

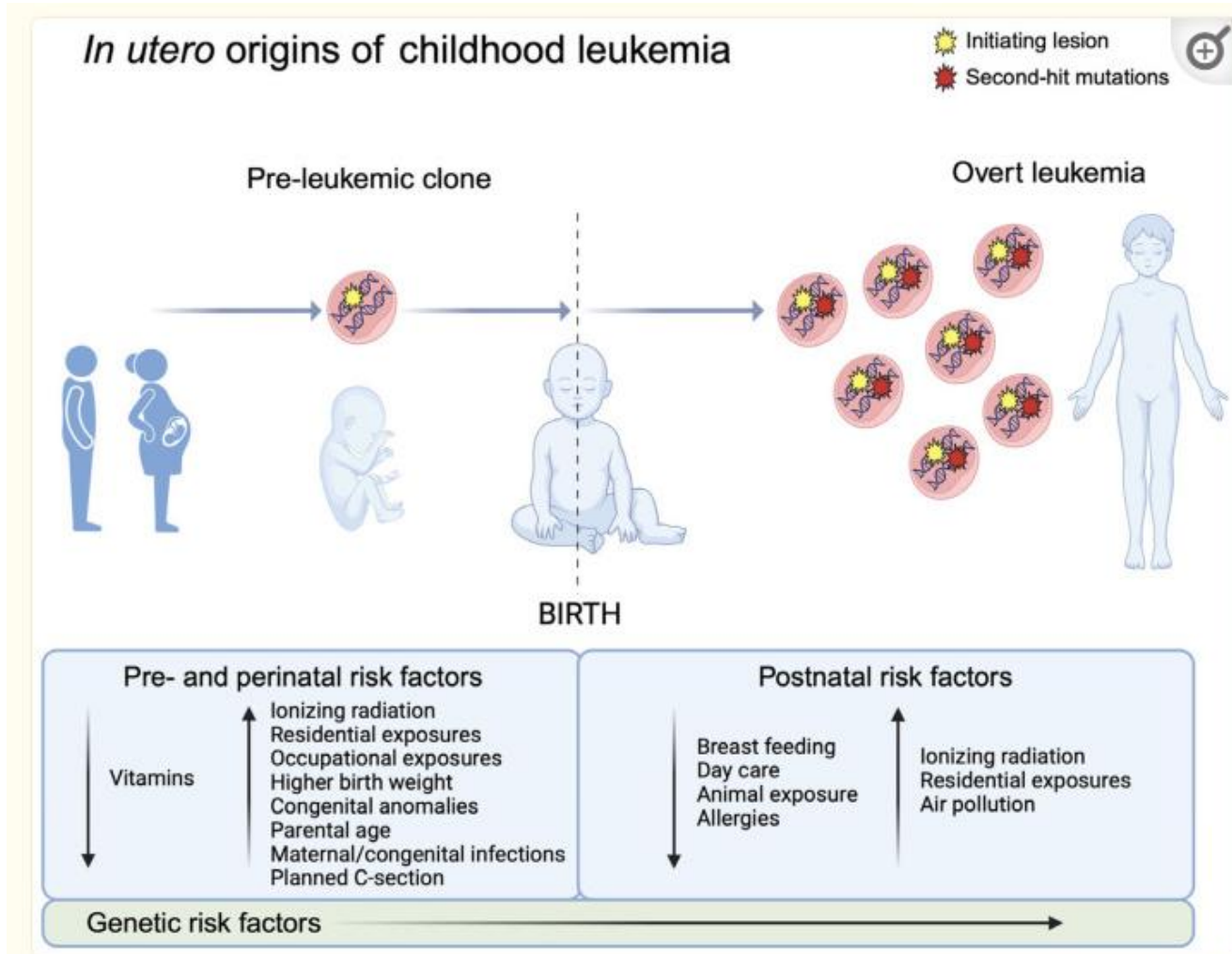
# LES LEUCÉMIES AIGÜES

---

# Points clés

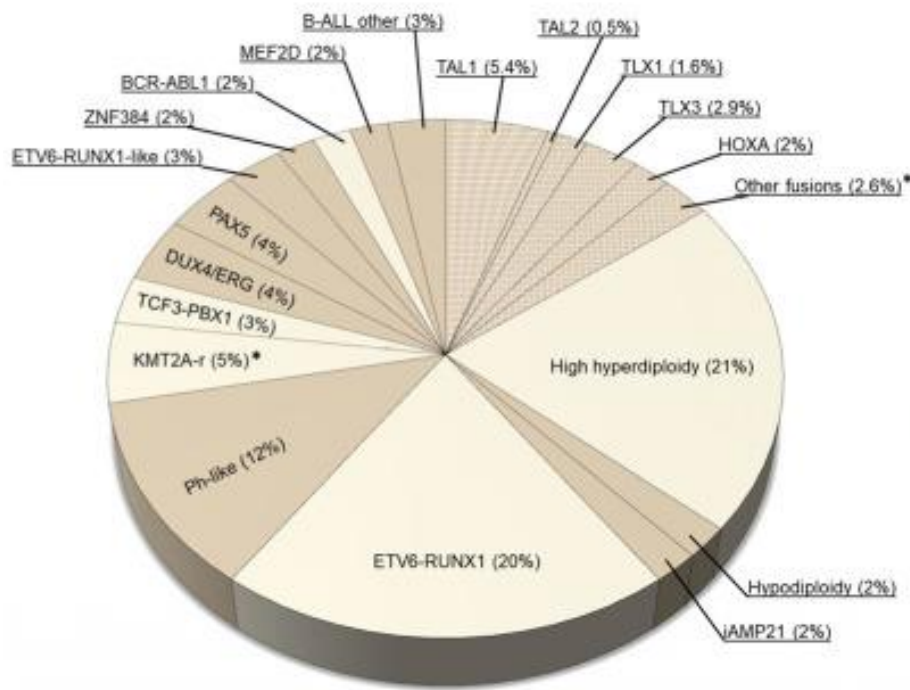
- Cancers les plus fréquents de l'enfant
- 80% sont des formes lymphoblastique (LAL)
- Pic d'incidence entre 2 et 6 ans
- Principale prédisposition génétique : trisomie 21 constitutionnelle
- Facteurs pronostiques :
  - Le type (Myéloïde ou Lymphoblastique),
  - L'âge et la leucocytose pour les LAL (1-10 ans,  $<50$  G/l),
  - Les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires,
  - La qualité de la réponse au traitement (MRD)
- Traitement par polychimiothérapie
- Greffe de Cellules Souche Hématopoïétiques (CSH) pour les formes graves ou en cas de rechute
- Survie actuelle à 5 ans : LAL  $> 85$  %, LAM :  $> 70$  %

