

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMGEN

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Thème étudié

La leucémie aigue

Présenté par l'interne
BENZERDJEB Samia épouse ADDOU

Encadrée par
Professeur N. Mesli
Chef de Service d'hématologie
CHU – Tlemcen

PR. MESLI N.
Chef de Service HÉMATOLOGIE

Année 2008-2009

VII. Résumé

- Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de leucémie aigue est fait dans des circonstances stéréotypées.
- Symptômes directement lié à l'insuffisance médullaire
- Symptômes en rapport avec la prolifération tumorale, plus rarement découverte lors d'une numération globulaire systématiques.
- Les critères morphologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaire permettent de classer la prolifération en « myéloïde » ou « lymphoïde », elle est à l'origine de la classification de FAB qui reconnaît 08 types de prolifération myéloïdes de ($M_0 \rightarrow M_7$) et 03 types de prolifération lymphoïdes.
- Le pronostic spontané d'une leucémie aigue est mortal, le traitement par chimiothérapie s'effectué selon plusieurs phases :
 - Une phase d'induction pour obtenir la rémission complète.
 - Une seconde phase de consolidation ou d'intensification.
 - Une éventuelle phase d'entretien compatible avec un traitement ambulatoire sans oublier la prévention neuroméningée.
- La place de la greffe dans la thérapeutique des leucémies aigues évolue dans le temps en fonction des progrès parallèlement effectués par la chimiothérapie
- La leucémie aigue est une affection grave touchant la tranche jeune de la population entre 16 et 26 ans avec un âge moyen de 50 ans.
- Elle atteint avec une légère prédominance le sexe masculin avec un sexe ratio de 1,15.
- Cette hémopathie maligne est découverte dans 63% des cas par un syndrome anémique et est confirmé par le frottis sanguin – myélogramme qui retrouve la blastose > 30 %.
- Parmi les 26 patients atteints de LAM → on note 31 % de LAM₂.
- Parmi les 18 patients atteints de LAL → on note 67 % de LAL₂.
- La majorité des LAM sont traités par le protocole « EORTC » et la majorité des LAL est traité par le protocole « Linker ».
- Les autres ont bénéficiés d'un traitement symptomatique vue l'âge avancé et le terrain multitaré.
- Le progrès va vers l'augmentation de la médiane de survie et l'amélioration de la qualité de vie avec un taux de survie estimé à 60 %.
- Le taux de mortalité avoisine 30 %, vue la gravité de cette hémopathie et les différents complications qu'elle engendre.

Bonnam /

616-15-01/1

À mes parents, Ma mère et mon père

À mon frère et ma sœur cadette

À mon mari et ma belle famille

À la mémoire de ma sœur

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements à tous les médecins du service d'Hématologie, plus particulièrement ceux qui m'ont aidé, assisté et contribué à la bonne réussite (je l'espère !) de ma formation au sein de ce service.

- Pr N. Mesli, Chef de Service d'Hématologie (mon encadreur).

- Dr N. Barkat, Maitre-Assistante.

- Dr AF. Bendahmane, Résident.

J'adresse mes profonds remerciements à :

- Mes parents qui ont contribué à mon soutien moral :

- Ma mère (Dr N.Benzerdjeb) dont j'avais apprécié l'assistance médicale et le soulagement qu'elle apportait aux malades, ce qui m'a amené à suivre cette honorable branche qu'est la médecine, il va de soit que cela n'altère aucunement l'affection dont je fus entourée tout au long de ma scolarité et de mon cursus universitaire.

- Mon père qui rêvait de voir la continuité et la transmission du titre de docteur en médecine de mère en fille et qui a toujours su récompenser mes efforts et me relancer.

- Mon frère et ma sœur cadette pour leurs présences et aides morales tout au long de ma vie au sein du foyer paternel.

- Mon mari qui a su accepté d'être mon conjoint dans la vie malgré les difficultés et embuches dûes à ma formation médicale avec toute l'aide morale, physique et encouragements qu'il m'apporte.

- Ma belle famille qui m'a entouré de toute sa tendresse, compréhension et soutien moral.

Je ne saurais clore cette page de remerciements sans avoir une pensée à ma défunte sœur aînée (NOUMELE) que DIEU a rappelé à lui à la fleur de l'âge alors que je préparais mon brevet d'études ; ce qui ne m'a pas permis de partager la complicité d'une sœur aînée.

I. Introduction

Chez un malade atteint de leucémie aigue, on s'émerveillait il y a 40 ans de l'obtention d'une rémission de quelques semaines.

Il y a 30 ans, on s'étonnait d'observer quelques enfants vivants plusieurs années après leur traitement.

Dans certains types de leucémies aigues, le problème est maintenant de définir la stratégie la moins toxique pour assurer la guérison

Il n'y a plus « la leucémie » mais de multiples sous-types de leucémie aigue que la microscopie optique et électronique, La cytochimie, l'immuno-phénotypage, le caryotype et la biologie moléculaire ont permis d'individualiser.

A chacun de ces sous-types correspondent des particularités cliniques, des risques évolutifs et des attitudes thérapeutiques différentes.

De nouvelles modalités de chimiothérapie provoquent des aplasies souvent prolongées nécessitant une hospitalisation en chambre dite stérile d'antibiotiques de plus en plus efficaces et logiquement utilisés. Les transfusions plaquettaires permettent de maintenir les malades en aplasie médullaire durant de longues semaines sans signes hémorragiques

Le malade atteint de leucémie aigue est aussi un patient immunodéprimé chronique pour de longs mois ou années.

On comprend mieux, depuis une dizaine d'années, les mécanismes d'action de la chimiothérapie, mais aussi les différentes façons dont les cellules tumorales peuvent y résister.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de pénétrer dans l'intimité des mécanismes de la leucémogénèse.

Peut-être à terme, cela fournira-t-il de nombreux instruments thérapeutiques.

On peut espérer dans les années à venir des avancées dans le domaine de la thérapie cellulaire. L'allogreffe de cellule souches hématopoïétiques grâce à des conditionnements radio ex chimiothérapie moins toxique et plus efficace, grâce au progrès de la prophylaxie et du traitement de la réaction du greffon contre l'hôte et grâce aux traitements de l'infection à cytomegalovirus est devenu dans certaines conditions un « standard » thérapeutique de la leucémie.

II. Clinique et traitement des leucémies aigues

A. Leucémie aigue lymphoblastique

1. Définition

Il s'agit d'une prolifération maligne du tissu hématopoïétique caractérisée par une expansion clonale de cellule immature de la lignée lymphoïde, c'est la plus fréquente des leucémies aigues de l'enfant.

2. Epidémiologie

Les leucémies aigues lymphoïdes sont moins fréquentes que les leucémies aigues myéloïdes à raison de 15% pour les LAL et 85% pour LAM, sauf chez l'enfant : 85% de LAL et 15% de LAM

L'incidence de la leucémie aigue augmente avec l'âge.

3. Critères de diagnostic :

a. Circonstance de découverte : le tableau clinique est variable

Il associe le plus fréquemment :

Une pan cytopénie :

- Pâleur, asthénie, dyspnée d'effort ou même de repos, vertiges, palpitations.
- Etat infectieux : fièvre avec ou sans foyer décelable.

Les sites les plus fréquemment vus :

- Au niveau de la bouche sous forme de muçite.
- Sphère ORL : angine ulcéro-nécrotique.
- Peau : abcès.
- Infection pulmonaire.
- Infection urinaire.

- Syndrome hémorragique : rencontré dans 25% des cas sous forme de purpura, ecchymose en particulier au point d'injection gingivorragie, épistaxis.

- Syndrome tumoral : modéré atteignant les organes hématopoïétiques petites adénopathies diffuses symétriques, indolores, splénomégalie et/ou hépatomégalie présent chez deux tiers des patients.

- Des douleurs osseuses : spontanées présentent dans 10% des cas qui sont diffuses, prédominant aux diaphyses proximales et réveillées par la pression.

- Il existe une fièvre dans 25% des cas au diagnostic qui peut être spécifique ou traduire un état infectieux en cas de neutropénie.
- Les atteintes neurologiques initiales, méningites blastique ou atteinte des nerfs crâniens sont rares : 5% des cas.
- Chez l'enfant : l'atteinte testiculaire est présente dans 1% des cas au diagnostic, mais est une localisation de rechute extrêmement fréquente.
- Il existe radiologiquement des bandes claires métaphysaires spécifiques correspondant à l'ostéolyse osseuse.

b. Diagnostic hématologique :

Hémogramme: suffit le plus souvent à évoquer le diagnostic en montrant :

- Une anémie normochrome, normocytaire, aregénérative.
- Une neutropénie.
- Une thrombopénie
- Des cellules blastiques circulantes qui peuvent cependant manquer.

Myélogramme

Il est indispensable pour confirmer le diagnostic et compléter le bilan. Il permet de pratiquer le caryotype, la biologie moléculaire, l'immunophénotypage. Il doit être réalisé devant toute pancytopenie, même en l'absence de cellules blastiques circulantes.

