



République Algérienne Démocratique et Populaire



*Université Abou Bekr Belkaid  
Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb »*

7<sup>ème</sup> Année Médecine

Service de: hématologie clinique

L'ENCADREUR DU TRAVAIL: "dr Bnzineb

Mémoire de fin d'étude :

# *L'eucémie aigue lymphoblastique*

Préparé par:

*Benkerrache abd elkhalek  
Abed youcef chams eddine  
Mokaddem Oussama*

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2014/2015

## REMERCIEMENT :

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr BENZINEB, son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également au chef de service d'hématologie du CHU-Tlemcen Pr MESLI pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Partie theorique :

PLAN :

1. **INTRODUCTION – DEFINITION**
2. **INTERET DE LA QUESTION**
3. **EPIDEMIOLOGIE**
4. **ETIOPATHOGENIE**
5. **DIAGNOSTIC**
6. **FORME CLINIQUE**
7. **EVOLUTION-COMPLICATION**
8. **TRAITEMENT**
9. **CONCLUSION**
10. **Bibliographie**

## 1-INTRODUCTION-DEFINITION :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont définies par un **envahissement de la moelle osseuse par une population lymphoïde immature et monoclonale.**
- La transformation maligne d'un progéniteur lymphoïde produit une descendance de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de la différenciation cellulaire et incapables de maturation terminale.(précurseurs lymphoïdes B ou T).
- Les cellules leucémiques envahissent la moelle osseuse, ensuite le sang , les ganglions, les reins et le système nerveux central...
- aigu de la leucémie est défini par le potentiel évolutif rapide de la maladie. Le caractère

## 2- INTERET DE LA QUESTION :

- Intérêt diagnostique** : surtout le type et la classification.
- Intérêt pronostic**
- Intérêt thérapeutique** : la place de la greffe de moelle osseuse

## 3- EPIDEMIOLOGIE

- C'est le type de leucémie le plus fréquent chez l'enfant (75 % des enfants atteints de leucémie).
- LAL de l'adulte : 20% des LA.

- L'incidence annuelle est d'environ 1 cas /100.000 chez l'adulte et de 3 cas/100.000 chez l'enfant

**1 / Epidémiologie descriptive :**

- Plus fréquentes chez l'enfant.

2 eme pic après 60 ans.

LAL de la lignée B	LAL de la lignée T
<ul style="list-style-type: none"><li>- 80 % chez l'enfant.</li><li>- pic entre 2 et 5 ans.</li><li>- Sexe ratio =1.2</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fréquente chez l'enfant + âgé et l'adolescent.</li><li>- Sexe ratio = 4</li></ul>

**2/ Epidémiologie analytique :**

- Étiologie inconnue.

- Il existe des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux qui sont associés à un risque accru de développer une leucémie.

**♣ Facteurs génétiques :**

-risque important pour un jumeau homozygote d'un enfant leucémique.

- Des pathologies génétiques : trisomie 21, neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Schwachman, syndrome de Klinefelter, syndrome de Bloom, ataxie télangiectasie.

**♣ Facteurs environnementaux :**

♣ L'exposition à des toxiques : dérivés du benzène, solvants.

♣ L'exposition in utero aux rayons X.

♣ Agents de chimiothérapie : podophyllotoxines tels les inhibiteurs de la topo isomérase de type II.

♣ La leucémie myéloïde chronique, seul syndrome myéloprolifératif pouvant s'acutiser en LAL.

♣ Agents infectieux : infections non spécifiques ; HTLV1 au Japon et aux Caraïbes .+

**4-ETIOPATHOGENIE :**

Les phénomènes intervenant dans le développement d'une LAL sont mal connus.

Néanmoins, des changements génétiques spécifiques au niveau des progéniteurs lymphoblastiques peuvent conduire à de la prolifération cellulaire (↑↑ du nbre de blastes puis ↑↑ du nbre de mitoses et ↑↑ de la durée de vie des blastes par défaut d'apoptose) et à une expansion clonale et finalement à une LAL cliniquement identifiable.

La cause des LA est inconnue, cependant il existe des facteurs favorisants:

-anomalies génétiques constitutionnelles:

--trisomie 21: le risque de LA est 20fois /la normale.

--Anémie de Fanconi: 9%.

--Sd de Wiscott Aldrich.

--Sd de Bloom.

-Exposition aux toxiques:

- -benzène, solvants organiques, irradiations ionisantes, tabac.

- Agents de chimiothérapie:

- -Agents alkylants, inhibiteurs de la Topo isomérase II.

- Antécédents d'hémopathies:

- -MDS, SMP (surtout LMC), HPN, AM, LA chez 2 jumeaux monozygotes.

- Infections virales

- -l'EBV est impliqué dans les rares cas de leucémie de BURKITT

- -HTLV1 et HTLV2, HIV.

## 5- DIAGNOSTIC :

Est facile reposant sur l'étude morphologique des blastes et la coloration cytochimique.

### a/ clinique :

#### **1-Circonstances de découverte:**

- Le tableau clinique est variable, solent d'apparition brutale, peut associer de façon variable :

**1.1-une altération de l'état général: avec fièvre dans 25 % des cas ; anorexie mais pas d'amaigrissement.**

**1.2-un syndrome d'insuffisance médullaire: lié à la présence d'un envahissement médullaire par des lymphoblastes responsables de cytopénies myéloïdes, regroupant:**

**1-un syndrome anémique**

**2-un syndrome hémorragique d'origine plaquettaire**

**3-un syndrome infectieux d'origine granulocytaire**

un syndrome anémique	un syndrome hémorragique d'origine plaquettaire	un syndrome infectieux d'origine granulocytaire
<p>Pâleur ; asthénie ;dyspnée d'effort D'Intensité variable.</p> <p>-Dans les LAL de l'enfant de la lignée B, l'anémie est sévère et parfois très bien tolérée jusqu'à des taux bas d'hémoglobine &lt; 5 g/dl</p>	<p>-Topographie cutanéomuqueuses.</p> <p>- purpura pétechiale ; ecchymotique,gingivorragie,épistaxis.</p> <p>-Les hémorragies viscérales ou cérébro-méningées sont rares en l'absence de CIVD.</p> <p>-Les bulles hémorragiques buccales et/ou hémorragies au fond d'œil constituent des signes de gravité</p>	<p>-lié à la neutropénie &lt; 500 élément/mm<sup>3</sup></p> <p>-Il s'agit souvent d'une angine ulcéro-nécrotique résistante au traitement</p> <p>-D'autres infections localisée voire une septicémie avec de un état de choc.</p>

### 1.3- des douleurs osseuses:

douleurs osseuses sont fréquentes : 20-40% des LAL de l'enfant, surtout de la lignée B. Elles sont localisées aux membres inférieurs et au voisinage des articulations, fixes, de rythme inflammatoire sans tuméfaction articulaire et réveillant l'enfant la nuit. Elles peuvent entraîner une boiterie ou un refus de la marche

### 1.4- un syndrome tumoral:

Atteintes tumorales lymphoïdes	Atteintes tumorales non lymphoïdes
<p>→ Plus fréquentes dans les LAL de la lignée T.</p> <p>-<b>adénopathies superficielles</b> : symétriques, fermes, indolores, mobiles, touchant toutes les aires mais en particulier cervicales .</p> <p>↳<b>Les adénopathies profondes</b> :sont avant tout médiastinales. Il s'agit d'une localisation thymique de la maladie et/ou de localisations ganglionnaires du médiastin moyen ou antéro-supérieur. Un gros médiastin peut entraîner un syndrome cave supérieur et une détresse respiratoire par compression.</p> <p>→ une splénomégalie, une hépatomégalie, (LAL de la lignée B)</p>	<p><b>atteintes neuro-méningées</b>: lors des phases évolutives (rechutes) ou tardives.</p> <p>paralysie des nerfs crâniens (nerf facial VII ou oculo-moteurs), troubles sensitifs , HIC , des convulsions,</p> <p>- <b>Atteinte testiculaire</b>: surtout lors des rechutes</p> <p><b>atteinte péricardique</b>, infiltration myocardique,</p> <p>- <b>atteinte cutanée nodulaire</b> ( rare).</p> <p><b>atteintes ophtalmologiques</b> avec infiltrat spécifique rétinien, du nerf optique ou de la chambre antérieure de l'œil.</p>

### 1.5- un syndrome d'hyperviscosité

Seules les formes très hyper leucocytaires peuvent donner un syndrome de leuco stase. IL est responsable des troubles de la microcirculation et de perfusion tissulaire.

