

## INFORMATIONS AUX PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

Dans certains cas les symptômes et le traitement peuvent différer de ce que y est présenté dans ce livret. A tout moment les explications de votre médecin référent et des spécialistes qui vous ont pris en charge dans le service sont à votre disposition pour des explications personnalisées concernant votre diagnostic et votre prise en charge thérapeutique.

- **Qu'est-ce qu'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ?**

La LAM est une forme de cancer qui touche les cellules de la moelle osseuse, qui produisent normalement les globules rouges, les plaquettes, les polynucléaires. Dans la LAM, les précurseurs des polynucléaires ou des monocytes prolifèrent de façon anarchique, sans "mûrir" (sans se différencier). L'accumulation de ces cellules "immatures" (cellules leucémiques ou blastiques) empêche la production des autres types cellulaires, ce qui conduit à une anémie (manque de globules rouges et baisse de l'hémoglobine), une neutropénie (manque de polynucléaires) et une thrombocytopénie (baisse des plaquettes). Les cellules leucémiques présentes dans la moelle osseuse ont tendance à passer dans le sang, ce qui permet un diagnostic facile par une numération formule sanguine.

- **Qui peut souffrir de Leucémie Aiguë Myéloblastique ?**

La LAM peut être détectée à tout âge, mais seulement 25% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 25 ans. Il y a une augmentation importante de la fréquence de ce type de leucémie après l'âge de 40 ans, l'âge moyen étant de 65 ans.

- **Quels sont les types de Leucémies Aiguës Myéloblastiques ?**

La classification des LAM est basée sur l'aspect des cellules leucémiques observées au microscope (cytologie) et sur l'analyse des chromosomes des cellules leucémiques. La classification internationale FAB (Franco-Américano-Britannique) est le plus souvent utilisée. Le tableau suivant présente la fréquence et les aspects particuliers de chacune.

- LAM0-M2:myéloïde, de très peu différenciée à différenciée (50%)
- LAM3:promyélocytaire (fagots de Corps d'Auer), avec troubles de coagulation (10%)
- LAM4: myélo-monocytaire : monocytes dystrophiques dans le sang, myéloblastes médullaires (fréquence de l'atteinte cutanée et gingivale) (25%)
- LAM5A et B: monoblastes ± différenciées (fréquence de l'atteinte cutanée et gingivale) (10%)
- LAM6: érythroblastiques (4%)
- LAM7 : mégacaryocytaires (1%)

**Tableau de la classification FAB.**

Des tests spécialisés, à faire sur l'examen de moelle, sont nécessaires pour préciser le type de leucémie et donc le traitement qui en découlera : la détection des peroxydases, l'immunophénotype, le caryotype et la biologie moléculaire.

La classification de M0 à M7 ne reflète pas la sévérité de la maladie. Le traitement est essentiellement le même pour tous les sous-types de leucémie sauf pour la LAM3 qui bénéficie, en plus de la chimiothérapie, de l'ajout de l'acide transrétinoïque.

L'analyse des chromosomes et des gènes, modifiés au cours des leucémies aiguës myéloblastiques (caryotype et biologie moléculaire) prennent de plus en plus d'importance pour la classification et, peut-être demain, pour le traitement.

Lorsque la LAM survient dans un contexte d'anomalie déjà connu de la moelle, ou après avoir reçu des chimiothérapies et/ou de la radiothérapie, elle est dite "secondaire". Ces leucémies secondaires peuvent plus difficiles à traiter.

- **Quelles sont les causes des Leucémies Aiguës Myéloblastiques ?**

La cause des LAM est le plus souvent inconnue. Les radiations ionisantes et l'exposition au benzène sont reconnues en France comme des causes professionnelles pouvant être responsables de leucémie aiguë. Les chimiothérapies données pour d'autres cancers ont également pu être rendues responsables de LAM.

L'existence préalable d'une myélodysplasie (anémie réfractaire), d'une Leucémie Myéloïde Chronique, d'une polyglobulie, d'une splénomégalie myéloïde prédisposent également à la survenue d'une LAM.