Une myélofibrose réticulinique importante (fréquente dans les LAL) gêne parfois l'aspiration et une biopsie médullaire est alors nécessaire au diagnostic.

Le frottis riche montre une infiltration avec par définition plus de 30 % de blastes sans grains.

Une nécrose médullaire massive peut compliquer l'interprétation du frottis en masquant l'infiltration blastique. Elle est de mauvais pronostic, et s'accompagne volontiers de douleurs osseuses importantes.

4. Diagnostic différentiel

- Envahissement médullaire d'un lymphome lymphoblastique
- Acutisation d'emblée d'une LMC en LAL évoquée devant une splénomégalie volumineuse, une myélémie importante.
- Métastases médullaires des sympathoblastomes de l'enfant
- Mononucléose infectieuse

5. Bilan – Pronostic

Cytologie des LAL : Classification FAB :

	L₁	L₂	L₃
Taille Cellule	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène	Variable	Variable
Noyau	Régulier, rond	Irrégulier, encochée	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport N/C	Elevé	Moins élevé	Moyen
Basophilie	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuoles	Présence variable	Présence variable	Présentes et volumineuses

Immunophénotype

Il permet de caractériser la lignée T ou B et le stade de maturation.

- 75 % des LAL de l'adulte sont de la lignée B
- Les LAL T représentent 15 à 25 % des LAL selon l'âge
- 10 à 20 % des LAL ont un phénotype non T, non B et représentent des cellules très précoces dans la différenciation lymphoïde, la biologie moléculaire permet d'affirmer leur appartenance à la lignée lymphoïde.

Caryotype

C'est un critère diagnostic, un élément pronostic, et paramètre utile pour la détection de la maladie résiduelle et de la rechute. Il peut être effectué sur la moelle ou à partir des cellules sanguines si le pourcentage des blastes circulants est suffisant, il doit être prélevé avant la mise en route de la chimiothérapie si l'on veut obtenir des cellules en mitose, il est anormal dans 50 % des cas.

Apport de la biologie moléculaire

Elle permet de détecter les translocations ou mutations au niveau moléculaire lorsque le caryotype est un échec ou semble normale, et de suivre la maladie résiduelle au cours des différentes phases du traitement.

Facteur pronostics indépendant

Qui apparaissent le plus souvent associés à un risque de rechute et à une diminution de la survie, sont de mauvais pronostic :

- L'âge, le pronostic diminue régulièrement avec l'âge
- L'hyperleucocytose supérieur à 50 000 globules blancs /mm³
- l'atteinte neurologique d'emblée

- L'immunophénotype non T
- Les anomalies cytogénétiques : la t(9,22) – t(4,11) – t(1,19) – la t(8,14).

Un délai important pour l'obtention de la première rémission complète.

6. Bilan Pré-thérapeutique

Clinique : Les aires ganglionnaires, testicules, syndrome méningé ou atteinte des nerfs crâniens, recherche d'un foyer infectieux.

Radiologique : Recherche d'un gros médiastin

ECG et échographie cardiaque pré-thérapeutique : avant l'usage des anthracyclines en particulier chez les sujets âgées.

Fond d'œil

Ponction lombaire : à la recherche d'une atteinte neuro-méningé initiale.

Biologique : Groupe sanguin, phénotype érythrocytaire complet, hémostase complète (fibrinémie – PDF et d-dimères ⇒ CIVD).

Ionogramme sanguin et urinaire – bilan hépatique – uricémie – bilan phosphocalcique.

Infectieux ⇒ vérifier tous les foyers y compris stomatologique

Sérologie virale : VIH – hépatite B – hépatite C (avant toute transformation)

Typage HLA du malade si possible et de la fratrie le plus rapidement possible, si l'âge du patient est inférieur à 55 ans.

7. Traitement

Les traitements sont adaptés au pronostic déterminé au diagnostic : âge, phénotype, caryotype, nombre de globules blancs) et éventuellement à la réponse thérapeutique initiale.

Les LAL de risque « standard » sont traitées moins agressivement que les LAL « a haut risque ».

Traitement d'induction

Il a pour objectif de faire passer la masse des cellules leucémiques de l'organisme de 10^{12} à environ 10^9 cellules. La rémission complète (RC) est défini par un hémogramme normale avec une moelle de richesse normale comportant moins de 5 % de blastes.

Les meilleurs résultats en termes d'obtention de RC et de morbidité sont obtenu avec une association de vincristine, d'anthracyclines et de corticoïdes on peut y associer la cytarabine, le cyclophosphamide et l'asparaginase, on obtient 70% de RC avec une mortalité de 3 à 17%, la rapidité d'obtention de la RC est un facteur pronostique majeur.

En pratique : l'aplasie est plus progressivement installée et moins profonde (que dans les LAM).

Les précautions d'aseptie sont plus légères, néanmoins la corticothérapie majore les risques infectieux chez le patient neutropénique et peut masquer le début de la fièvre.

Urgences thérapeutiques

Une hyperleucocytose $> 200\ 000 / \text{mm}^3 \Rightarrow$ risque de leucostase – CIVD – hypofibrinémie par insuffisance hépatocellulaire (infiltration des hépatocytes par des blastes) \Rightarrow traitement par chimiothérapie.

Les LAL₃ : Type burkitt expose à un syndrome de lyse massive, le risque majeur est l'acidose lactique en quelques heures \Rightarrow hyperhydratation.

Traitement de post-induction

En l'absence de traitement après obtention de la rémission complète, la rechute est constatée généralement en quelques semaines.

Ces traitements en post-induction comportent de façon variable selon : âge, type de pronostic et protocoles des :

Phases de consolidation : vise à éradiquer les cellules leucémiques résiduelles.

Agents utilisés \Rightarrow méthotrexate à forte doses

Cyclophosphamide

Asparaginase

Cytarabine et l'étoposide

Dure 1 à 3 mois et est généralement moins intensif.

Phase de réinductions

Associent les mêmes drogues que le traitement initial ou des VAD séquentiel (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone)

40 % de survie chez l'adulte.

Elles sont effectuées mensuellement au cours du traitement d'entretien.

Phases de maintenance

Ce traitement est indispensable, utilise une chimiothérapie à faible dose continue, non aplasante, permettant au patient d'avoir une vie normale, associe deux drogues : le méthotrexate (hebdomadaire) et la 6-mercaptopurine (quotidienne)

Il dure 18 à 24 mois.

Prévention des rechutes dans le système nerveux centrale :

La prévention est systématique et comprend au minimum six injections intrathécales de chimiothérapie dans la première phase du traitement, permettant d'éviter l'irradiation spinale.

En l'absence de prophylaxie, l'incidence des rechutes méningées est supérieure à 50 %

Place des greffes de moelle

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, utilisant un donneur HLA géno-identique de la fratrie est devenue un instrument efficace codifié dans ses indications du traitement des leucémies aigues.

Elle reste un traitement grevé d'une toxicité importante, mais des progrès ont été observés depuis une dizaine d'année qui tiennent en particulier à de meilleurs traitements et prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte – et des infections graves à cytomégalo virus

L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques est moins toxique. En revanche le patient autogreffé ne bénéficie pas de la réaction du « greffon » contre la leucémie fournie par une greffe allogénique : les rechutes sont donc beaucoup plus fréquentes qu'après allogreffe.

Les résultats sont de 20-30 % de survie à long terme

B. Leucémie aigue myéloïde : LAM

1. Définition

Les leucémies aigues myéloïdes ou myéloblastiques sont des hémopathies myéloïdes aigues caractérisées par prolifération monoclonale de progéniteur myéloïde avec blocage de la différenciation.

2. Epidémiologie

Les LAM peuvent survenir à tout âge, mais leur incidence s'accroît avec l'âge, et essentiellement après 40 ans.

Les agents étiologiques sont :

Le benzène, chimiothérapie mutagènes, les irradiations ionisantes, pathologie génétique : trisomie 21.

Les LAM font partie de l'évolution terminale de certaines hémopathies myéloïdes chroniques : syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs.

3. Diagnostic

- Circonstances de découverte

Les symptômes des LAM sont liés au tableau d'insuffisance médullaire et à la prolifération des myéloblastes.

L'insuffisance médullaire : apparaît rapidement et quasi constante, elle peut d'emblée porter sur les 03 lignées avec une pancytopenie ou être dissociée et porter sur une ou deux lignées.

Ces cytopénies peuvent être asymptomatiques ou s'accompagner de complications telles que dyspnée, pâleur, asthénie liées à l'anémie, syndrome hémorragique lié à la thrombopénie ou infection liée à la neutropénie.

Elles peuvent être isolées sans cellules blastiques dans le sang périphérique, et imposent le myélogramme.

Le syndrome tumoral est souvent absent, on peut observer des localisations neurologiques cutanées, gingivales, pulmonaires.