La leucostase pulmonaire comporte une défaillance respiratoire aiguë avec un œdème pulmonaire lésionnel.

La leucostase cérébrale génère une anoxie cérébrale: des troubles de la conscience, convulsions, ataxie, nystagmus, troubles sensoriels

1.6- UN syndrome de lyse tumorale:

Des complications métaboliques liées à la libération massive de produits de lyse cellulaire. Ces complications sont regroupées sous le terme de syndrome de lyse tumorale. Il s'agit d'hyperuricémie et d'hyperphosphorémie hyper K.; hypocalcémie

**b- Diagnostic biologique:**

**1/ Hémogramme:**

*Il est toujours anormal*

▶ **Signes d'insuffisance médullaire :**

-Anémie normochrome normocytaire arégénérative dans 89-90% des cas

*Parfois une macrocytose (consommation excessive de folates par les cellules tumorales)*

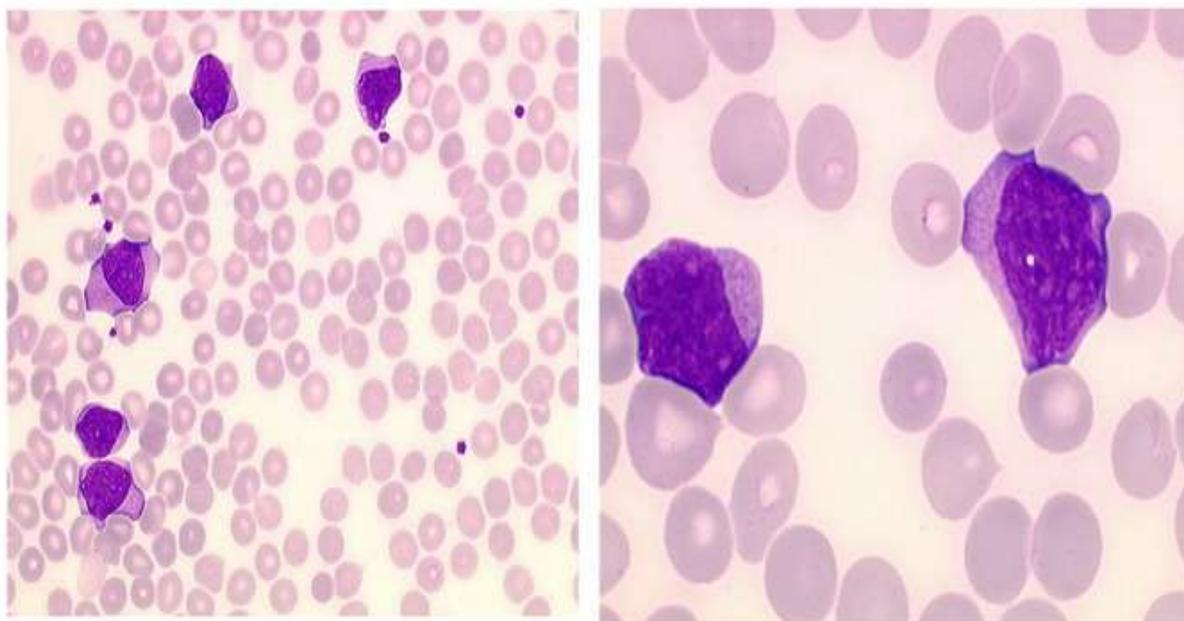
-thrombopénie (souvent < 50 000 ele/mm<sup>3</sup>);

- le taux des globules blanc : variable ,neutropénie parfois sévère ( PNN< 300 ele/mm<sup>3</sup>) voire l'hyperleucocytose majeure (>100000 ele/mm<sup>3</sup>)

▶ **Au FSP:**

-l'existence de lymphoblastes, Une myélemie dans les LAL 3.

NB: L'absence de blastose circulante n'élimine pas le diagnostic de LAL.



## 2 / myélogramme :

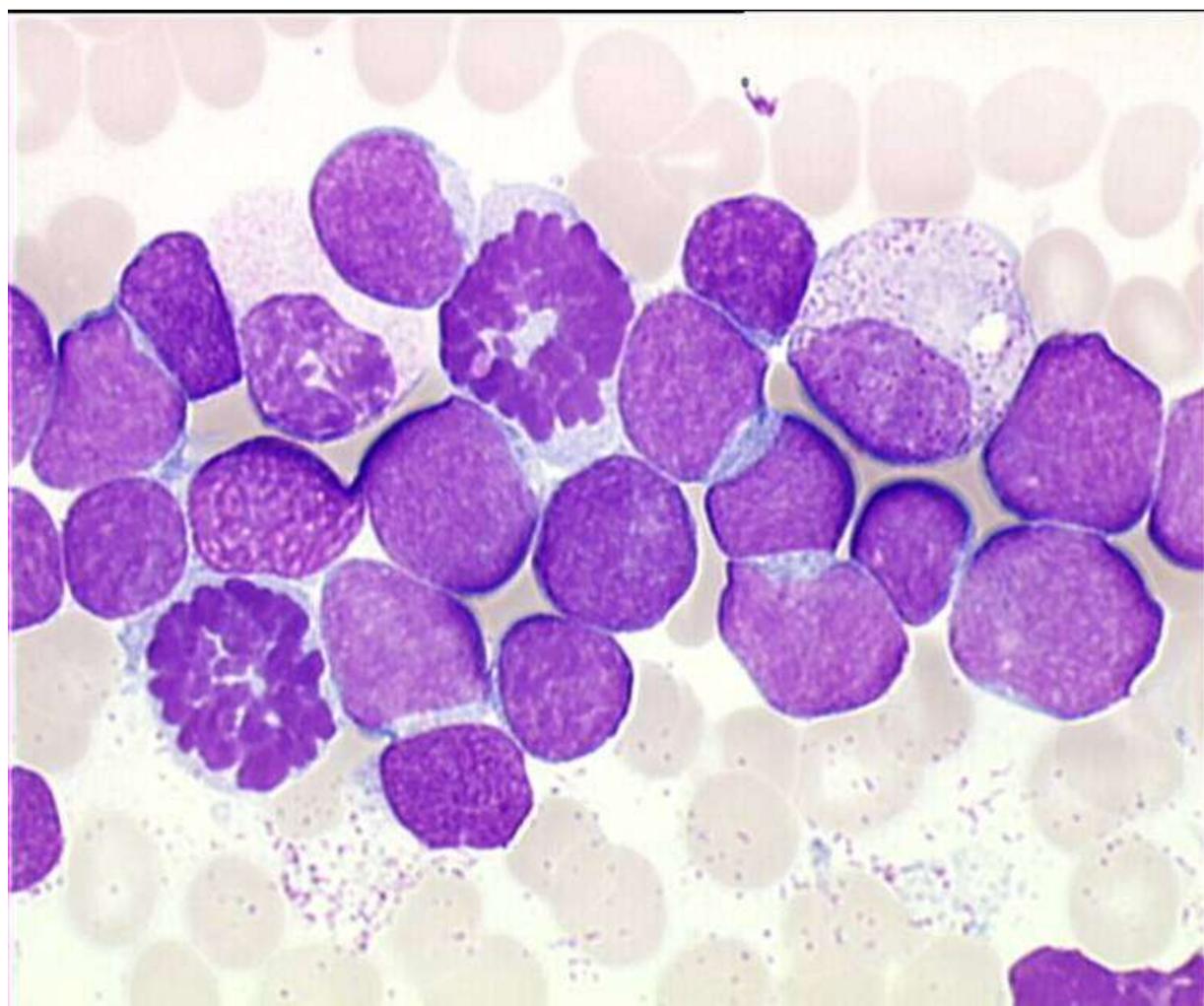
- ▶ *Il est l'examen-clé du diagnostic.*
- ▶ *Il confirme le diagnostic en montrant une infiltration médullaire par des lymphoblastes (> 20% par définition, mais souvent massive > 80%). L'activité myéloperoxydasique doit être négative*
- ▶ *Les cellules des autres lignées ont pratiquement complètement disparu. Celles qui persiste sont de morphologie normale.*
- ▶ *En cas de myélofibrose intense c'est l'indication d'une BOM ou frottis sur BOM.*