- **Quels sont les signes et symptômes de la Leucémie Aiguë Myéloblastique ?**

Le plus souvent les personnes atteintes d'une LAM souffrent :

- d'anémie (manque d'hémoglobine), responsable
- de fatigue, essoufflement et malaise
- de thrombocytopenie (baisse des plaquettes), responsable de survenue d'hématomes ("bleus") sans traumatismes ou exagérés au moindre traumatisme, de saignements des gencives, du nez, voire d'hémorragies digestives ou cérébrales,
- de neutropénie (baisse des polynucléaires), prédisposant aux infections rapides, graves et récidivantes à type de septicémie, pneumonie, infection cutanée...

L'ensemble de ces manifestations est la conséquence d'un arrêt de fonctionnement de la moelle osseuse, qui se voit dans d'autres maladies de la moelle osseuse (aplasie médullaire, myélodysplasie). L'atteinte de la production de la moelle osseuse peut prédominer sur une des lignées. Le diagnostic peut être fait sur une numération formule sanguine faite de façon systématique sans qu'aucun de ces signes ne soient présents.

Moins fréquemment, d'autres symptômes dus à la leucémie peuvent être présents : douleurs osseuses, augmentation de la taille des ganglions, de la rate, du foie, des gencives, tuméfactions sous-cutanées, atteinte des méninges...

- **Comment la Leucémie Aiguë Myéloblastique est-elle diagnostiquée ?**

L'examen clinique n'a rien de spécial. Seul l'examen du sang et de la moelle osseuse permet de porter le diagnostic.

La NFS n'est jamais normale : elle montre le plus souvent une baisse de l'hémoglobine, des plaquettes et des polynucléaires. Toutefois les globules blancs (leucocytes) peuvent être augmentés, voire très augmentés, en raison de la présence de cellules leucémiques dans le sang. L'examen de la moelle osseuse se fait à partir d'un frottis d'un prélèvement de moelle du sternum ou du bassin, effectué sous anesthésie locale. Cet examen, essentiel pour le diagnostic, montre une moelle très riche en cellules, mais qui est anormale par la présence d'au moins 20% (normalement moins de 5%) de cellules immatures (myéloblastes et/ou monoblastes). C'est l'examen approfondi de ces cellules anormales qui va permettre un diagnostic précis du type de leucémie. Une ponction lombaire peut être nécessaire pour l'examen du liquide céphalo-rachidien. En effet, dans certains cas, des cellules leucémiques peuvent également être détectées dans ce liquide. Ceci impliquera un traitement supplémentaire par ponction lombaire.

### **Comment la Leucémie Aiguë Myéloblastique est-elle traitée ?**

Sans traitement, la LAM cause rapidement la mort par infection, hémorragie ou troubles respiratoire et cérébraux par augmentation importante des globules blancs.

Le but du traitement est d'obtenir la disparition des blastes anormaux de la moelle osseuse et une remontée des polynucléaires, des plaquettes et de l'hémoglobine dans le sang. Cet état est appelé "rémission complète". Sans traitement complémentaire, la rechute (réapparition des blastes dans la moelle osseuse) est le plus souvent observée. C'est pour cette raison, qu'après le premier traitement (dit "traitement d'induction"), les médecins proposent le plus souvent un traitement de "consolidation", et enfin un traitement d' "intensification" comportant soit une allogreffe de moelle, soit une autogreffe, soit d'autres cures de chimiothérapie.

Chez les patients au-dessus de 60ans, des traitements de chimiothérapie intensifs sont plus mal tolérés et les allogreffes de moelle conventionnelle ne sont pas possibles.

Le traitement doit être débuté rapidement après le diagnostic, dans un service d'hématologie spécialisée. En raison de la toxicité des traitements, un examen cardiaque et la pose d'un cathéter central (sauf en cas de troubles graves de la coagulation) sont programmés avant le début de la chimiothérapie. Dans la grande majorité des cas, les chimiothérapies proposées entrent dans le cadre de protocoles de recherche clinique, nécessitant une information complète et l'accord écrit du patient. Seul ces types de protocoles cliniques permettent de progresser dans le traitement de cette maladie.

### **Traitement d'induction.**

Ce traitement comporte l'utilisation de plusieurs chimiothérapie ou agents anti-cancéreux, dont certains sont plus spécifiquement utilisés dans le LAM, comme l'Aracytine. La durée du traitement par voie intraveineuse est de 7 à 10 jours, et la conséquence majeure de cette chimiothérapie est la baisse rapide des globules blancs, des plaquettes et des globules rouges, conséquences de la toxicité des chimiothérapies sur la moelle osseuse. A la fin du traitement, cette moelle doit être "désertique" (= aplasie médullaire), ce qui expose le patient à des risques infectieux et hémorragiques majeurs. Cette aplasie nécessite une surveillance de tous les instants en milieu spécialisé et protégé. Le risque d'infection grave (septicémie, pneumonie) fait pratiquer, en cas de fièvre, des recherches de microbes (hémocultures, examens d'urine, examens de selles...) et oblige à entreprendre très rapidement un traitement antibiotique large par voie intraveineuse. La baisse prolongée des polynucléaires expose aussi à un risque de contamination par des champignons (*Candida*, *aspergillose*), qui oblige à répéter les examens pulmonaires (radio, scanner), et à commencer souvent un traitement sans preuve de l'infection.

La chimiothérapie a également une toxicité digestive, entraînant souvent nausée, diarrhée et inflammation des muqueuses (mucite), cette dernière pouvant nécessiter l'administration d'antalgiques forts. L'Aracytine peut également traîner des réactions allergiques, avec rougeur, boutons et fièvre.

Au début du traitement, la destruction rapide des globules blancs peut entraîner des troubles de coagulation ainsi que des désordres métaboliques : augmentation de potassium, de phosphore...pour cette raison, les perfusions intraveineuses importantes sont programmées, avec un suivi attentif de la quantité d'urine et de la fonction du rein. La surveillance attentive de la NFS permet de prévoir des transfusions en globule rouge (en cas d'anémie inférieure à 8 g/dl) et en plaquette (en cas de plaquette inférieure à  $10 \times 10^9/l$ ) prophylactique. En cas de non remontée des plaquettes après transfusion, la présence d'anticorps anti-plaquettes peut être détectée, ce qui amènera les médecins à proposer des transfusions curatives en cas de saignements.

L'aplasie dure environ trois semaines suivant la chimiothérapie, la remontée des polynucléaires au-dessus de  $0,5 \times 10^9/l$  marquant la fin des risques infectieux majeurs, et la remontée des plaquettes au-dessus de  $20 \times 10^9/l$  la fin des risques hémorragiques. L'anémie est beaucoup plus longue à se corriger.

L'examen d'une nouvelle ponction médullaire et su sang va permettre de juger de l'efficacité de ce premier traitement d'induction. Une "rémission complète" est définie par une moelle riche sans excès de "blastés" (moins de 5 %), associé à un taux de polynucléaires et de plaquettes normales.

C'est le résultat obtenu dans environ 75 % des leucémies aiguës myéloïdes chez le sujet jeune, et dans environ 50 % des cas chez le sujet âgé.

#### ● **Consolidation/Intensification.**

La disparition des cellules leucémiques du sang et de la moelle osseuse ne signifie pas que toutes les cellules tumorales ont été tuées. Bien que très sensible à la chimiothérapie (dans la majorité des cas, plus de 90 % des cellules le sont), les quelques cellules leucémiques survivantes ne peuvent pas être détectées dans la moelle osseuse par les moyens habituels des laboratoires. Pour cette raison les protocoles de chimiothérapie proposent des traitements de "consolidation" de cette rémission. Ils consistent en des fortes doses de chimiothérapie, basés toujours sur l'Aracytine et une antracycline. Les effets secondaires de cette cure de consolidation sont identiques à celle du premier traitement : aplasie prolongée, avec ses risques infectieux hémorragiques.

Après ce traitement de consolidation, une "intensification" est proposée chez le sujet jeune : il n'y a actuellement pas de consensus sur le meilleur traitement permettant d'éviter des rechutes :

- allogreffe, avec un conditionnement standard ou atténué,
- autogreffe (dans ce cas, les cellules souches qui seront réinjectées sont prélevées à la fin de l'aplasie du traitement de consolidation)
- ou plusieurs cures de chimiothérapie proche ou identique à la consolidation.

Tous ces traitements intensifs entraînent une perte transitoire mais totale des cheveux, et affectent sévèrement la fertilité. Celle-ci peut récupérer plusieurs semaines voire plusieurs mois après la dernière cure de chimiothérapie, mais dans certains cas (conditionnement de greffe non-atténuée) peut être définitive.

#### ● **Cas particuliers : la leucémie aiguë promyélocytaire,**

Rare, (moins de 10 % des LAM) elle se caractérise par des hémorragies diffuses dues à des troubles de coagulation. D'une morphologie particulière (promyélocytes avec "corps d'Auer), elle est due à une anomalie chromosomique acquise (translocation entre le chromosome 15 et le chromosome 17), qui implique le récepteur de la vitamine A (acide rétinoïque). L'adjonction de fortes doses d'acide tout-transrétinoïque (ATRA) à la chimiothérapie permet de contrôler très vite les troubles de la coagulation et d'obtenir une rémission complète dans plus de 95 % des cas.

#### ● **Traitement des rechutes :**

Malgré les traitements de consolidation et d'intensification, le risque de rechute reste élevé (30-80 %) chez les patients qui ne reçoivent pas d'allogreffe. Ces rechutes surviennent généralement dans les deux premières années qui suivent la mise en rémission. Elles sont plus souvent réfractaires au traitement, et le sont d'autant plus qu'elles surviennent précocement. Il n'y a pas de traitement "standard" de ces rechutes. Si elles surviennent tardivement, un traitement analogue à celui donné lors de l'induction peut être proposé. Des traitements comportant de nouveaux médicaments (phase 1, phase 2) peuvent être proposés dans le cadre d'essai thérapeutique.

#### **Surveillance ultérieure :**

Une fois les traitements d'induction, de consolidation et d'intensification effectués, une surveillance en consultation est nécessaire pour détecter les rechutes et les éventuelles complications tardives du traitement. Les NFS sont faites sur une base mensuelle au début, puis de façon plus espacée.

#### **Pronostic.**

Quelque soit le traitement intensif donné, les mêmes paramètres pronostiques reviennent dans toutes les grandes études :

- **l'âge** : le risque de résistance, de décès durant l'aplasie et de rechute augmente au-delà de 60 ans
- certaines **anomalies caryotypiques** des cellules leucémiques sont de bons pronostics : translocation (15 ; 17), translocation (8 ; 21), inversion du chromosome 16 ; d'autres sont au contraire de mauvais pronostic : des pertes des chromosomes 5, 7, les anomalies acquises du chromosome 11, la présence de plus de trois anomalies dans le caryotype.
- les leucémies survenant après une myélodysplasie ou un syndrome myéloprolifératif
- la présence sur les blastes d'une protéine capable de chasser la chimiothérapie hors des cellules tumorales (P-gp).

Pour progresser dans le traitement de ces différentes catégories de leucémies, des protocoles de recherche clinique avec tirage au sort informatisé entre les traitements, dans le cadre de la loi de protection des personnes se prêtant aux essais thérapeutiques (loi Huriet) sont proposés aux patients. C'est actuellement la seule méthode de jugement objectif de résultat des traitements, permettant une avancée thérapeutique pas à pas.

#### **Résumé :**

La Leucémie Aiguë Myéloblastique est une forme de cancer qui atteint les cellules de la moelle osseuse produisant les éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Sans traitement, elle est rapidement fatale, en raison des risques infectieux et hémorragiques. Elle est potentiellement curable par des cures de chimiothérapie intensive, et les risques de rechute sont moindres si une allogreffe de moelle peut être effectuée, mais au prix d'une mortalité liée à la greffe qui augmente avec l'âge. Les chances de rémission et les risques de rechute varient en fonction de l'âge et des anomalies du caryotype des cellules leucémiques. Les chimiothérapies intensives doivent être effectuées dans des centres spécialisés d'Hématologie, où toutes les précautions entourant le patient d'aplasie profonde peuvent être prises.