chimiothérapies suivie par un traitement d'entretien par des cures mensuelles.
- La RC est de 50- 60% des cas chez l'adulte jeune, beaucoup plus faible chez le sujet âgé.  
La greffe de moelle osseuse chez l'adulte de moins de 50 ans ayant un donneur familial HLA identique est indiquée après la 1ère RC.

## **8. PRONOSTIC**

Les leucémies aiguës étaient constamment mortelles avant les années 70, actuellement, grâce aux progrès réalisés sur le plan symptomatique avec un support hématopoïétique beaucoup plus meilleur et la chimiothérapie beaucoup plus intensive, la rémission de long durée est en nette amélioration.

Avec le succès de la greffe de cellules souches de moelle ou sang périphérique puis de plus en plus du sang de cordon familial HLA identique la guérison est possible chez l'adulte et fortement élevée chez l'enfant. Dans les perspectives, une amélioration des résultats est possible grâce à la thérapie ciblée qui est en début d'application avec des résultats prometteurs.

## **9. CONCLUSION**

De nombreux progrès ont été effectués dans les leucémies aiguës, aussi bien sur le plan de la compréhension physiopathologique, cytogénétique qui ont permis de stratifier les formes de leucémies aiguës de bon et de mauvais pronostic. De même les progrès sur le plan thérapeutique allant de la chimiothérapie et l'allogreffe de cellules souches qui ont certes contribuées dans l'amélioration du pronostic et la survie des patients d'une part, l'introduction des substances épigénétiques, des thérapies ciblées ainsi que les nouvelles approches d'immunothérapie (comme les CART cells) sont actuellement le vrai challenge qui peu transformer la prise en charge et le pronostic de la maladie dans les années qui suivent.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Costello R, Venton G , Colle J et al. Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte. EMC : 13-018-G-50. 2018.
- 2- Duployez. N, Decool. G, Preudhomme. C. Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës. EMC : 13-018-G- 05 2018.
- 3- Hamouda. H, Hamdi. S. Immunophénotypage des leucémies aiguës par cytométrie en flux. Thèse 2019.

**Dr HAMOUDA . H**