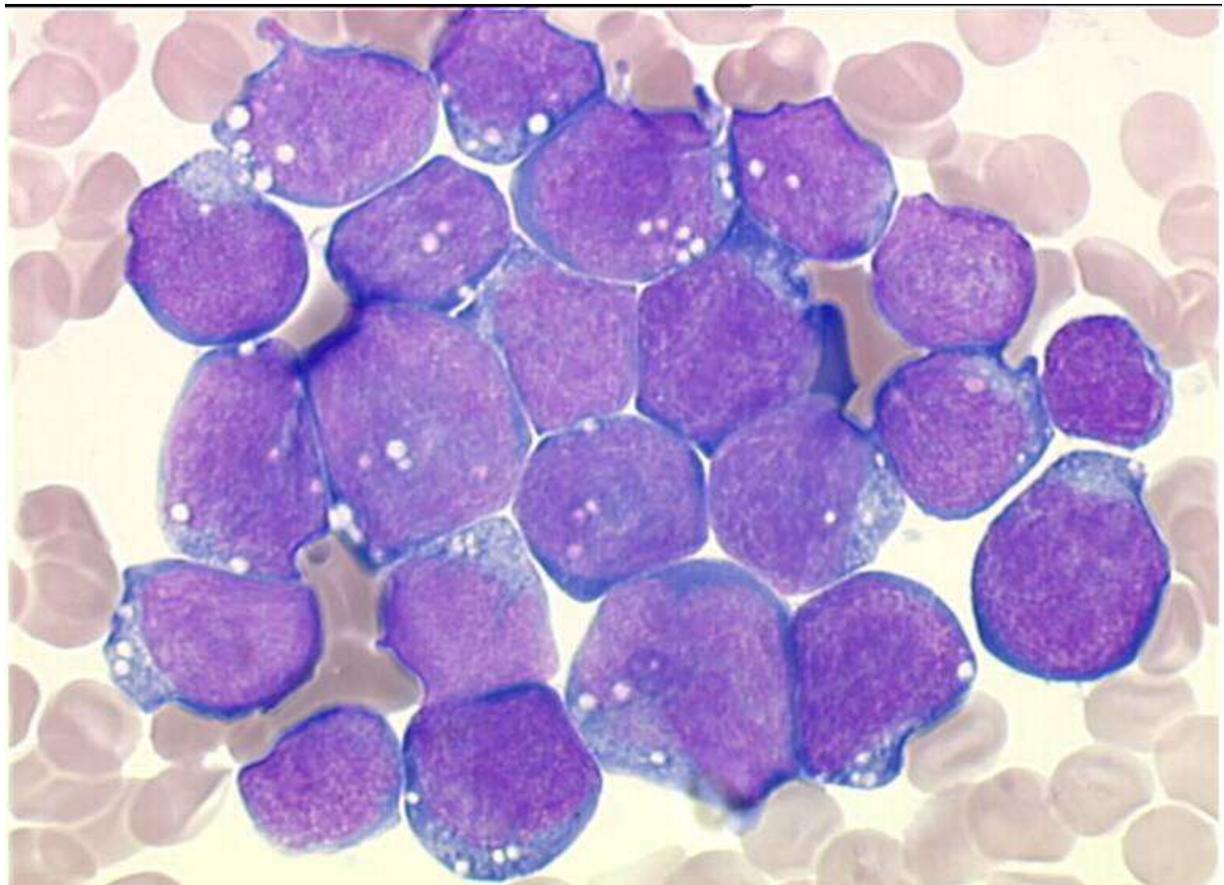
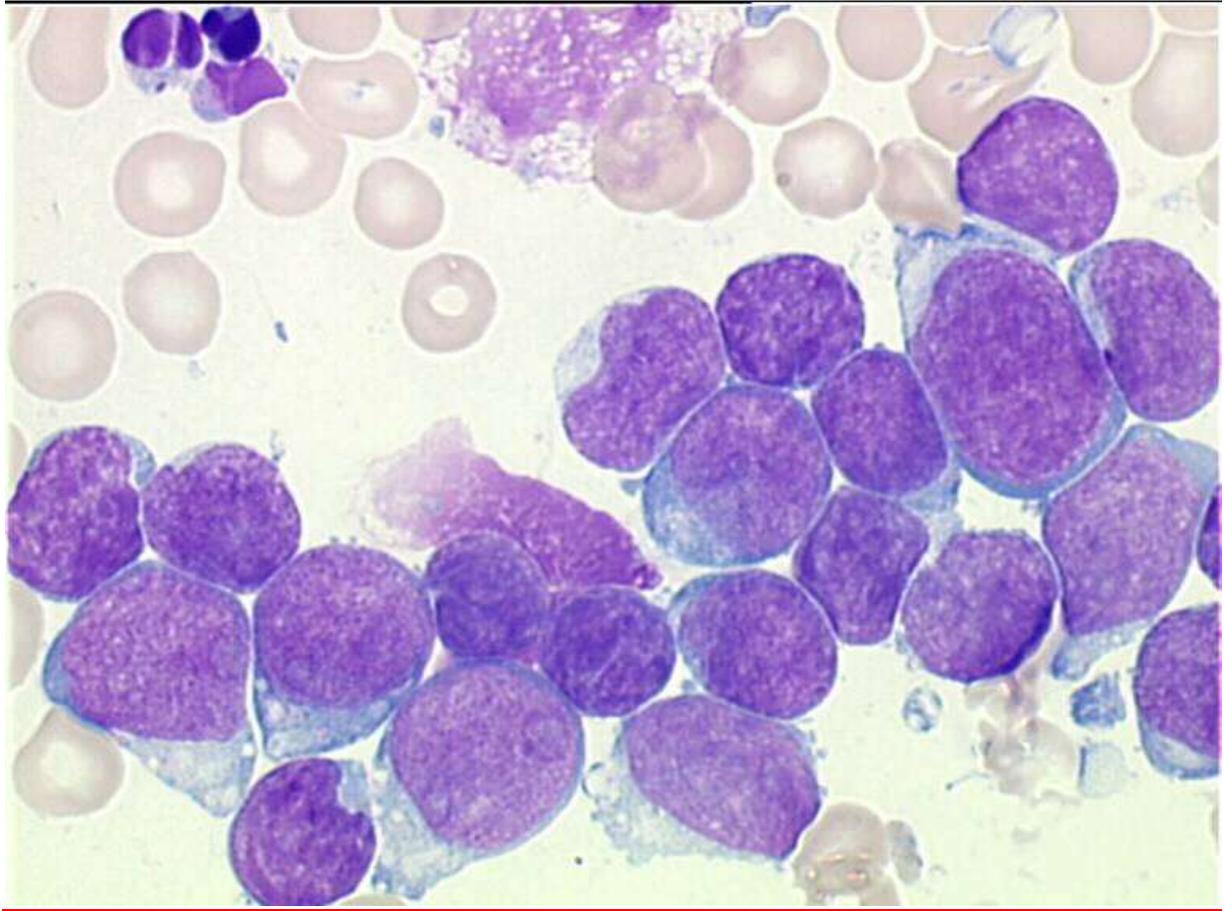
### CLASSIFICATION:

#### 1-Classification morphologique

#### LA Classification FAB

	L1	L2	L3
Taille de la cellule	petite, dispersée, fine	grande, hétérogène	grande, homogène
chromatine	homogène	variable	Variable
noyau	régulier, normal	irrégulier, encoché	régulier, rond ou ovale
nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport n/c	élevé	Moins élevé	moyen
basophilie	faible	variable, parfois intense	Très intense
vacuoles	présence variable	présence variable	présente et volumineuse





## 2-Classification immunophénotypique EGIL-GEIL des leucémies

### aiguës:

La stratégie d'immunophénotypage impose:

#### 1- d'identifier la lignée en cause:

	Lignée B	Lignée T	Lignée myéloïde
2 points	CD79, cμ, cCD22	CD3, TCR	MPO, lysozyme
1 points	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, CD117
0.5 points	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

#### 2- d'identifier une leucémie aiguë biphénotypique :

Les cellules ont à la fois un phénotype pré B (CD19+, CD10-, cIg +) et un phénotype myélomonocytaire (CD23, CD14, CD33, CD4). Le pronostic est grave

#### 3- d'identifier le stade de maturation:

##### α / LAL de la lignée lymphoïde B

- ▶ Leucémie qui exprime ( CD19 et/ou CD20 et/ou CD79a et/ou CD22 )
- ▶ LAL pro-B ou LAL B-I : n'exprime aucun autre marqueur
- ▶ LAL B-II ou LAL commune : exprime CD10
- ▶ LAL B-III ou pré-B : exprime une IgM intracytoplasmique
- ▶ LAL-IV ou LAL-B mature LAL3 Burkitt : exprime une chaîne légère κ ou λ de surface.

	cCD79a/CD19/C D22/CD20	CD10	IgM intra cyto	chaîne légère κ ou λ de surface.
B I (pro-B)	+	-	-	-
B II (commune)	+	+	-	-
B III (pré-B)	+	+/-	+	-
B IV (mature)	+	+/-	+/-	+

### **b/LAL de la lignée lymphoïde T**

- ▶ **Leucémie exprimant du CD3 intracytoplasmique ou membranaire.**
- ▶ **LAL T-I ou LAL pro-T : exprime CD7**
- ▶ **LAL T-II ou LAL pré-T : exprime CD2 et/ou CD5 et/ou CD8**
- ▶ **LAL T-III ou LAL-T corticale : exprime CD1a**
- ▶ **LAL T-IV ou LAL T mature : exprime un CD3 membranaire, CD1a**

**négative**

**+ Groupe a : TCR  $\alpha\beta$  positive**

**+ Groupe b : TCR  $\gamma\delta$  positive**

	<b>CD 3</b>	<b>CD 7</b>	<b>CD2/CD5/CD8</b>	<b>CD 1 a</b>	<b>sCD3+/CD1a-</b>
<b>T I pro-T</b>	+	+	-	-	-
<b>T II pré-T</b>	+	+	+	-	-
<b>T III LAL-T corticale</b>	+	+	+	+	-
<b>T IV mature</b>	+	+	+	-	+

### **3/Le caryotype médullaire:**

**à Intérêt diagnostique et thérapeutique**

**Les anomalies observées :**

- ▶ **la translocation t (9 ;22) : Le chromosome philadelphie est présent dans 5% des LAL de l'enfant, 20% des LAL de l'adulte et sa fréquence augmente avec l'âge.**
- ▶ **Les LAL3 sont associées aux translocations t(8 ;14), t(8 ;2) et t(8 ;22).**
- ▶ **La t(4 ;11) (q21 ;q23) est associée aux LA biphenotypique**
- ▶ **La t(1 ;19) (q21 ;q13) induit une fusion entre le gène BCF (E2A) sur le chromosome 19 et PBX sur le chromosome 1.**
- ▶ **La t(11 ;14) est présente dans 25% des LAL-T.**

### **4- La biologie moléculaire:**

- **Mettre en évidence des anomalies (translocations ou mutations) lorsque le caryotype est normal ou lors d'un échec.**
- **Rechercher des facteurs pronostiques encore inconnus dans le cadre de protocoles de recherche clinique.**
- **mais surtout de trouver un marqueur de maladie résiduelle (fusion bcr-abl, réarrangement des immunoglobulines ou du TCR (T Cell Receptor) spécifique de chaque leucémie pour évaluer par des méthodes**

**quantitatives le nombre de cellules leucémiques persistantes après chaque phase de traitement.**

**Classification des LAL**

**c/Dc différentiel:**

**A-cliniquement:**

**-devant des signes d'insuffisance médullaire:**

**. Aplasie médullaire: absence de Sd tumoral, absence de blastose médullaire et diminution de la richesse cellulaire médullaire.**

**.LAM.**

**-devant un Sd hémorragique:**

**.PTI: absence de Sd tumoral, thrombopénie isolée ou associée à une discrète anémie sans blastose sanguine ou médullaire.**

**-devant un Sd tumoral: MNI, LNH, HDK.**

**-devant une douleur osseuse: ostéomyélite, RAA, drépanocytose en cas de CVO.**

**B-biologiquement:**

**• Au FSP (devant l'hyperlymphocytose): -MNI.**

**-réactions leucemoides au cours des infections sévères.**

**-hyperlymphocytose physiologique chez l'enfant. -LLC.**

**• Au medullogramme: -métastase médullaire d'un KC bronchique à petites Cs.**

**-envahissement médullaire dans les LNH malins.**

**-leucémie prolymphocytaire.**

**-LAM0. -LAM1.**

# 6-FORME CLINIQUE

## 1/formes symptomatiques:

### a/Formes évolutives

-Sd anémique, Sd hémorragique, Sd infectieux → +/- associés.

-Sd tumoral d'emblée: ADP, SPM, HPM.

### b/ Formes à localisation particulière:

-SNC: atteinte neuro méningée, souvent asymptomatique, le dg + est posé par la PL, parfois des troubles neurologiques à type de Sd méningé.

-Thoracique: infiltration pleuro pulmonaire avec épanchement. La ponction pleurale retrouve des blastes.

-Gonadique: Testicules/ovaires, exceptionnelle chez l'adulte.

-autres: rein, atteinte cutanée, nerf optique, os.

## 2/formes hématologiques

-Hémogramme normal: exceptionnelle.

-hyperleucocytaires: GB >100.000elts, 20% des cas, de mauvais Pc et crée une situation d'urgence Thérapeutique. Le risque est la Leucostase.

-Leucopéniques: + fréquente, 50% des cas, GB <10.000elts.

## 3/formes cytogénétiques

### a/Anomalies de nombre

-hyperploïdie >50 Chr → 15% des LAL de l'adulte (bon Pc).

-hypoploïdie <46 Chr → de mauvais Pc.

### b/Anomalies chromosomiques

-t( 9-22) Chr Ph1: 30% des LAL de l'adulte (B matures) → de très mauvais Pc.

-t(8-14): caractérise la LAL3 → de mauvais Pc.

-t(1-19): caractérise la LAL préB → de très mauvais Pc.

-t(4-11): 3-8% des LAL de l'adulte → de mauvais Pc (allogreffe en 1ère RC).

-t(11-14): 25% des LAL T. 14q11q est la localisation du gène alpha et delta du TCR.

