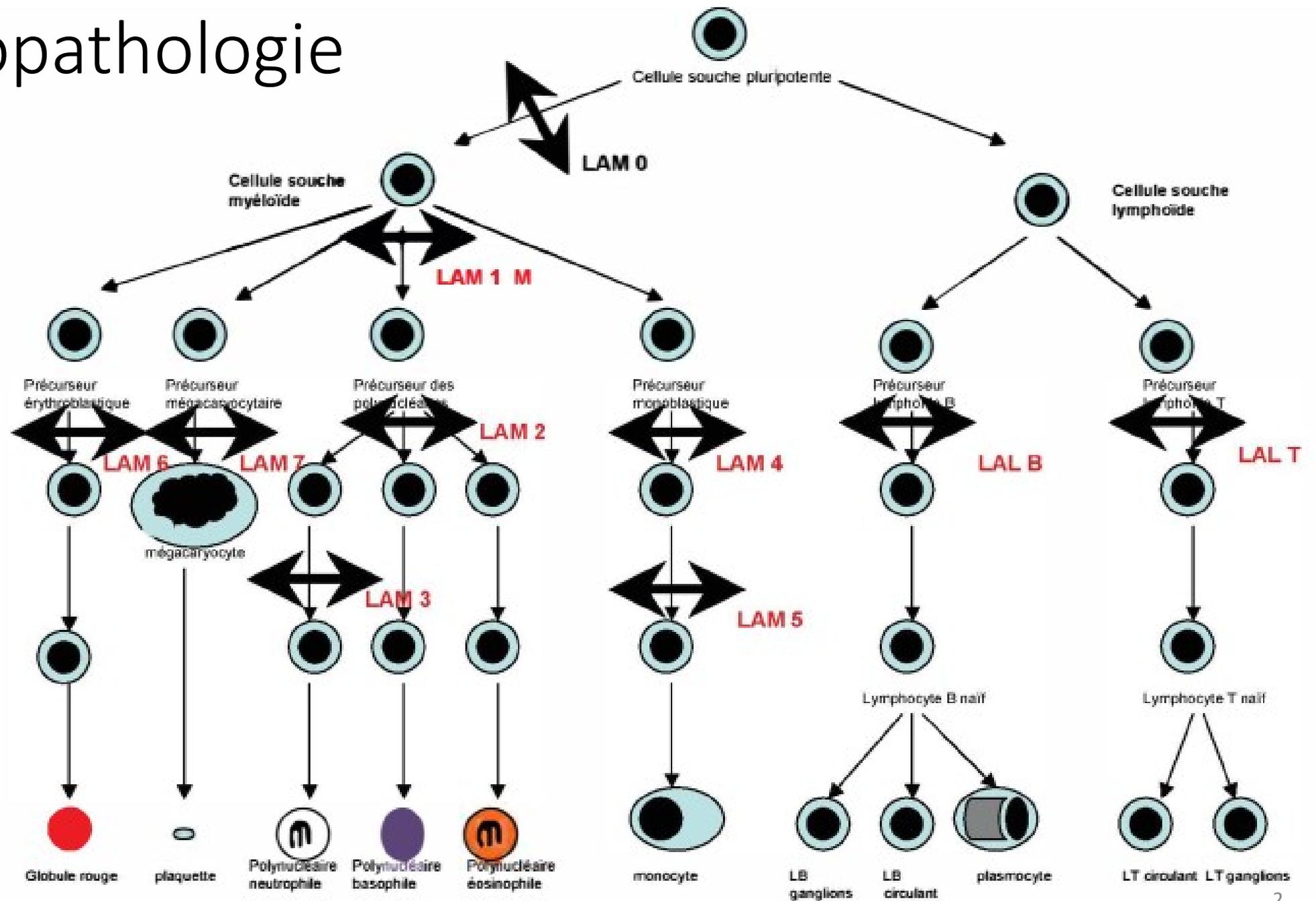


Leucémies aigües

Emma Donati

Physiopathologie



Multiplication de cellules immatures :

- La maladie correspond à une **prolifération monoclonale de cellules immatures** : **les blastes**. Elles se bloquent dans leur maturation et prolifèrent sans contrôle.
- Les différents types de LA dépendent du moment de la lignée cellulaire où a lieu le blocage :
 - Blocage sur une lignée myéloïde = **leucémie aigüe myéloïde (LAM)**
 - Blocage sur une lignée lymphoïde = **leucémie aigüe lymphoïde (LAL)**.
- Comme ces cellules sont bloquées à un stade précoce de leur différenciation, elles ont encore un **fort potentiel de multiplication**, ce qui explique que la maladie soit d'évolution spontanément rapide.

Déficit en cellules matures :

L'envahissement médullaire par les cellules immatures induit un déficit en cellules matures = **insuffisance médullaire**.

→ Les leucémies aigües sont toujours des **urgences** :

- diagnostiques
- thérapeutiques.

Epidémiologie

- 1% des cancers en France
- 18^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme
- 17^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme.

2 types de leucémies aiguës

LEUCEMIE AIGUE MYELOIDES (LAM)	LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUES (LAL)
Les plus fréquentes des LA de l'adulte	Les plus fréquentes des LA de l'enfant
Âge médian de survenue autour de 65 ans (l'incidence augmente avec l'âge)	Âge de survenue surtout entre 2 et 15 ans.
Rares chez l'enfant, elles surviennent alors en général avant 2 ans ou après 15 ans.	Rares chez l'adulte

Facteurs de risque

- Inconnus dans la plupart des cas.
- **Chimiothérapies anti cancéreuses :**
 - 10% des LAM
 - Agents alkylants, dans un délai de 5 à 7 ans après l'administration, souvent après une phase de myélodysplasie
 - Inhibiteurs de topoisomérase 2, dans un délai inférieur à 2 ans.
- **Facteurs génétiques :**
 - Anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, anomalie de Fanconi)
 - Déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni)
 - Déficits immunitaires constitutionnels.
- **Facteurs viraux :** HTLV1/EBV.
- Exposition aux **radiations ionisantes**
- **Toxiques :**
 - Hydrocarbures benzéniques (peinture sur carrosserie, caoutchouc, pétrochimie)
 - Tabagisme

Signes cliniques

- **insuffisance médullaire** (liée à l'envahissement médullaire par les blastes).
- prolifération des blastes (**syndrome tumoral**).

Pas de signe caractéristique. Présentation variable, allant de formes peu symptomatiques à la forme d'emblée grave nécessitant une hospitalisation urgente.

Insuffisance médullaire

Pancytopénie = atteinte des 3 lignées (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

- **Syndrome anémique** : dyspnée, asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, douleur thoracique
- **Syndrome infectieux** : hyperthermie, frissons, foyer infectieux à rechercher +++
- **Syndrome hémorragique** : hémorragies (logique...) extériorisées ou non, gingivorragies, purpura thrombopénique



Syndrome tumoral

Accumulation des blastes dans le sang → leur accumulation excessive obstrue les vaisseaux de plus petit calibre :

→ **Leucostase pulmonaire** : dyspnée, détresse respiratoire

→ **Cerveau** : ischémie

→ ...