# Physiopathologie

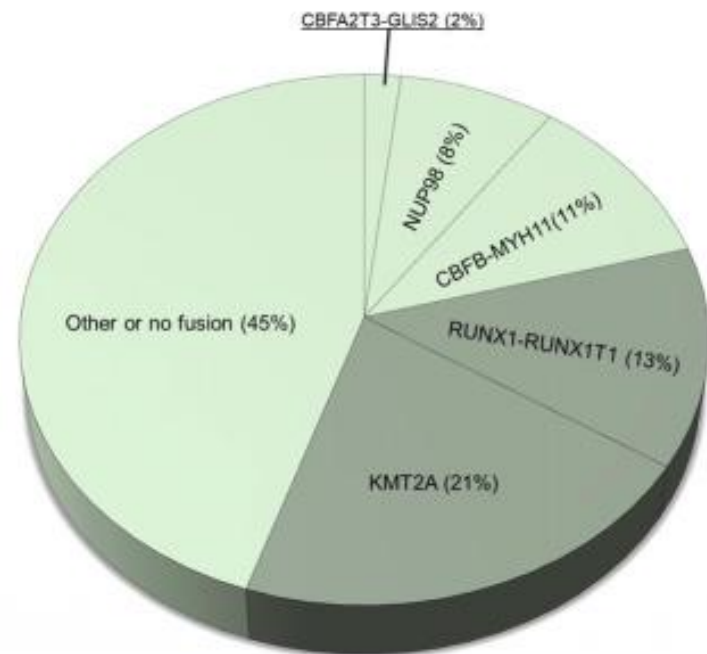


# La présence de clones préleucémiques à la naissance

**ALL**



**AML**



# Les signes cliniques

	Les plus fréquents	Les plus trompeurs	Les plus urgents
<b>Signes fonctionnels</b>	Asthénie  Douleurs osseuses (membres inférieurs)	Boiterie isolée	Dyspnée
<b>Insuffisance médullaire</b>	Pâleur (anémie)  Syndrome hémorragique modéré (purpura)  Signes infectieux (fièvre)	Fièvre isolée prolongée  Infection de localisation ou d'évolution inhabituelle (Ex : abcès du siège)	Syndrome hémorragique sévère (épistaxis, CIVD (LAM3))  Sepsis sévère, choc septique
<b>Syndrome tumoral</b>	Adénomégalies multiples  Hépatomégalie  Splénomégalie  Gros testicules	Adénomégalie isolée  Atteintes cutanées (leucémides)  Atteinte osseuse ou articulaire  Prolifération extra- médullaire (chlorome (LAM))	Insuffisance respiratoire aigüe (compression trachéale, épanchement pleural, anémie sévère, leucostase pulmonaire++)  Troubles de la vigilance, céphalées (leucostase cérébrale ++)  Compression médullaire (chlorome)  Atteintes des paires crâniennes

# Vignettes cliniques

Michel 3 ans : Douleurs dans les jambes mi aout, régression spontanée en quelques jours

Fièvre à partir du 27/08, sans point d'appel clinique

Bilan sanguin prescrit par le médecin traitant à J5

NFS le 01/09: Hb 6,6 g/dL, plaquettes 48 G/l,

GB 3,2G/l , PNN 0,3G/l , **blastes 15%**

Examen clinique à l'entrée :

Fièvre sans point d'appel clinique

Syndrome tumoral : Ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux bilatéraux, infracentimétriques, non douloureux. Débord hépatique 1,5cm, pas de splénomégalie. Testicules normaux

Syndrome anémique : souffle systolique et tachycardie sinusale

NFS 01/09 : GB 4,7G/l avec 0,4 PNN, blastes 0,7 (14%)

Hb= 6,5 g/dL

Plaquettes 48 000 /mm<sup>3</sup>

# Vignettes cliniques

Georges 10 ans, Adénopathies cervicales et rétro auriculaires depuis septembre

Bilan sanguin prescrit par le médecin traitant

NFS le 06/10 : leucocytes 68 G/l, PNN 4,1 G/l, blastes 49 G/l (71%), plaquettes 132 G/l hémoglobine 11.3g/dl, VGM 88,4fl

- Examen clinique à l'entrée
  - Score de Lansky 100%
  - Poids 64,4kg (97P), taille 165 cm (+2DS)
  - Syndrome tumoral : Ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux bilatéraux, infracentimétriques, non douloureux. Centrimétrique en retro auriculaire gauche
  - Débord hépatique, et splénique.
  - Testicule Droit>Gauche

NFS 08/10 : leucocytes 73,7G/l, blastes 67 G/l (91%)  
plaquettes 117G/l,

# Vignettes cliniques

Marie, 10 ans

Depuis Avril: asthénie, anorexie, perte de poids

- Récurrences herpétiques labiales mensuelles
- Majoration des symptômes en septembre au décours d'une pose de matériel orthodontique : asthénique, anorexie, douleurs dorsales intermittentes

Un bilan sanguin demandé par le médecin traitant le 25/11 retrouve : GB 152 G/L dont 103 G/L blastes, pl 160 G/L

## Examen clinique à l'entrée

Hypertrophie gingivale +++

Aspect infiltré des doigts notamment index G (faux panaris ?)

Absence de tuméfaction des organes hématopoïétiques

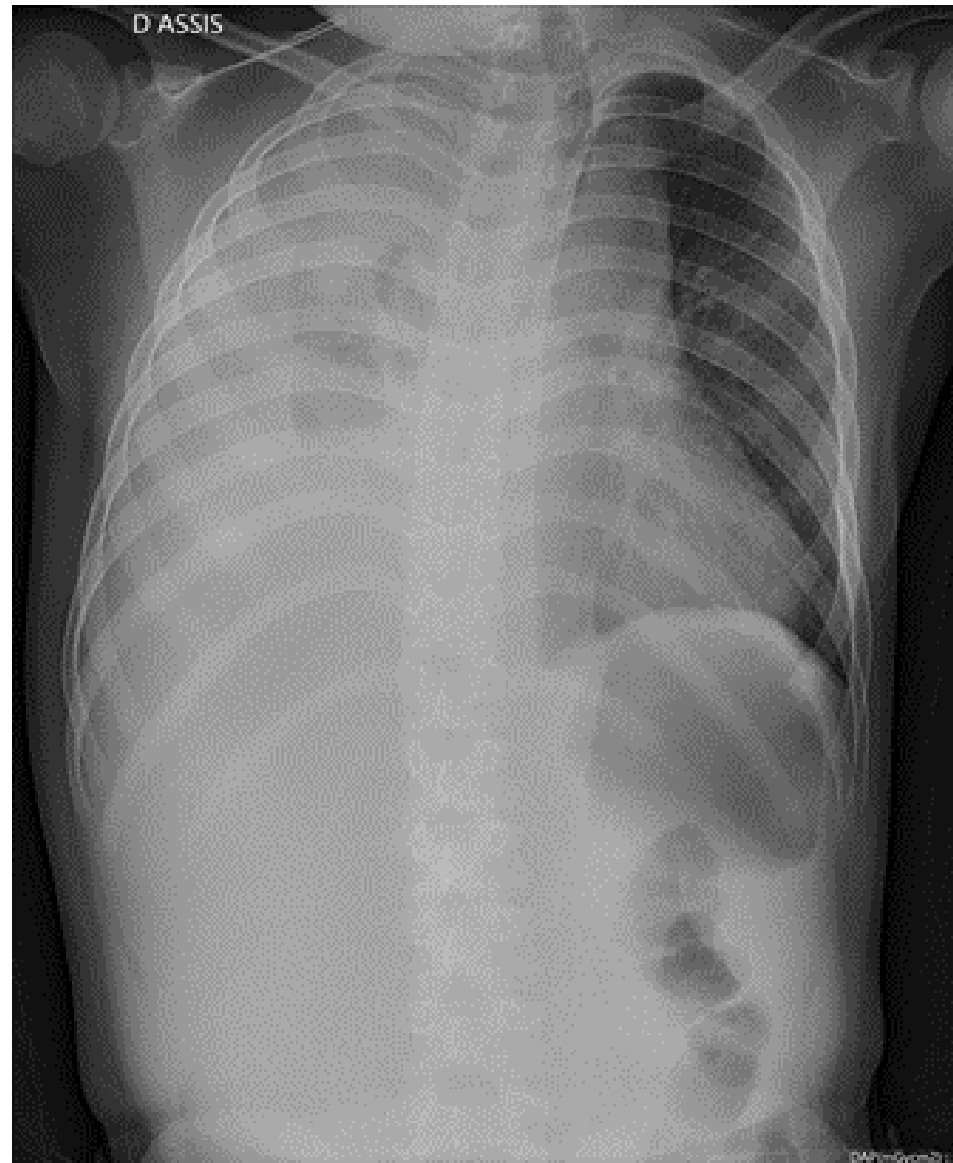
NF : GB 200,81 G/L dont PNN 6.0 G/L, blastes 172.70 G/L présence de corps d'Auer