*-Les anomalies 11q23, 9p21 sont de mauvais Pc (LAL B ou T).*

**c/Caryotype normal**

*de bon Pc chez l'adulte et sans valeur Pc chez l'enfant.*

**4/formes cytologiques : selon la classification FAB**

**5/formes immunophénotypiques :**

**a/LAL de la lignée B**

**b/ LAL de la lignée T**

**c/LAL biphénotypiques**

**d/LAL nulles: exceptionnelle et présence exclusive de l' HLA-DR.**

**6/ formes selon le terrain:**

*-formes de l'enfant: 80% des La, de bon pronostic.*

*-forme de l'adulte: TDD.*

*-forme de la femme enceinte: ITG.*

*-forme du sujet âgé >65ans*

**7/formes selon l'étiologie**

*-LAL de novo.*

*-LAL secondaire*

**8/ formes de mauvais pronostic**

*-âge >35ans. -forte masse tumorale. -atteinte neuroméningée.*

*-GB> 30000/mm3. -phénotype B ou T précoce indifférencié. -  
F.biphénotypiques.*

*-caryotype: t(9;22), t(4;11), t(1;19). -absence de réponse aux corticoïdes.*

*-chimiorésistance primaire.*

# 7-EVOLUTION-COMPLICATION

## a/Evolution :

- **L'évolution spontanée** : est constamment mortelle en 3-4mois.
- **L'évolution sous traitement** : →guérison possible dans 2/3 de cas.
- **Après la mise en route du traitement:**
  - régression progressive des signes tumoraux.
  - chute progressive du nombre de GB jusqu'à l'aplasie, accompagnée d'une ↓ du nbre de Blastes, suivi par une reprise progressive de l'hématopoïèse.
  - la RC= un examen clinique NI+ Hg NI+ MO riche contenant <5blastes. Les RC sont plus longues chez les enfants que chez les adultes, qui rechutent au bout de 12-18mois (précoce) ou après 6 mois après l'arrêt du traitement (tardive). Les rechutes peuvent être médullaires, neuroméningées ou testiculaires. L'obtention d'une 2eme RC est fréquente chez les enfants que chez les adultes, mais généralement suivie d'une 2eme rechute plus rapprochée et plus difficile à traiter. Le décès survient par un Sd hémorragique ou un Sd infectieux sévère.

## b/Complications :

Elles sont fréquentes, dues à la maladie elle-même ou aggravées par l'aplasie post-chimio, d'où la nécessité d'un TRT symptomatique rigoureux.

- **complications initiales dues à l'infiltration leucémique** :
  - compression par masse ganglionnaire ou médiastinale.
  - leucostase cérébrale ou pulmonaire.
  - méningite leucémique.
- **Complications liées à la lyse blastique**: se voient surtout dans les formes tumorales ou hyperleucocytaires.
  - hyperphosphoremie avec hypocalcémie.

- hyperkaliémie avec acidose métabolique.
- hyperurécémie peut donner entrainer une IRA par lithiase rénale.

- **Complications infectieuses:** causes principales de décès liées à la neutropénie
  - Bactérienne:** notamment pulmonaire avec risque de pneumopathie bilatérale .
  - septicémie à BGN à point de départ digestif.
  - mycosique:** candidose et même aspergillose surtout pulmonaire due aux aplasies prolongées.
- **Complications hémorragiques:** sont rarement causes de décès grâce aux supports transfusionnels, dues à la thrombopénie aggravées par CIVD surtout si infection grave.
- **Complications anémiques:** anémie aggravée par l'aplasie, généralement corrigée par les transfusions.

## 8-TRAITEMENT

### A/ But:

-obtenir une RC par une chimio d'induction et la maintenir le plus longtemps possible par une chimio de consolidation et d'entretien, voir une guérison par une allogreffe.

- RC: - examen clinique normal.
  - Hg: PNN>1500, Hb>10, plq >100.000.
  - taux de blastes médullaire< 5% sur une moelle de richesse normale.
- RIC: taux de blastes médullaire 5-20%.
- Echec: absence de réponse, persistance de l'infiltration blastique> 20%.

### • B/ Armes thérapeutiques:

#### 1/traitement symptomatique=réanimation hématologique

- ▶ lutter contre l'anémie:

-transfusion de CG phénotypés de préférence filtrés, 3cc/kg ↑ Hb de 1g chez l'enfant, 6cc/kg ↑ Hb de 1g chez l'adulte.

effets secondaires: alloimmunisation, infectieuses, surcharge.

► lutter contre le Sd hémorragique:

-transfusion de CSP 1unité/7-10kg de poids.

De préférence, utiliser des CUP vu le risque d'alloimmunisation dans le système HLA, 1 CUP= 10U CSP, 1CUP 1-2fois/semaine.

-corticothérapie à base hémostatique 0,5mg/kg/j.

-chez la femme en âge de procréer: oesoprogestatifs pour bloquer le cycle menstruel.

► lutter contre le Sd infectieux:

→Trt préventif: -isolement en chambre stérile.

-hygiène bucco dentaire. -nourriture stérile.

-décontamination digestive par Ercyfuryl 6 gélules/j.

-prévention des Candidose par Fungizone bain de bouche.

→Trt curatif: Trt de tout épisode fébrile=synonyme d'infection.

-traiter toute infection déclarée par 2 ATB à large spectre, après prélèvement bactériologique associant: B lactamine+ aminoside.

-les infections virales, par de l'Acyclovir en cp, en local voir même en perfusion.

-en cas d'infection mycosique: mucite grade 1 et 2, administration de Fuconazole 200mg/j peros. Si mucite de grade 3ou 4avec atteinte digestive, Fungizone en perfusion 1mg/kg/j avec surveillance de la fonction rénale.

► lutter contre le Sd de lyse:

-hyperdiurese par solutés glucosés et bicarbonatés 3l/m2/j.

-Urate Oxydase (Fasturtec®) en IVD 2-4amp ou hypouricémiant type Allopurinol® 10mg/kg/j.

► Antiémétisants: type Primperan® ou Zophren®.

► Facteurs de croissance hématopoïétiques: si aplasie profonde ou très prolongée.

## 2/Traitement spécifique

### Chimiothérapie:

► Anthracyclines: action indépendante du cycle cellulaire,

-Rubidomycine 20mg en IVD, toxicité hémato et cardio si dose.  
cumul>650mg/m<sup>2</sup>

-Adriamycine amp 10-50mg IV, = = = = = = =  
>550mg/m<sup>2</sup>

▶ Alcaloïdes de la pervenche: bloqueurs des cellules en métaphase

-Vincristine amp 1mg: neurotoxicité.

▶ L.asparaginase: amp 10.000UI → effets secondaires: réaction immuno,  
diabète, consommation de Fg, pancréatite aigue.

▶ Cytosine Arabinoside ou Aracytine: amp 100mg, 500mg, 1g  
→ effets secondaires: myélotoxicité, toxicité cutanée, hépatique et  
oculaire.

▶ Méthotrexate: amp 20, 50, 500mg, 1g et Cp de 2,5mg  
→ effets secondaires: mucite expansive, toxicité rénale, hépatique et  
myélotoxicité.

▶ Cyclophosphamide: Cp 50mg, amp100, 500mg  
→ effets secondaires: cystite hémorragique.

▶ Etoposide: amp 100mg → effets secondaires: myélotoxicité.

▶ Amsacrine: amp75mg IV → effets secondaires: toxicité médullaire et  
cardiaque.

▶ 6 mercaptapurine (Purinéthol): Cp 50mg → leuconeutropenie,  
T.hépatique.

▶ Corticoïdes: -Cortancyl: cp 5mg -Solumedrol: amp 20,40,80,120mg-  
Déxa 40mg.

effets secondaires: rétention hydro sodique, diabète.

CI: HTA maligne, UGD évolutif, infection mycosique évolutive, Diabète.