Un tableau de coagulation intravasculaire disséminé peut révéler la maladie surtout au cours des leucémies aiguës à promyélocytes.

Le diagnostic peut être porté au cours de la surveillance d'un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique.

- Examens hématologique

- Hémogramme : cytopénie
- Hémostase : à la recherche d'une CIVD

- Myélogramme :

1. A visée diagnostique

Analyse cytologique : après coloration au May-Grunwald-giensa (MGG) qui retrouve des éléments de différenciation myéloïde avec la présence de granulation azurophiles ou de corps de Auer dans le cytoplasme des blastes.

Analyse cytochimique : une activité myéloperoxydase est recherchée et est positive dans 5 % des blastes pour affirmer le diagnostic de LAM parfois on effectue une réaction des estérases.

Analyse immunocytochimique

L'étude des marqueurs CD₁₃ et CD₃₃ permet de caractériser comme myéloïdes des blastes indistinguables (indifférencier – peroxydase négative) de blastes de leucémie aigue lymphoblastique.

- Situations diagnostiques difficiles

Les LAM avec myélofibrose ⇒ LAM₇ ou LAM secondaire.

Les LAM avec nécrose médullaire ⇒ douleur osseuses extrêmement vives

2. A visée pronostiques

Cytogénétique : Les anomalies clonales acquises sont retrouvées chez 50-70 % des patients présentant une LAM de Novo et avec une fréquence plus grande quand elles sont secondaires.

- Etudes moléculaires

Elles regroupent les anomalies cytogénétiques, mais peuvent être retrouvés alors que le caryotype est normal.

Les principales translocations recherchées sont : $t(15,17)$ – $t(8,21)$ – $t(9,22)$.

4. Caractéristiques clinico-biologiques des différents types de LAM

Type	Cytologie	Cytochimie	Immunologie	Cytogénétique	Clinique
M1 LAM sans maturation	- myéloblaste - maturation granuleuse < 10 p. 100 - corps d'Auer +/-	- MPO (+) - estérase (+)	- CD 34+ HLADR+ - CD 16 (-) - CD 33+ CD 13+	- t(9 ;22) rare (LMC) ?	
M2 LAM avec maturation granuleuse	- myéloblaste - maturation granuleuse > 10 p. 100 - corps d'Auer +++	- MPO (+) - estérase (+)	- CD 34+ /- HLADR+ - CD 16 (+) - CD 13+ CD 33+	- t(8 ;21)	- chlorome (t(8 ;21))
M3 LAM à promyélocytes	- myéloblastes + - promyélocytes anormaux - fagots de corps d'Auer		- CD 34-HLADR- - CD 13+ CD 33+	- t(15 ;17)	- CIVD +++
M4 LAM Myélomonocytaire	- myéloblastes + - promonocytes	- MPO (+) - estérase (+) inhibée par le fluorure	- CD 34+ HLADR+ - CD 14+ < 50p. 100 - CD 36+ < 50p. 100	- inv 16 (présence d'éosinophiles anormaux)	- atteinte neuroméningée cutanée, gingivale
M5 LAM Monoblastique	- monoblastes + - promonocytes	- MPO (+) - estérase (+) inhibée par le fluorure	- CD 34+ HLADR+ - CD 14+ > 50p. 100 - CD 36+ > 50p. 100	- anomalie du 11q23 - t(8 ;16) (érythrophagocyte)	- tubulopathies au lysozyme (hypokaliémie) - formes hyperleucocytaires avec leucostase - CIVD
M6 Erythroleucémie	- myéloblastes (>30 p.100) + - érythroblastes (>50 p.100)		- CD 34+ HLADR+ - GPA+	- caryotypes complexes	
M7 LAM Mégacaryocytes	- variable - mégacaryocytes anormaux - fibrose	- peroxydase plaquettaire (+) (microscope électronique)	- CD 34+/- HLADR+ - CD 41+ CD 42+		
M0 LAM indifférenciée	- blastes sans différenciation	- MPO (-) - estérase (-)	- CD 34+ - CD 33+CD 13+ - CD 15(-) CD 16(-) - marqueurs lymphoïdes (-)		

5. Traitement

Le traitement dépend essentiellement de l'âge du patient, des facteurs pronostiques de la leucémie, et de la possibilité d'effectuer une allogreffe de moelle.

- Les urgences thérapeutiques

Il peut s'agir de façon isolée ou associée, de conséquences de l'anémie, de l'agranulocytose, de la thrombopénie, d'une CIVD, d'un syndrome de leucostase, d'un syndrome de lyse, c'est ce qui explique l'évolution souvent foudroyante de ces leucémies lorsqu'elles sont diagnostiquées à l'occasion d'une complication.

Il faut considérer toute LAM hyperleucocytaire supérieur à 50 000 /mm³ comme une extrême urgence car elle peut associer toutes les complications déjà cités.

Le traitement symptomatique associé la thérapeutique transfusionnelle, le traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

1. Traitement à visée curatives

Comporte deux phases : l'une dite d'induction pour obtenir la RC et l'autre de post-induction dont l'objectif est la guérison et qui au minimum permet d'allonger la période de rémission.

Le choix du traitement dépend des paramètres suivants :

- Age du patient : moins de 18 ans – moins de 60 ans et les sujets âgés de plus de 75 ans.
- Type FAB de la LAM 0-1-2-3-4-5-6-7
- Bilan pré-thérapeutique : fonction rénale – fonction hépatique – ECG – échographie cardiaque pour s'assurer d'une bonne fonction myocardique.

- Traitement d'induction

Le schéma classique comprend :

- Une anthracycline (daunorubicine) aux doses de 45 à 60 mg/m²/jours en intraveineuse lente pendant 03 jours, associée à :
- Cytarabine (aracytine) à la dose de 100 à 200 mg/m² en perfusion continue sur 24 heures pendant 7 à 10 jours.
- Plusieurs variantes ont été exposés a ce schéma classique.
- D'autres protocoles proposent une double induction précoce administrant au 10^{ème} jour une deuxième cure d'induction.
- Certains protocoles administrent des facteurs de croissances comme le G-CSF et/ou le GM – CSF avant, pendant ou après la chimiothérapie.

Le taux de RC est compris entre 50 à 90 % des cas selon le type de LAM et le terrain.

Il est souhaitable de corriger les troubles métaboliques infectieux et hémorragique avant de débiter la chimiothérapie.

Une hyperhydratation est nécessaire pour maintenir une diurèse alcaline plus ou moins importante selon le chiffre de globules blancs initiale.

L'apport de magnésium est conseillé en raison de la perte par la diurèse et parfois par une diarrhée.

La phase d'aplasie se déroulera de préférence en chambre « isolée » - la nourriture est stérilisée.

L'examen clinique bi journalier permet de déceler rapidement les complications métaboliques, infectieuses, hémorragiques et toxiques.

La RC est définie par la disparition des signes cliniques d'infiltrations tumorale, la disparition de l'insuffisance médullaire avec un hémogramme normale et moins de 5 % de blastes au myélogramme.

En cas d'échec thérapeutique, une deuxième cure de chimiothérapie peut être administrée, cette cure augmente la toxicité hépatique, cutanée et cardiaque, la poursuite de l'aplasie aggrave les risques infectieux, notamment fongiques.

L'âge et le caryotype sont les facteurs les plus importants pour l'obtention de la rémission complète.

Facteurs pronostiques des leucémies aigues myéloïdes.

Facteurs	Valeur
Terrain - Age - Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique	Péjorative (↗ résistance aux chimiothérapies, ↗ toxicité, ...) Péjorative (↗ toxicité)
Type de leucémie * Classification FAB - M3, M4 - M6, M7, M10 * LAM secondaire	Favorable (bonne réponse à la chimiothérapie) Péjorative (↗ résistance) Péjorative (↗ résistance)
Masse tumorale - Hyperleucocytose - Hépatosplénomégalie - Localisations particulières - Atteinte neuroméningée - Atteinte cutanée	Péjorative (↗ risque de rechute) ↗ des infections à l'induction ↗ des complications métaboliques Péjorative Péjorative
Cytogénétique - t(15 ;17) ; (t(8 ;21) ; inv 16 - 5q- ; monosomie 7 ; trisomie 8, anomalies multiples - normale , 11q23	Favorable (meilleure réponse à la chimiothérapie) Péjorative (chimiorésistance) Intermédiaire (valeur discutée)
Caractéristiques biologiques des blastes (à évaluer) - CD 34+, CD 15+ - Expression de gènes de résistance aux drogues (mdr) - Taux élevé de cellules en cycle - Expression de bcl12 - croissance autonome des blastes invitro en absence de facteurs de croissance	Péjorative Péjorative Péjorative Péjorative Péjorative

- Traitement de post-induction

Les modalités thérapeutiques font appel soit à la chimiothérapie en entretien ou en consolidation, soit à la greffe de moelle osseuse allogénique, ou la greffe de moelle osseuse autologue.