hb 7.9 g/dL, pl 133 G/L



# Vignettes cliniques

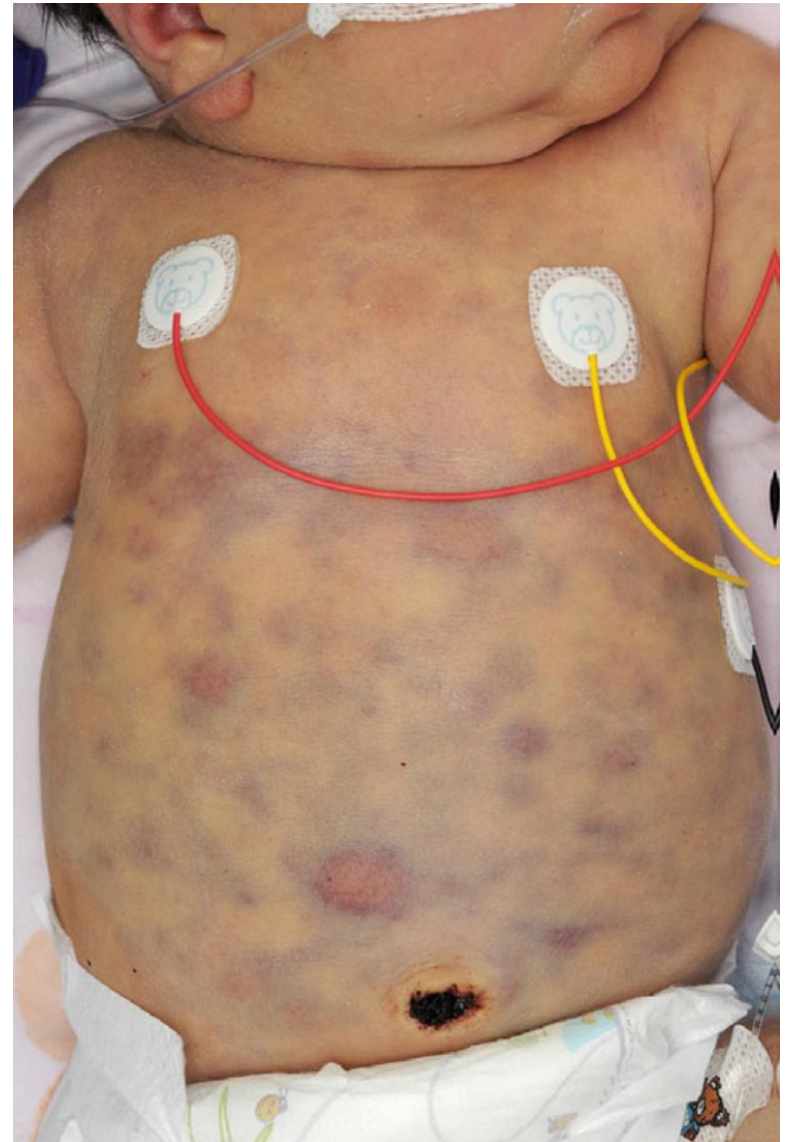
- Ahmed, 13 ans
- 10 Décembre : apparition d'un œdème de la face et des paupières
- 12 Décembre : consultation aux urgences pour œdème latéro-cervical
  - A l'examen : polypnée, tirage sous et inter-costal, Diminution du MV à mi-champ avec sous-crépitations, SaO<sub>2</sub> 96%
  - NF : GB 148 G/l avec 87% de blastes
  - Thorax :



# Vignettes cliniques

Thomas, leucémie néonatale

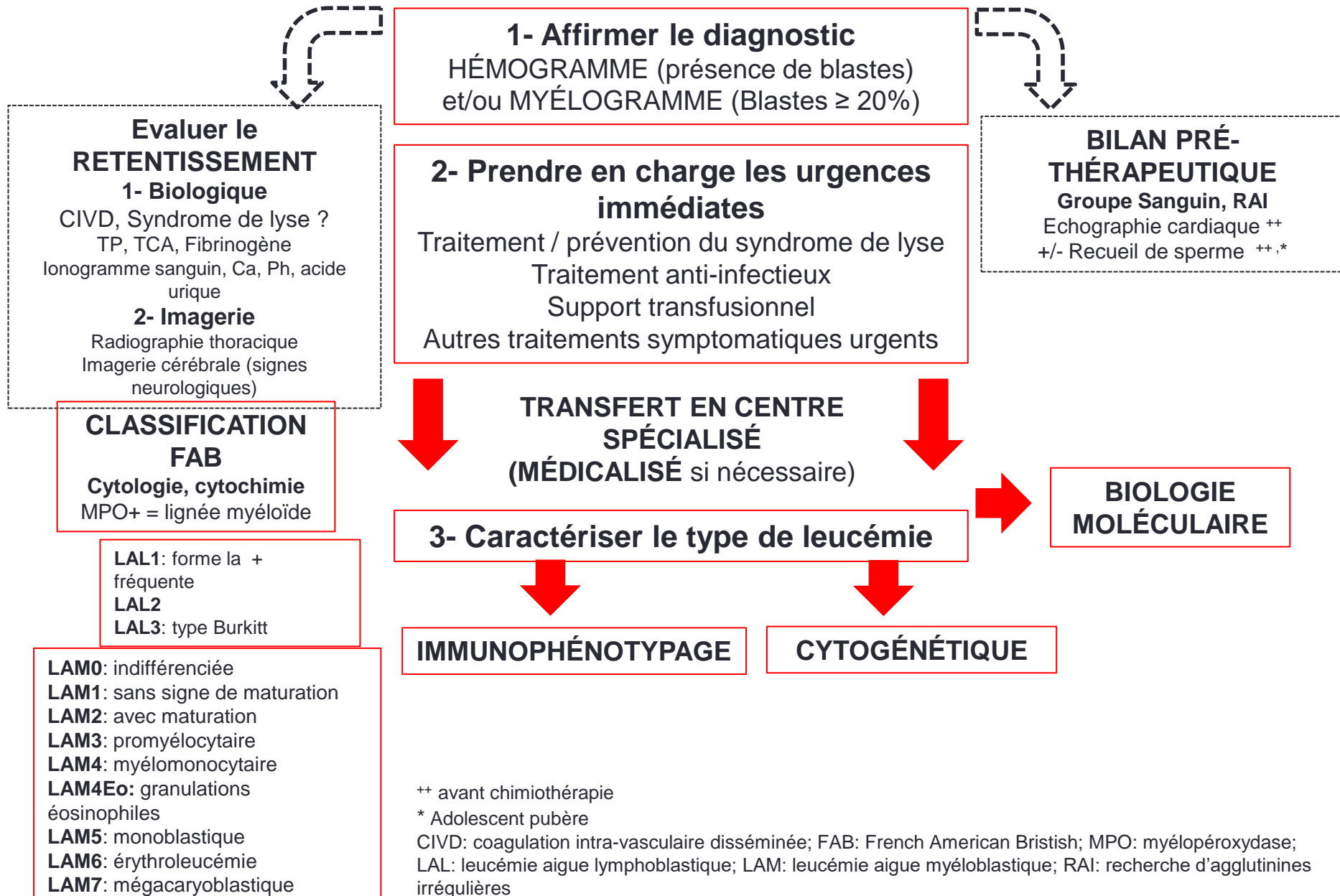
- Contractions utérines et anomalies du rythme cardiaque fœtal le 10 septembre
- Accouchement provoqué par césarienne à 38 SA et 6 jours pour anomalies du rythme cardiaque fœtal (tracé plat)
- Poids 3 350 g périmètre crânien 33,5 cm (10-50<sup>ème</sup> percentile). Apgar 2/5/7. Liquide amniotique méconial.
- Hypertonie axiale et périphérique ; présence de nodules cutanés de 5 mm à 2 cm de diamètre sur tout le corps et les muqueuses évoquant des leucémides ; hépatomégalie et splénomégalie à 3 cm
- GB 300 G/l avec 41% de blastes