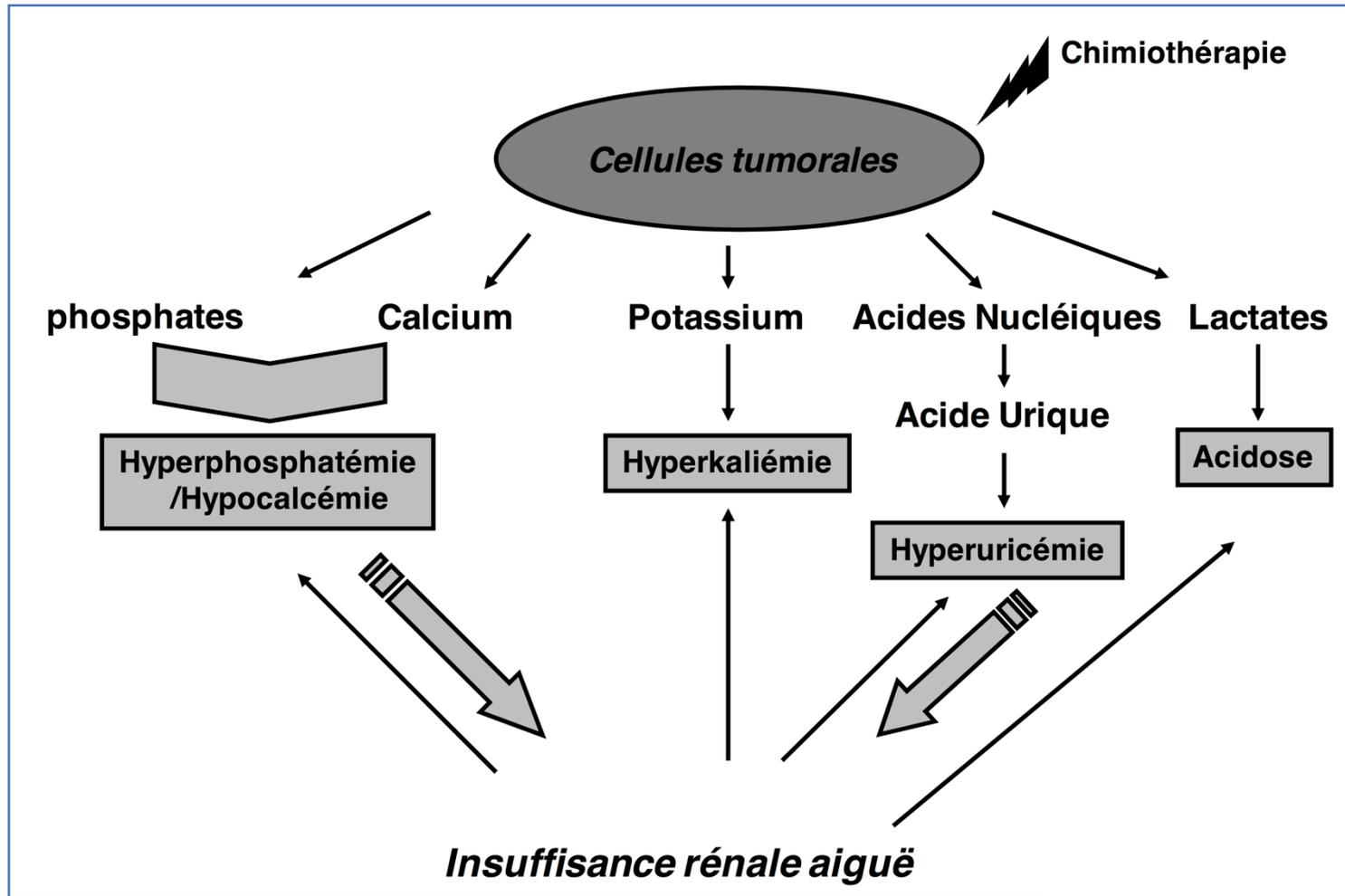
→ Peuvent aussi s'accumuler dans les muqueuses / en sous cutané :

Hypertrophie
gingivale



Leucémides

Syndrome de lyse tumorale



- Acidose
- Hyperuricémie
- Hyperkaliémie
- Hyperphosphatémie
- Hypocalcémie (par chélation avec le phosphore)

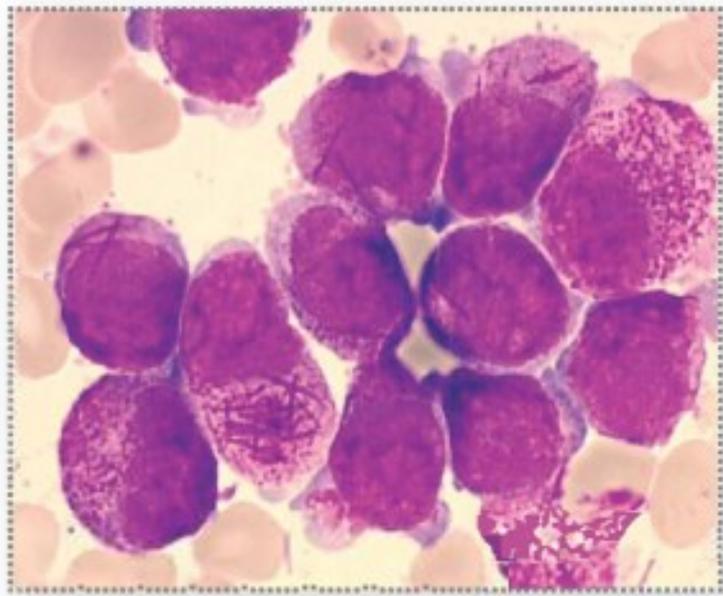
URGENCE
THERAPEUTIQUE

Devant ces tableaux : NFS et PEC urgente ++

Élément de gravité	PEC initiale urgente
Anémie	Transfusion CGR si < 8 g/dL ou mal tolérée
Neutropénie	Isolement protecteur en secteur fermé ATB si suspicion d'infection
Thrombopénie	Transfusion de plaquettes
Hyperleucocytose liée à la présence très importante de blastes	Hyperhydratation (pour « diluer »)
Complications métaboliques	Hydratation Correction des troubles hydroélectrolytiques

Explorations

- Frottis sanguin :



Mise en évidence de **blastes** circulants, alors que normalement ne sont pas dans le sang périphérique

- **Myélogramme :**

Blastes médullaires > 20%

- Étude cytologique : aspect morphologique des blastes (→ classification FAB)
- Cytochimie (MPO, estérases...)
- Immunophénotypage : différenciation myéloïde/lymphoïde par marqueurs de surface
- Cytogénétique : caryotype (translocations, inversions, chromosome Ph pour les LAL, etc...)
- Biologie moléculaire : anomalies géniques (FLT3-ITD, NPM1, WT1...)

LAM : classification FAB et OMS 2016

LAM	Classification FAB	<p>= Selon le type de blastes prédominants et le degré de différenciation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAM 0 = LA myéloblastique non différenciée - LAM 1 = LA myéloblastique sans maturation - LAM 2 = LA myéloblastique avec maturation - LAM 3 = LA à promyélocytes - LAM 4 = LA myélomonocytaire - LAM 5 = LA monoblastique - LAM 6 = érythroleucémie - LAM 7 = LA mégacaryocytaire
	Classification OMS (2016)	<p>= Selon des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAM avec anomalie cytogénétique récurrente (30%, généralement de bon pronostic) : LA promyélocytaire avec t(15;17), LA myéloblastique avec t(8;21), LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16, LA monoblastique avec anomalie du gène MLL (mauvais pronostic) - LAM avec dysplasie multi-lignée (10-15%, de pronostic péjoratif) : anomalies morphologiques des cellules myéloïdes en dehors des blastes - LAM secondaire à une chimiothérapie (10-15%, de mauvais pronostic) - LAM d'autre type (40-50%) : classée selon la formulation FAB
LAL	<ul style="list-style-type: none"> - LAL type B (85%) ou de type T (10-15%), avec plusieurs stades selon l'expression ou non de divers antigènes - Anomalies cytogénétiques associées (fort impact pronostique) : LAL avec chromosome Philadelphie t(9;22)... 	

