

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

I-DEFINITION

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

Maladie aiguë: urgence thérapeutique

II-FREQUENCE

- L'incidence augmente avec l'âge

III-FACTEURS FAVORISANTS :

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

IV-DIAGNOSTIC POSITIF

A -CIRCONSTANCES RÉVÉLATRICES :

- circonstances de découverte :
 - symptomatique** +++
 - surveillance d'un syndrome myéloprolifératif
 - découverte fortuite

B -SIGNES CLINIQUES :

1 -Syndrome d'insuffisance sanguine :

- Syndrome anémique:**
 - pâleur, asthénie,
 - scotomes, acouphènes, vertiges
 - dyspnée d'effort, palpitations
- Syndrome infectieux:**
 - angine ulcéronécrotique
 - pneumopathies, abcès ano-rectaux
 - septicémies

Recherche d'une porte d'entrée infectieuse systématique.

Syndrome hémorragique :

- Purpura pétéchiol, ecchymotique
- Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
- Hémorragies graves qui mettent en jeu:
 - ° Le pronostic fonctionnel (oculaire)
 - ° Le pronostic vital (hémorragies cérébrales)

2 -Syndrome tumoral:

- Douleurs osseuses :** surtout chez l'enfant +++
- Splénomégalie :** absente ou modérée+++ splénalgies
- Hépatomégalie** rare
- Autres localisations :**
 - neuro-méningées**

LAL hyperleucocytaire = méningites leucémiques

LCR : cellules blastiques+ hypoglycorachie

- Amygdaliennes**
- gonadiques:** testiculaires+++ / ovariennes

3 -Complications :

Leucostase

- dans les formes hyperleucocytaires
- cérébrale: coma hypoxique
- pulmonaire = détresse respiratoire de type OAP
- hépatique

URGENCE thérapeutique

C -DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

1 -HEMOGRAMME

- forme typique évoque le diagnostic :
 - anémie** normochrome, normocytaire, arégénérative
 - thrombopénie** (<50 000/mm³: risques hémorragiques)
 - neutropénie** <500/mm³
 - leucocytose** °hyperleucocytose>30 000 à 500 000/mm³
+**blastose circulante.**
- 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

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 granulation sauf Azurophiles SANS corps d'Auer

typage des blastes:

- cytologique : coloration MGG=>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
- membranaire immunophénotypage** 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**)
- nucléaire par cytogénétique**
 - * anomalies qualitatives
 - * anomalies quantitatives

V-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Diagnostic d'une aplasie médullaire:

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

2) Chez l'enfant:

- douleurs osseuses = RAA +++ angines = MNI
- envahissement médullaire par des métastases sympathoblastome, neuroblastome
dysembryome testislymphome

LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

I-DEFINITION:

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

II-DIAGNOSTIC POSITIF

A -CIRCONSTANCES RÉVÉLATRICES :

B -SIGNES CLINIQUES :

1 -Syndrome d'insuffisance médullaire :

Syndrome anémique:

Syndrome infectieux:

2 -Syndrome tumoral:

Douleurs osseuses :

Splénomégalie :

Adénopathies et Hépatomégalie+ rares

Autres localisations :

neuro-méningées LAM4 hyperleucocytaire

"leucémides" (M4) taches rosées violacées érythrodermie diffuse ou papules

gingivales (M4)

3 -Complications : Leucostase

C -DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

1 -NFS

2 -MYÉLOGRAMME affirme le diagnostic : **granulations + corps d'Auer**

typage des blastes:

cytologique=>classification FAB:

LAM0

LAM1 myéloblastique sans différenciation

LAM2 myéloblastique+ différenciation myéloïde

LAM3 promyélocytaire

LAM4 myélomonocytaire

LAM5 monoblastique

LAM6 érythroleucémie

LAM7 leucémie à mégacaryoblastes

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 myéloïdes (CD33, CD13, CD16)

les Ag membranaires érythroïdes (glycophorine)

les Ag membranaires mégacaryocytaires (CD41)

nucléaire par cytogénétique ou biologie moléculaire

* anomalies qualitatives

* anomalies quantitatives

III -DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Diagnostic d'une aplasie médullaire:

FAIRE BM

LEUCEMIE AIGUE –TRAITEMENT

Principes généraux

- Survie spontanée : quelques semaines
- But: obtenir la rémission complète voire guérison (GMO) définie par:
Examen clinique normal, une NFS normale et < 5% blastes dans la moelle

I-SCHEMA THERAPEUTIQUE CLASSIQUE

A -CYTOREDUCTION = CHIMIOTHERAPIE

Nécessité de protocoles de chimiothérapie

B -SCHEMA THERAPEUTIQUE

1) Traitement d'induction:

polychimiothérapie aplasante.

Résultats :

Rémission complète (RC)

Décès par toxicité

Echec

2) Quelles drogues? Chimiothérapie cyclodépendante

LAM : 1 -Cytosinearaboside (Aracytine*)

2 -Anthracyclines (Rubidomycine*, Adriamycine*)

LAL :

Corticothérapie +++

Alcaloïdes de Pervenche (VCR*, Eldesine*).

L. Asparaginase (Kidrolase*)

Methotrexate

LA Mono :

Epipodophyllotoxines (Vehem*, VEPESIDE*)

LAM3 : Acide Rétinoïque :

3) Prévention neuro-méningée

injection intrathécale (MTX, ARA, Depomedrol)

RXTT crânienne -> C2 LAL + LA monoblastique
LAM hyperleucocytaire

4) Irradiation testiculaires +++ LAL enfant

5) Maintenance:

Consolidation +++ 2 ou 3 cures chimiothérapies aplasantes.

Entretien+réinduction toutes les 4 ou 6 semaines

Polychimiothérapie séquentielle à dose intermédiaire.

Entretien seul: MXTT + 6 MP (Purinethol*).

Durée du traitement : 5 ans -> 2 ans -> 6 mois

6) Rechute: LAM : * médiane 23 mois

* risque maximum 2 ans exceptionnelle après 5 ans

II -AUTRES ABORDS THERAPEUTIQUES

1) Allogreffe:

conditions : RC

<45 -50 ans

donneur HLA compatible donneur : fratrie ou non apparenté = fichier

résultats à 5 ans :

Greffes apparentées 50 % de décès 50 % de survivants

Greffes sur fichier 70 % de décès 20 à 30 % de survivants

qui greffé ?

LAM 1ère RC enfant + adulte avec facteurs de risque

LAL 1ère RC adulte avec facteurs de risque cytogénétiques.

LAL 2ème RC enfant.

non LAM3 ou LAL3

LES APLASIES MEDULLAIRES

I-DEFINITION :

- Aplasia** = disparition ou raréfaction (hypoplasie) du tissu hématopoïétique normal de la moelle.
- La moelle n'est: -ni fibreuse -ni envahie par un processus malin -ni siège d'une hématopoïèse inefficace.
- maladie rare: 0,5/ 100 000 habitants/an

II -DIAGNOSTIC POSITIF

A -SIGNES CLINIQUES

- PAS de syndrome tumoral hématopoïétique**
- Signes d'insuffisance médullaire**
 - 1 -Syndrome anémique**
 - de signes Cardiovasculaires:**
 - dyspnée d'effort ou de repos. palpitations, lipothymies
 - douleurs liées à l'ischémie, où les artères sont sténosées:
 - artérite, angor souffle systolique.
 - de signes neurosensoriels:**
 - acouphènes, scotomes vertiges, céphalées
 - pâleur**
 - 2 -Syndrome infectieux:**
 - Fièvre Angine ulcéro-nécrotique typique
 - Complications infectieuses à répétition à germes atypiques
 - Septicémies sans splénomégalie.
 - 3 -Syndrome hémorragique:**
 - Purpura pétéchial, ecchymotique
 - Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
 - Hémorragies graves qui met en jeu:
 - le pronostic fonctionnel (oculaire)
 - le pronostic vital (HSD)