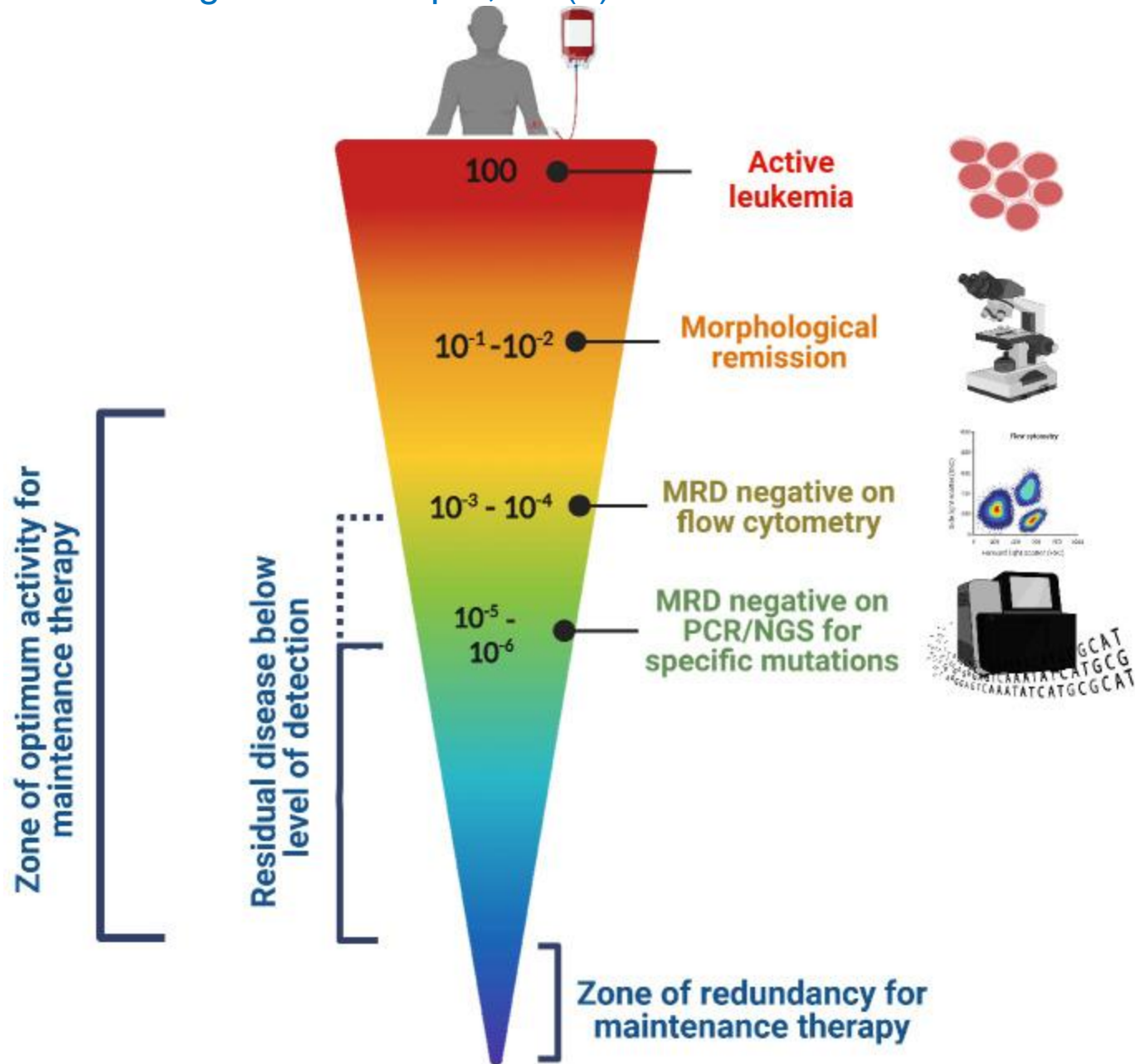
# DÉMARCHES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES IMMEDIATES



# Les différentes classifications

- Classification FAB (franco-américano-britannique) :
  - Cytologique et cytochimique :
    - Lecture de la lame, peroxydase positive ou négative
      - LAL, LANL
- Classification EGIL
  - Immunophénotype des cellules blastiques
    - LAL B ou T, 1, 2, 3 ou 4
    - LAM
- Classification génétique et moléculaire
  - Anomalies des cellules blastiques
  - Suivi de la maladie résiduelle





# Les Leucémies aiguës lymphoblastiques

## LAL

### Points clés

- 80% des leucémies aiguës de l'enfant
- 80% sont des LAL de la lignée B, 20% de la lignée T
- La majorité est de « risque standard »
- Les LAL T et les LAL de l'enfant de moins d'un an et de plus de 10 ans nécessitent un traitement plus intensif
- Polychimiothérapie d'une durée de 2 ans, rarement greffe de CSH en 1<sup>ère</sup> ligne
- Le marqueur pronostique le plus fort est la maladie résiduelle (MRD)
- Survie globale à 5 ans > 85 %