La chimiothérapie d'entretien : fait appel à des cures de chimiothérapie à faible dose : 6-mercaptopurine ou 6-thioguanine péros plusieurs jours par semaine et cytarabine SC ou méthotrexate IM 01 fois/semaine, avec des reinductions mensuelles utilisant les mêmes drogues à faible dose.

La prophylaxie des atteintes du système nerveux central fait appel aux injections intrathécales de cytarabine (aracytine) 40 mg et de méthotrexate 15 mg.

- La chimiothérapie d'intensification

Elle consiste chez les patients en RC à effectuer deux à quatre cures de chimiothérapie supplémentaires à haute dose sur une durée de 06-08 mois.

La première cure débute précocement après la RC et comprend de l'aracytine à doses intermédiaires 500 mg/m² à 1,5 g/m² ou forte 3 g/m² administrée en une heure toute les douze heures pendant quatre à six jours, à ces doses ce produit franchit la barrière hémoméningée et représente une prévention des rechutes dans le système nerveux central.

La cytarabine est généralement associée à une anthracycline, il est parfois rajouté une troisième drogue comme l'étoposide.

Ces chimiothérapies lourdes ne sont pas envisageables pour les sujets âgés ou en mauvais état général.

Ces chimiothérapie d'intensification permettent d'obtenir : 30-45 % de RC à 05 ans, mais seulement 15 % de pourcentage de guérison chez les patients à haut risque de rechute.

- L'allogreffe de moelle

Elle est indiquée et non discutée en première RC s'il existe un donneur HLA compatible dans la fratrie, pour des malades de moins de 55 ans et ayant un caryotype non favorable, dans ces cas, l'espérance de vie sans rechute est comprise entre 45 et 60 % des cas pour les patients ayant un caryotype favorable bénéficient de meilleurs résultats après allogreffe.

- L'autogreffe de moelle

En première RC, l'autogreffe de moelle semble augmenter la durée de la survie sans rechute, mais pas la survie globale par rapport à la chimiothérapie.

2. Cas particuliers

Traitement des LAM₃ :

- La CIVD est présente dans 100% des cas au diagnostic, il faut systématiquement la traiter par des transfusions de plaquettes et par une héparinothérapie.
- La RC peut être obtenue par « ATRA » (Acide transrétinoïque) mais sans chimiothérapie de consolidation, la guérison ne peut être obtenue
- Traitement des LAM du sujet âgé :
 - L'obtention d'une RC est plus difficile, mais possible avec des chimiothérapies intensives.
 - Des traitements moins agressifs font appels aux supports transfusionnels et aux antibiotiques en cas d'infection, permettent d'obtenir un contrôle transitoire de la maladie avec une bonne qualité de vie pendant quelques mois.
- Traitement des LAM de l'enfant
 - Le traitement fait appel aux mêmes drogues, mais l'allogreffe prend une place plus importante car la toxicité et le risque de GVH sont réduits chez l'enfant ce qui permettrait d'obtenir 75 % des cas.

- LAM survenant en cours de grossesse
 - Pendant le premier trimestre, une interruption thérapeutique est proposée
 - Au cours du deuxième trimestre, la chimiothérapie doit être administrée et l'accouchement provoqué dès que le fœtus est arrivé à maturité.
 - Au troisième trimestre, on peut attendre l'accouchement avec un traitement symptomatique et entamer la chimiothérapie ensuite.

3. Traitement des rechutes

Traitement après chimiothérapie seule ou autogreffe :

- En l'absence d'allogreffe des protocoles de chimiothérapies avec de l'aracytine à haute dose (1 à 3 g/m²) sont utilisés associé à une antracycline.
- Une deuxième rémission peut être obtenue dans 30-50 % des cas, selon les facteurs pronostiques initiaux et surtout la durée de la première rémission complète.
- Rechute après allogreffe de moelle

Les rechutes tardives à plus d'un an peuvent bénéficier d'une chimiothérapie pour obtenir une deuxième RC, sur ce terrain, il y a risque de :

- Toxicité hépatique, pulmonaire, cardiaque, risque infectieux, longue aplasie, la survie sans rechute est en général faible d'environ 20% des cas.

4. Surveillance post-thérapeutique des patients traités pour leucémie aigue :

- Le type de surveillance d'un patient traité pour LAM dépend essentiellement qu'il est reçu ou non une allogreffe de moelle.
- En l'absence d'allogreffe de moelle, la surveillance doit être simple par une numération trimestrielle ou en cas de signes cliniques évocateurs d'une rechute. En cas d'anomalie de l'hélogramme, un myélogramme doit être effectué pour objectiver ou éliminer une rechute.

La toxicité de la chimiothérapie devra être évaluée à moyen et long terme, cliniquement et biologiquement, la surveillance doit avoir lieu pendant 05 ans.

- Chez les patients allogreffés, il faut rechercher les signes de toxicité liés au conditionnement, les problèmes immunologiques liés au rejet ou à la GVH, et à déceler les maladies infectieuses fréquentes sur ce terrain.

III. Objectifs de l'étude

1. Evaluer la fréquence de la leucémie aigue au sein du service d'Hématologie Tlemcen.
2. Déterminer les différents paramètres épidémiologiques.
3. Etude de la mortalité par la leucémie aigue.

IV. Matériels et méthodes

1. Méthodes d'études

Mon étude est rétrospective faite sur l'analyse de dossiers des malades de 2001 à 2008.

- La méthodologie consiste à colliger tous les dossiers des patients admis en hématologie pour leucémie aigue.
- Les variables étudiées sont : l'âge, le sexe, la fréquence de la maladie selon l'âge, les circonstances de découvertes, le type de leucémie aigue, les protocoles utilisés, le taux de mortalité et le taux de survie.
- Au totale, 47 cas de leucémie aigue ont été compulsées.

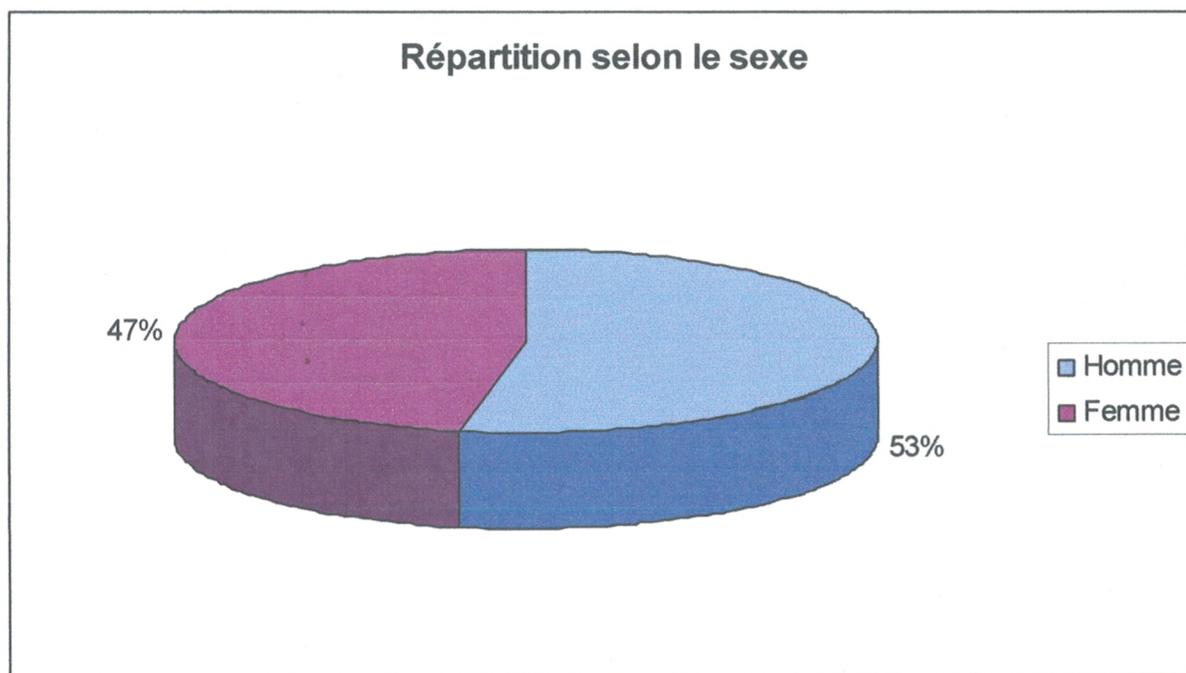
2. Matériels

- L'outil informatique
- Microsoft office Excel
- Microsoft office Power point
- Microsoft office Word