Facteurs pronostiques

Tableau 3. Facteurs de mauvais pronostic reconnus

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
Facteurs de mauvais pronostic initiaux	
Âge > 60 ans	Âge > 60 ans
Cytogénétique défavorable Certaines anomalies moléculaires	Cytogénétique défavorable
- Évolution depuis un syndrome myélodysplasique ou une néoplasie myéloproliférative - Secondaire à une chimiothérapie antérieure	Atteinte méningée
Score de performance OMS ⁷ > 2	Score de performance OMS > 2
Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO	Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO
Hyperleucocytose initiale	Hyperleucocytose initiale (pour les LAL B)
Facteurs de mauvais pronostic liés à la réponse aux traitements	
----	Corticorésistance
----	Chimiorésistance
Absence d'obtention de la rémission complète en une cure	Absence d'obtention de la rémission complète en une cure
Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes	Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes

Ils dépendent :

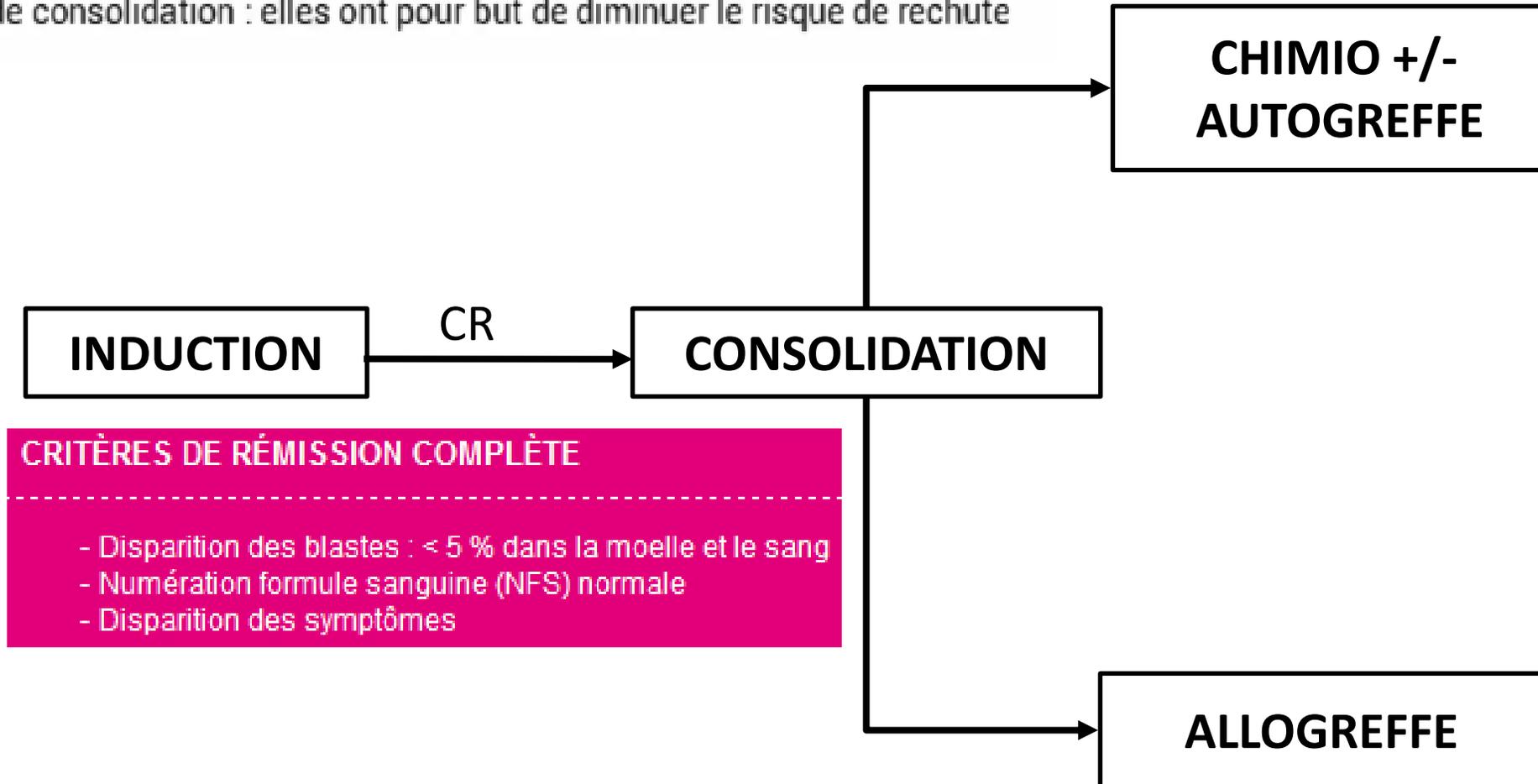
- Des facteurs liés à l'hôte (âge < ou > 65 ans, terrain)
- Des caractéristiques initiales de la maladie (leucocytose, cytologie, immunophénotype, biologie moléculaire, cytogénétique)
- De la réponse au traitement (corticossensibilité / chimiosensibilité, obtention d'une rémission complète, niveau de maladie résiduelle)

