

# Leucémies aiguës

## 1<sup>re</sup> partie – Leucémies aiguës myéloblastiques : diagnostic, évolution

D<sup>r</sup> Nicolas Boissel, P<sup>r</sup> Hervé Dombret  
Service des maladies du sang, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris  
herve.dombret@sls.aphp.fr

### Objectifs

- Diagnostiquer une leucémie aiguë myéloblastique.

Les leucémies aiguës sont des proliférations médullaires clonales de cellules souches hématopoïétiques immatures appelées « blastes ». Selon l'appartenance au compartiment myéloïde ou lymphoïde de la prolifération, les leucémies aiguës sont dites myéloblastiques (LAM) ou lymphoblastiques (LAL). Dans les deux cas, l'envahissement médullaire par les blastes se traduit par une insuffisance médullaire (neutropénie, anémie, thrombopénie) d'installation généralement rapide, de quelques jours à quelques semaines, et souvent au premier plan lors du diagnostic.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

#### Épidémiologie descriptive

Le diagnostic de LAM peut être porté à tous les âges de la vie, mais l'incidence augmente progressivement avec l'âge.

Chez l'adulte, la LAM est la forme la plus fréquente de leucémie aiguë avec un âge médian de survenue légèrement supérieur à 60 ans. Chez l'enfant et jusqu'à la fin de la deuxième décennie, les LAM sont moins fréquentes que les LAL. Leur incidence globale est de l'ordre de 3 pour 100 000 habitants et par an, en France.

#### Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développer une LAM sont peu connus mais mieux identifiés que pour les LAL. Lorsqu'un facteur de risque a été identifié, la LAM est dite « secondaire ».

✓ **Certaines maladies congénitales** prédisposent à la survenue de LAM comme la trisomie 21, les maladies associées à des anomalies de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, l'ataxie-télangiectasie, syndrome de Bloom), les neutropénies congénitales (syndrome de Schwachman, de Kostman), le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome de Klinefelter.

✓ **Les facteurs de risques acquis** comprennent :

- l'exposition à des radiations ionisantes dans un contexte thérapeutique (radiothérapie), professionnel ou accidentel ;
- l'exposition à des médicaments cytotoxiques dont la cible principale est l'ADN : les agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan... : la survenue de LAM secondaire intervient 2 à 5 ans après leur administration. Le caryotype montre souvent des anomalies complexes) et les inhibiteurs de topoisomérases II (anthracyclines, étoposide... : les LAM surviennent alors plus précocement et présentent des anomalies cytogénétiques différentes comme des anomalies du gène MLL situé en 11q23, une translocation t(15;17) ou une inversion du chromosome 16 [v. infra] ;
- l'exposition à des toxiques : pesticide, benzène et ses dérivés, tabac...
- l'existence d'un syndrome myélodysplasique (anémie réfractaire avec ou sans excès de blastes) ou d'un syndrome myéloprolifératif (principalement la leucémie myéloïde chronique, mais aussi la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle, la splénomégalie myéloïde).

L'identification des formes secondaires de LAM est primordiale, car il s'agit de formes souvent plus résistantes, notamment lorsqu'elles sont secondaires à des hémopathies myéloïdes préexistantes ou à des traitements par chimiothérapie et (ou) radiothérapie. Leur pronostic est également plus sombre.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Les processus qui aboutissent à la transformation leucémique d'un progéniteur hématopoïétique normal sont encore mal compris. Un modèle séduisant de leucémogénèse fait intervenir une succession d'événements géniques responsables, d'une

## I-10-Q 162

### Leucémies aiguës myéloblastiques : diagnostic, évolution

part de l'arrêt de la différenciation, et d'autre part d'un défaut d'apoptose et d'un excès de prolifération. Ces événements géniques touchent fréquemment des gènes codant des facteurs de transcription hématopoïétiques ou des récepteurs ou molécules impliqués dans la transduction des signaux anti-apoptotiques en réponse aux cytokines et facteurs de croissance. Il peut s'agir des translocations (fusions de gènes), des délétions complètes ou partielles, des amplifications ou des mutations ponctuelles (v. encadré 1).

#### DIAGNOSTIC

##### Présentation clinique

Le plus souvent, les circonstances de découvertes d'une LAM sont liées à l'insuffisance médullaire, au syndrome tumoral ou à une complication comme la leucostase qui accompagne certaines formes hyperleucocytaires.

##### 1. Insuffisance médullaire

Elle est responsable du déficit de production des trois principales lignées (granuleux, érythrocytes, plaquettes). La gravité de chacune des cytopénies doit être évaluée.