# Facteurs pronostiques des LAL

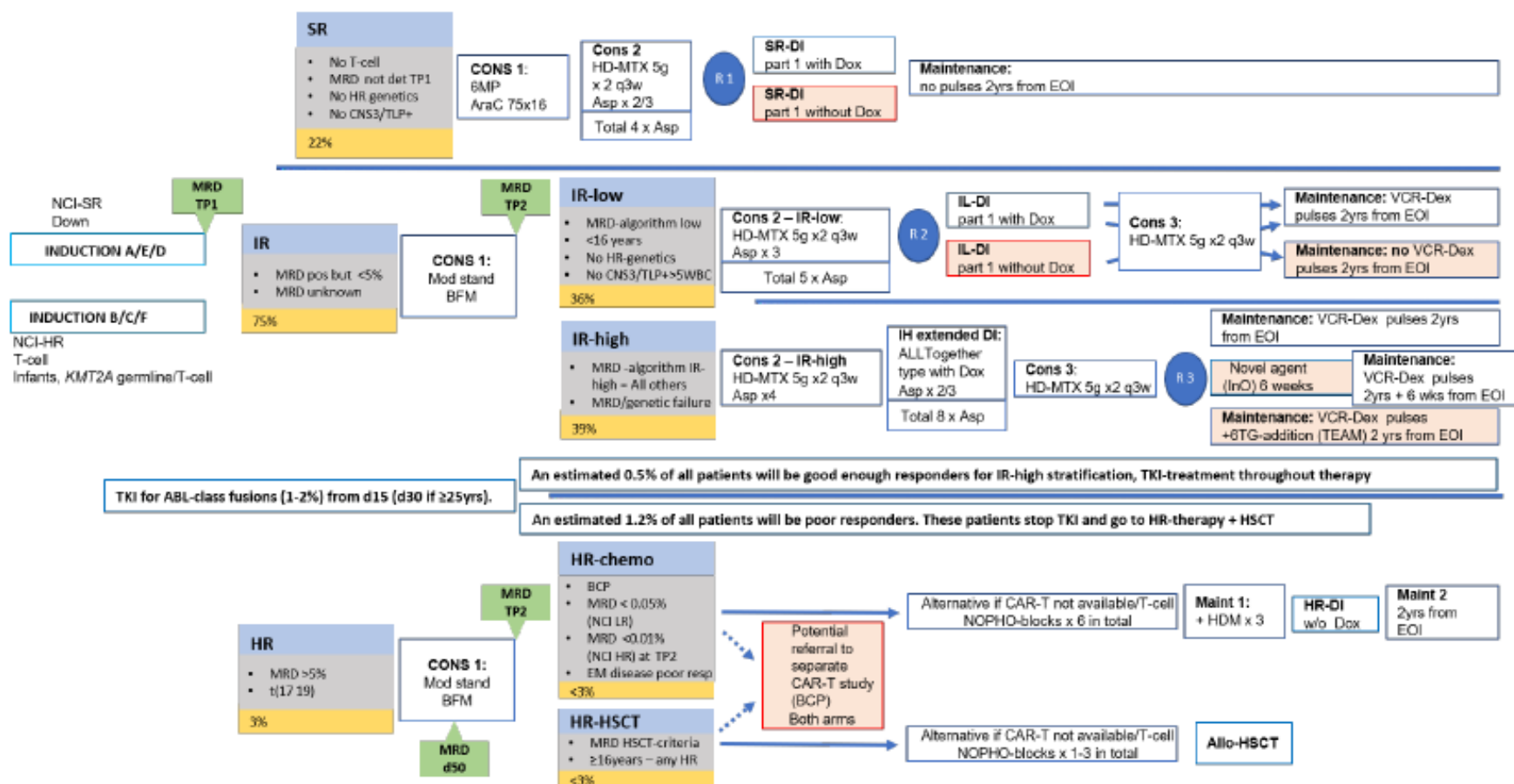
Variable	Facteur favorable	Facteur défavorable	Impact sur la stratification thérapeutique des facteurs défavorables
<b>Facteurs démographique et clinique</b>			
Age *	1 - 10 ans	<1 ou ≥ 10 ans } ≥50 G/l	* ces 2 facteurs définissent le « risque NCI » « Risque standard » ou « Haut risque »
Leucocytose initiale *	<50 G/l		
Atteinte du SNC	Absente	Présente	Intensification du traitement
<b>Facteurs biologiques ou génétiques des cellules leucémiques</b>			
Immunophénotype	Lignée B	Lignée T	Intensification du traitement
Cytogénétique	Hyperdiploïdie (>50) *, trisomies 4 et 10; t(12 ;21)*	t(9 ;22), iAMP(21), réarrangements KMT2A, hypodiploïdie,	Intensification du traitement, thérapie ciblée (BCR-ABL1), greffe de CSH à discuter
Facteurs génomiques	fusion ETV6-RUNX1* ; délétions ERG	délétions ou mutations IKZF1, CRLF2, BCR-ABL1 + ou like,	Intensification du traitement, thérapies ciblées
<b>Réponse aux traitements</b>			
Hémogramme à 8 jours de corticothérapie	bonne réponse (blastes <1 G/l)	mauvaise réponse (blastes ≥1G/l)	Intensification du traitement
MRD de fin d'induction	MRD <0.01%	MRD ≥1%	Intensification du traitement, greffe de CSH à discuter

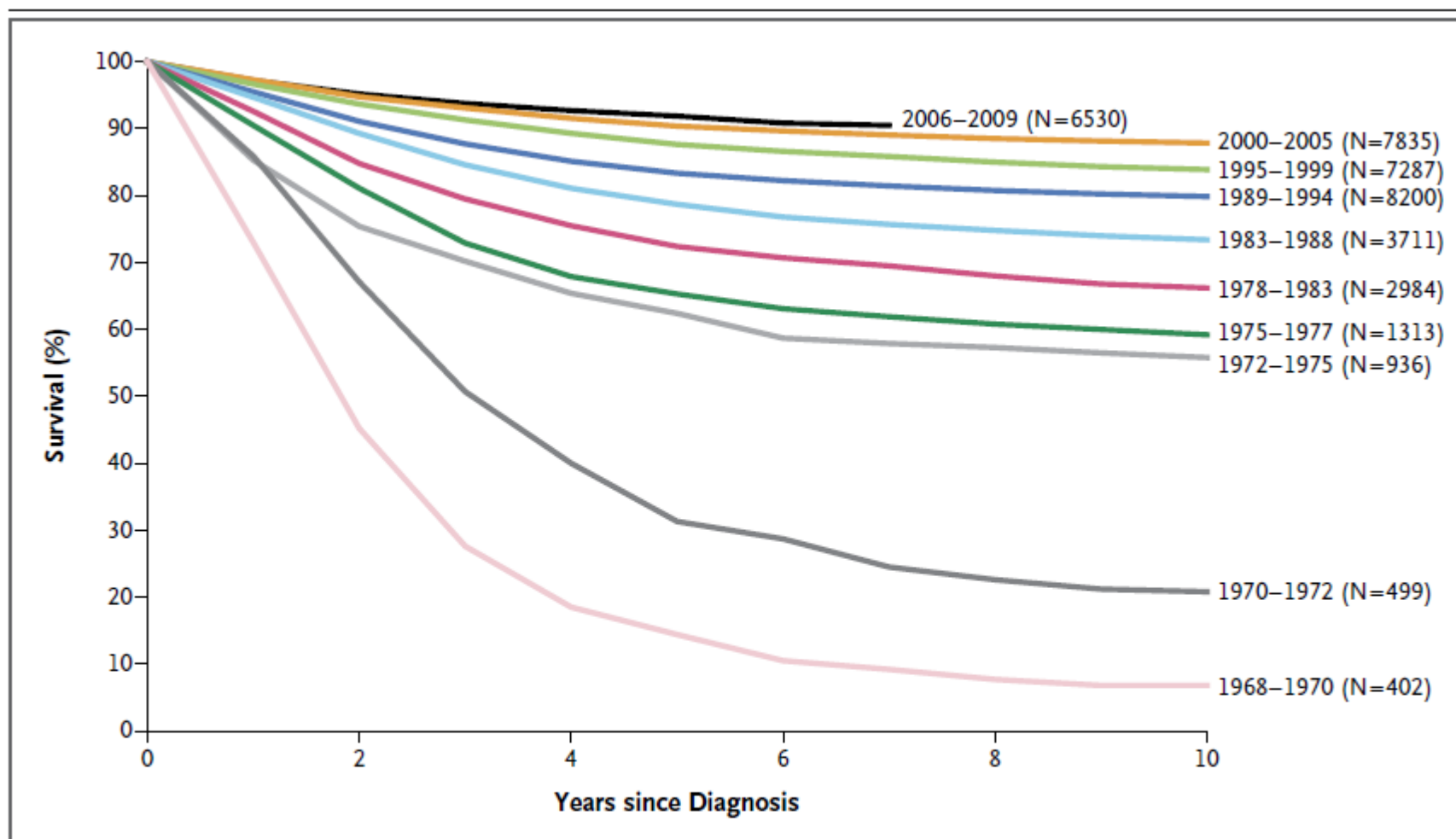
# Les principales molécules

- **Induction :**
  - **Corticoïdes**
  - **Vincristine**
  - **Peg-Asparaginase**
  - +/- anthracyclines
  - Et des intrathécales de methotrexate
- Consolidation et prophylaxie neuroméningée : variables selon les protocoles
- **Intensification retardée**
- **Traitement d'entretien :**
  - 6 mercaptopurine et methotrexate
  - +/- réinductions