Principes de traitement

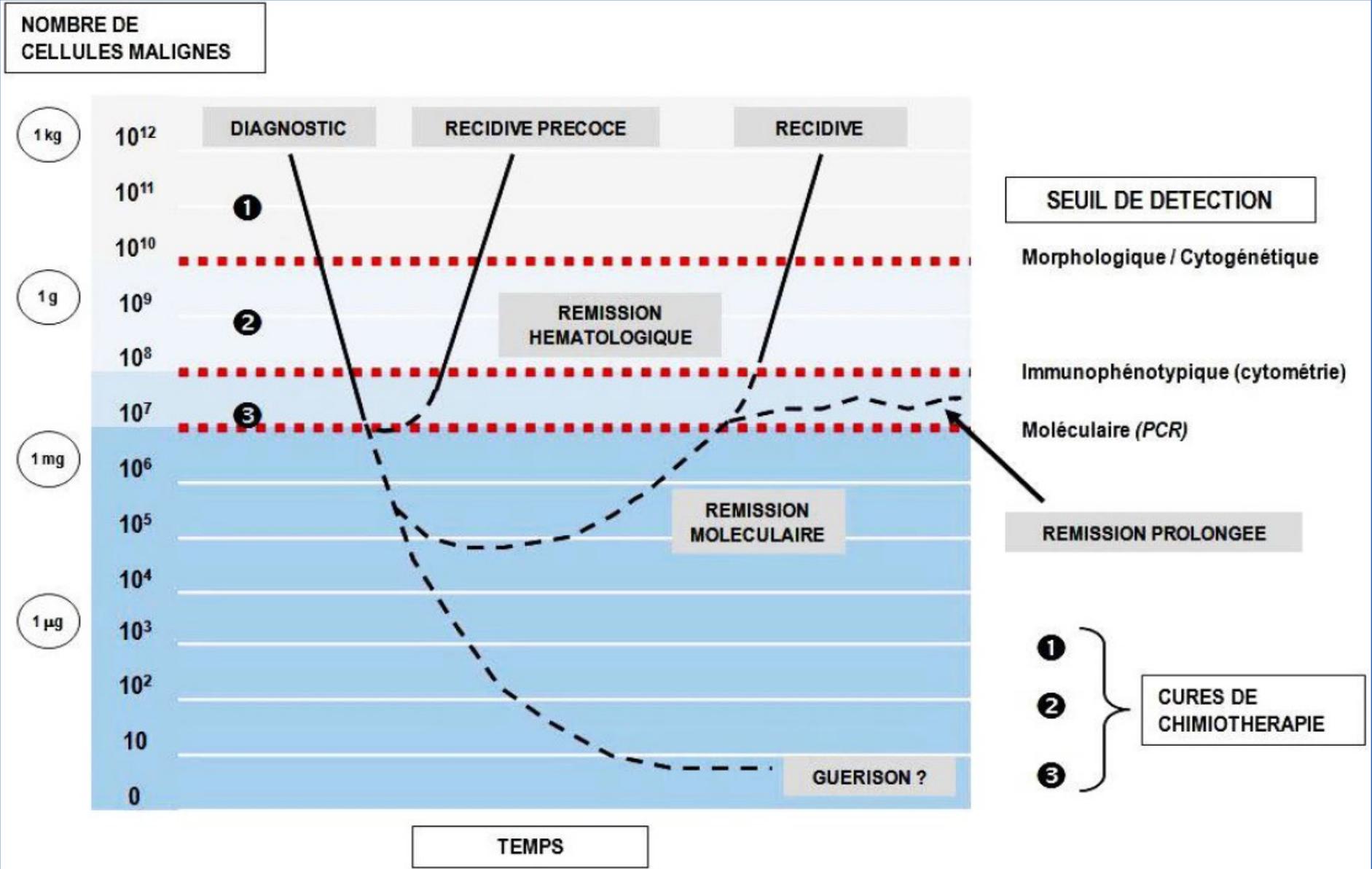
- Sans traitement : 100% de mortalité en quelques semaines (insuffisance médullaire +++)
- Soins de support : prolongement de quelques semaines (proposé chez les sujets âgés)
- Traitement actif (sujets pouvant supporter un traitement agressif)
=> rémission et prévention des récives

Principes de traitement

- Une cure d'induction : elle a pour but de mettre le patient en rémission
- Des cures de consolidation : elles ont pour but de diminuer le risque de rechute



Cinétique des blastes



Autogreffe de cellules souches périphériques (CSP)

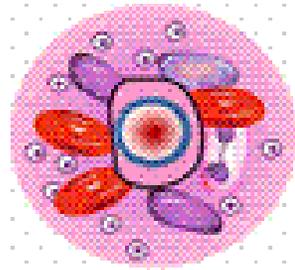
Chimiothérapie intensive assistée par les propres cellules hématopoïétiques du patient (préalablement recueillies), cela afin de raccourcir l'aplasie chimio-induite.

Il s'agit de réaliser une **intensification thérapeutique** afin de prolonger la rémission du patient et de retarder la survenue de la rechute.

La procédure de transplantation autologue

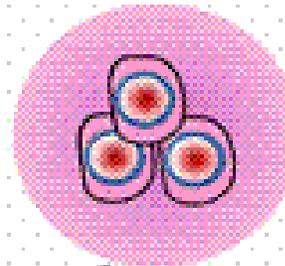
1. Collecte

Les cellules souches sont prélevées dans la moelle osseuse ou le sang du patient.



5. Réinjection

Les cellules souches décongelées sont réinjectées au patient.



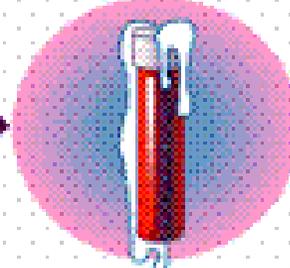
2. Traitement

Le sang ou la moelle osseuse est traité en laboratoire pour purifier et concentrer les cellules souches.



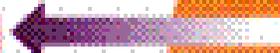
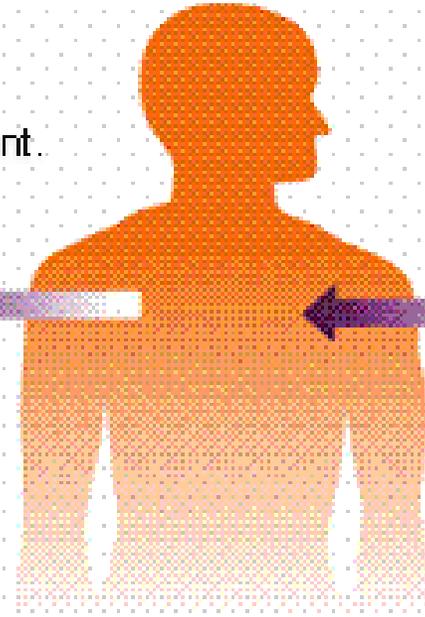
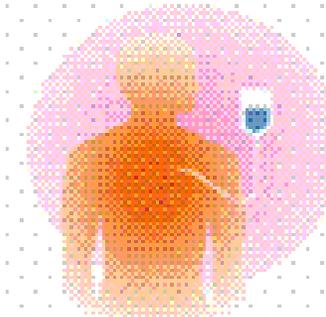
3. Cryoconservation

Le sang ou la moelle osseuse est congelé pour conservation.

