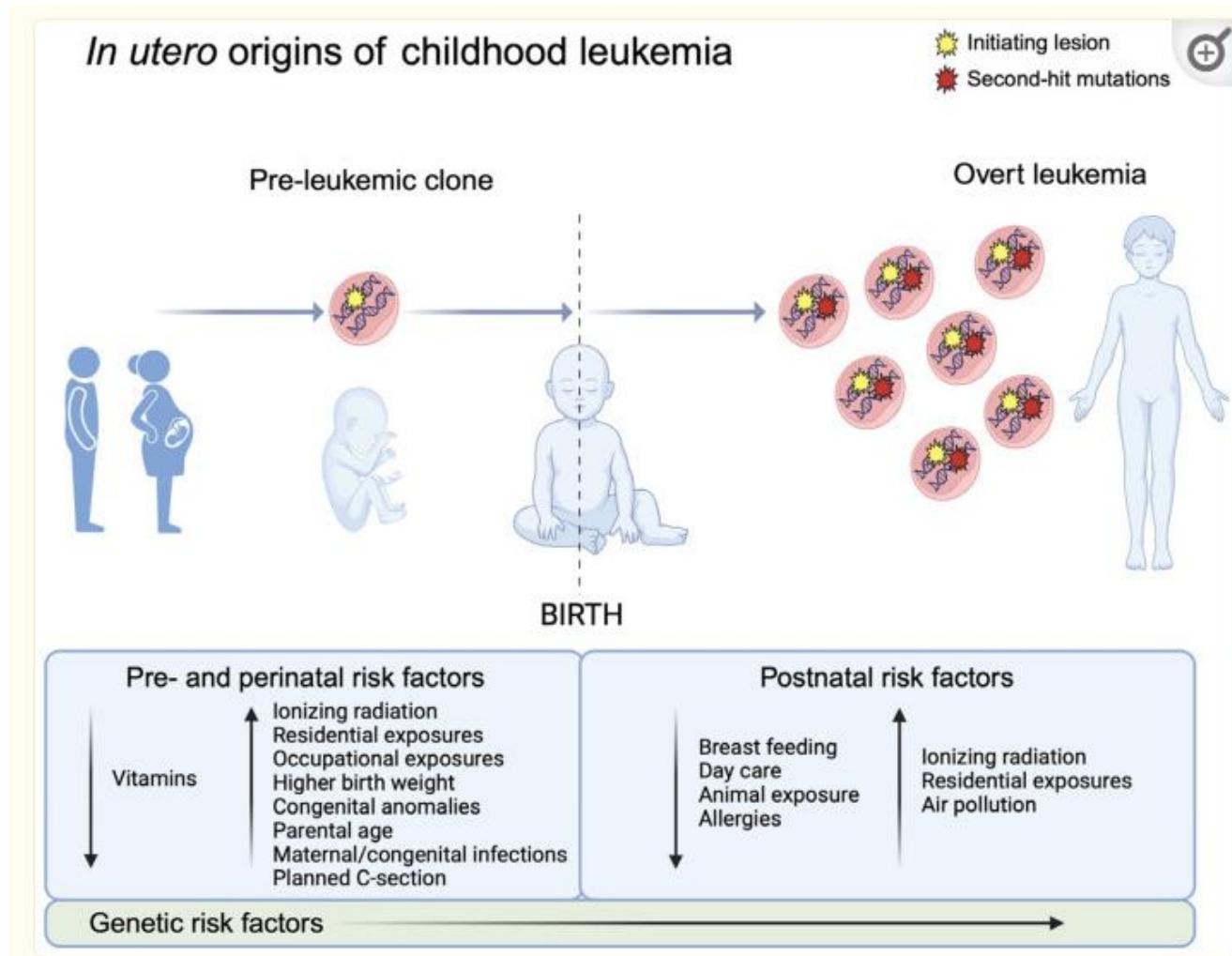


LES LEUCÉMIES AIGÜES

Points clés

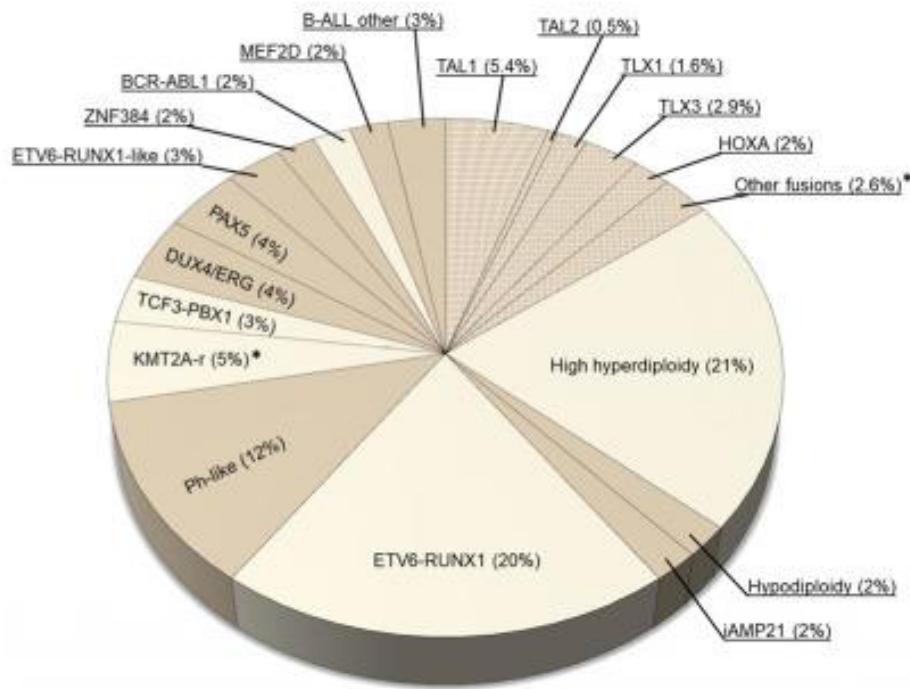
- Cancers les plus fréquents de l'enfant
- 80% sont des formes lymphoblastique (LAL)
- Pic d'incidence entre 2 et 6 ans
- Principale prédisposition génétique : trisomie 21 constitutionnelle
- Facteurs pronostiques :
 - Le type (Myéloïde ou Lymphoblastique),
 - L'âge et la leucocytose pour les LAL (1-10 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

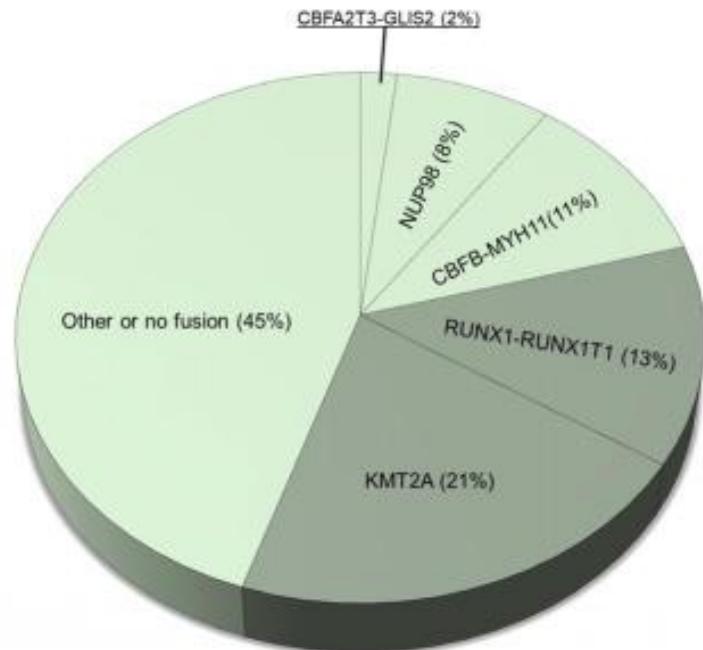


La présence de clones préleucémiques à la naissance

ALL



AML



Les signes cliniques

	Les plus fréquents	Les plus trompeurs	Les plus urgents
Signes fonctionnels	Asthénie Douleurs osseuses (membres inférieurs)	Boiterie isolée	Dyspnée
Insuffisance médullaire	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
Syndrome tumoral	Adénomégalias 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 /mm³

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

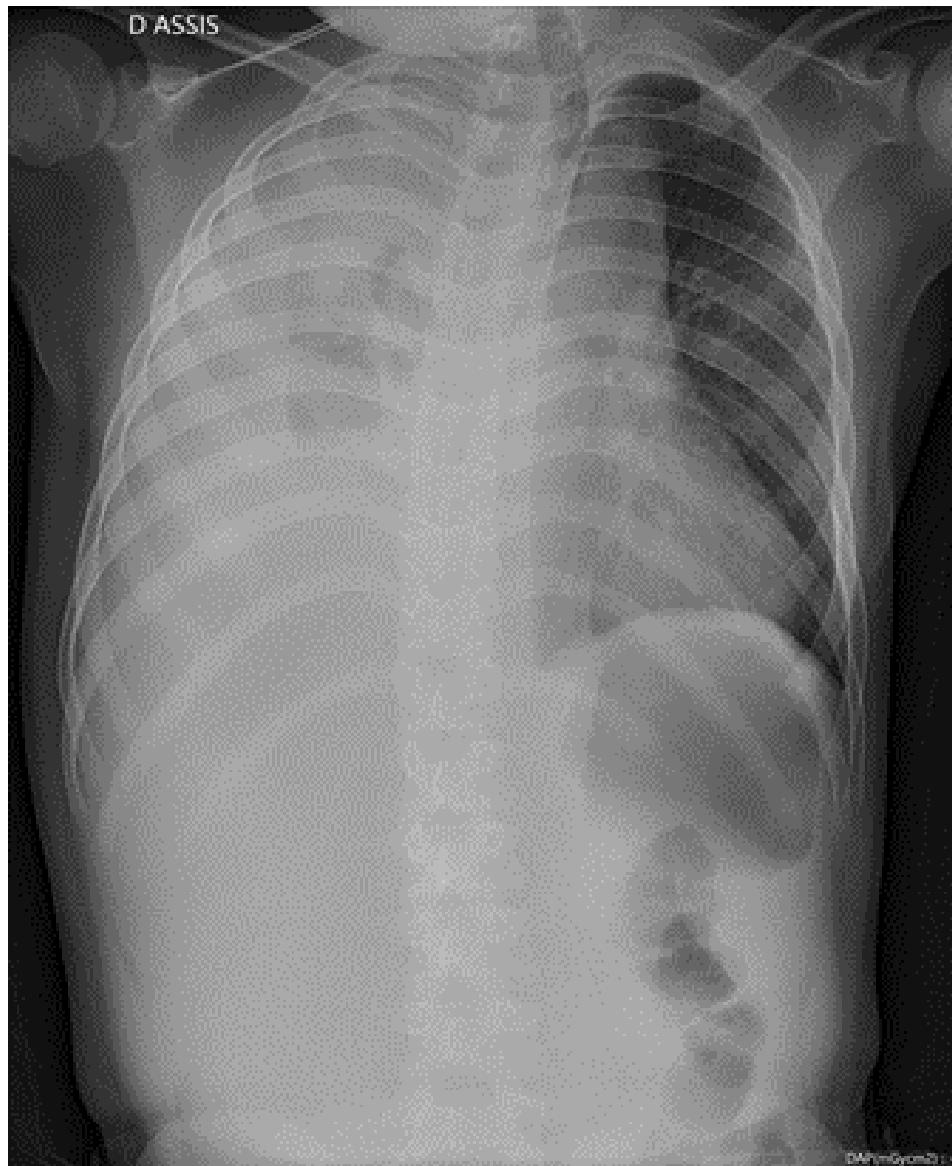
NF : GB 200,81 G/L dont PNN 6.0 G/L, blastes 172.70 G/L présence de corps d'Auer

hb 7.9 g/dL, pl 133 G/L

,

Vignettes cliniques

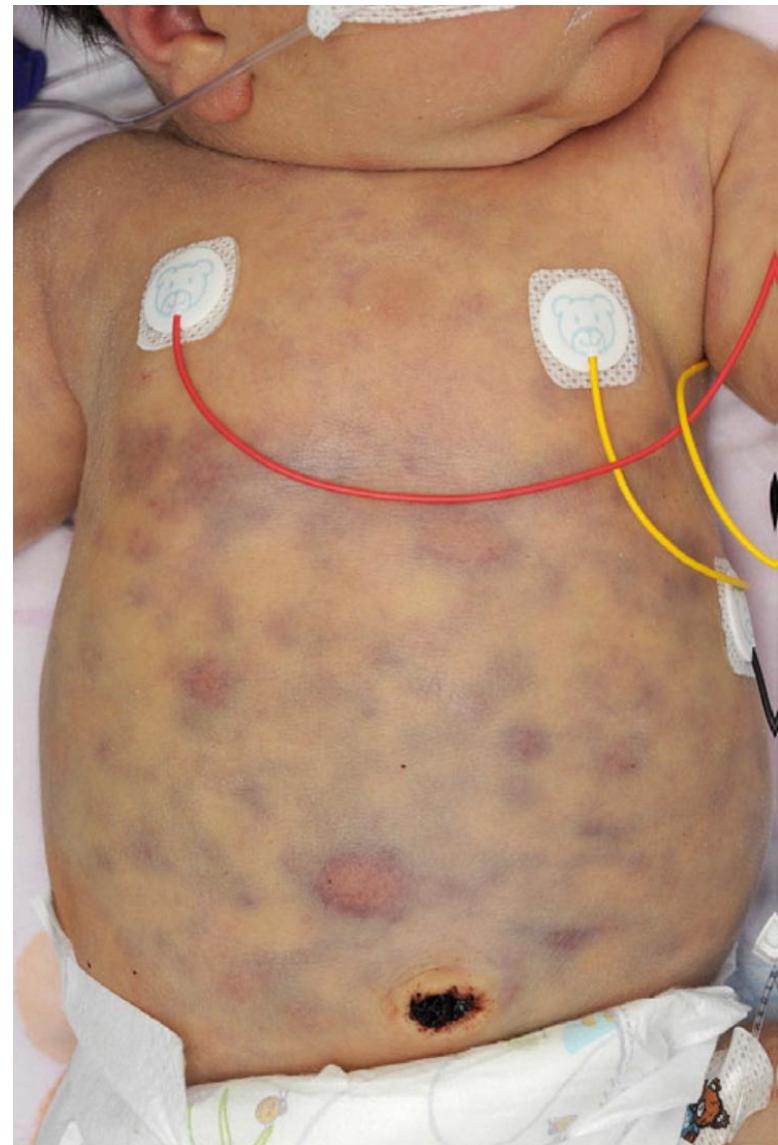
- Ahmed, 13 ans
- 10 Décembre : apparition d'un œdème de la face et des paupières
- 12 Décembre : consultation aux urgences pour œdème latéro-cervical
 - A l'examen : polypnée, tirage sous et inter-costal, Diminution du MV à mi-champ avec sous-crépitants, SaO₂ 96%
 - NF : GB 148 G/l avec 87% de blastes
 - Thorax :



Vignettes cliniques

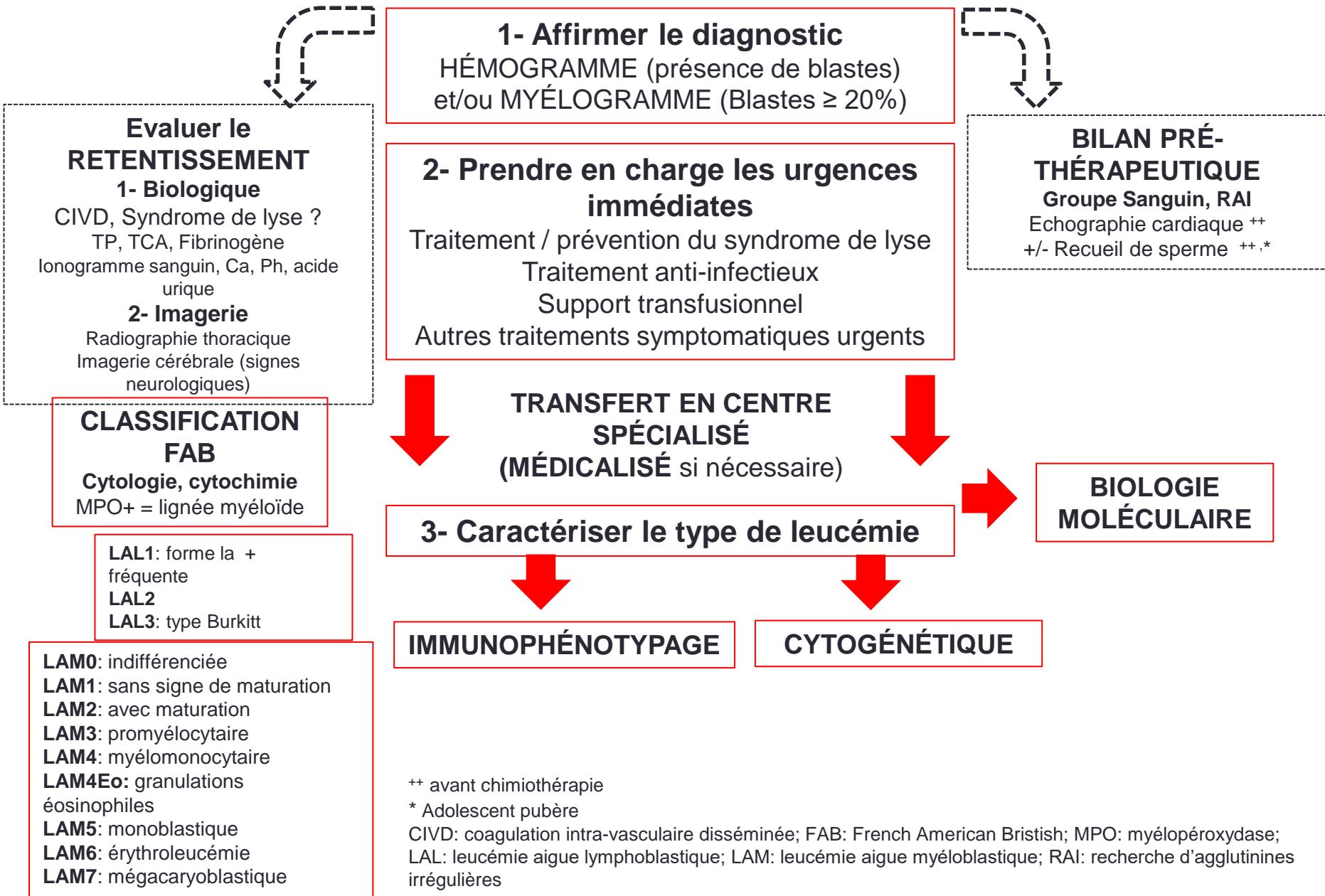
Thomas, leucémie néonatale

- 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^{ème} 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



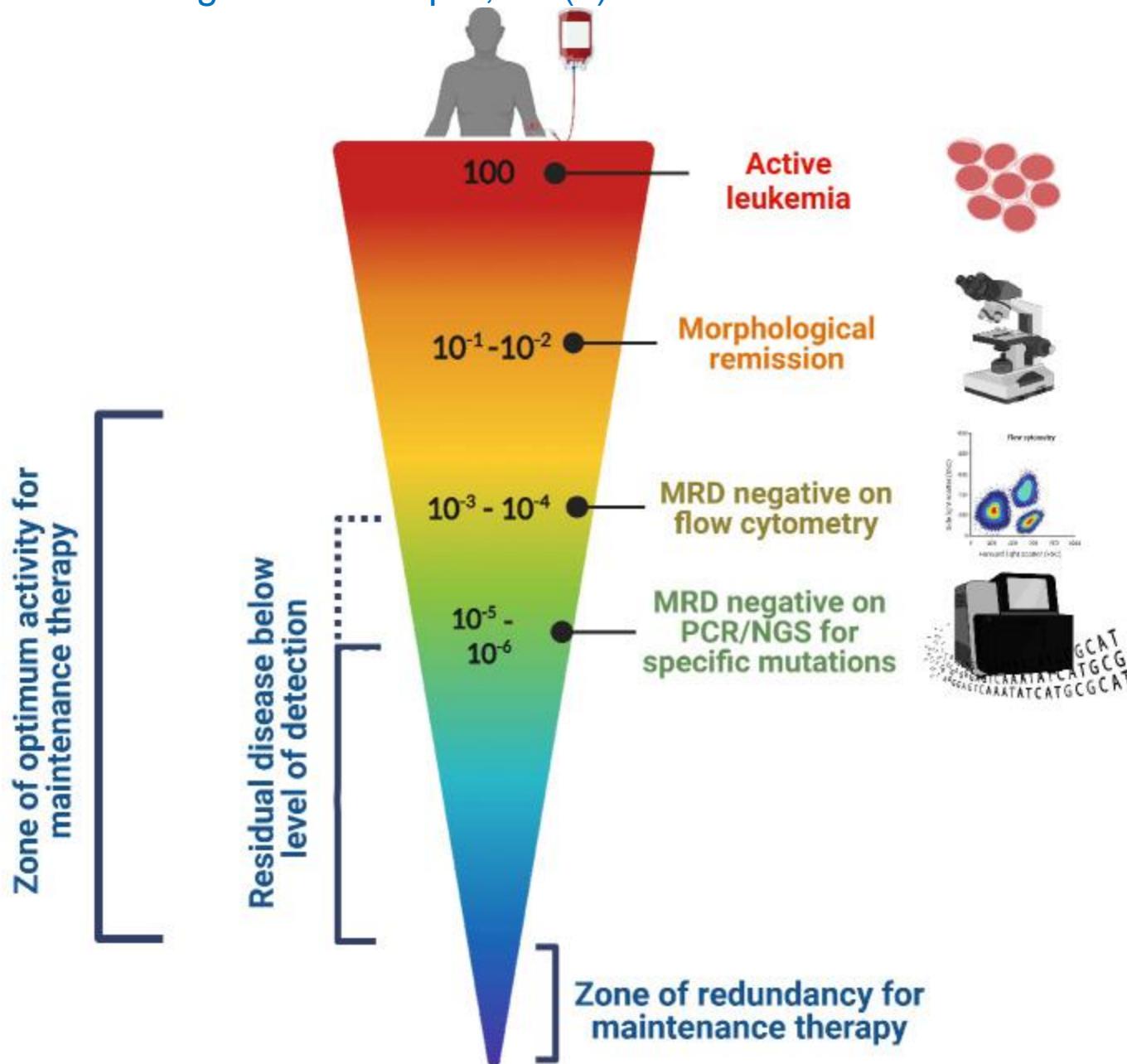


DÉMARCHES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES IMMÉDIATES



Les différentes classifications

- Classification FAB (franco-américano-britanique) :
 - 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 aigues 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^{ère} ligne
- Le marqueur pronostique le plus fort est la maladie résiduelle (MRD)
- Survie globale à 5 ans > 85 %

Facteurs pronostiques des LAL

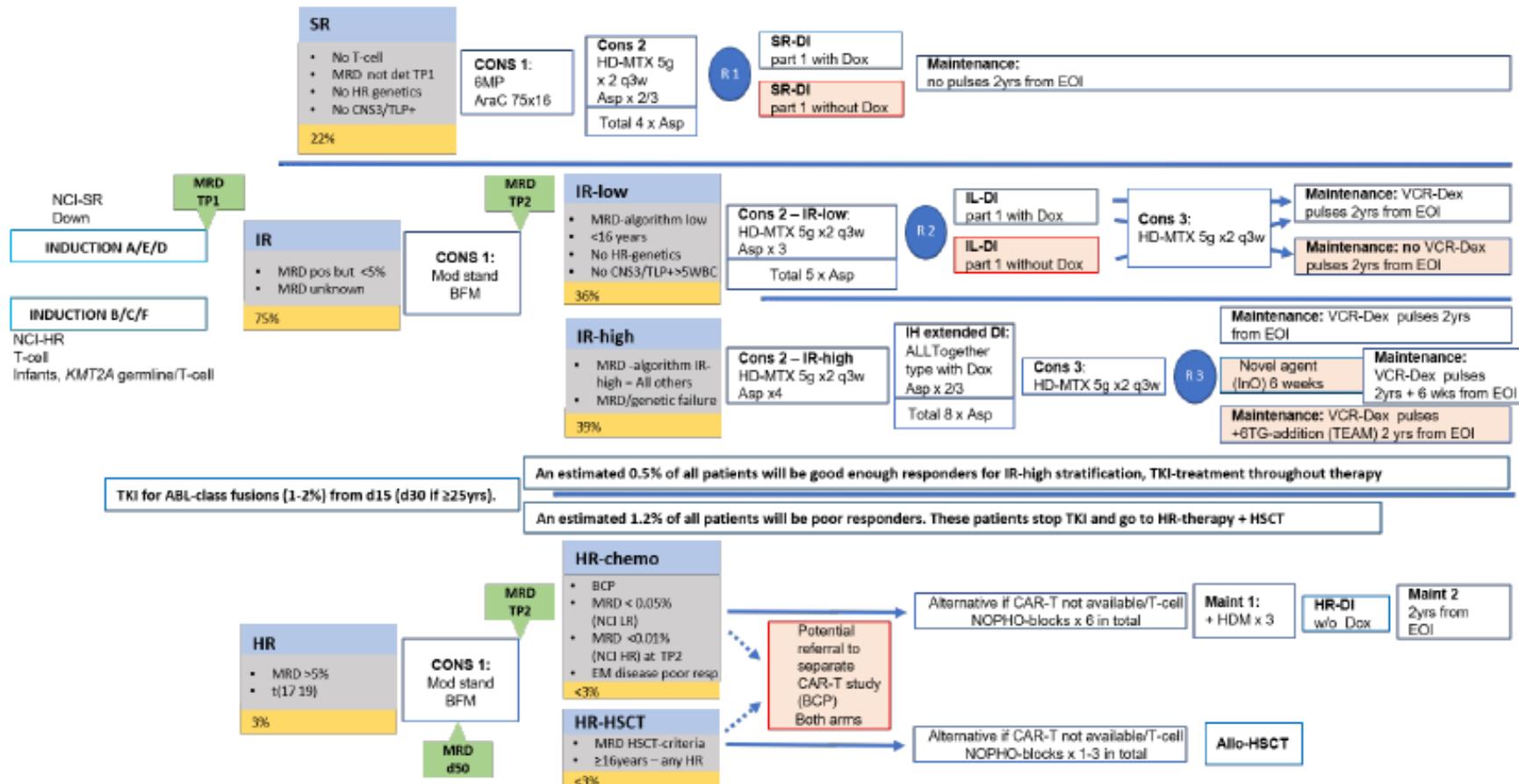
Variable	Facteur favorable	Facteur défavorable	Impact sur la stratification thérapeutique des facteurs défavorables
Facteurs démographique et clinique			
Age *	1 - 10 ans	<1 ou ≥ 10 ans	* ces 2 facteurs définissent le « risque NCI »
Leucocytose initiale *	<50 G/l	≥ 50 G/l	« Risque standard » ou « Haut risque »
Atteinte du SNC	Absente	Présente	Intensification du traitement
Facteurs biologiques ou génétiques des cellules leucémiques			
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
Réponse aux traitements			
Hémogramme à 8 jours de corticothérapie	bonne réponse (blastes <1 G/l)	mauvaise réponse (blastes ≥ 1 G/l)	Intensification du traitement
MRD de fin d'induction	MRD $<0.01\%$	MRD $\geq 1\%$	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**
- **Traitements d'entretien :**
 - 6 mercaptopurine et methotrexate
 - +/- réinductions

Notre protocole actuel

1A Therapy Overview ALLTogether – non-Down Including Interventions



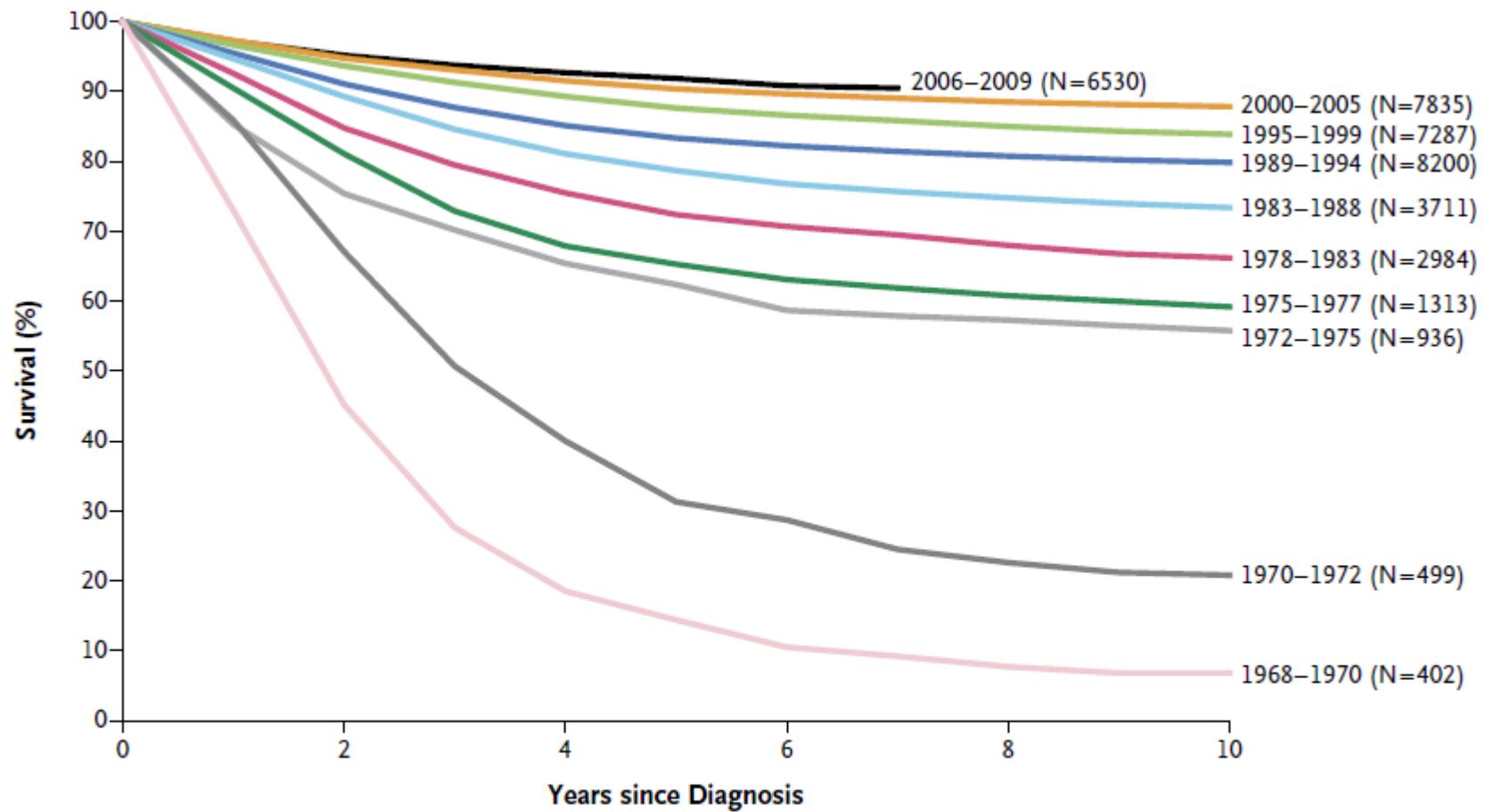
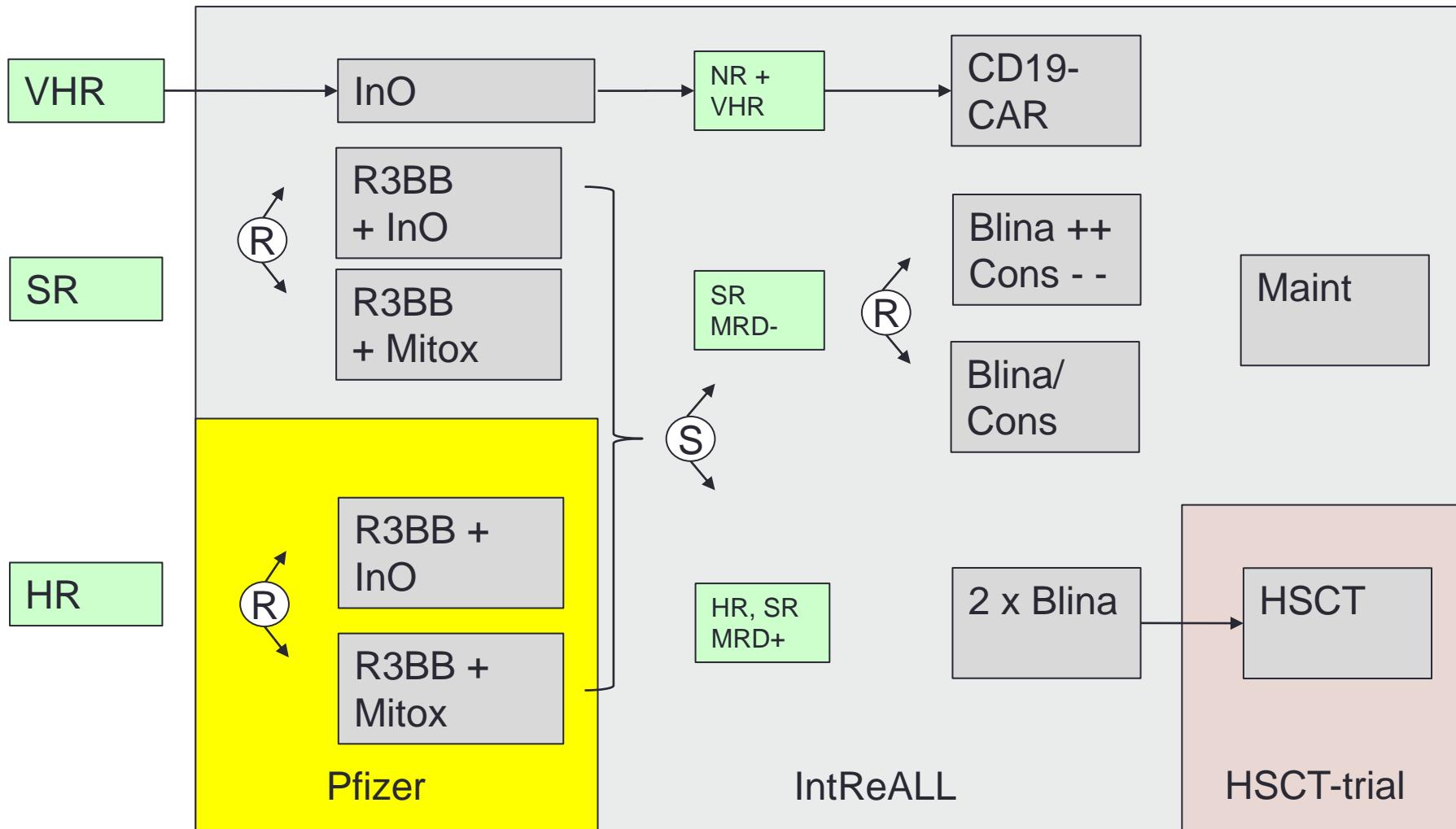


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968–2009.

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^{ère} ligne
- Le suivi de la maladie résiduelle est d'introduction récente
- Survie globale à 5 ans par les protocoles actuels : > 70 %

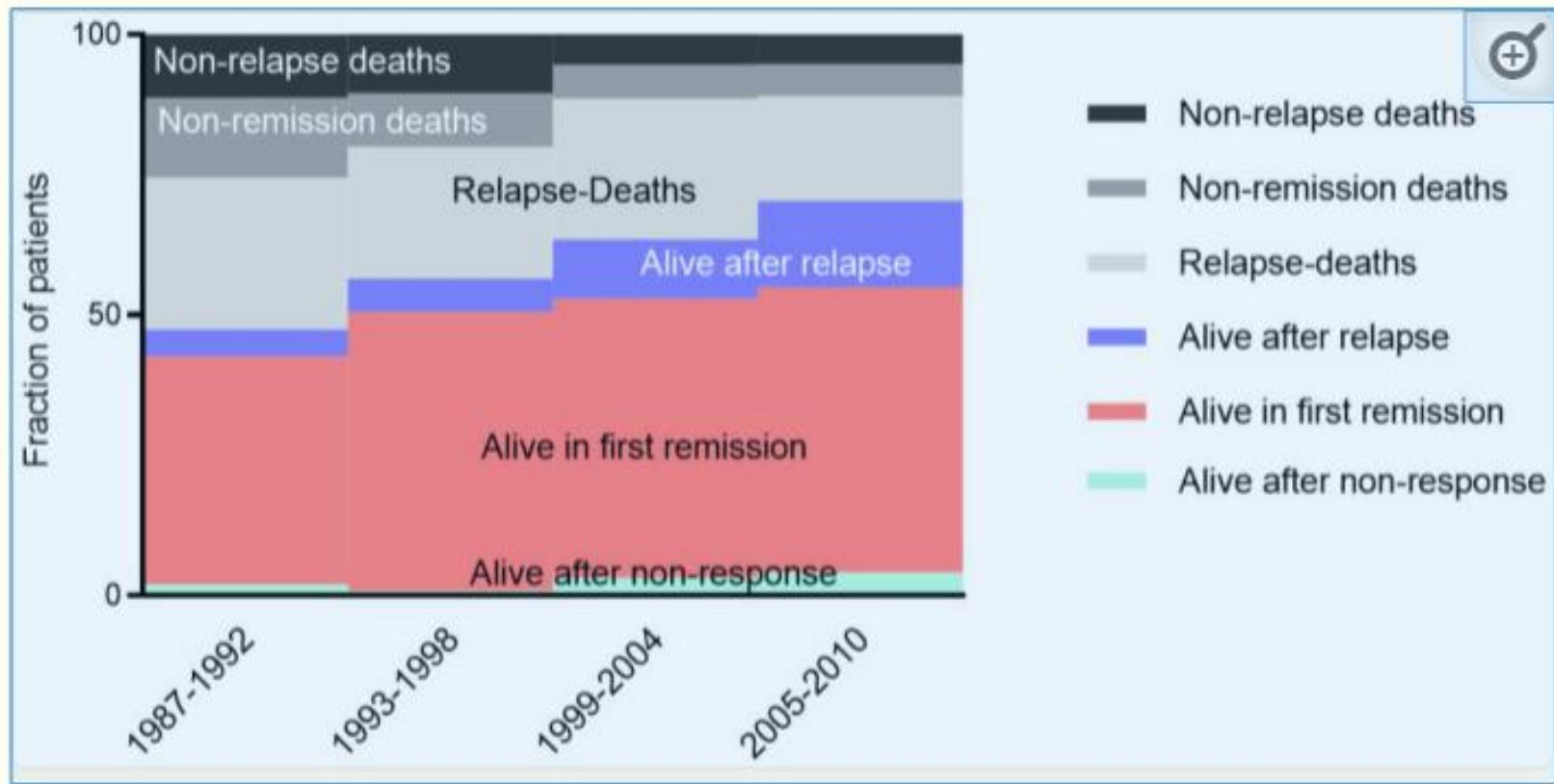
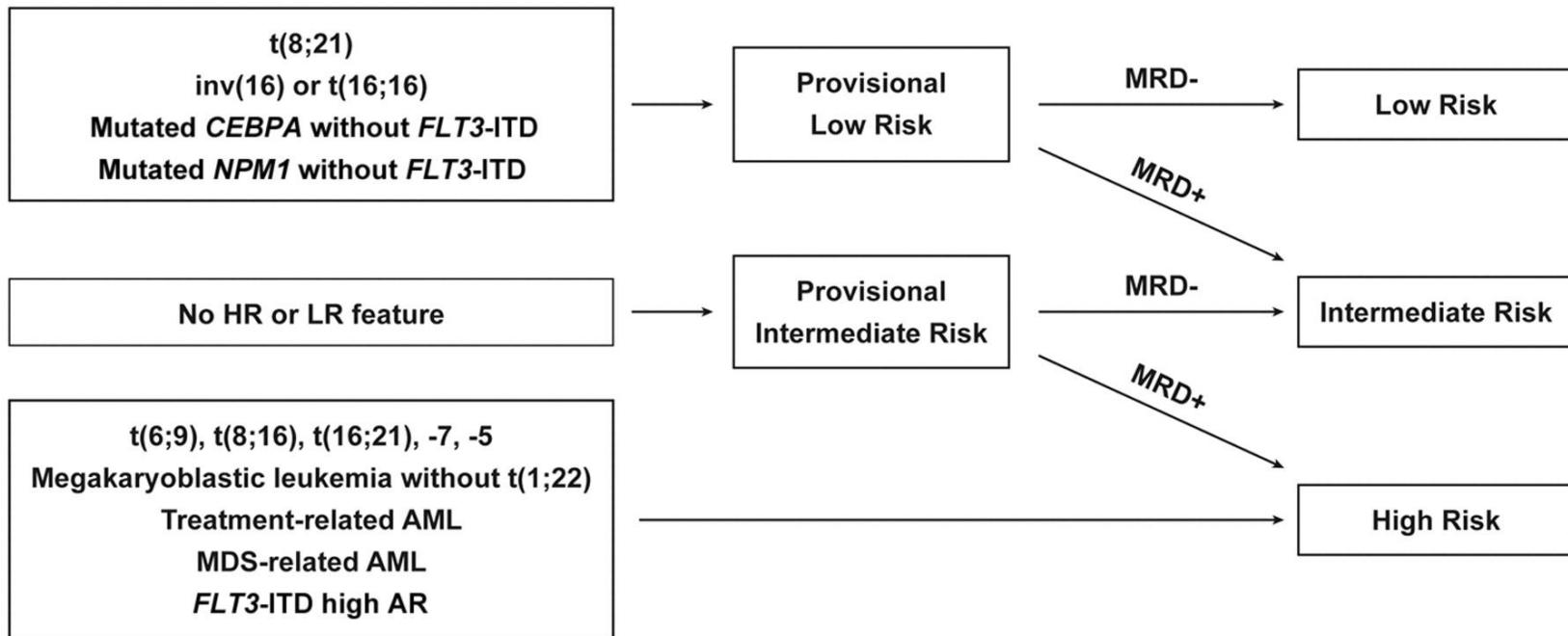


Figure 1

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.

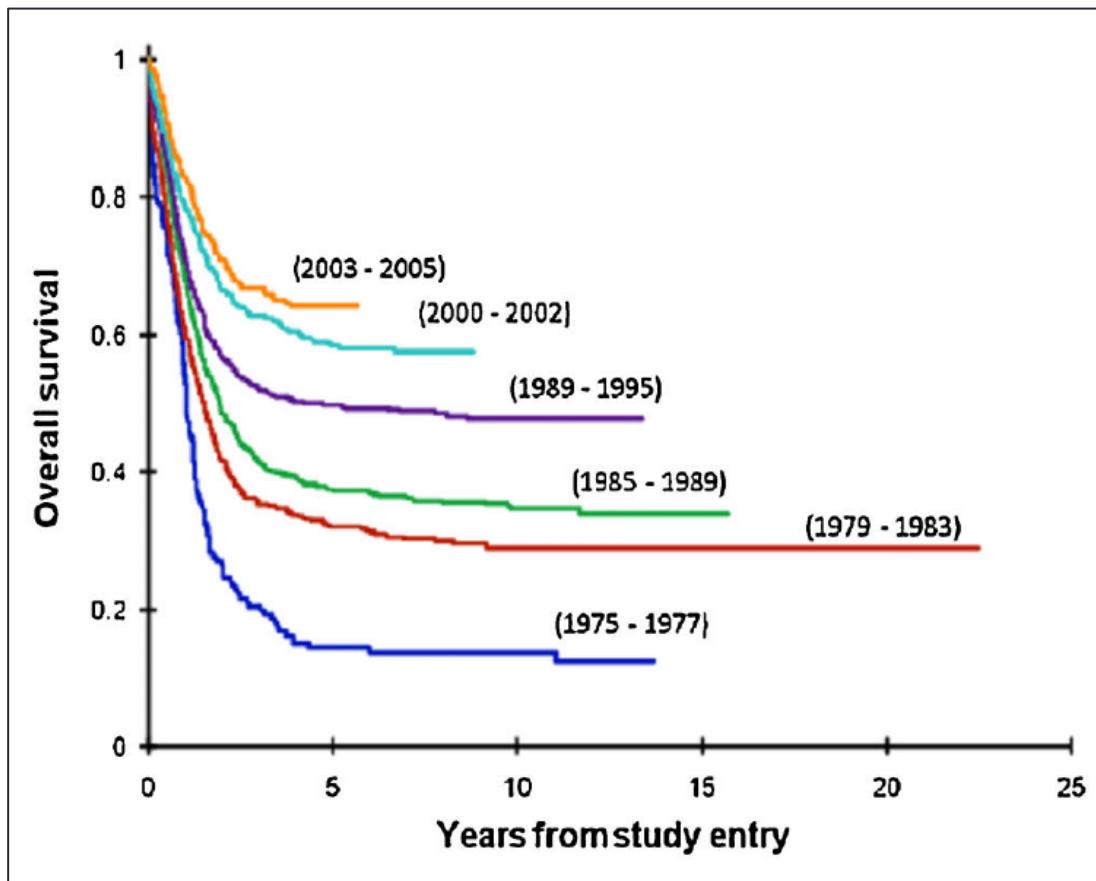


Rubnitz J E Blood 2012;119:5980-5988

Traitements 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)



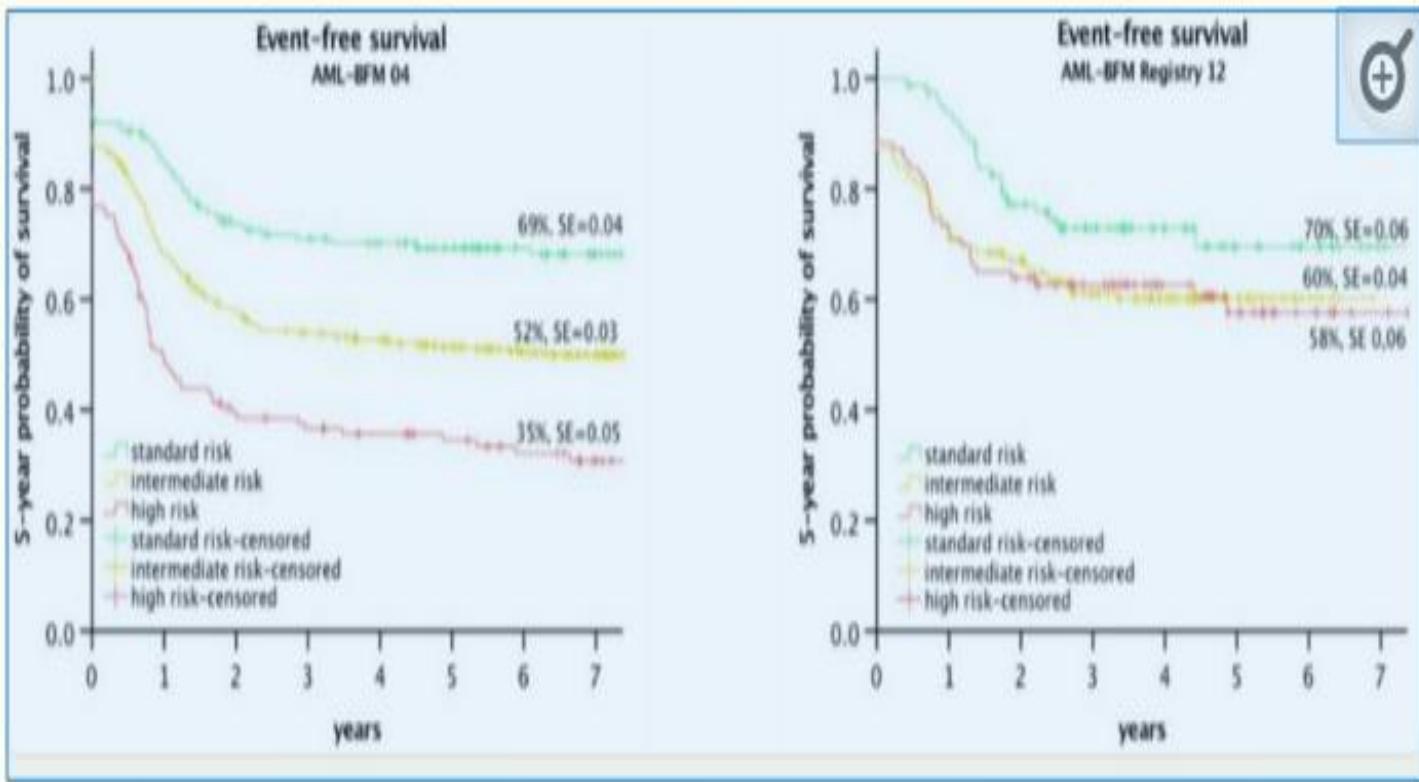


Figure 2

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

Place de la greffe de CSH

- En 1^{ère} 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^{ère} ligne par chimiothérapie seule, discutable en cas de traitement par chimiothérapie associée à une greffe de CSH en 1^{ère} 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^{ère} 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 ($\text{PNN} \geq 1\text{G/L}$, Plaquettes $\geq 100\text{ G/L}$) sans transfusion
 - Attendue après la chimiothérapie d'induction, ou au plus tard après la 2^{ème} 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),,,,
 -