V. Résultats

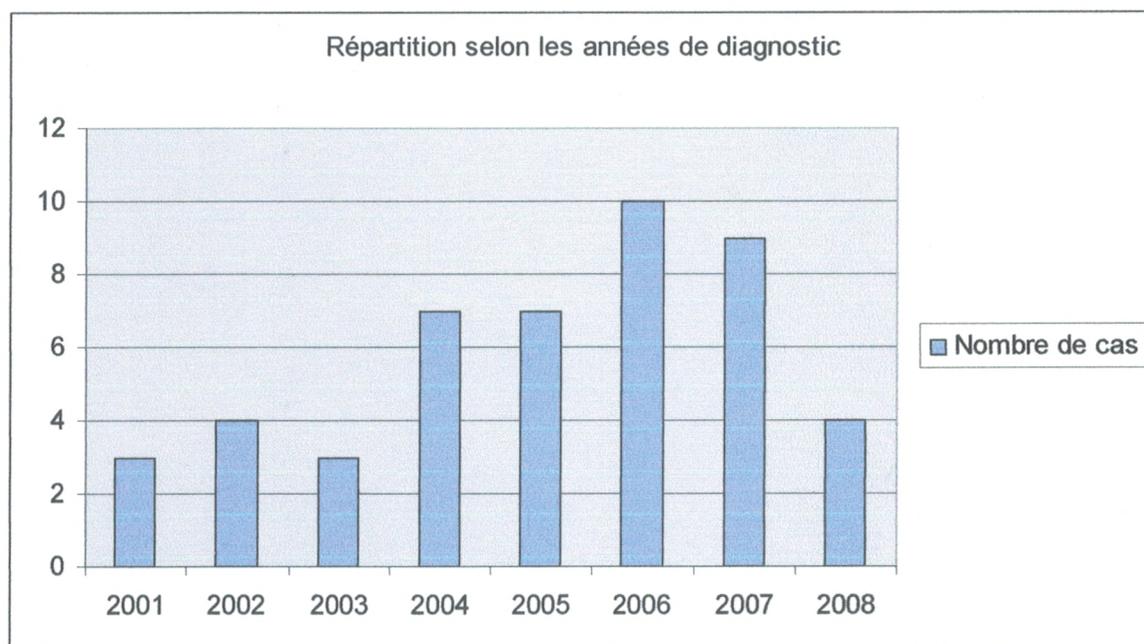
1. Répartition selon de sexe :

Sexe	Homme	Femme	Total
Nombre de cas	25	22	47
%	53	47	100



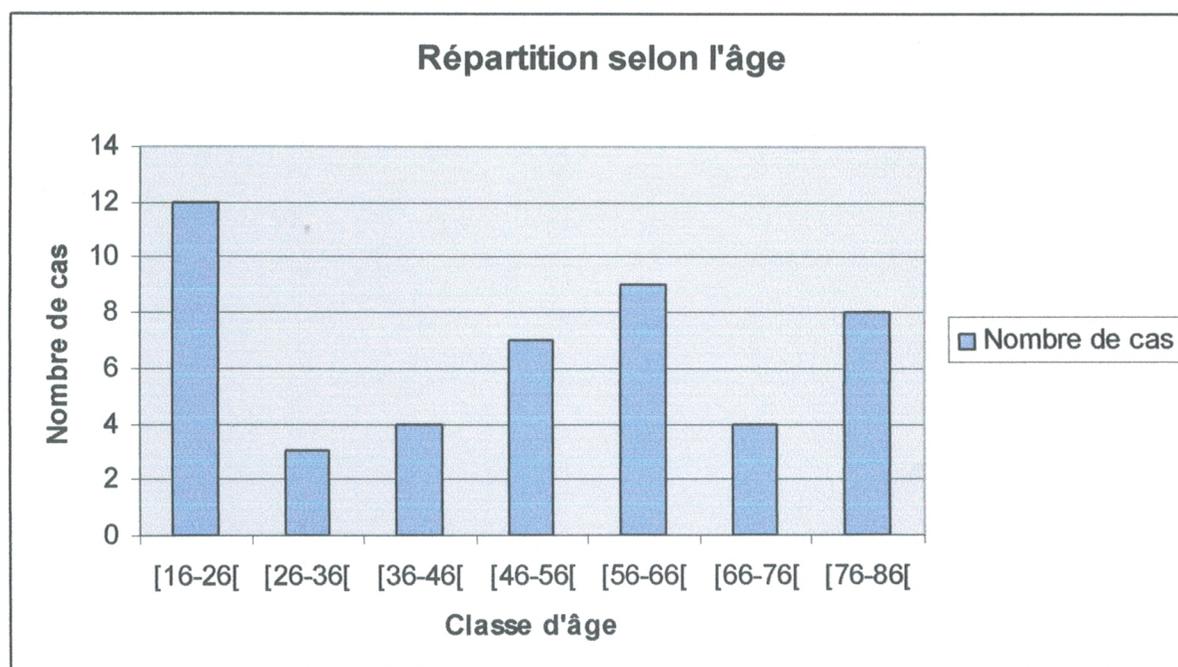
2. Répartition selon les années de diagnostic

Années	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de cas	03	04	03	07	07	10	09	04
%	06	09	06	15	15	21	19	09



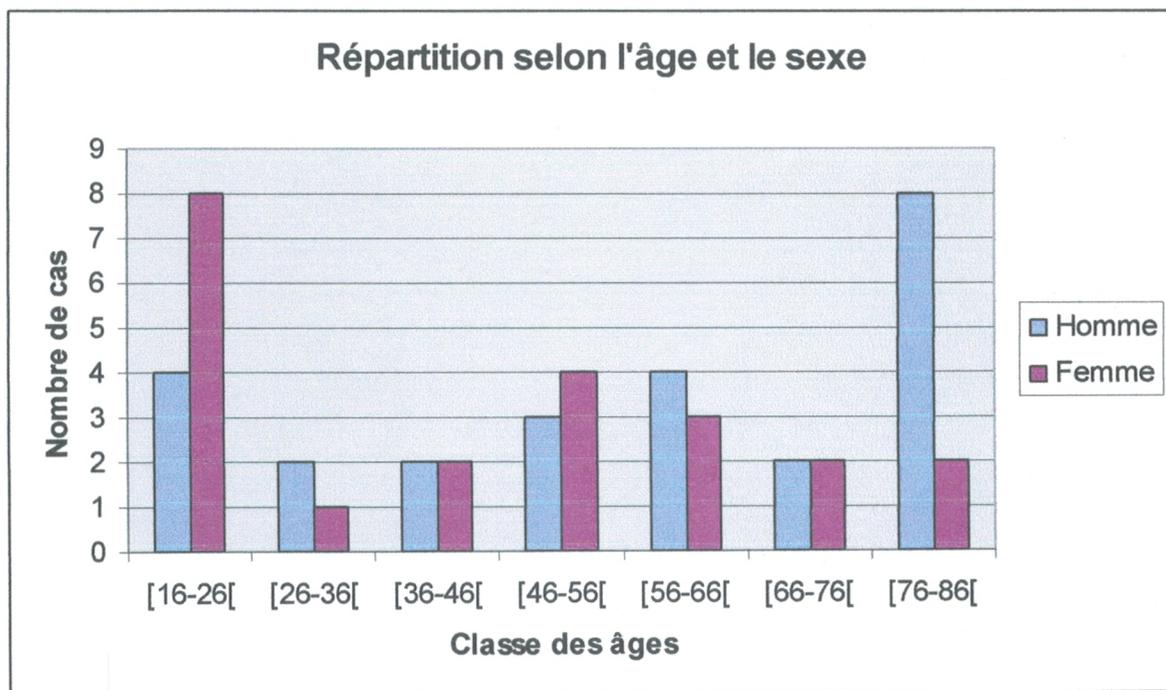
3. Répartition selon l'âge

Age	[16-26[[26-36[[36-46[[46-56[[56-66[[66-76[[76-86[
Nombre de cas	12	3	4	7	9	4	8
%	26	6	8	15	19	8	18