# Notre protocole actuel

## 1A Therapy Overview ALLTogether – non-Down Including Interventions



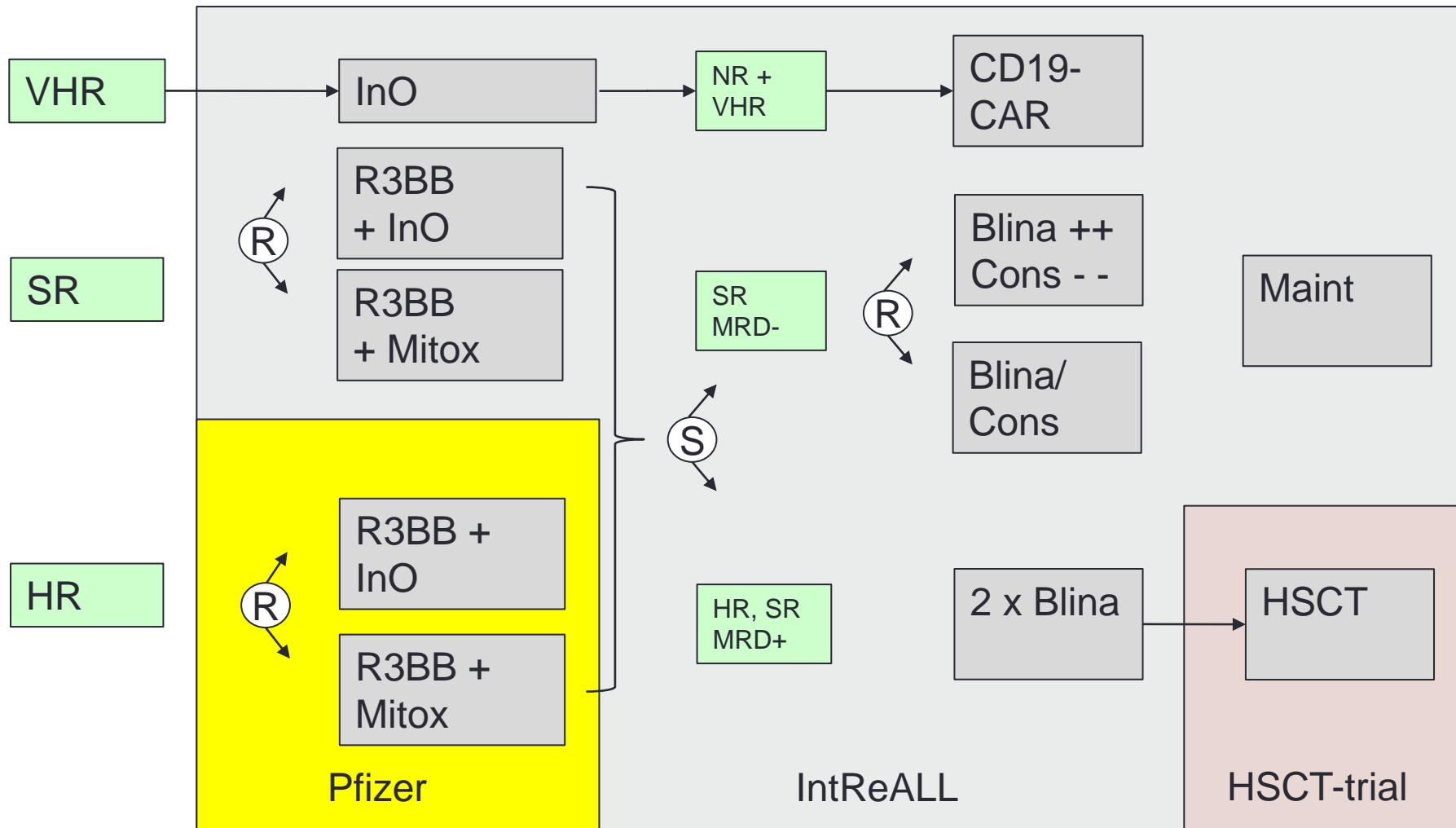


**Figure 1.** Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968–2009.

# Les rechutes

- Le pronostic dépend :
  - du site de rechute : médullaire, extra-médullaire ou combiné
  - de la durée de la première rémission : très précoce (<18 mois), précoce (18-36 mois), tardive
  - du phénotype T ou B
- Stratification thérapeutique : risque standard (SR) ou haut risque (HR)

# Le futur protocole de rechute des LAL



# Les leucémies aiguës non lymphoblastiques

- **Points clés**

- 20% des leucémies de l'enfant
- Stratification thérapeutique sur le caryotype et les anomalies moléculaires
- L'âge n'est pas un facteur pronostic
- Traitement par polychimiothérapie +/- greffe de CSH en 1<sup>ère</sup> ligne
- Le suivi de la maladie résiduelle est d'introduction récente
- Survie globale à 5 ans par les protocoles actuels : > 70 %