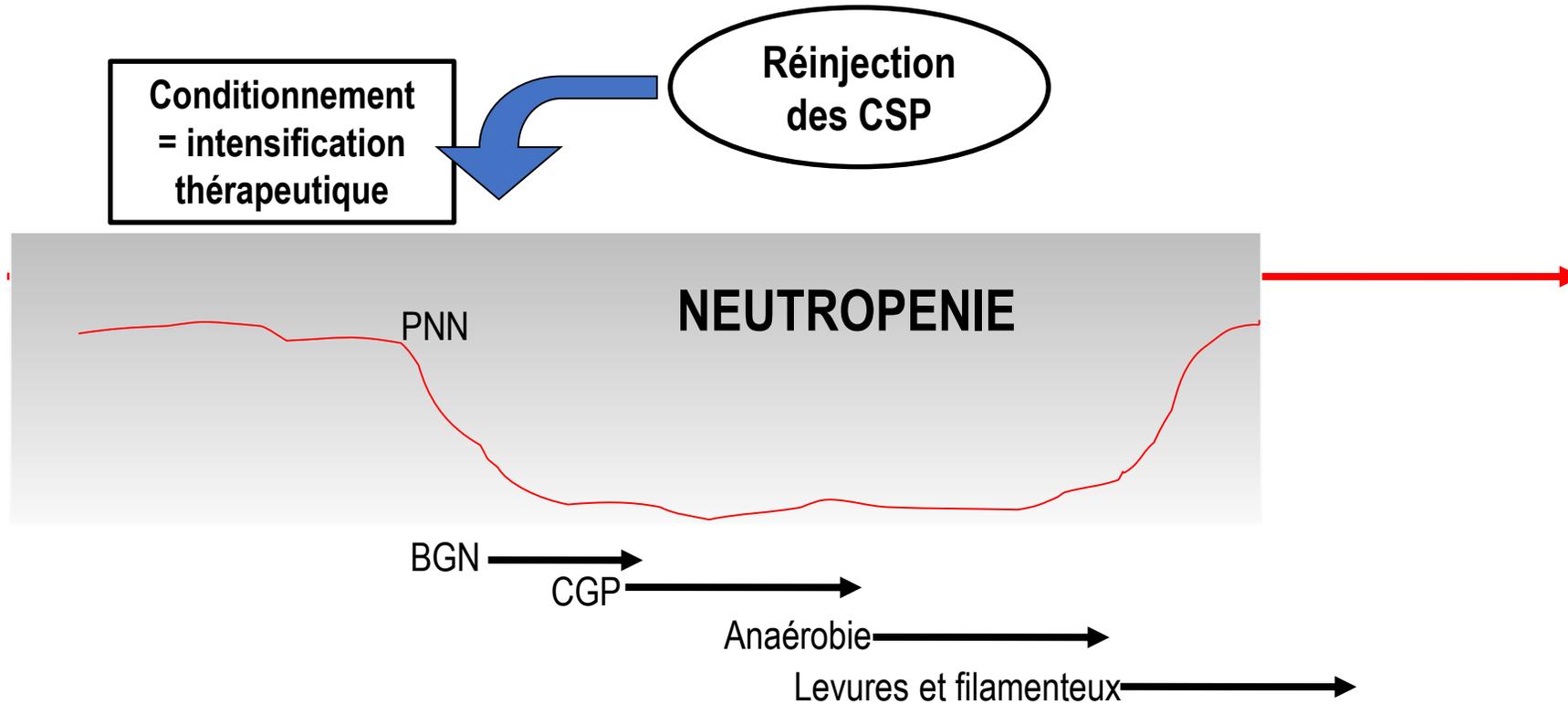


4. Chimiothérapie

Le patient reçoit une chimiothérapie à haute dose et/ou une radiothérapie.



Autogreffe => chimiothérapie intensifiée



Avantages	<ul style="list-style-type: none">• Pas de GVH (maladie du greffon contre l'hôte)• Permet de réaliser des chimiothérapies très intensives sans aplasie trop longue• Mortalité de la procédure de l'ordre de 1 à 5% (bien inférieure à l'allogreffe)
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">• Absence d'effet sur l'hémopathie en dehors de l'effet du conditionnement (pas d'effet GVL)• Le greffon n'est jamais totalement vierge de cellules de l'hémopathie initiale et l'intensification thérapeutique ne permet que rarement d'éliminer totalement cette hémopathie• Le risque est donc la rechute de l'hémopathie initiale

Allogreffe

- Les cellules souches hématopoïétiques proviennent d'un donneur et non du patient lui-même.
- L'effet recherché et attendu de l'allogreffe est la **GVL = graft versus leukemia** : c'est le fait que le greffon du donneur va attaquer la maladie du receveur. Ce n'est donc pas simplement le remplacement d'une moelle par une autre.
- Le patient va d'abord bénéficier d'une chimiothérapie de conditionnement avant d'être greffé.
- Il va ensuite être mis sous immunosuppresseur afin d'éviter le rejet et surtout la **GVH (= réaction du greffon contre l'hôte)**.
- Mortalité toxique élevée (autour de 15%) et ne peut être proposée aux sujets âgés.