### Allogreffe de CSH:

-c'est l'une des stratégies permettant l'éradication de la maladie  
résiduelle après RC. Elle remplace le Trt de consolidation et d'entretien.

-envisagée chez les sujets<50ans ayant un donneur HLA compatible  
apparenté.

-Complications: mortalité 25%des cas par:

→infection grave au cours de l'aplasie.

→MVO due à la toxicité de la procédure.

→maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aigue ou chronique.

### Radiothérapie:

craniospinale, curative à 24Gray et prophylactique à 18Gray en 12 séances jusqu'à C2.

### Nouveaux agents thérapeutiques:

- Imatinib (Glivec®): LAL à Ph1.
- Rituximab (Mabthera ®): LAL B CD20+.
- Alemtuzumab (Mabcampath ®): LAL CD52+.
- Clofarabine (Evoltra ®) analogue de l'adénine: LAL de l'enfant.
- Forodesine (inhibiteur de la purine nucleoside phosphorylase): LAL T.

## C/Méthodes:

La chimiothérapie des LAL comprend plusieurs phases:

### 1/phase d'induction:

- monochimiothérapie: VCR/Pred chez sujet>65ans.
- Polychimiothérapie: le protocole LINKER est le plus utilisé, associant:

Rubidomycine	50 mg/m <sup>2</sup> IV, Jour 1- 3
Vincristine	2mg IV Jour 1 , 8 , 15 , 22
Prednisone	60 mg/ m <sup>2</sup> PO, Jour 1 – 28
L- Asparaginase	6 000 U/ m <sup>2</sup> IM, Jour 17- 28

Si moelle osseuse blastique à J 14 :

Rubidomycine 50mg / m<sup>2</sup> à J 15

Si moelle osseuse blastique à J 28 :

Rubidomycine	50 mg/m <sup>2</sup> IV, J29, J30
Vincristine	2 mg IV, J29, J36
Prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> PO , J 29- 42
L- Asparaginase	6 000 U/m <sup>2</sup> IM, J 29- 35

Prophylaxie méningée : 6 PL+ CT intra- thécale

PL: MTX 12mg/m<sup>2</sup>(max 15mg), AraC 20mg/m<sup>2</sup>, HC 60mg/m<sup>2</sup>.

Si atteinte méningée : 10 PL +CT intra-thécale +RT CS.

### 2/phase d'intensification:

BFM débuté à J29

Purinéthol 30mg/m<sup>2</sup>/j PO J1-J22

Endoxan 1g/m<sup>2</sup> IV J1, J22  
Aracytine 75mg/m<sup>2</sup>/j IV J3-J6 , J10-J13, J17-J20  
Interval- therapy, 14 jours après BFM  
MTX 3g/m<sup>2</sup> IV J1 et J15  
Aracytine 1g/m<sup>2</sup> IV , 12 h et 24 h après le MTX

### **3/phase de consolidation:**

Son but est de consolider la RC et la faire prolonger.

#### **Cycle A** ( cycles 1, 3, 5, 7 )

Rubidomycine 50mg/m<sup>2</sup> IV , J1, J2  
Vincristine 2mg IV, J1, J8  
Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> PO J1-J14  
L-Asparaginase 12 000/m<sup>2</sup> IM J2,4,7, 9,11, 14

#### **Cycle B** (cycles 2, 4, 6, 8 )

Teniposide 165 mg/m<sup>2</sup> IV, J1 ,4, 8, 11  
Cytosine arabinoside 300 mg/m<sup>2</sup> IV, J1, 4 , 8, 11

#### **Cycle C** (cycle 9)

Methotrexate 690mg/m<sup>2</sup> IV, pendant 42 h  
Acide folinique 15 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 h x 12

Cycle / mois: taux PN > 1000 ; plaquettes > 100.000

A chaque cycle : PL + CT

### **4/Phase d'entretien**

Purinéthol: 75mg/m<sup>2</sup> /j

Methotrexate 20mg/m<sup>2</sup>/semaine PO (30mois).

## **D/Indications :**

- LAL de bon Pc → LINKER.
- LAL de mauvais Pc → discuter l'allogreffe des CSH après 1ère RC.
- Rechute précoce → Trt de rattrapage voir allogreffe après 2ème RC.
- Rechute tardive > 1an → reprendre le LINKER.
- Sujet âgé > 65ans → VP.

## **E/Surveillance:**

- **Phase d'induction:**
  - clinique*: Sd anémique, Sd hémorragique, infectieux, effets secondaires du Trt.
  - biologique*: -Hémogramme+ionogramme sg quotidien.
    - bilan rénal+bilan Hépatique 2fois/semaine.
    - ECBU+TTX+coproparasito, en fonction de la symptomatologie
    - PMO à J14 et J28.
- **Phase de consolidation:**
  - clinique*
  - biologique*: Hg, bilan rénal 2fois/semaine, effets secondaires du Trt, PMO à la fin de la consolidation.
- **Phase d'entretien:**
  - clinique*.
  - biologique*: Hg, bilan rénal, bilan hépatique, PMO/6mois.

Les rechutes sont possibles aux différentes phases du traitement: rechute médullaire, neuroméningée, gonadique.  
Différer la cure si GB<2000/mm<sup>3</sup>, plq <100.000.

## **F/Pc et résultats:**

- 1ere RC: 70-80% des cas.
- Survie sans rechute (SSR): 30-45% des cas.
- En cas de rechute, 2eme RC: 20-50% des cas souvent de courte durée (3-6mois).

## **9-CONCLUSION**

- La leucémie aigue lymphoblastique est une hémopathie Ou La mortalité reste lourde principalement pour les sujets âgés, par contre les chance de guérison sont beaucoup plus meilleur chez l'enfant. pour cette raison tout les service d'hématologie doivent inclure les patients dans les

protocoles de recherche clinique a fin d'assurer un progrès  
thérapeutique

## **10-Bibliographie**

-LAL –RM. Hamladji.

-LAL-Livre de l'interne Hématologie-Bruno VARET.

-LAL de l'enfant et de l'adolescent- EMC.

# Partie pratique :

## Plan

### 1-introduction

### 2-Etude pratique

#### a-but

#### b-matériels et méthodes

#### c-résultats

#### age et sex

#### présentation clinico biologique

#### d-discussion

#### e-conclusion

## 1-Introduction :

La leucémie aigue lymphoïde est une hémopathie maligne caractérisée par Prolifération maligne monoclonale des cellules de la lignée lymphoïde Diagnostiqué sur les données de l'examen clinique, FNS et prélèvement de moelle.

Les LAL sont nettement plus fréquentes chez L'Enfant par rapport à l'adulte; UN second pic de fréquence de LAL après 60 ans.

## 2-Etude pratique:

### a-But:

- Evaluer la fréquence de la leucémie aigue lymphoïde.
- Apprécier les caractéristiques cliniques, biologiques et épidémiologiques de la maladie.

### b-Matériels et méthode :

#### Méthodes :

Il s'agit d'une enquête épidémiologique rétrospective réalisée sur une période de 4 ans (2010 - 2014), uni centrique (CHU Tlemcen). Cette enquête est basée sur l'analyse de dossiers de malades. Les données ont été recueillies sur des fiches techniques préétablies.

Les patients présentent une LAL dont la diagnostique a été posé sur:

- la présence de cellules blastiques  $> \hat{a}$  20% au myélogramme.
- critères d'inclusion: tous malades présentant une LAL quelque soit l'âge
- critères d'exclusion: malades ne présentant pas de leucémie aigue lymphoïde

-recueil des données: fiche technique pré établie

-bilan diagnostique: FNS, FSP, moelle (coloration May Grunwald et Giemsa - myéloperoxydase ou noir soudan)

-bilan de complication

\*syndrome anémique: présence de signe d'intolérance anémique et FNS

\* Complication infectieuse: fièvre, examen de la cavité buccale, téléthorax de face, échographie abdomino-pelvienne.