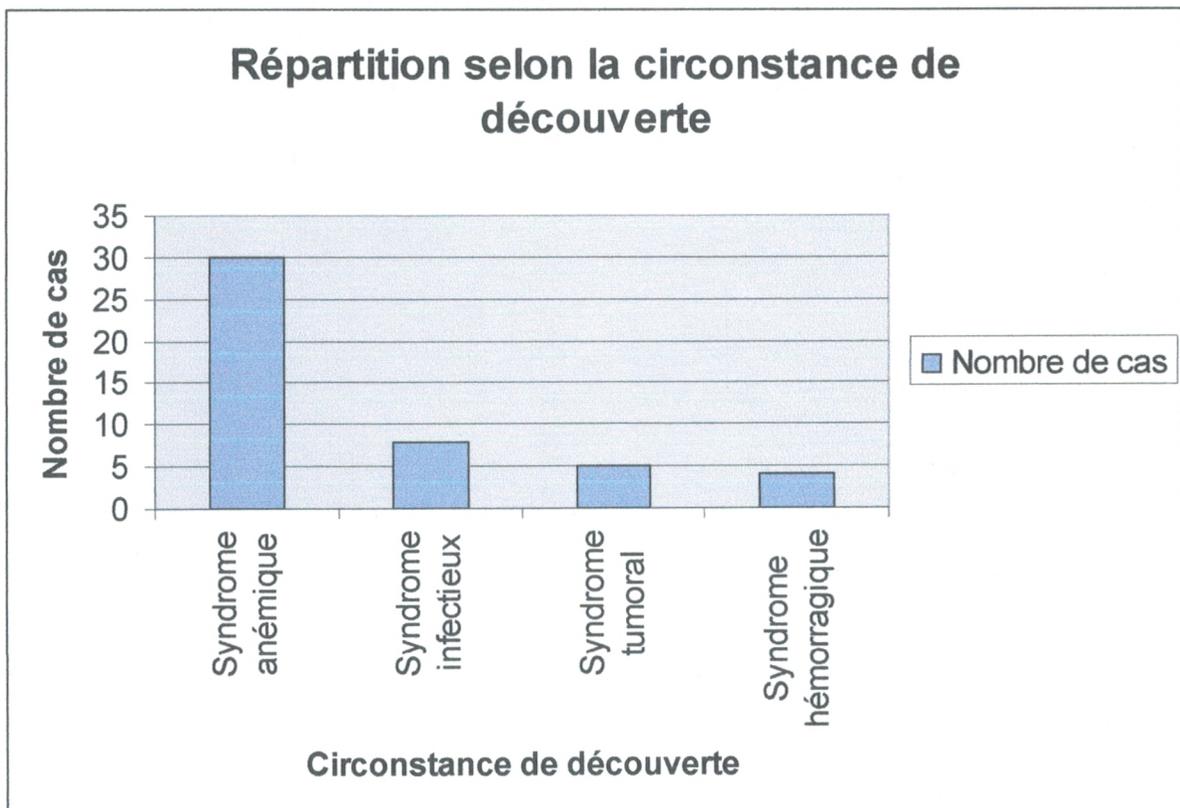
4. Répartition selon l'âge et le sexe

Age/sexe	[16-26[[26-36[[36-46[[46-56[[56-66[[66-76[[76-86[
Homme	04	02	02	03	04	02	08
Femme	08	01	02	04	03	02	02



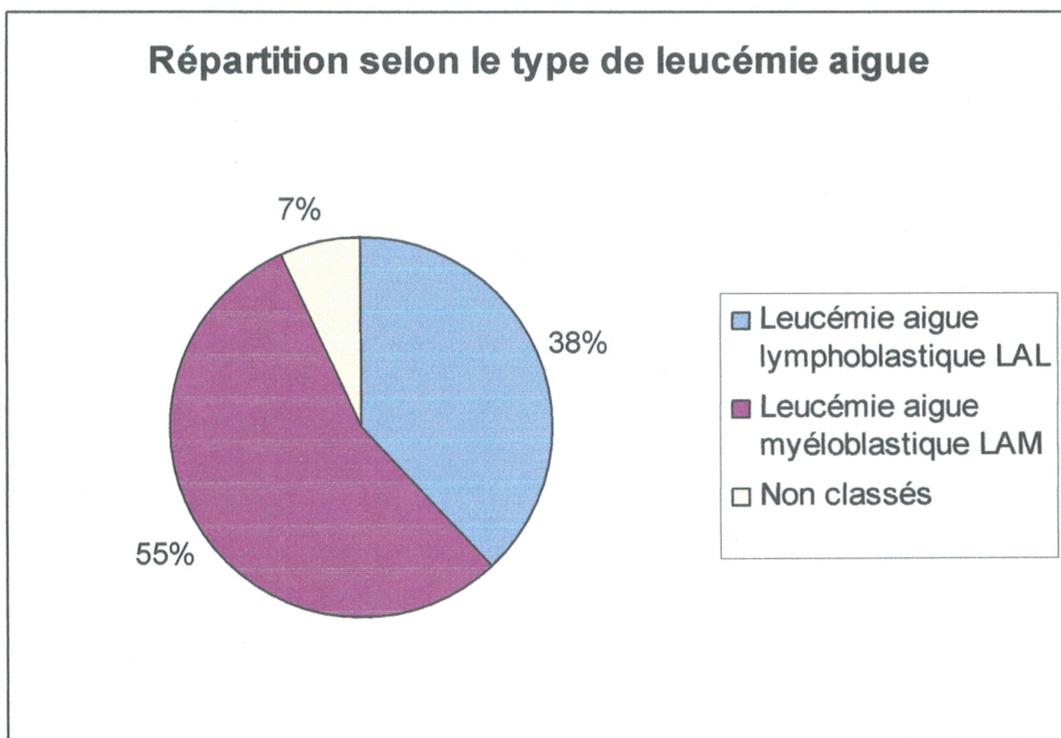
5. Répartition selon la circonstance de découverte

Circonstance de découverte	Syndrome anémique	Syndrome infectieux	Syndrome tumoral	Syndrome hémorragique
Nombre de cas	30	08	05	04
%	63	17	10	08



6. Répartition selon le type de leucémie aigue

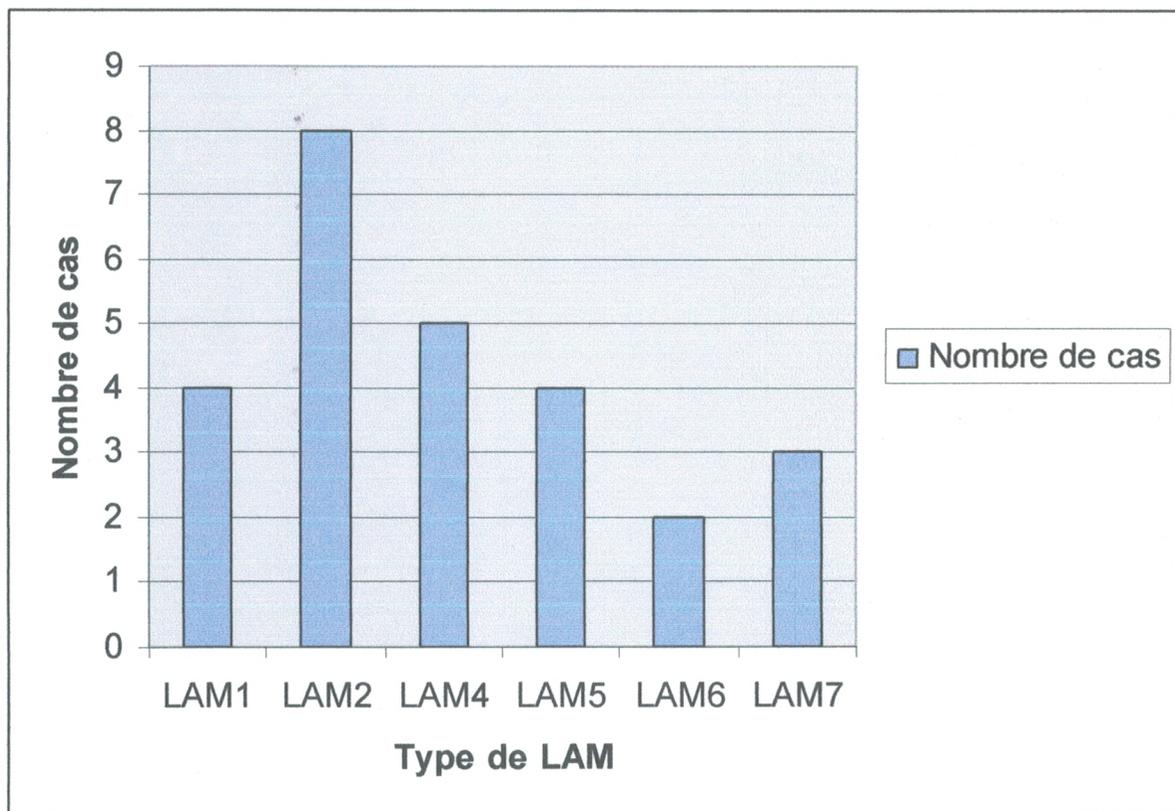
Type	Leucémie aigue lymphoblastique LAL LAL	Leucémie aigue myéloblastique LAM LAM	Non classés
Nombre de cas	18	26	03
%	38	55	07