Origine des cellules du greffon



La moelle osseuse

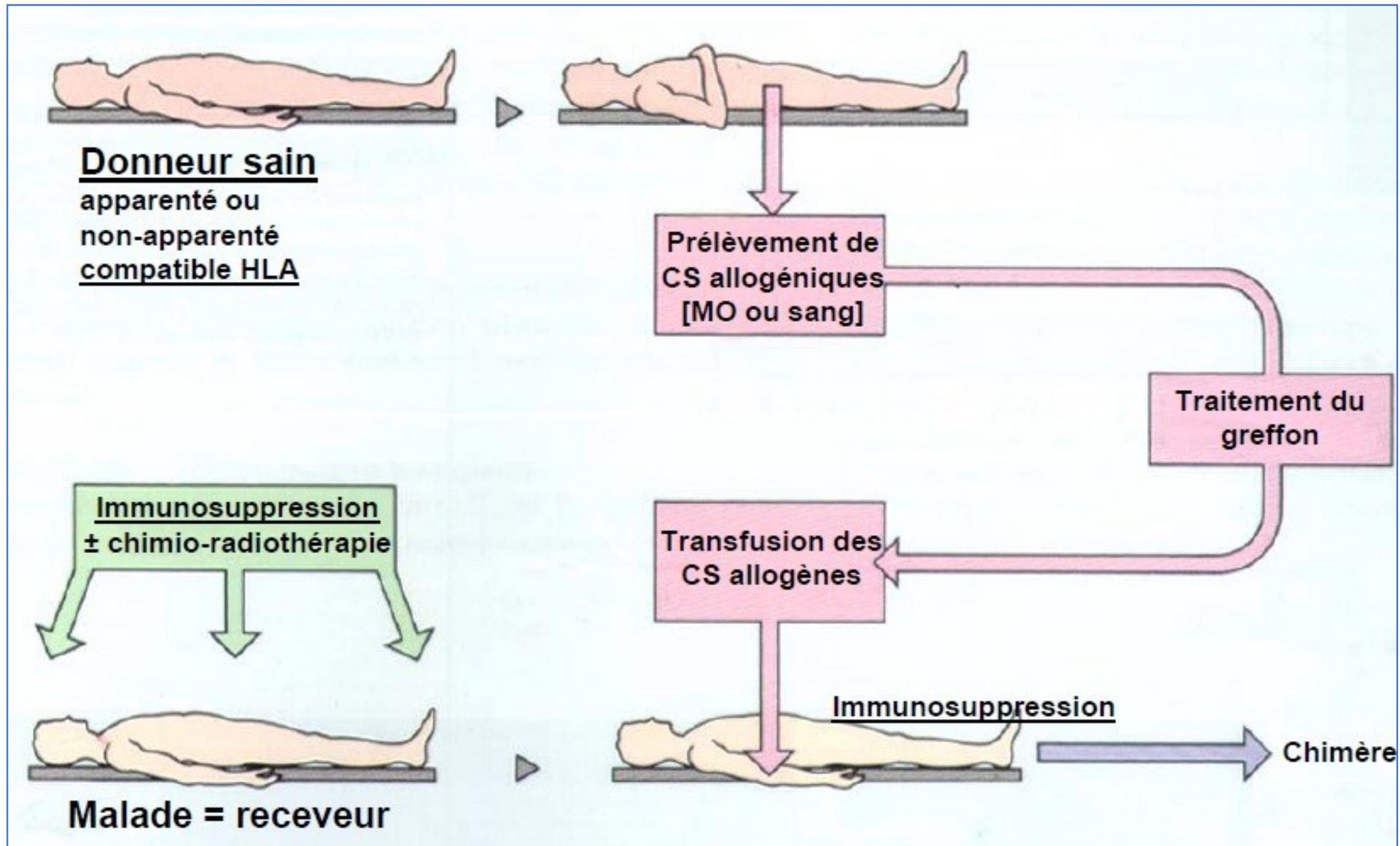


Les cellules souches périphériques

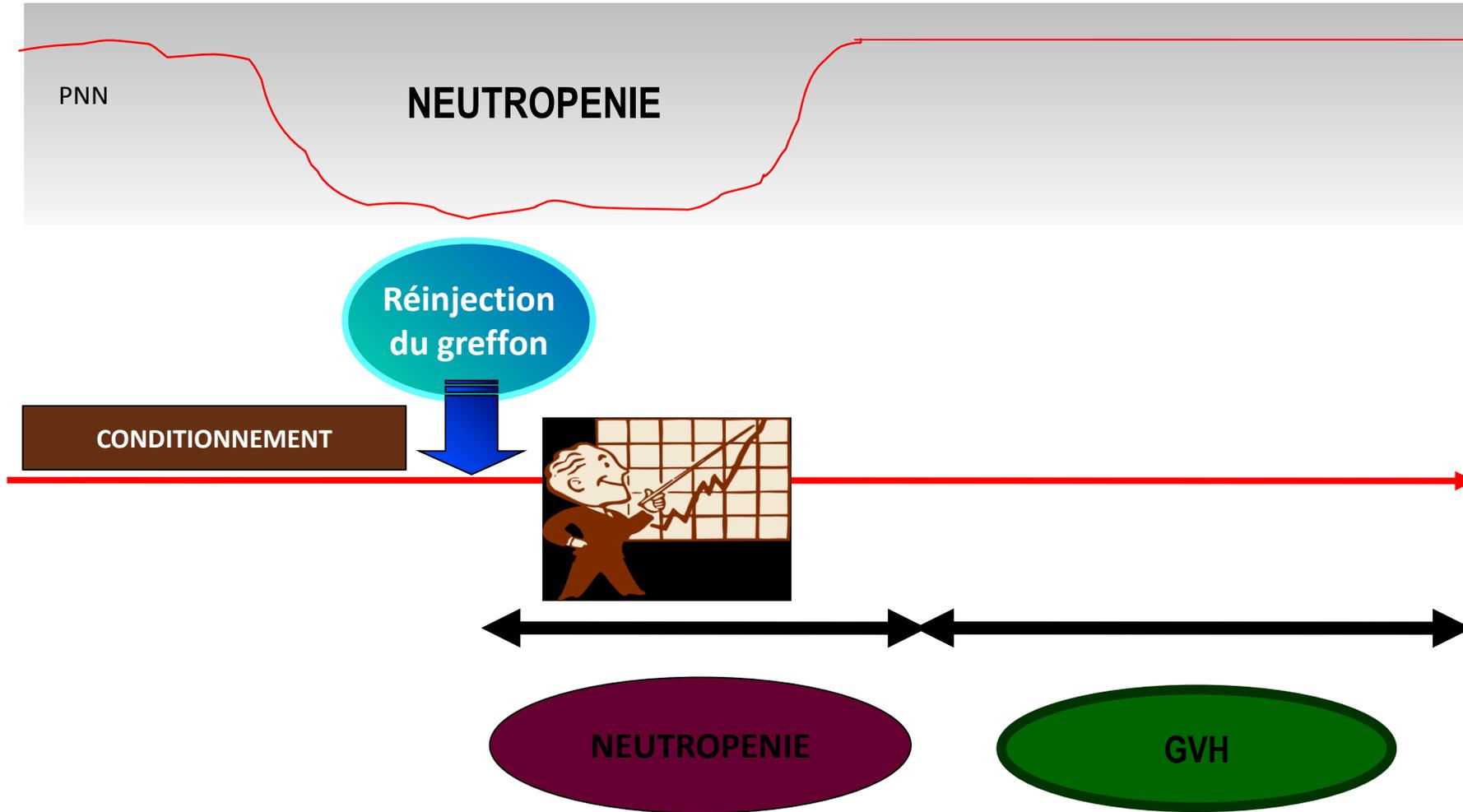


Le sang placentaire

- donneur intra familial (chaque frère ou sœur a 1 chance sur 4 d'être compatible).
- donneur de fichier
- sang de cordon ombilical



Allogreffe : principe



La GvH (= greffon versus hôte)

- Le greffon du donneur s'attaque à l'organisme du receveur.
- Cette réaction est médiée par les LT
- GvH **aigüe** (dans les 100j post greffe) vs GvH **chronique** (au-delà des 100j).
- Manifestations de la GvH aigüe :
 - **cutanée** : rash érythémateux
 - **digestive** : diarrhées
 - **hépatique** : cholestase.
- D'intensité modérée (grade 1) à très sévère (grade 4)
- Traitement = **corticothérapie** à forte dose.