✓ **Le syndrome anémique** se traduit par une asthénie, une dyspnée d'effort, des vertiges. Le patient a une pâleur cutanéomuqueuse, une tachycardie, une polypnée. La tolérance de l'anémie est plus ou moins bonne selon la rapidité de son installation et l'âge du patient. Chez le sujet âgé, un angor et des anomalies de l'ECG doivent être recherchés.

✓ **Le syndrome infectieux** lié à la neutropénie peut se présenter sous la forme d'une fièvre isolée parfois persistante, d'une angine ulcéro-nécrotique, d'une pneumopathie... La gravité de l'infection est liée au type d'infection (cellulite de la face ou du périnée, cholestyite aiguë, pneumopathie étendue hypoxémiant...), mais aussi à son retentissement hémodynamique.

#### EXEMPLES D'HYPOTHÈSES PHYSIOLOGIQUES DE LEUCÉMOGÈNE

- Les translocations t(15;17) [gène fusion PML-RARA] et t(8;21) [gène fusion CBF $\alpha$  (ou AML1)-ETO] ainsi que l'inversion inv(16) [gène fusion CBF $\beta$ -MYH11] détruisent la fonction de protéines comme le récepteur à l'acide rétinoïque (gène RARA) ou les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  du *core binding factor* (gènes CBF $\alpha$  et CBF $\beta$ ), qui contrôlent la transcription de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde. Ce blocage de fonction est responsable de l'arrêt de différenciation ;
- Des mutations de récepteurs membranaires à des facteurs de croissance (FLT3, KIT) sont rapportées dans certaines formes de LAM. Ces mutations entraînent une activité spontanée du récepteur concerné qui induit un signal permanent de prolifération et de résistance à l'apoptose.

✓ **Le syndrome hémorragique** peut être discret sous la forme d'un purpura cutanéomuqueux (non infiltré), d'ecchymoses spontanées. L'atteinte des muqueuses (épistaxis, gingivorragie, bulles hémorragiques buccales, rectorragies, ménométrorragies...) et la présence d'une hémorragie cérébroméningée sont des signes de gravité. Un fond d'œil peut évaluer ce risque hémorragique profond. Des ecchymoses diffuses, extensives et des hémorragies aux points de ponction veineuse font évoquer une coagulopathie de consommation (CIVD) et [ou] fibrinogénolyse primitive.

##### 2. Syndrome tumoral

Plus rarement que dans les LAL, la LAM peut se révéler par un syndrome tumoral, notamment dans les formes avec différenciation monocyttaire (M4 ou M5 de la classification FAB). À l'examen, on recherche une hépato-splénomégalie, une localisation cutanéomuqueuse blastique (hématodermie, hypertrophie gingivale

#### QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

**Les leucémies aiguës sont des pathologies rares dont le diagnostic fait appel à de nombreuses techniques qu'il semble illusoire de maîtriser au cours du 2<sup>e</sup> cycle des études de médecine. Par contre, une fois le diagnostic évoqué et, ce fréquemment dans l'urgence, il est important de savoir gérer le retentissement de la maladie en attendant la prise en charge spécialisée.**

Il semble par exemple important :

- de ne pas laisser un patient fébrile, même sans point d'appel infectieux, sans antibiotique à large spectre ;
- de prescrire une hyperhydratation et un traitement hypo-uricémiant chez un patient tumoral ou hyperleucocytaire ;

- de **ne pas transfuser** en culots globulaires un patient hyperleucocytaire ayant des signes de **leucostase** ;
- de savoir détecter et prendre en charge une CIVD...

Au-delà de la Q 162 du module 10, un dossier « transversal » de leucémie aiguë

- peut faire appel aux notions suivantes :
- l'annonce diagnostique (module 1, Q1), le secret médical (module 1, Q6) ;
  - la prise en charge d'une agranulocytose fébrile (module 10, Q143) ;
  - l'exploration de troubles de l'hémostase (module 11, Q339) ;
  - la décision thérapeutique et l'explication des effets secondaires du traitement par chimiothérapie (module 10, Q141) ;
  - la prescription et la surveillance de transfusions (module 11, Q178) ;
  - les soins palliatifs (module 6, Q69)...

(fig. 1), un envahissement neuro-méningé. Les adénopathies sont rares. Dans certains cas, on peut retrouver des localisations tissulaires de la maladie appelées sarcomes granulocytaires ou chloromes (intra-abdominal, pulmonaire, mammaire...).