B -SIGNES BIOLOGIQUES

- 1 -NFS:** **pancytopénie** complète ou dissociée
 - Anémie:** femme: Hg<12g/dl homme<13g/dl normochrome normocytaire-macrocytaire arégénérative (Réticulocytes < 20 000/mm³) sans signes hémolyse
 - Leucopénie** par neutropénie<1800/mm³+/- monocytopenie lymphocytes sont normaux ou abaissés
 - Thrombopénie** < 150000 /mm³ sans signe de CIVD
 - Absence de cellules anormales sur les frottis : blastes, érythromyélie.
- 2 –Myélogramme** indispensable devant toute pancytopénie +++
 - Frottis de richesse diminuée**
 - hémodilution ? aspiration impossible : suspicion de myélofibrose
 - faire BOM
- 3 –BOM** Seul examen qui permet **la confirmation du diagnostic d'aplasie**
 - Espaces médullaires vides
 - Moelle hématogène raréfiée: absence de cellules hématopoïétique
 - Moelle adipeuse: riche en cellules graisseuses Signes négatifs +++ jamais de fibrose réticulinique / collagène, jamais de prolifération maligne.

III -DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A –APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES

Le plus fréquemment **IDIOPATHIQUE**, mais rechercher systématiquement:

1 -Médicaments :

*Chimiothérapies*Très nombreuses molécules entraînant une hypoplasie médullaire connue mais aléatoire -Chloramphénicol (irréversible) -Anti-inflammatoires:-Sels d'Or, Pyrazolés-ABTT, Sulfamides, -Antithyroïdiens de synthèse – Hydantoïnes – Colchicine – Ticlopidine

2 –Toxiques

- irradiations
- Solvants: Benzène, toluène hydrocarbures aromatiques colle
- Insecticides organo-phosphorés

3 –Infections

- Viroses : HVB -HVC -HIV-CMV –rubéole EBV, Parvo Virus B19
- Tuberculose hématopoïétique

4 –Rares

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (Hémolyse + aplasie médullaire)
- Thymome Endocrinopathie (Syndrome de Sheehan)

B – APLASIES MEDULLAIRES CONGENITALES

1 -Maladie de Franconie-

*Transmission : autosomale récessive

*Début : 1ère décade de la vie

*Prépondérance masculine (5 G /1 F)

*Clinique : 1 -aplasie médullaire progressive

2 -Anomalies constitutionnelles :

- pigmentation cutanée brune hypoplasie rate, rein
- hypoplasie du radius bifidité du pouce
- microcéphalie, retard statural+intellectuel

C -BILAN PRETHERAPEUTIQUE

FACTEURS PRONOSTICS ++++ :

Forme grave: critères de CAMITA

<10 000 réticulocytes/mm³

<500 poly neutrophiles/mm³

<20 000 plaquettes/mm³

Greffe de moelle en urgence

BILAN PRETRANSFUSIONNEL et THERAPEUTIQUE

-Groupage érythrocytaire avec phénotype complet++

-Groupage HLA fratrie (<55 ans) ++++

-Bilan Viral complet

IV –EVOLUTION

des complications peuvent survenir

1 -liées au syndrome aplasique et son traitement

- complications infectieuses
- complications hémorragiques

V –TRAITEMENT

- Survie spontanée des aplasies sévères <20 % à 1 an

1 -Traitement symptomatique :

- Transfusions prophylactiques
 - * GR phénotypées, déleucocytées, CMV-
 - * Plaquettes : CPA
- Antibiothérapie à large spectre avec antifongiques

2 -traitement de fond

- Androgénothérapie
- Immunosuppresseurs
 - Corticothérapie
 - Ciclosporine
 - Sérum antilymphocytaire

3-Allogreffe de moelle

- 1-Si < 55 ans
- 2 -HLA compatible fratrie ou fichier de donneurs de moelle bénévoles
Espérance de vie > 70 %