\*bilan pré thérapeutique: groupage, bilan rénal, bilan hépatique, sérologie HIV, HBs, HCV, échocardiographie

-exploitation des données: tests statistiques

## Matériels :

L'outil informatique

Microsoft office Exicel

Microsoft office Power Point

Microsoft office Word

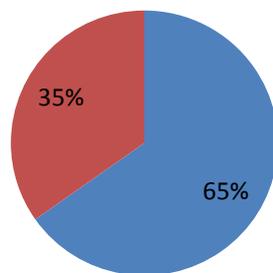
## c-Résultats :

23 cas de LAL diagnostiqué au niveau du service d'hématologie (chu Tlemcen) entre 2010 /2014

## Age et Sexe :

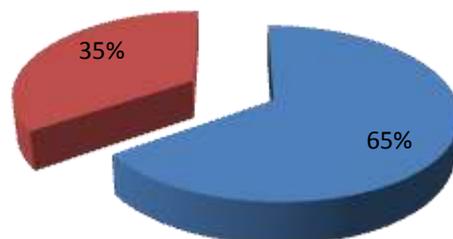
### Répartition des malades par rapport à la wilaya de Tlemcen

■ home ■ femme



### Répartition des malades LAL par rapport au sexe

■ home ■ femme



Sexe ratio=2

On a remarqué une nette prédominance masculine 65% hommes et 35% femmes.

Le moyen d'âge des malades atteint de LAL est 39 ans.(min=13ans/max=81ans)

## présentation clinico biologique

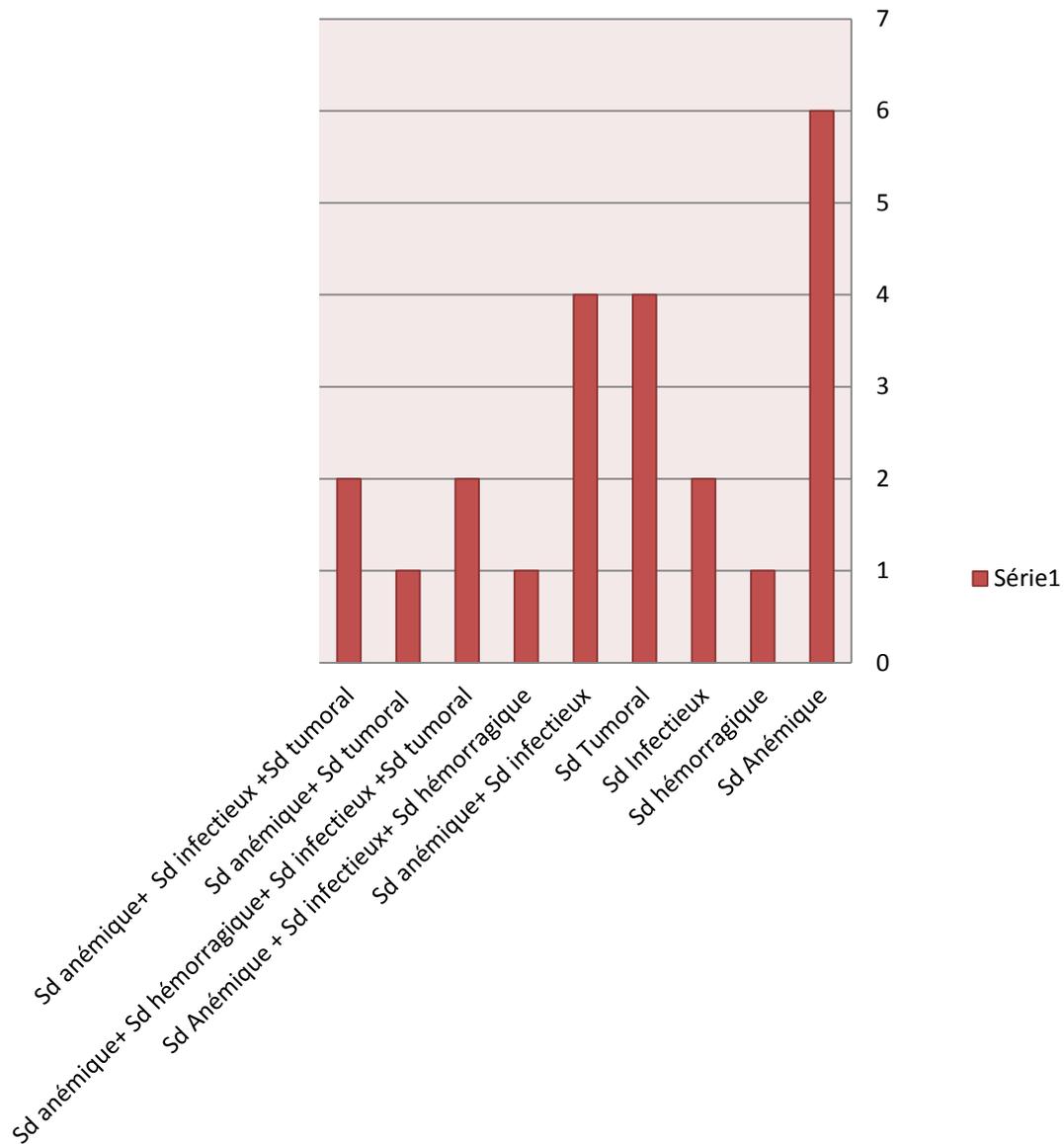
### ❖ Délai de consultation

Moyenne du délai de la consultation est de 30 jours (min=01/max=96)

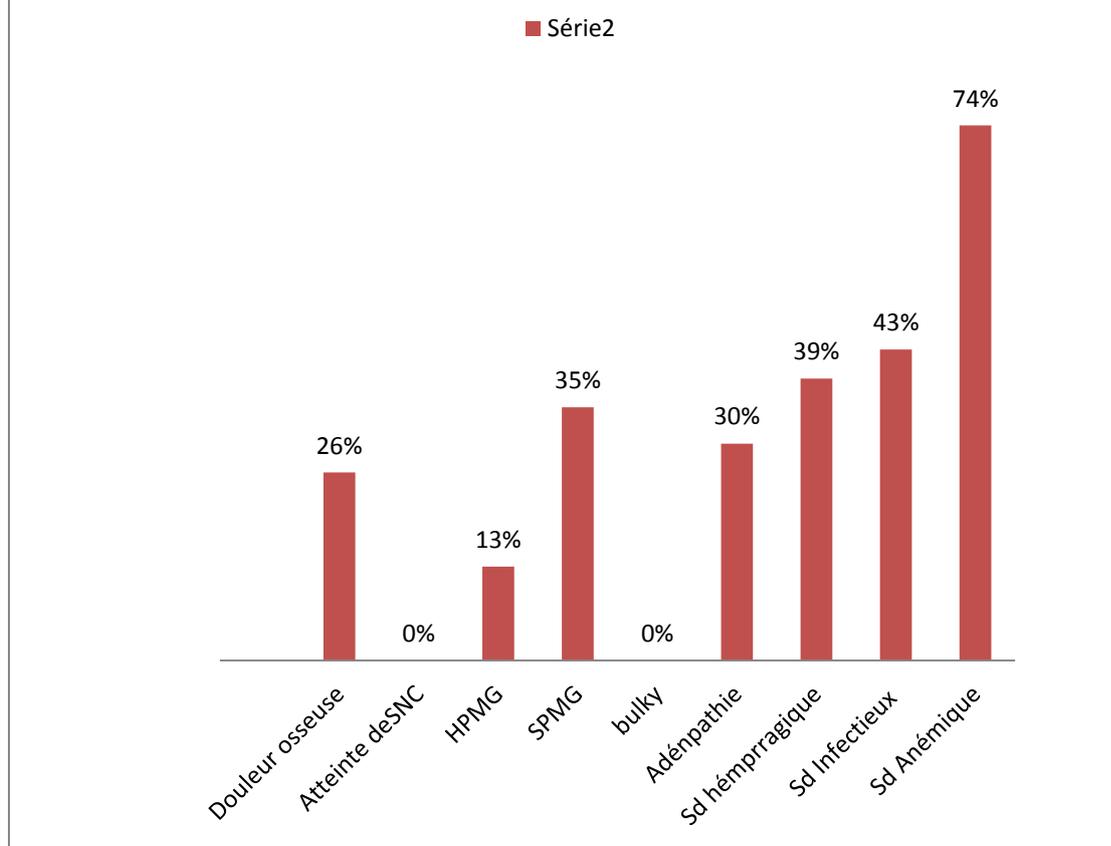
date de début de la sym	date de diagn	délai de consultation en jours
08-04-2011	16-04-2011	8
08-01-2010	08-02-2010	30
03-11-2010	10-11-2010	7
19-07-2009	19-07-2009	1
18-07-2010	24-10-2010	96
18-10-2009	08-11-2009	20
25-03-2010	01-04-2010	6
01-03-2014	18-03-2014	17
22-07-2013	25-07-2013	3
03-03-2011	03-05-2011	60
25-08-2009	28-09-2009	33
23-11-2013	23-01-2014	60
27-07-2013	27-08-2013	30
01-06-2012	19-06-2012	18
02-11-2010	15-12-2010	43
12-01-2012	14-02-2012	32
28-08-2012	26-09-2012	28
03-09-2012	03-12-2012	90
20-01-2013	05-03-2013	45
01-03-2012	15-03-2012	14
03-09-2012	17-09-2012	14
27-02-2013	27-03-2013	30
20-03-2013	09-04-2013	19
la moyenne		30.60869565
max		96
min		1