7. Répartition des leucémies aiguës selon « FAB »

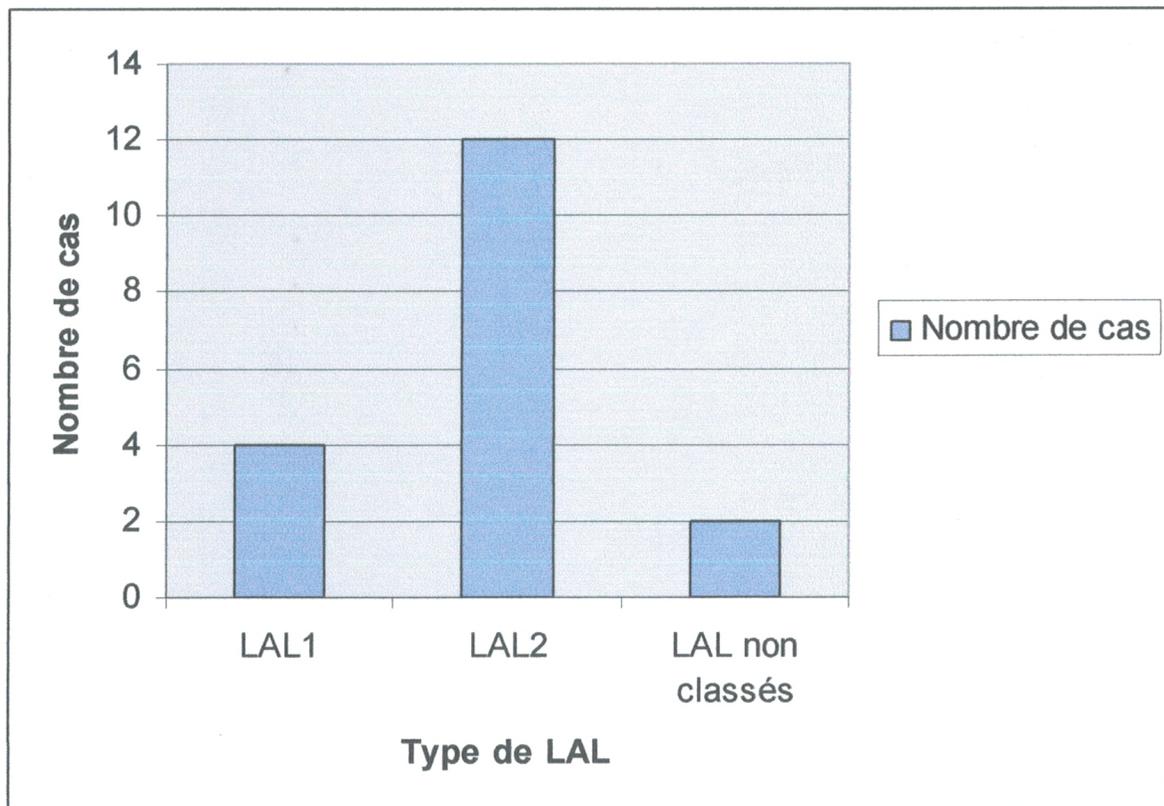
A. Répartition des LAM : 13 hommes – 13 Femmes

LAM	LAM ₁	LAM ₂	LAM ₄	LAM ₅	LAM ₆	LAM ₇
Nombre de cas	04	08	05	04	02	03
%	15	31	19	15	08	12



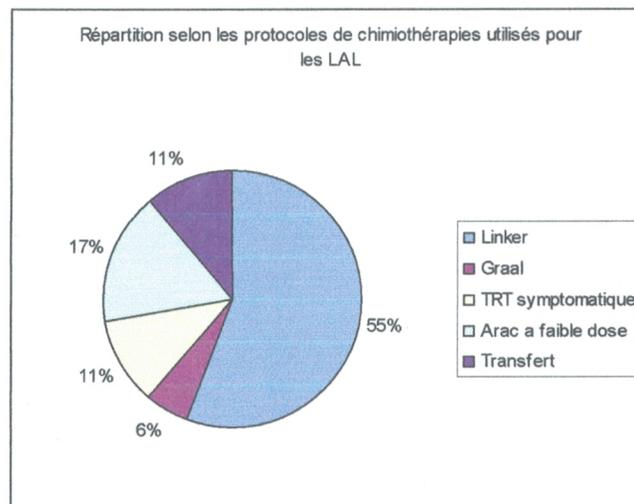
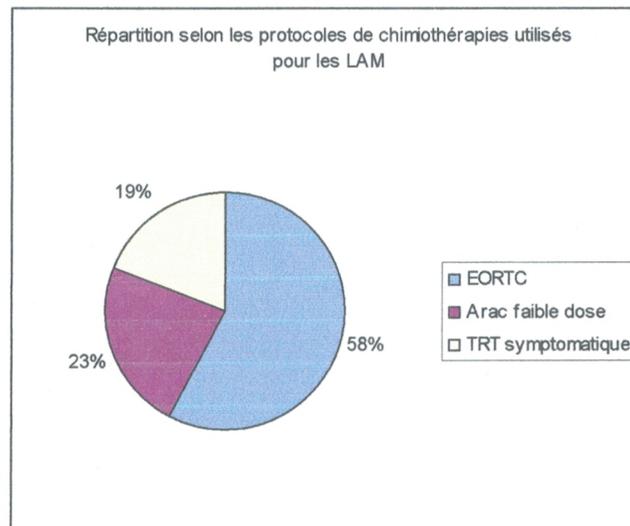
B. Répartition des LAL : 08 femmes – 10 hommes

LAL	LAL ₁	LAL ₂	LAL non classés
Nombre de cas	04	12	02
%	22	67	11



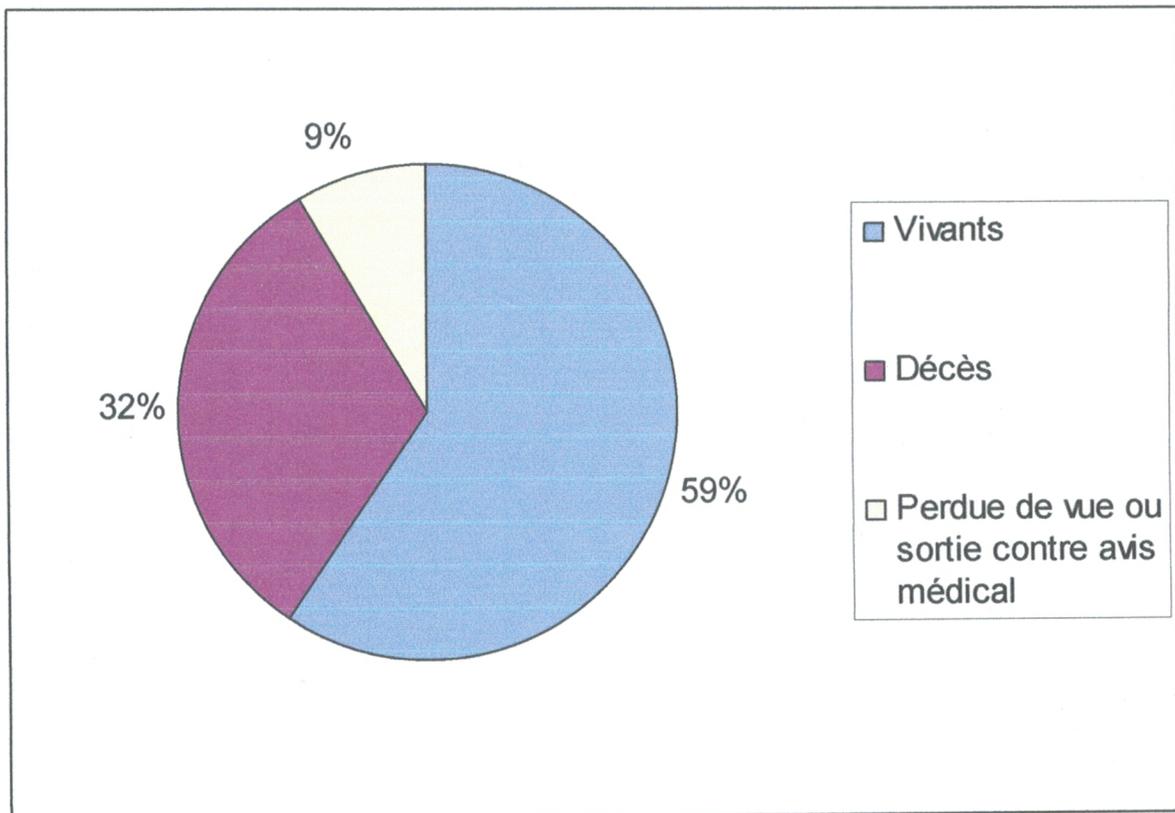
8. Répartition selon les protocoles de chimiothérapies utilisés

Type de LA	LAM			LAL			
Protocole utilisé	<i>EORTC</i>	<i>Arac faible dose</i>	<i>TRT symptomatique</i>	<i>Linker</i>	<i>Graal</i>	<i>TRT symptomatique</i>	<i>Arac a faible dose</i>
Nombre de cas	15	06	05	10	01	02	03
%	58	23	19	56	06	11	16
+ 2 transferts à Alger et Oran 11%.							