GVH chronique



Lichen plan



Lésions endobuccales

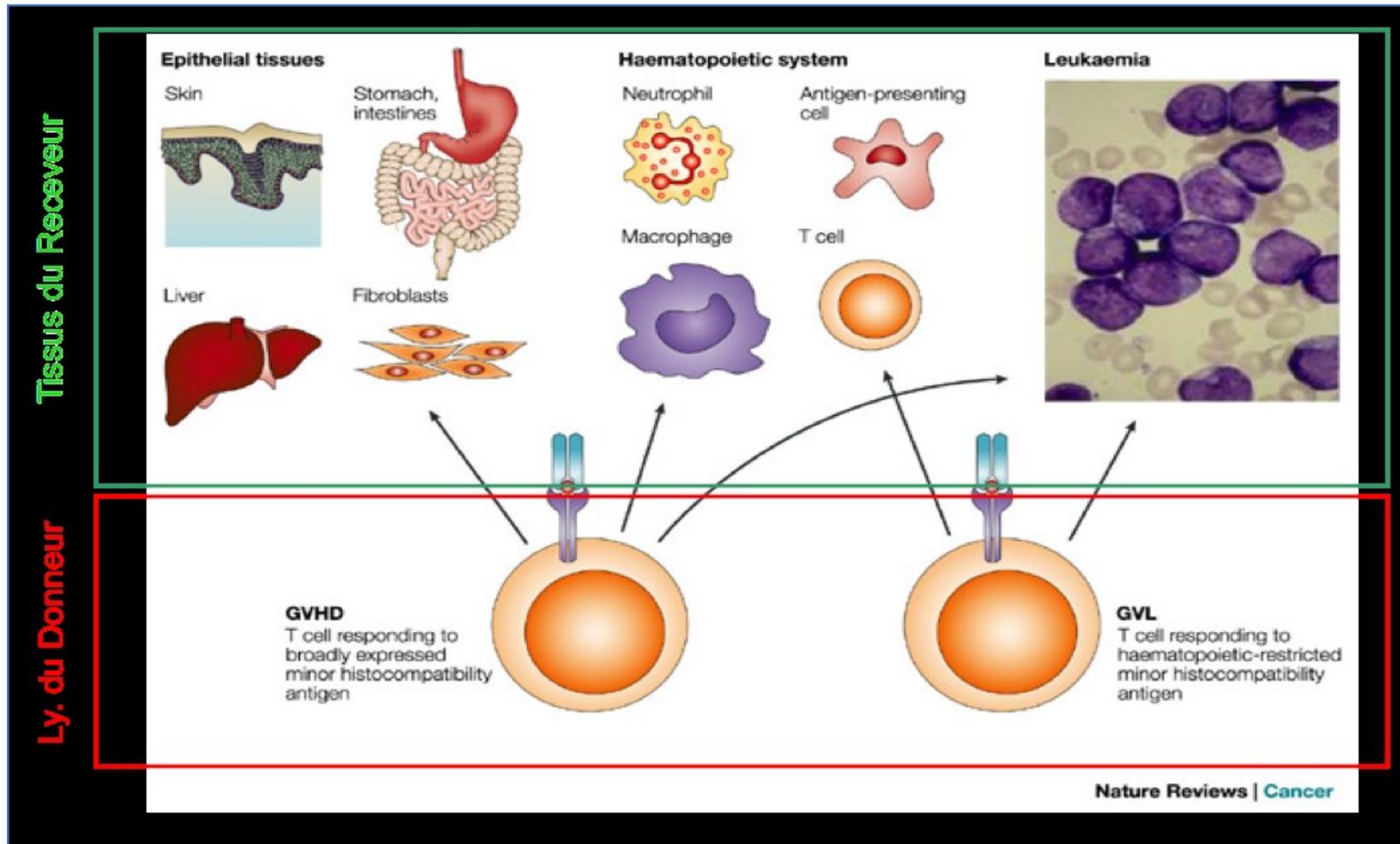


Sd sec oculaire

GVH chronique :

- Elle peut toucher l'ensemble des organes
- Les plus fréquemment touchés : peau, poumon, yeux, bouche, vagin, tube digestif, foie
- Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur la corticothérapie, ce qui majore le risque infectieux chez ces patients déjà immunodéprimés

Allogreffe : une balance entre GvH et GvL



Avantages	<ul style="list-style-type: none">• Peut potentiellement guérir l'hémopathie• Effet GVL
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">• La procédure de greffe est extrêmement lourde• Elle est grevée d'une mortalité immédiate de 20 à 30% liée uniquement à la greffe et non à l'hémopathie (complications infectieuses, GVH aiguë, etc.)• De plus, les complications à long terme peuvent aussi être sévères (GVH chronique invalidante, risque infectieux, complications cardiovasculaires)• Procédure onéreuse• Il n'est pas toujours facile de trouver un donneur compatible