## La clinique :

### Répartition des malades selon le mode de début de la maladie



## Les signes trouvées dans l'examen clinique



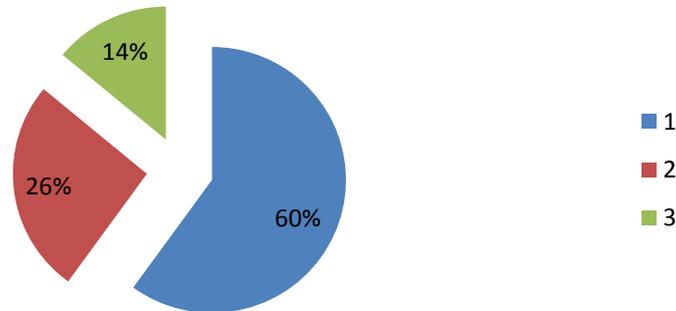
Le syndrome anémique est d'après les statistiques le syndrome révélateur le plus fréquent: 74% des cas, vient en seconde position le syndrome infectieux et le syndrome hémorragique avec un pourcentage de 43 % et 39% respectivement ; puis vient le syndrome tumorale et En dernier lieu, seulement 00% des cas avaient l'atteinte de SNC et le bulky.

### ❖ Score de performance ps :

PS >2 signe de mauvais pronostic

PS	Nombre	Pourcentage%
1	14	60
2	6	26
3	3	14
total	23	100

## pourcentage des malades avec PS 1,2 et 3



✚ PS <2 : 60%

✚ PS >ou= à 2 : 40%

40% ont un mauvais pronostic

### La biologie :

#### ❖ HB :

✚ Le moyen 9.14g/l

✚ Min:4g/l

✚ Max: 16.4g/l

La plupart des malades avait une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 1 g/dl soit 91% ,30 % ont présenté une anémie sévère avec hémoglobine inférieur à 8 g/dl et 16 % avait une hémoglobine inférieur à 6 g/dl.

#### ❖ Les Globules Blancs :

Moyen : 43797

Min= 5800

Max= 133200

57% des malades ont un GB<30000

43% des malades ont GB> ou= 30000

#### ❖ Plaquettes :

Le Moyen: 70000

Min: 1000

Max: 255000

## ❖ Myélogramme (blaste) :

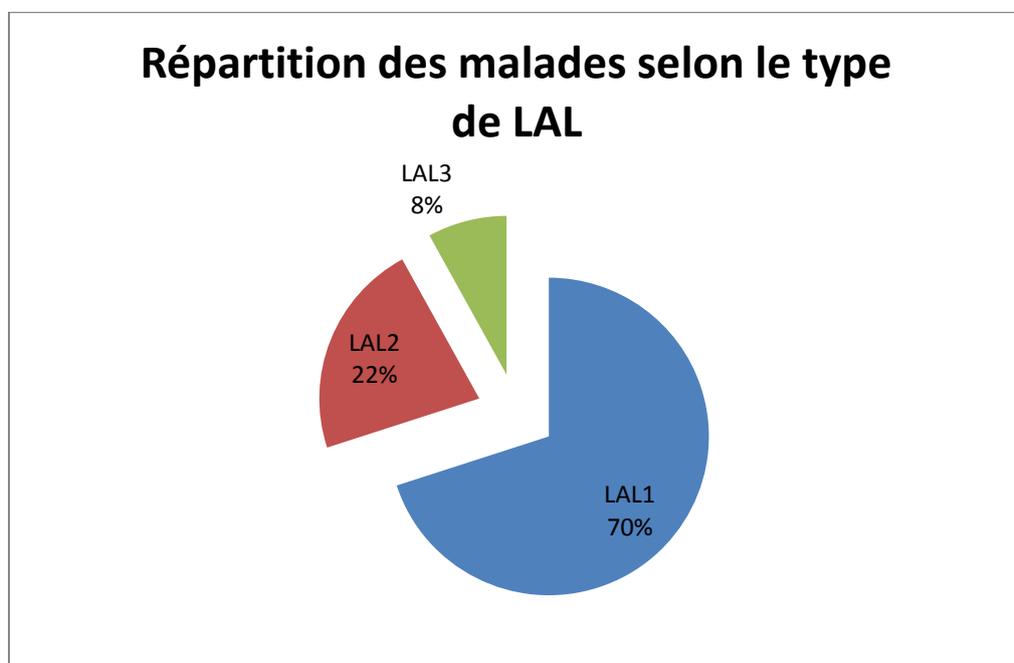
Moyen: 86%

Min: 61%

Max: 100%

L'infiltration blastique sur le myélogramme est constante et supérieure à 20% chez tous les cas étudiés.

## ❖ Selon le Diagnostic (Type) de LAL :



Une nette prédominance de LAL1 par 70 % des cas par rapport aux autres types.

## d-discussion :

On note une légère prédominance masculine Sexe ratio=2

Les 2 extrême age sont 13 ans et 81 ans

Le moyen d'âge des malades atteint de LAL est 39 ans

La majorité des patients atteints de LAL ont été découverts par un syndrome anémique

Dans 100% des cas ; le diagnostic est posé par la FNS et le myélogramme(FSP) qui retrouve un blastose sup a 30%

Une nette prédominance de LAL1 par 70 % des cas

Le pronostic spontané de LAL est mortel ; le traitement par chimiothérapie s'effectué selon plusieurs phases

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 a 60%

La majorité des LAL est traité par protocole « LINKER »

Le taux de mortalité a voisine de 30% ; vue la gravité de cette hémopathie maligne et les différentes complications qu'elle engendre.

## e-conclusion :

La leucémie aigue lymphoide est une maladie rare de mauvais pronostique qui touche surtout le sujet jeunes avec une nette prédominance masculine. Son mode de révélation le plus fréquent est un syndrome anémique et une hyperleucytose. Le traitement repose sur une poiy chimiothérapie lourde.