9. Calcul du taux de mortalité et du taux de survie :

Réponse au traitement	Vivants	Décès	Perdue de vue ou sortie contre avis médical
Nombre de cas	28	15	04
%	60	32	08



VI. Discussion

- On note une légère prédominance masculine
 - Sexe – ratio = 1,15
- Le pic de fréquence est situé entre 16 et 26 ans soit 26 %
 - La médiane de l'âge est 53 ans
 - L'âge moyen est 50 ans
 - Les 02 extrêmes d'âge sont 16 ans (femme) et 83 (homme), chez l'homme, ce pic est situé entre 76 -86 ans (32 %), chez la femme, la répartition est relativement équivalente sauf 01 pic. entre 16-26 ans (30 %)
- La majorité des patients atteint de leucémie aigue ont été découvert par un syndrome anémique 63%.
 - Avec 17 % par un syndrome infectieux est environ 10 % pour le syndrome tumoral et hémorragique.
- Dans 100 % des cas, le diagnostic est posé par la FNS et le myélogramme – frottis sanguin qui retrouve la blastose > 30% qu'il faut classer en myéloblastes et lymphoblastes.
- Parmi les 47 dossiers étudiés :
 - 26 patients sont atteints de leucémie aigue myéloblastique (55 %) parmi lesquelles :

▪	04	LAM ₁	15%
▪	08	LAM ₂	31%
▪	05	LAM ₄	19%
▪	04	LAM ₅	15%
▪	02	LAM ₆	08%
▪	03	LAM ₇	12%
 - Donc on note un pic de fréquence des LAM2 ⇒ 31%
 - Parmi les LAM ⇒ on note 13 femmes et 13 hommes
- 18 patients sont atteints de leucémie aigue lymphoblastique (38%) parmi lesquelles :
 - 04 LAL1 22%

- 12 LAL₂ 67%
- 02 LAL non classé ⇒ perdus de vue ou sortie contre avis médical
- Donc on note une prédominance des LAL₂ avec 67%.
- Parmi les LAL, on note 08 femmes et 10 hommes.
- 03 Patients atteints de leucémie aigue non classés : Ces patients sont sortis contre avis médical ou transférés, on note 01 femme et 02 hommes.
- Pour les protocoles de chimiothérapie utilisés.
 - Les LAM
 - 15 patients sont traités par le protocole « EORTC »
 - 06 Patients traités par l'aracytine à faible dose sans autres drogues
 - 05 Patients traités symptomatiquement vue l'âge et le terrain.
 - Les LAL
 - 10 Patients ont bénéficiés d'un traitement par le protocole « Linker »
 - 01 Patient traité par le protocole « Graal »
 - 03 Patients traités par l'aracytine à faible dose
 - 02 Patients traités symptomatiquement
 - 02 Patients ont été transférés aux hôpitaux d'Alger et d'Oran sur la demande de la famille du malade.
- Pour la réponse au traitement
 - Les LAM
 - Parmi les 15 patients traités par le protocole « EORTC »
 - 10 Patients ont bénéficiés d'une seule cure d'induction pour obtenir une rémission complète.
 - 05 Patients ont bénéficiés de plus d'une cure d'induction pour une rémission complète.
 - Pour les patients traités par de l'aracytine sans autres drogues :
 - 03 patients ont obtenus la RC puis sont suivis pour des cures d'entretien
 - 02 Patients sont sortis contre avis médical

- 01 Patient décédé après la 1^{ère} cure d'induction vue son âge avancé (83 ans).
- Parmi les patients traités symptomatiquement :
 - 02 Patients ont été transférés en France donc sont perdus de vue.
 - 02 Patients suivis à ce jour
 - 01 Patient décédé
- Les LAL
 - Parmi les patients traités par le protocole « Linker » :
 - 06 patients ont obtenus la RC après la première induction puis ont subits plusieurs cures de consolidation.
 - 03 Patients ont obtenus la RC après plusieurs cures d'induction.
 - 01 Patient est décédé après la première semaine du début de la cure d'induction
 - Le patient qui a bénéficié d'un traitement par le « Graal », il a obtenu la RC, mais la consolidation a été poursuivie par le protocole « Linker » pour non disponibilité de « Graal ».

Malheureusement, ce patient n'a pas de donneur HLA compatible.

 - Parmi les patients traités symptomatiquement
 - 01 Patient est décédé vue qu'elle présentait déjà au moment du diagnostic une hépatite sévère.
 - 01 Patient est décédé vue son âge très avancé 82 ans et un terrain multitaire.
 - Pour les patients transférés à Alger et Oran : ils sont perdus de vue.
 - Parmi les patients traités par l'aracytine à faible dose :
 - 02 patients ont subit une première cure d'induction, puis sont perdus de vue.
 - 01 patient à subit plusieurs cures d'induction puis il est décédé.
- Pour les rechutes
 - Pour les LAM : 05 rechutes neuroméningés
 - Pour les LAL : 03 rechutes neuroméningés + 01 rechute chorio-rétinienne

- Pour les greffes
- Pour les LAM :
 - 02 Patients attendent à ce jour leur rendez-vous pour la greffe de moelle.
 - 02 Patients ont subit une greffe en France
- Pour les LAL :
 - 02 Patients greffés ont rechutés après et ils sont décédés
 - 01 Patients en rémission a bénéficié d'une greffe
- Pour le taux de mortalité et le taux de survie :

On note une prédominance du taux de survie à 60 % grâce aux progrès de la chimiothérapie et la surveillance continue de ces patients, malheureusement, le taux de mortalité n'est pas négligeable à 32%.

VII. Résumé

- Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de leucémie aigue est fait dans des circonstances stéréotypées.
- Symptômes directement lié à l'insuffisance médullaire
- Symptômes en rapport avec la prolifération tumorale, plus rarement découverte lors d'une numération globulaire systématiques.
- Les critères morphologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaire permettent de classer la prolifération en « myéloïde » ou « lymphoïde », elle est à l'origine de la classification de FAB qui reconnaît 08 types de prolifération myéloïdes de (M₀→M₇) et 03 types de prolifération lymphoïdes.
- Le pronostic spontané d'une leucémie aigue est mortal, le traitement par chimiothérapie s'effectué selon plusieurs phases :
 - Une phase d'induction pour obtenir la rémission complète.
 - Une seconde phase de consolidation ou d'intensification.
 - Une éventuelle phase d'entretien compatible avec un traitement ambulatoire sans oublier la prévention neuroméningée.
- La place de la greffe dans la thérapeutique des leucémies aigues évolue dans le temps en fonction des progrès parallèlement effectués par la chimiothérapie
- La leucémie aigue est une affection grave touchant la tranche jeune de la population entre 16 et 26 ans avec un âge moyen de 50 ans.
- Elle atteint avec une légère prédominance le sexe masculin avec un sexe ratio de 1,15.
- Cette hémopathie maligne est découverte dans 63% des cas par un syndrome anémique et est confirmé par le frottis sanguin – myélogramme qui retrouve la blastose > 30 %.
- Parmi les 26 patients atteints de LAM → on note 31 % de LAM₂.
- Parmi les 18 patients atteints de LAL → on note 67 % de LAL₂.
- La majorité des LAM sont traités par le protocole « EORTC » et la majorité des LAL est traité par le protocole « Linker ».
- Les autres ont bénéficiés d'un traitement symptomatique vue l'âge avancé et le terrain multitaré.
- Le progrès va vers l'augmentation de la médiane de survie et l'amélioration de la qualité de vie avec un taux de survie estimé à 60 %.
- Le taux de mortalité avoisine 30 %, vue la gravité de cette hémopathie et les différents complications qu'elle engendre.

VII. Conclusion

Il apparaît de plus en plus que le terme de leucémie aigue désigne un groupe d'affections relativement hétérogènes, en particulier dans leur comportement tumoral.

La guérison des leucémies ne viendra pas d'une approche univoque, mais plus vraisemblablement de la combinaison de plusieurs stratégies étayées par les progrès de la biologie.

L'orientation des patients dans des centres spécialisés est une nécessité médicale, c'est également un impératif pour une réponse plus rapide aux questions fondamentales.

Malgré les avancées spectaculaires, le traitement des leucémies aiguës reste en règle basé sur des chimiothérapies qui quoique adaptés au malade et à la maladie, demeurent empiriques et ont pour objet la destruction peu spécifique et plus ou moins aveugles des cellules leucémiques. On peut espérer que se développent de nouvelles thérapeutiques exploitant spécifiquement les anomalies de la cellule leucémique en prenant pour cible, directement ou non les gènes mutés, les gènes de fusion, les messagers ou leurs protéines anormales.

L'efficacité respective de l'allogreffe ou de l'autogreffe, le choix du donneur lorsqu'il s'agit d'une allogreffe, l'utilité d'une purge du greffon lorsqu'il s'agit d'une autogreffe, la prophylaxie de la réaction de greffon dans l'allogreffe, l'utilisation pour constituer le greffon de moelles ou de cellules souches périphériques recueillis dans différentes conditions, sont autant de problèmes d'actualité qui restent débattus.

Les résultats de la greffe de moelle osseuse doivent en permanence être évalués et mis en balance avec ceux de la chimiothérapie dont les progrès sont patents ces dernières années, la greffe constitue, cependant le seul espoir de guérison pour certains malades atteints de formes particulières de leucémies ou résistants à la chimiothérapie ou ayant rechuté en dépit de celle-ci.

Références bibliographiques :

- Le livre de l'interne – Flammarion médecine – Science
- La revue du praticien Jean Paul Vernant – Service d'hématologie – Hôpital Henri-Mondor