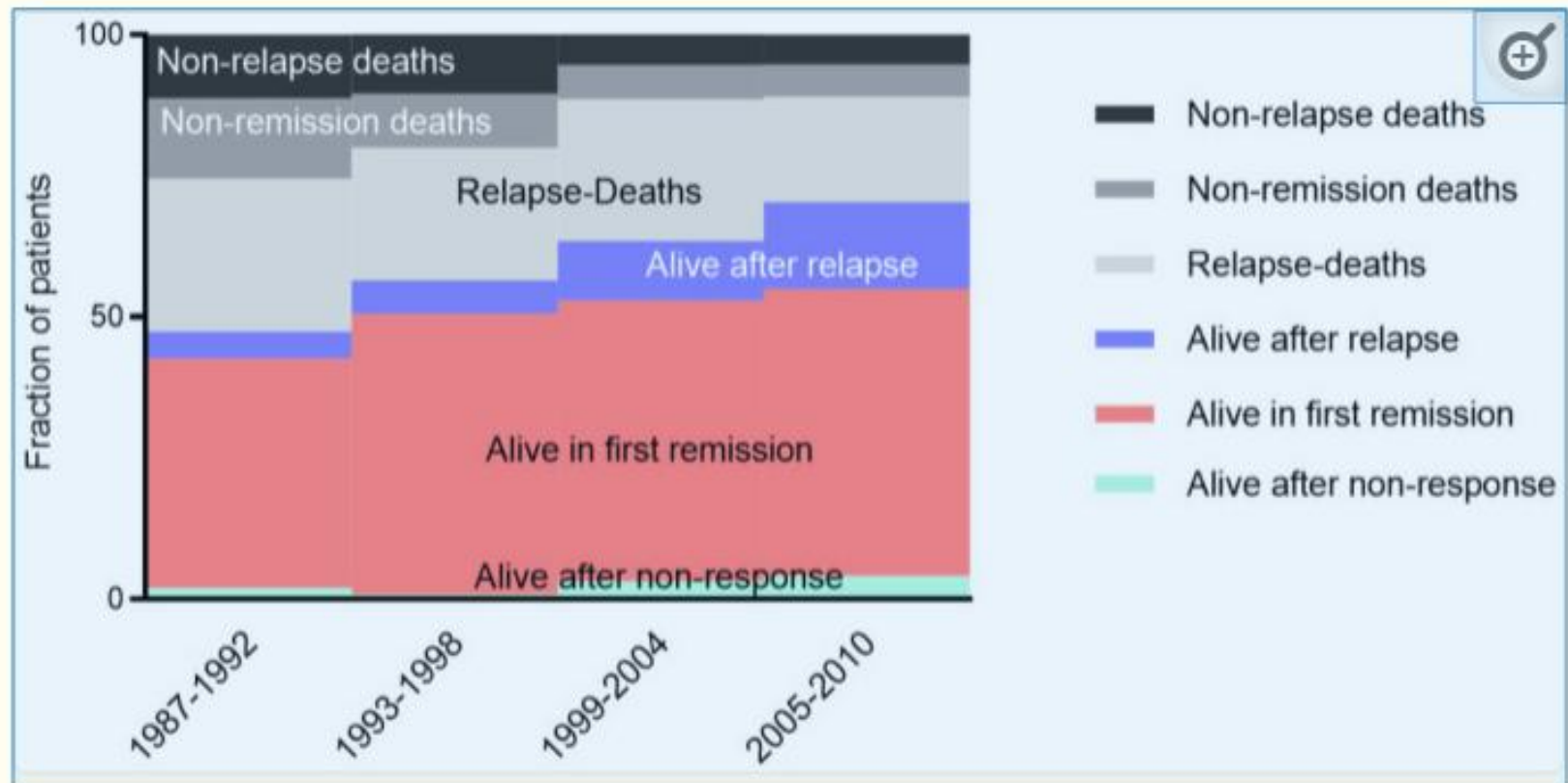
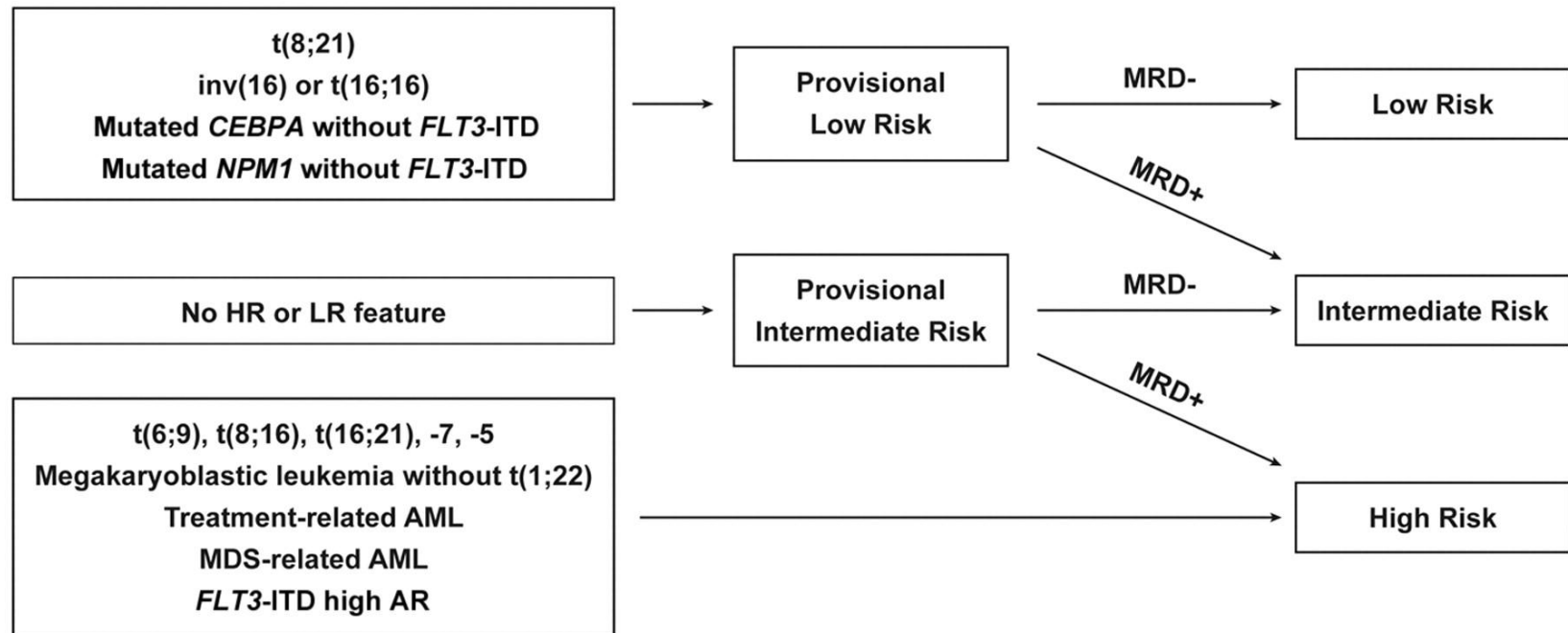


Figure 1

Improvement of outcome in pediatric AML. Continuous increase of survival in first remission (red), following initial non-response (green), and after relapse (blue). In parallel, the treatment-related mortality (black, non-relapse deaths) and non-remission deaths (grey) decreased significantly. This supported the hypothesis that the improved overall survival is based on better treatment and improved supportive care.



**Risk classification of patients with AML. Risk classification scheme based on features at diagnosis and the presence of MRD. LR indicates low-risk; HR, high-risk; and AR, allelic ratio.**

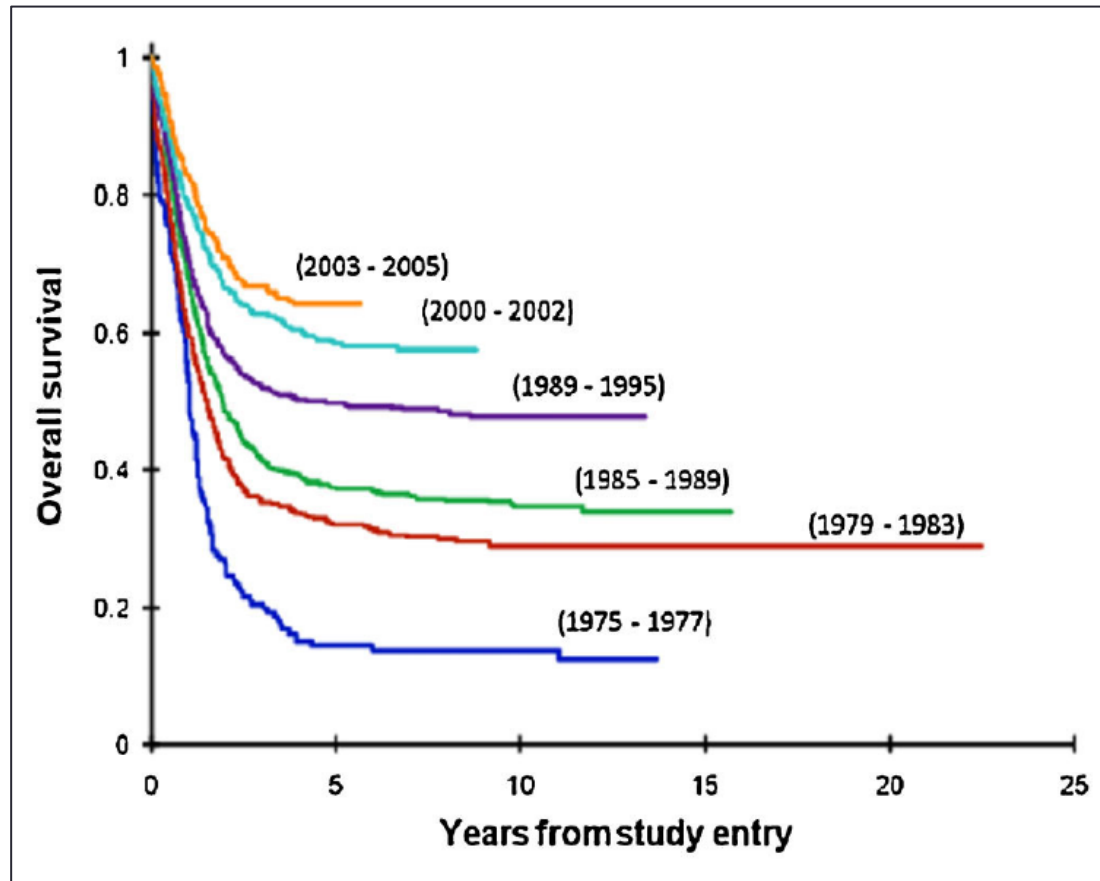


Rubnitz J E Blood 2012;119:5980-5988

# Traitement des LANL

- 4 cures de chimiothérapie
  - Cure d'induction associant aracytine en continu pendant 7 à 10 jours et une anthracycline ou équivalent pendant 3 jours
  - 3 cures de consolidation comprenant de l'aracytine haute-dose
- Traitement neuro-méningé
  - Indications : atteinte neuro-méningée ou en prophylaxie pour certaines formes à risque
  - Modalités : 1 à 6 injections intrathécales

# Les courbes de survie (COG)



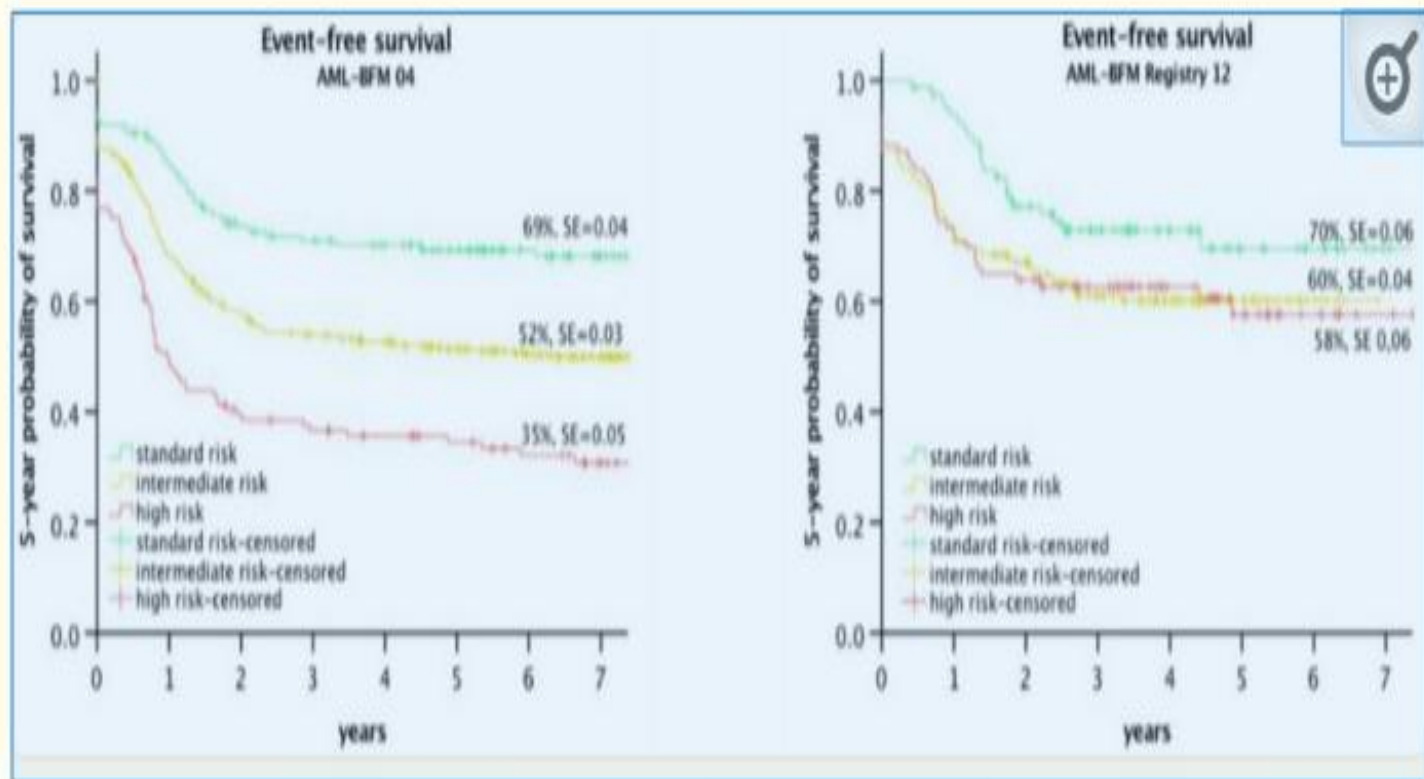


Figure 2

EFS of risk groups in Study AML-BFM 2004 [58] and AML-BFM registry 2012 [8].

# Place de la greffe de CSH

- En 1<sup>ère</sup> ligne :
  - Indications plus fréquentes que dans les LAL
  - Réservée aux formes de « haut risque » avec cytogénétique « défavorable » et les formes avec mauvaise réponse aux traitements (MRD élevée)
- En rechute : indication systématique en cas de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par chimiothérapie seule, discutable en cas de traitement par chimiothérapie associée à une greffe de CSH en 1<sup>ère</sup> ligne

# Les rechutes

- Le pronostic dépend :
  - Du type de leucémie et des anomalies cytogénétiques moléculaires associées (les leucémies du groupe « CBF » restent les plus sensibles aux traitements)
  - De la précocité de la rechute par rapport à la RC (50% des rechutes surviennent dans la 1<sup>ère</sup> année)
  - De l'obtention d'une nouvelle RC
- La greffe de CSH occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique de la rechute

# LA RÉMISSION – LA GUÉRISON

- La rémission complète (RC)
  - Correspond à la rémission cytologique dont les critères sont :  
moelle de richesse normale avec  $< 5\%$  de blastes ET  
hémogramme normal ( $\text{PNN} \geq 1\text{G/L}$ ,  $\text{Plaquettes} \geq 100\text{ G/L}$ ) sans transfusion
  - Attendue après la chimiothérapie d'induction, ou au plus tard après la 2<sup>ème</sup> cure (pour les LAM)
  - On parle aussi de « RC moléculaire » quand la MRD est négative ou inférieure au seuil attendu pour qualifier la maladie en « bonne réponse »
- La guérison
  - Définie par l'absence de rechute 5 ans après l'obtention de la rémission complète
  - Au-delà de cette période, les rechutes sont possibles, mais rares

# Les nouvelles thérapeutiques

- « Personnalisation » du traitement
- Anticorps monoclonaux
  - Principe : anticorps ciblant un antigène de surface présent sur la cellule tumorale
  - Différents types : conjugués à une chimiothérapie (Ex : gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33)) ; bi-allélique (Ex : blinatumomab (anti-CD19 et anti-CD3))
- CAR-T cell : Chimeric Antigen Receptor T lymphocyte
  - Principes : 1) modification génétique des cellules T du malade pour exprimer un TCR chimérique dirigé contre un antigène anti-tumoral ; 2) Expansion *in vitro* des cellules modifiées (CAR-T) ; 3) réinjection chez le malade pour éradication des cellules leucémiques en utilisant la fonction cytotoxique des CAR-T
- Petites molécules et thérapies ciblées : inhibiteurs tyrosine kinase (Imatinib), inhibiteur bcl2 (venetoclax), inhibiteurs FLT3 (midostaurine),,,,
- ....