### 3. Syndrome de leucostase

Un syndrome de leucostase doit être évoqué devant une dyspnée et des troubles neurologiques dans un contexte d'hyperleucocytose fréquemment supérieure à 100 G/L. L'insuffisance respiratoire aiguë est liée à un œdème pulmonaire lésionnel pouvant se compliquer d'hémorragie intra-alvéolaire. La radiographie de thorax retrouve volontiers un syndrome alvéolo-interstitiel diffus. L'atteinte neurologique peut initialement se présenter sous la forme de céphalées isolées, d'acouphènes, de troubles visuels. Des troubles de la vigilance et une confusion peuvent précéder un coma. Un fond d'œil peut visualiser une dilatation veineuse rétinienne avec un courant sanguin granuleux et des hémorragies. Cette urgence thérapeutique se rencontre principalement dans les LAM à différenciation monocyttaire (M4 ou M5).

### 4. Évaluation de l'état général

Il existe fréquemment une altération de l'état général qu'il faut évaluer, notamment chez le sujet âgé, afin de définir au mieux la prise en charge ultérieure. L'existence de facteurs de comorbidité peut influencer la décision thérapeutique comme, par exemple, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, une hépatopathie...

## Diagnostic positif biologique

Le diagnostic positif repose sur l'examen des frottis sanguin et médullaire ainsi que sur l'immunophénotypage des blastes.

### 1. Hémogramme, frottis sanguin et médullaire

✓ **L'hémogramme et le frottis sanguin** montrent typiquement une hyperleucocytose constituée d'un excès de blastes et, dans certains cas, d'une maturation granuleuse et (ou) monocyttaire résiduelle d'allure souvent anormale. Ils montrent également une anémie normo- ou macrocytaire arégénérative ainsi qu'une thrombopénie. Une leuconeutropénie avec de rares blastes peut évoquer le diagnostic. Parfois l'anémie et (ou) la thrombopénie ne sont pas présentes, notamment dans certaines leucémies d'évolution très rapide.

✓ **Le myélogramme** est indispensable pour affirmer le diagnostic (fig. 2). Il retrouve une moelle riche, infiltrée par plus de 20 % de blastes (critère OMS). Les 3 lignées normales sont souvent peu représentées, voire absentes. Les blastes sont souvent granuleux et présentent des granulations anormales comme les corps d'Auer (nombreux dans les M3, fréquents dans les M2, plus rares dans les M1, M4 ou M5 de la classification FAB). L'excès de blastes est responsable d'un « hiatus leucémique ». Il existe néanmoins des formes conservant une différenciation, une maturation anormale granuleuse et (ou) monocyttaire du clone leucémique.

## POINTS FORTS

### à retenir

- **Présentation clinique = insuffisance médullaire aiguë.**
- **Diagnostic = hémogramme + myélogramme.**
- **Rechercher une étiologie ++ (notamment chimiothérapie/radiothérapie).**
- **Trois cytogénétiques de bon pronostic = t(8;21), inv(16), t(15;17).**
- **Complications aiguës :**
  - neutropénie fébrile ;
  - syndrome de leucostase ;
  - coagulopathie ;
  - syndrome de lyse tumorale.
- **Pronostic = âge + leucocytose + caryotype + réponse au traitement.**

La biopsie ostéo-médullaire est rarement indiquée : moelles difficilement aspirables et (ou) pauvres au myélogramme. L'examen histologique met alors en évidence l'excès de blastes myéloïdes et fréquemment une fibrose plus ou moins intense qui explique les difficultés d'aspiration (fréquent dans les M7 de la classification FAB).

### 2. Cytochimie

L'examen cytochimique recherche l'activité de certaines enzymes intracellulaires sur des frottis médullaires. Une activité myéloperoxydase (MPO) présente dans les granulations des blastes affirme leur caractère myéloïde. La présence d'un composant monocyttaire (M4 ou M5 de la classification FAB) est recherchée par la présence d'une activité estérase inhibée par le fluorure de sodium.

### 3. Immunophénotypage des blastes

Cet examen peut se faire sur les blastes sanguins ou médullaires. L'intérêt de l'immunophénotypage dans les LAM est moindre que dans les LAL où il est primordial pour faire le diagnostic de lignée B/T. Dans les LAM, l'immunophénotypage a comme principal objectif :

- de différencier les LAM immatures (M0) des LAL en mettant en évidence des marqueurs de la lignée myéloïde (CD13, CD33, MPO) plutôt que des marqueurs lymphoïdes B ou T (CD19, CD22, CD3, CD5, CD7, TdT) ;
- d'affirmer le diagnostic de LAM difficilement classable comme les LAM M7 (CD41, CD42, CD61) ou les LAM M6 (CD36, glycophorine A).

À l'issue de ces examens, la LAM peut être classée dans l'une des 8 catégories du FAB (tableau 1). La catégorie M0 correspond aux LAM à différenciation myéloïde minimale uniquement détectable par immunophénotypage. Les catégories M1, M2 et M3 regroupent les LAM à différenciation myéloïde. Dans les catégories M4 et



## I-10-Q 162

## Leucémies aiguës myéloblastiques : diagnostic, évolution

M5, il existe une différenciation monocytaire associée à une différenciation granuleuse (M4) ou isolée (M5). Les LAM à différenciation érythroïde et mégacaryocytaire sont classées M6 et M7.

## 4. Caryotype

Le caryotype est un élément pronostique majeur des LAM. Le caryotype est anormal chez environ deux tiers des patients.

✓ **Les anomalies de bon pronostic** sont :

- la translocation t(15;17) retrouvée dans les LAM M3 ou LA promyélocytaire ;
- la translocation t(8;21) associée à 25 % des LAM M2 ;
- l'inversion du chromosome 16 ou inv(16) caractéristique des LAM M4 avec éosinophiles anormaux.

✓ **Les caryotypes de mauvais pronostic** sont :

- les caryotypes dits « complexes » présentant plus de 5 anomalies ;
- les caryotypes avec perte soit complète des chromosomes 5 ou 7 (monosomie 5 ou 7), soit des bras longs de ces mêmes chromosomes (5q-, 7q-) ;
- les caryotypes avec anomalies du bras long du chromosome 11 (11q23) faisant suspecter une atteinte du gène MLL ;
- les caryotypes avec anomalies du bras long du chromosome 3 (3q26).

La présence d'une translocation t(9;22) fait évoquer une transformation aiguë myéloblastique de leucémie myéloïde chronique.

## 5. Biologie moléculaire

Les examens de biologie moléculaire tiennent une place importante, en complément de la cytogénétique conventionnelle, dans la définition du pronostic du patient. Son objectif est double :

- la recherche de transcrits de fusion permet de confirmer les données de cytogénétique conventionnelle et, parfois, de faire le diagnostic de translocation équilibrée en cas d'échec du caryotype. Cette recherche concerne essentiellement les transcrits CBF $\alpha$  (ou AML1)-ETO, CBF $\beta$ -MYH11 et PML-RARA ;



Figure 1 Hypertrophie gingivale dans un contexte de leucémie aiguë monoblastique (FAB M5).

- la recherche de mutations ponctuelles de gènes impliqués dans les mécanismes de leucémogénèse. Il s'agit principalement de mutation du gène FLT3 ou du facteur de transcription CEBP $\alpha$ .

## 6. Conclusion

À l'issue de cette évaluation, la maladie peut être classée selon la récente classification OMS (tableau 2) qui prend en compte :

- l'identification d'anomalies cytogénétiques récurrentes ;
- l'existence de signes de dysmyélopoïèse associés à la prolifération blastique ;
- les éventuelles expositions préalables à des agents alkylants, à des épipodophylotoxines (étoposide) ou à d'autres traitements leucémogènes ;
- la classification FAB dans le cas où aucun des précédents critères n'est vérifié.

Tableau 1 Classification French-American-British (FAB)

FAB	LAM	FRÉQUENCE	CYTOGÉNÉTIQUES FRÉQUENTES	ASSOCIATIONS CLINIQUES
M0	■ à différenciation minimale	3 %		
M1	■ sans maturation	15-20 %		
M2	■ avec maturation	25-30 %	t(8;21)	■ chloromes
M3	■ à promyélocytes	5-10 %	t(15;17)	■ CIVD
M4	■ myélomonocytaire	25-30 %	inv(16)/t(16;16)	■ hypertrophie gingivale ■ localisations méningées, localisations cutanées
M5	■ monocytaire	2-10 %	anomalies 11q23	■ leucostase ■ tubulopathie à la lysozyme
M6	■ érythroleucémie	3-5 %		
M7	■ mégacaryocytaire	3-12 %		■ fibrose médullaire

## Annnonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic de leucémie aiguë obéit aux règles devant être observées pour toute annonce de pathologie grave (v. item Q1 Partie I Module 1 « La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale »). Contrairement à d'autres maladies peu fréquentes, le terme de leucémie est souvent bien connu du patient et sonne comme une condamnation (leucémie « foudroyante »). Parmi les autres difficultés spécifiques rencontrées lors de cette annonce, on peut citer :

- l'absence parfois complète de signe annonciateur en dehors d'une asthénie souvent récente ;
- la difficulté d'appréhender une maladie apparentée au cancer mais qui atteint un organe mal connu (confusion moelle osseuse/épinière) et touche le sang (fort caractère symbolique) ;
- la prise en charge dans l'urgence (hospitalisation, pose d'un cathéter, CECOS, chimiothérapie, isolement) responsable d'une rupture brutale avec le quotidien ;
- les conséquences sur les relations familiales d'une recherche de donneur apparenté en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'annonce diagnostique s'accompagne d'une explication de la physiologie médullaire en évitant les écueils de la technicité. Au temps de l'annonce elle-même succède une mise en avant du projet thérapeutique qui ne doit pas nier la gravité de la pathologie. Les termes de « rémission » et de « guérison », généralement annoncée après 5 ans de rémission prolongée, doivent être utilisés à propos. Avec l'accord du patient, l'entourage est tenu au courant de la gravité de la maladie ainsi que de l'évolution parfois péjorative qui peut intervenir dans les premiers jours de la prise en charge.

L'équipe travaille en collaboration étroite avec un psychologue pour prévenir et prendre en charge les réactions d'anxiété ou de dépression réactionnelle, qui accompagnent le passage du statut de personne saine à celui de malade.

## BILAN DES COMPLICATIONS INITIALES ET PRÉTHÉRAPEUTIQUES

### Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale est secondaire à la lyse spontanée ou induite par la chimiothérapie des cellules tumorales. Le risque est d'autant plus important que la LAM est hyperleucocytaire et (ou) tumorale. La complication majeure du syndrome de lyse est l'insuffisance rénale aiguë secondaire à une hyperuricémie ou à une augmentation du produit phosphocalcique (néphropathies uratique et phosphocalcique). Une tubulopathie au lysosyme (enzyme des monocytes) peut aggraver ce risque d'insuffisance rénale dans les LAM M4/5.

✓ **Le diagnostic** du syndrome de lyse peut comporter une hyperuricémie, une augmentation des LDH, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie, une insuffisance rénale, une acidose métabolique.

Tableau 2 Classification OMS

<p><b>LAM avec translocations chromosomiques récurrentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ LAM avec t(8;21)(q22;q22), AML1(CBFB)-ETO</li> <li>■ LAM avec t(15;17)(q22;q11-12), PML/RARA et variantes</li> <li>■ LAM avec inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22), CBFB/MYH11</li> <li>■ LAM avec anomalies 11q23 (MLL)</li> </ul>
<p><b>LAM avec myélodysplasie « multilignée »</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Avec antécédent de syndrome myélodysplasique</li> <li>■ Sans antécédent de syndrome myélodysplasique</li> </ul>
<p><b>LAM et SMD « secondaires » à des thérapeutiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Après agent alkylant</li> <li>■ Après épipodophylotoxine</li> <li>■ « Secondaires » à d'autres traitements</li> </ul>
<p><b>LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ LAM avec différenciation minimale (M0)</li> <li>■ LAM sans maturation (M1)</li> <li>■ LAM avec maturation (M2)</li> <li>■ LAM « promyélocytaire » (M3)</li> <li>■ LAM avec différenciation myélomonocytaire (M4)</li> <li>■ LAM monocytaire (M5)</li> <li>■ LAM avec différenciation érythroblastique (M6)</li> <li>■ LAM avec différenciation mégacaryocytaire (M7)</li> <li>■ LAM avec différenciation basophile</li> <li>■ LAM avec myélofibrose</li> <li>■ LA biphénotypique</li> </ul>

✓ **La prévention et la prise en charge** du syndrome de lyse reposent sur :

- l'administration d'agents hypo-uricémiants : il peut s'agir d'uricoferinateur (allopurinol, Zyloric) en cas de faible risque de lyse ou d'uricolytique (rasburicase, Fasturtec) en cas de risque élevé ;
- une hyperhydratation importante du patient qui, en pratique, se réalise par voie parentérale. Cette hydratation est volontiers initialement alcaline pour permettre l'élimination de l'acide urique. Secondairement au contrôle de l'hyperuricémie par les hypo-uricémiants, l'alcalinisation est suspendue pour éviter de potentialiser la néphropathie phosphocalcique. La diurèse est entraînée au furosémide (Lasilix) pour éviter une surcharge ;
- l'administration fractionnée des premières doses de chimiothérapie afin d'éviter une lyse cellulaire massive dans les LAM à risque ;
- la surveillance des paramètres biologiques de lyse tumorale.

Q 162 ▲

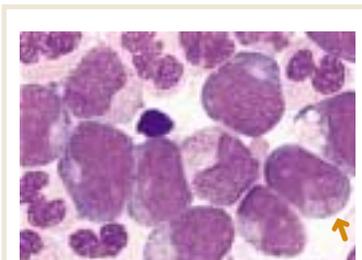
## I-10-Q 162

## Leucémies aiguës myéloblastiques : diagnostic, évolution

**Coagulopathie de consommation**

Il s'agit le plus souvent d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) plus ou moins compliquée de fibrinogénolyse primitive. Cette complication est très fréquente dans les leucémies aiguës promyélocyaires (M3). Le diagnostic est évoqué cliniquement devant la présence d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux majeur. L'évaluation du risque d'hémorragie profonde et notamment neuro-méningée repose sur la réalisation du fond d'œil qui recherche des hémorragies rétinienes.

✓ **Le diagnostic** est confirmé par le bilan de la coagulation : le temps de céphaline activé (TCA) est allongé, le taux de prothrombine (TP) est abaissé (< 70 %), le fibrinogène est abaissé (< 2 g/L), les produits de dégradation du fibrinogène (PDF) sont augmentés dans la CIVD et dans la fibrinogénolyse primitive. La présence de complexes solubles et de D-dimères permet de porter le diagnostic de CIVD. La thrombopénie est souvent majeure et secondaire à la CIVD plutôt qu'à la fibrinogénolyse primitive et à l'insuffisance médullaire.



**Figure 2A Myélogramme** (coloration May-Grünwald-Giemsa). **Blastes granuleux** dont certains à corps d'Auer (flèche) et différenciation granuleuse résiduelle [LAM FAB M2, t(8;21)].

✓ **La prise en charge** de la CIVD repose sur l'apport de plaquettes et de facteurs de coagulation sous la forme de plasma frais congelé (PFC). Une héparinothérapie est fréquemment administrée pour éviter le risque de thrombotique, mais elle n'a pas fait preuve de son utilité.

**Leucostase**

Le diagnostic de leucostase repose sur un faisceau d'arguments cliniques (détresse respiratoire, troubles neurologiques, fond d'œil), biologiques (type de leucémie aiguë myéloblastique, leucocytose) et radiologiques.

La prise en charge de cette complication repose sur l'oxygénothérapie nasale et la diminution en urgence de l'hyperleucocytose par la chimiothérapie.

Dans ce contexte, les transfusions de culots globulaires sont contre-indiquées, car elles aggravent la leucostase.

**Neutropénie fébrile**

Toute fièvre lors du diagnostic de leucémie aiguë doit être considérée comme une urgence thérapeutique. La présence de

**PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE****Traitement**

Chez les sujets en bon état général, l'objectif du traitement initial appelé induction est d'obtenir une rémission complète, c'est-à-dire un hémogramme et un myélogramme normaux. Cette chimiothérapie d'induction est suivie d'une phase d'aplasie médullaire d'environ un mois pendant lequel les patients sont particulièrement exposés aux infections bactériennes mais, de façon plus préoccupante, également fongique.

**Traitement spécifique**

L'induction des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) repose sur l'administration simultanée de deux ou de trois agents antimétaboliques.

En pratique, il s'agit fréquemment d'une anthracycline et de cytarabine (Aracytine). Le schéma classique associe trois jours d'anthracycline et sept jours de cytarabine réalisant ainsi un « 3 + 7 ». À distance de

la sortie d'aplasie, la normalisation de l'hémogramme et du myélogramme permet d'affirmer l'obtention de la rémission complète. Dans le cas contraire, un rattrapage peut être proposé. La prise en charge des leucémies promyélocyaires repose sur l'administration supplémentaire d'acide tout-transrétinoïque (Vesanoid). Ce dérivé de la vitamine A entraîne une différenciation et une apoptose des blastes leucémiques.

La consolidation permet, comme son nom l'indique, de renforcer l'action de l'induction en poursuivant la diminution de la masse tumorale résiduelle. Elle repose sur l'administration de une ou plusieurs cures de chimiothérapies dont le schéma s'inspire des cures d'induction.

L'entretien a une place encore discutée dans les LAM alors que son rôle est maintenant bien admis dans les LAL et dans le cas particulier des leucémies aiguës promyélocyaires. Il s'agit d'un traitement

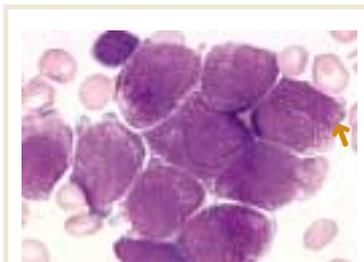
ambulatoire par antimétabolique (et ATRA dans les M3) qui dure en général 24 mois.

Une allogreffe de cellule souche hématopoïétique est discutée en fonction de l'âge du patient et des caractéristiques de sa maladie, principalement son caryotype. Les indications varient d'une équipe à l'autre. Actuellement, l'allogreffe n'est pas proposée en première intention aux cytogénétiques de bon pronostic. La recherche de donneurs non apparentés sur fichier est réservée aux sujets jeunes. Les greffes à conditionnement atténué (« minigreffe ») sont en cours d'évaluation chez le sujet plus âgé.

L'autogreffe de cellules souches a une place plus discutée dans la consolidation des LAM. Certaines équipes ne la réservent qu'au cas de l'obtention d'une seconde rémission après une rechute lorsqu'une greffe allogénique n'est pas possible (donneur âgé, absence de donneur familial ou sur fichier).

polynucléaires neutrophiles à la numération ne doit pas être considérée comme un élément rassurant. Les leucocytes anormaux issus de la différenciation leucémique peuvent en effet être non fonctionnels. Comme dans les agranulocytoses fébriles, les signes cliniques habituels d'infection sont parfois abâtardis par l'absence de cellules inflammatoires sur le site infectieux. Outre l'examen clinique, le bilan infectieux doit comprendre des hémocultures aérobie et anaérobies, un examen cyto bactériologique des urines, une radiographie de thorax et, en cas de point d'appel, un prélèvement de gorge et une coproculture.

Ce bilan ne doit pas retarder la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre par voie parentérale. Cette antibiothérapie doit principalement cibler les streptocoques (bouche) et les bacilles à Gram négatif (tube digestif). Elle associe généralement une bêtalactamine à large spectre et un aminoside. En cas de persistance de la fièvre au-delà de 48 heures, cette antibiothérapie est généralement élargie, notamment pour être active contre les staphylocoques.



**Figure 2B Myélogramme**  
(coloration May-Grünwald-Giemsa).  
**Blastes très granuleux** dont certains avec nombreux corps d'Auer en fagots, v. flèche (LAM FAB M3, t(15;17))  
D<sup>r</sup> Marie-Thérèse Daniel.

## Bilan préthérapeutique

Au bilan clinique évaluant l'état général du patient vient s'ajouter une série d'exams, qui sont nécessaires à la mise en place du traitement.

- ✓ **Le bilan du retentissement** comprend :
  - un bilan hépatique qui peut être perturbé par une infiltration spécifique ou un syndrome tumoral extrinsèque comprimant les voies biliaires ;
  - une ponction lombaire exploratrice, systématiquement réalisée en cas de LAM à composant monocyttaire (M4/M5), d'hyperleucocytose supérieure à 100 G/L ou de suspicion d'atteinte neuro-méningée.

Ce geste doit être réalisé après correction d'une thrombopénie et à distance d'un épisode initial de CIVD et s'accompagne en règle d'une injection intrathécale de chimiothérapie. Lorsque le patient est hyperleucocytaire, il existe un risque de conclure à tort à un envahissement méningé par contamination sanguine du liquide céphalo-rachidien. Le risque d'ensemencement du liquide céphalo-rachidien par des blastes est mal évalué.

### « Supportive care »

Le développement des soins de soutien ou « supportive care » a nettement amélioré le pronostic des patients principalement à la phase d'induction.

La prévention du risque infectieux repose tout d'abord sur l'isolement protecteur du patient qui, dans le cas le plus favorable, sera placé dans une chambre à flux laminaire. L'administration d'antibiotique à large spectre est systématique en cas de fièvre. Cette antibiothérapie sera adaptée en fonction des documentations éventuelles ainsi que des antibiogrammes, mais aussi de façon empirique en fonction de la clinique et de la durée de neutropénie. L'apparition récente de nouveaux agents antifongiques (amphotéricine B liposomale, Ambisome, Abelcet ; voriconazole, Vfend ; caspofungine, Cancidas) a transformé la prise en charge des infections fongiques comme la candidose systémique mais surtout l'aspergillose

pulmonaire. La sortie d'aplasie reste souvent le seul moyen de contrôler efficacement ce type d'infection.

L'anémie et la thrombopénie sont prises en charge par transfusions itératives de produits sanguins. Les produits transfusionnels sont systématiquement déleucocytés depuis 1998 et souvent irradiés. Les culots globulaires sont phénotypés pour éviter une allo-immunisation anti-érythrocytaire. Les seuils transfusionnels couramment admis sont de 8 g/dL d'hémoglobine et de 20 G/L de plaquettes.

### Évaluation de la réponse

À la phase initiale du traitement, l'évaluation de la réponse repose sur l'observation de la régression du syndrome tumoral et la décroissance de l'hyperleucocytose leucémique.

La persistance de blastes au myélogramme durant l'induction pourrait être un argument pour envisager un rattrapage

précoce. Ce type de mesure est en cours d'évaluation.

Un myélogramme est systématiquement réalisé en fin d'induction pour affirmer l'obtention de la rémission complète, puis en fin de consolidation pour vérifier sa persistance. La surveillance ultérieure de la LAM repose sur de simples hémogrammes.

De nouveaux outils de biologie moléculaire permettent d'affiner la surveillance des LAM avec transcript de fusion (CBF $\alpha$  [ou AML1]-ETO, CBF $\beta$ -MYH11 et PML-RARA). Ces réarrangements géniques étant spécifiques de la cellule leucémique, leur détection dans une moelle de rémission permet de quantifier précisément le taux de « maladie résiduelle » et d'évaluer la réponse au traitement ainsi que d'anticiper certaines rechutes. D'autres outils de mesure de la maladie résiduelle sont en cours d'évaluation comme l'immunophénotypage. ●

## I-10-Q 162

Leucémies aiguës myéloblastiques : diagnostic, évolution

## ✓ Le bilan préthérapeutique prévoit :

- une évaluation cardiaque par un ECG et une échographie cardiaque ou une scintigraphie myocardique qui évaluent la fraction d'éjection de ventricule gauche. Cet examen est essentiel avant l'administration des anthracyclines dont la cardiotoxicité est dose-cumulative ;
- un bilan prétransfusionnel ;
- une cryoconservation du sperme au CECOS chez l'homme jeune, et de plus en plus une conservation de tissu ovarien chez la femme jeune ;
- un typage HLA du patient, puis de sa fratrie en cas d'indication à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

## PRONOSTIC ET ÉVOLUTION

## Pronostic

Les facteurs pronostiques des LAM ont été largement étudiés par les différents groupes coopératifs impliqués dans le traitement de cette maladie. Les facteurs pronostiques suivants peuvent moduler le traitement dont les grandes lignes sont évoquées dans l'encadré 2 : l'âge ; l'hyperleucocytose ; la cytogénétique (v. ci-dessus), la réponse au traitement et notamment l'obtention de la rémission complète.

D'autres facteurs pronostiques sont importants comme le caractère secondaire de la LAM, la classification FAB (M0, M6 et M7 défavorables), l'existence d'une localisation neuroméningée...

Moins bien évalués sont les facteurs pronostiques mettant en jeu de façon immédiate le pronostic vital du patient qui, de ce fait, n'entre bien souvent dans aucun protocole en raison de sa gravité initiale ou de son évolution rapidement défavorable.

## Évolution

La rémission complète est obtenue chez environ 75 % des patients. Ce taux varie beaucoup en fonction de l'âge et du type de la leucémie. Un patient jeune ayant une LAM à caryotype de bon pronostic a plus de 95 % de chances d'obtenir une rémission complète. Au contraire, le taux de rémission espéré chez un sujet âgé avec un caryotype complexe est inférieur à 50 %.

Le taux de survie à 5 ans est globalement de 30 à 40 % mais supérieur à 50 % pour les LAM avec t(8;21) ou inv(16) et proche de 80 % pour les leucémies aiguës promyélocyaires.

## MINI TEST DE LECTURE

## A / VRAI ou FAUX ?

Une leucémie aiguë myéloblastique peut être secondaire à :

- 1 Une leucémie myéloïde chronique.
- 2 Une anémie réfractaire.
- 3 Une leucémie lymphoïde chronique.
- 4 Un cancer du sein traité par chirurgie et radiothérapie.
- 5 Une trisomie 21.

## B / VRAI ou FAUX ?

Concernant le syndrome de lyse tumorale :

- 1 Il se complique d'insuffisance rénale aiguë.
- 2 Il est suspecté devant l'association de troubles neurologiques et d'insuffisance rénale.
- 3 Il est responsable d'acidose respiratoire.
- 4 Il est jugulé dès que la chimiothérapie est débutée.
- 5 Il peut être responsable d'hypocalcémie.

## C / QCM

À propos des examens de cytogénétiques dans la leucémie aiguë myéloblastique :

- 1 Les anomalies cytogénétiques peuvent être associées à des formes cytologiques (FAB).
- 2 Ces examens cytogénétiques n'ont qu'un intérêt nosologique et n'influencent pas la prise en charge du patient.
- 3 La translocation t(8;21) est de bon pronostic.
- 4 Les caryotypes complexes sont de mauvais pronostic.
- 5 La biologie moléculaire peut détecter une inv(16) si le caryotype est un échec.

Réponses : A : V, V, F, F, V, V / B : V, F, F, F, F, V / C : 1, 3, 4, 5.

À PARAÎTRE : • 2<sup>e</sup> partie : « Leucémies lymphoblastiques aiguës (adulte et enfant) : diagnostic et évolution »

Des complications à long terme du traitement peuvent survenir : une toxicité cardiaque des anthracyclines, une ménopause précoce, un cancer ou une leucémie secondaire, des complications spécifiques de l'allogreffe de moelle (maladie du greffon contre l'hôte, GVH).

**Abonnez-vous ou réabonnez-vous  
en ligne\* à La Revue du Praticien**

**sur son site Internet [www.33docpro.com](http://www.33docpro.com)**

\* Paiement par carte bancaire « secteur bancaire sécurisé »