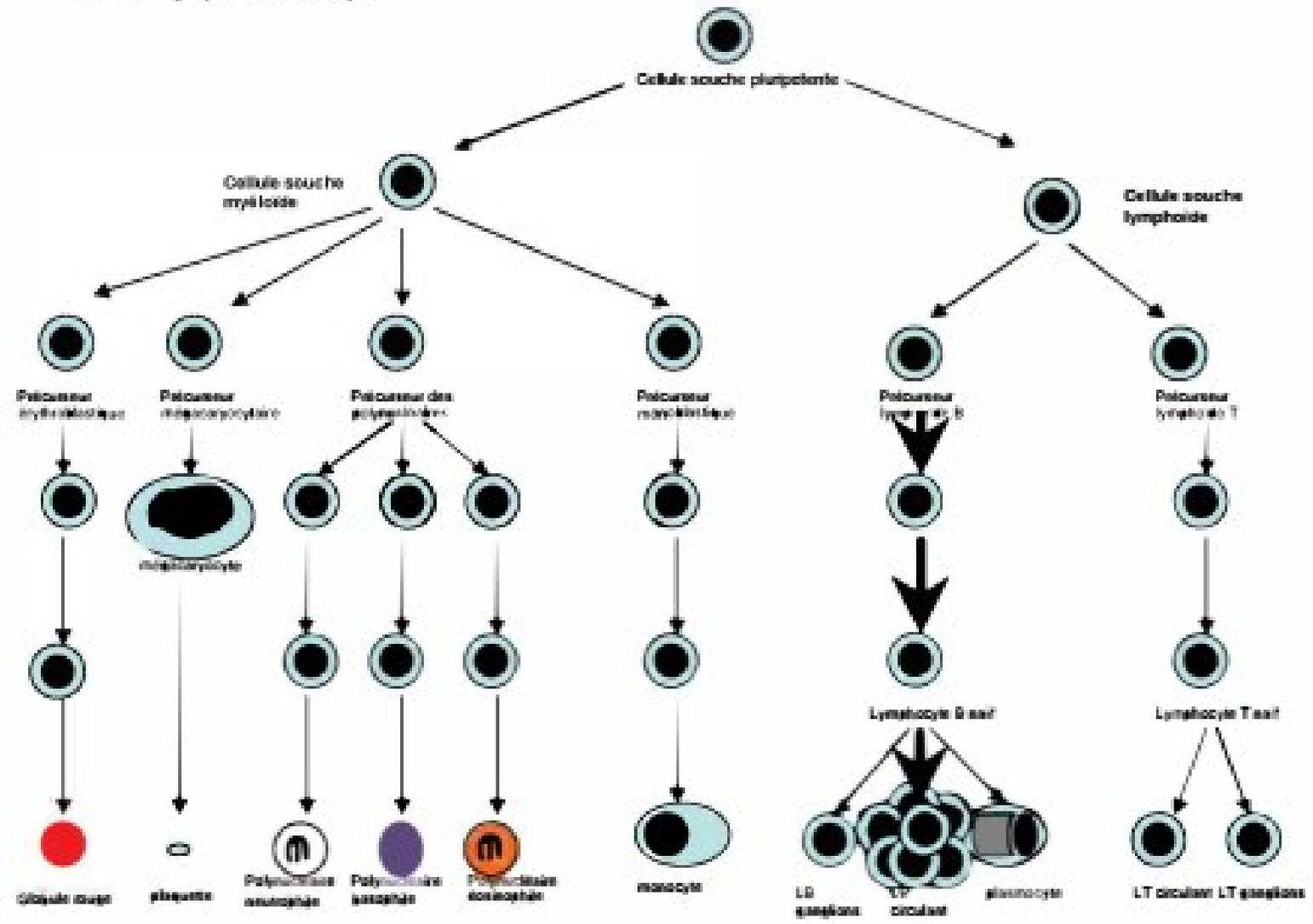
Leucémie lymphoïde chronique

Leucémie lymphoïde chronique

Production excessive de lymphocytes B circulants matures

Accumulation dans le sang

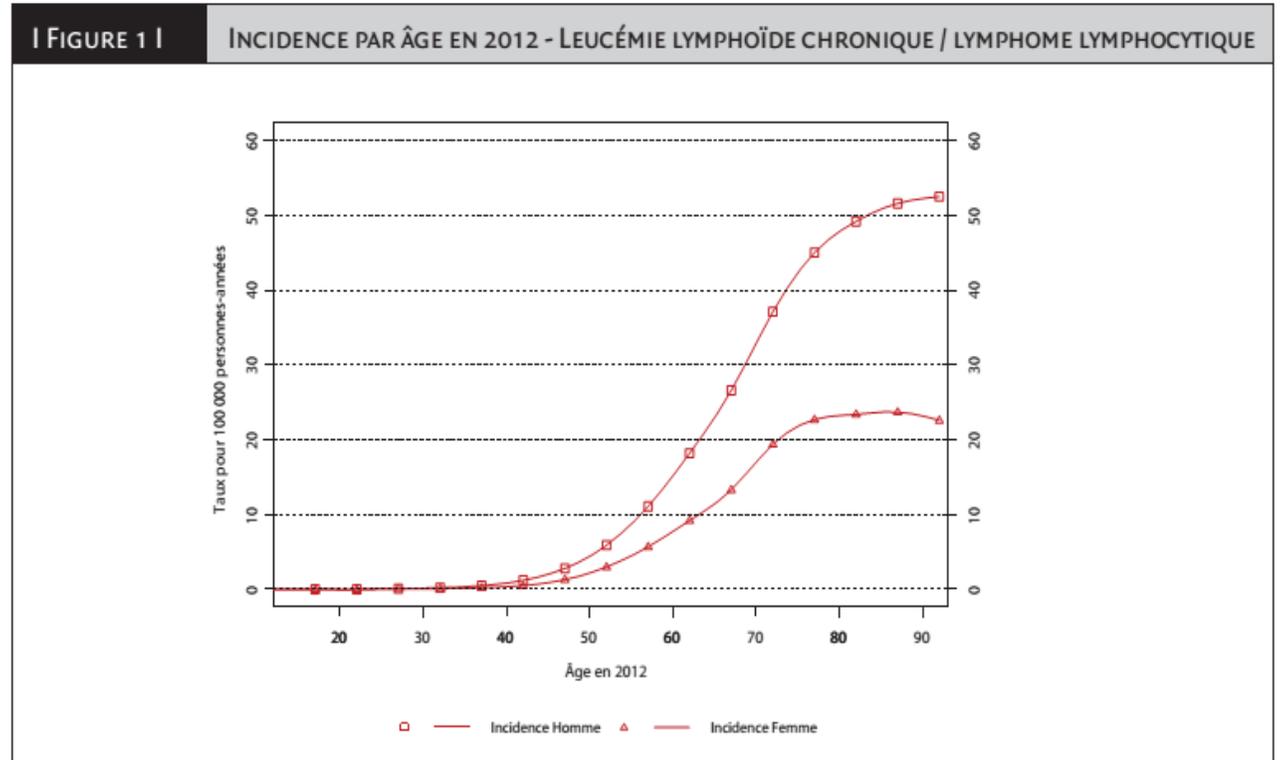
Leucémie lymphoïde chronique



- Prolifération monoclonale de **lymphocytes B matures** de morphologie normale, mais **incompétents sur le plan immunologique**.
- Initialement **sanguine**, puis infiltration médullaire et parfois ganglionnaire.
- Leur potentiel de multiplication reste faible puisqu'elles sont matures, ce qui explique que la maladie est asymptomatique et **évolue lentement** sur des années.
- Plus fréquente des leucémies de **l'adulte d'âge mur**.
- Incurable mais chronique.
- Progression lente.

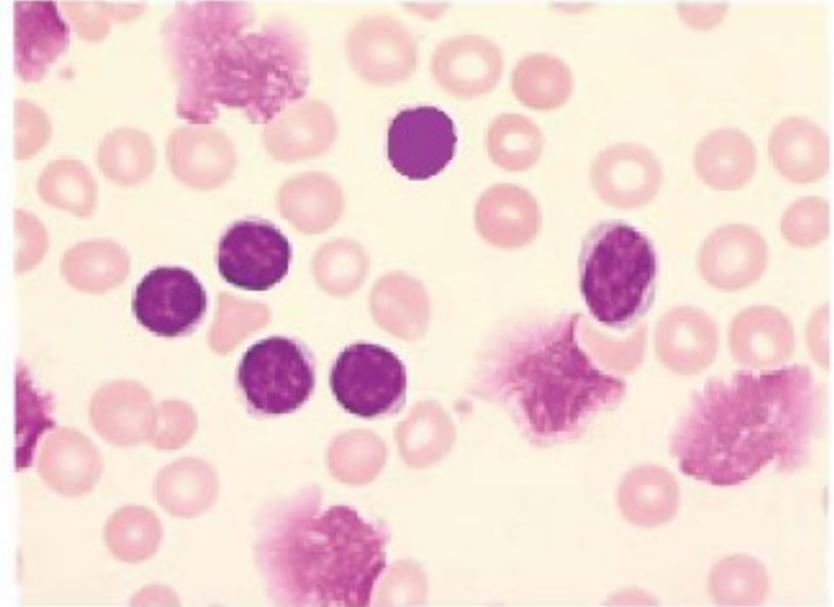
Epidémiologie

- Débute après 50 ans
- Plus de 44% des cas sont observés chez les plus de 75 ans.
- H > F
- 3^{ème} hémopathie maligne, après le lymphome et le myélome.



Circonstances de diagnostic

- Le plus souvent **fortuite** : découverte d'une **hyperlymphocytose** à la NFS.
- Parfois polyadénopathies.
- Complication révélatrice.



Complications

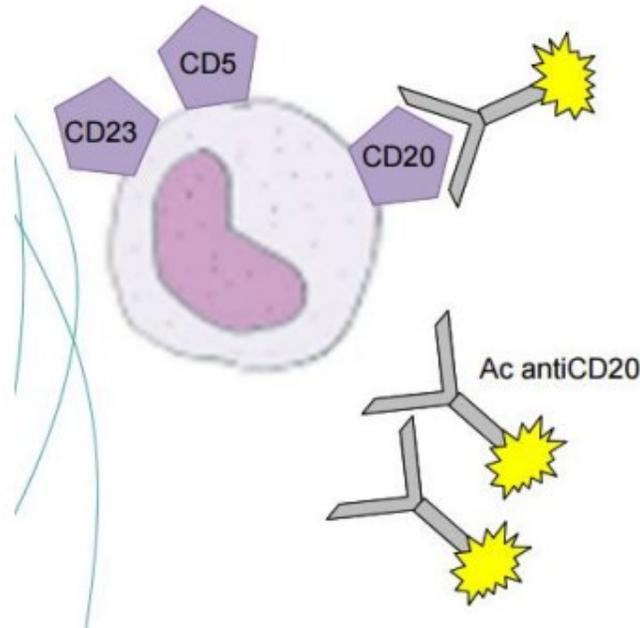
- **Dysfonctionnement du système immunitaire**, puisque lymphocytes nombreux mais incompétents :
 - Pneumopathies à répétition
 - Infections ORL à répétition
 - Zona / Herpès
- **Cytopénies**
- **Acutisation** vers une forme plus agressive
- Sur risque de second cancer.

Confirmation diagnostique

Immunophénotypage :

- confirme la nature B des lymphocytes
- et leur monotypie.

→ Détection d'antigènes présents à la surface d'une cellule à l'aide d'anticorps marqués par des molécules fluorescentes.



Antigènes à la surface des lymphocytes
= **Cluster de Differentiation** "CD"
→ Donne le phénotype de la cellule

Immunophénotypage avec anticorps
anti-CD20 → marquage fluorescent

→ Détermination de l'identité du
lymphocyte responsable du SLP



Evolution

- Le pronostic de la LLC est globalement bon
- L'âge, les comorbidités et le score OMS sont des facteurs pronostiques importants et permettent de guider la thérapeutique (prédiction de la tolérance ou de l'intolérance à un éventuel traitement par chimiothérapie)
- La classification pronostique la plus utilisée est celle de Binet, elle prend en compte l'importance de la masse tumorale et la présence ou non d'une anémie et/ou d'une thrombopénie
- La LLC est une maladie jusqu'à aujourd'hui incurable (en dehors de l'allogreffe), la rechute est donc constante
- Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire